HAL
open science

Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale dans le trouble développemental de la coordination : études comportementales, en électroencéphalographie et en imagerie par résonance magnétique

Mélody Blais

To cite this version:

Mélody Blais. Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale dans le trouble développemental de la coordination : études comportementales, en électroencéphalographie et en imagerie par résonance magnétique. Biologie du développement. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2018. Français. NNT : 2018TOU30061 . tel-02137787

HAL Id: tel-02137787

https://theses.hal.science/tel-02137787v1

Submitted on 23 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Fédérale
Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :
Mélody BLAIS

le mercredi 11 avril 2018

Titre :

Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale dans le Trouble Développemental de la Coordination : études comportementales, en ElectroEncéphaloGraphie et en Imagerie par Résonance Magnétique

---

École doctorale et discipline ou spécialité :
ED CLESCO : Performance motrice, adaptation et sports

Unité de recherche :
TOulouse NeuroImaging Center UMR1214 - Inserm/UPS

Directeur/trice(s) de Thèse :

Jessica TALLET, MCU
Yves CHAIX, PU-PH

Jury :

Christine ASSAIANTE, DR CNRS, Université Aix-Marseille, FRANCE	Rapporteure
Simone DALLA BELLA, PR, Université de Montréal, CANADA	Rapporteur
Reint GEUZE, PR, Université de Groningen, PAYS-BAS	Examinateur
Claire MAYOR DUBOIS, PhD, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, SUISSE	Examinatrice

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier mes rapporteurs, Christine Assaiante et Simone Dalla Bella qui m'ont fait l'honneur d'expertiser ce travail, et mes examinateurs, Claire Mayor Dubois et Reint Geuze, qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vos remarques et votre intérêt pour ces travaux de recherche, au-delà de vos spécialités scientifiques, m'ont considérablement enrichie.

Je remercie chaleureusement mes deux directeurs de thèse Yves Chaix et Jessica Tallet. Yves, je te remercie pour toute la confiance que tu nous as accordée durant ces années de thèse. Jessica, ces quelques lignes de remerciements sont tellement insignifiantes à l'égard de tout ce que je te dois. Déjà 7 ans que l'aventure a commencé, en Master 1, année durant laquelle ces premières recherches à tes côtés ont été décisives pour mon avenir. Au delà de tes connaissances scientifiques, ton exigence, ton optimisme à toute épreuve, ta présence et ton écoute permanente je retiendrai ta passion que tu as pour la recherche et l'enseignement, qualité que je vais essayer de transmettre à mon tour. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir tant appris. J'espère avoir l'opportunité de continuer à m'enrichir à tes côtés.

Je remercie tous les enfants qui ont rendu cette recherche possible. Merci bien sûr à tous leurs parents pour leur disponibilité et leur accompagnement.

Je remercie David qui m'a été d'un énorme soutien, merci pour ces multiples pauses caf' qui m'ont permis de souffler et bien des fois de trouver des solutions. Merci pour le temps consacré à faire les jolies figures Matlab pour lesquelles je suis presque devenue aussi maniaque que toi !

Merci à la Gang'Ater, la fine équipe Lise et Camille, ma binôme de thèse. Ces partages de rires, de pleurs, de doutes, de twix (beaucoup !) dans ce bureau du pôle sport n'ont fait qu'enrichir notre complicité et la qualité du travail. Je peux dire, sans trop mentir, qu'avec vos encouragements, j'ai également terminé un marathon ! ;)

Evidement je remercie tous « les copains » de Baudot, et Simon dirait qu'il y en a beaucoup ! Merci à Nabila, Alice, Joseph, Samuel, Germain, Maxime, Yannick, Alexandre, Aurélie, Carole pour leur soutien. Merci à Steph, qui s'est démenée pour faire venir un maximum d'enfants dans l'étude, toujours avec rigueur et sympathie. Un incontournable merci à mon amie Laura, toujours présente ... sauf pour faire du sport ;)

Je voudrais également remercier Jean-Michel et toute l'équipe des psychomot', en particulier Jérôme et Elodie. Grâce à vous, je me suis sentie très vite intégrée dans votre petite bande. Merci pour votre bienveillance, et ce dès le début de mon parcours scientifique.

Merci à mes amis Marielle, Gaylord, Midou qui ont toujours été là, à ma famille de cœur Tonton et Tata, Ninie et Micha pour leur soutien et à Chantal et Michel pour leur compagnie.

Merci à Cyril qui m'a accompagné dans la dernière ligne droite avec patience et compréhension. Merci pour ta présence rassurante qui a bien souvent apaisé mes doutes.

Un merci infini à ma famille et plus particulièrement à mes parents, à Del et à Micka, qui m'ont instruit, m'ont appris à persévérer, m'ont toujours soutenue et auxquels je dédie ce travail.

Une pensée émue pour mes grands parents qui auraient certainement été très fiers de leur "P'tite Mélo" ainsi qu'à ma tante Rose, ma cousine Chrystèle et Michel.

Productions associées à ce travail

• **Articles**

- **Blais, M**., Amarantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y. & Tallet, J. (2017). Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination in Developmental Coordination Disorder. *Developmental Science*. http://dx.doi.org/10.1111/desc.12563.

- **Blais, M**., Baly, C., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet J. (2017). Lack of motor inhibition as a marker of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with Developmental Coordination Disorder. *Developmental Neuropsychology*. http://dx.doi.org/10.1080/87565641.2017.1306526

• **Communications orales**

- **Blais, M**., Amarantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y. & Tallet, J. (2017). Inter-hemispheric communication is altered during learning of a new bimanual coordination in teenagers with developmental coordination disorder. *12th International Conference on Children with DCD*, Perth, 5-8 juillet 2017.

- **Blais, M**. & Biotteau M. (2017). Rôle de la mémoire et de l'apprentissage procédural dans le TDC et la dyslexie. *5ème congrès de la Société Francophone des Troubles d'Apprentissage et du Langage*. Toulouse, 9-10 juin 2017.

- **Blais, M**., Amarantini D., Albaret J.-M., Chaix Y. & Tallet J. (2015). EEG-EEG coherence as a marker of motor learning in adults and teenagers with and without motor impairments, *16ème Congrès International de l'ACAPS*, Nantes, Octobre 2015.

- **Blais, M**., Chaix, Y., Baly, C., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Tallet J. (2015). Motor perseveration and variability as markers of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with Developmental Coordination Disorder, *11th International Conference on Children with DCD*, Toulouse, 2-4 juillet 2015.

Communications affichées

- **Blais, M**., Péran, P., Chauveau, N., Biotteau, M., Maziero, S., Jucla, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet, J. (2017). Cortical brain structure predicts memory of auditory *vs* visual rhythmic sequences in Children with and without Developmental Coordination Disorder (DCD). *17ème Congrès International de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives*, Dijon, France.

- **Blais, M**., Chaix, Y., Biotteau, M., Maziero, S., Jucla. M., Albaret, J.-M., Péran, P., Tallet J. (2017). Explicit motor learning of a synchronization task is improved by auditory (vs visual) stimulations in Children with Developmental Coordination Disorder. *12th International Conference on Children with DCD*, Perth, 5-8 juillet 2017.

- **Blais, M**., Jucla. M., Maziero, S., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet J. (2017). Combined visuo-spatial and verbal cues improve procedural learning and retention in Developmental Coordination Disorder. *12th International Conference on Children with DCD, Perth, 5-8 juillet 2017*.

- **Blais, M**., Amarantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y. & Tallet, J. (2016). Inter-hemispheric communication is altered during learning of a new bimanual coordination in teenagers with developmental coordination disorder. *Journée de l'école doctorale CLESCO,* Toulouse, Octobre 2016.

Table des matières

I. INTRODUCTION ..... p. 2

II. CADRE THEORIQUE ..... p. 5

II.1. Trouble Développemental de la Coordination ..... p. 5
II.1.1. Terminologie et définition ..... p. 5
II.1.2. Critères diagnostics du DSM-5 ..... p. 5
II.1.3. Etiologie ..... p. 8
II.1.4. Symptomatologie ..... p. 9
II.1.5. Contrôle moteur, corrélats cérébraux et TDC ..... p. 11

II.2. Apprentissage procédural et mémoire procédurale ..... p. 20
II.2.1. Plusieurs systèmes de mémoire ..... p. 20
II.2.2. Des systèmes de mémoire en interaction ..... p. 22
II.2.3. Les différents types d'apprentissages procéduraux ..... p. 24
II.2.4. Les différents stades d'apprentissage procédural ..... p. 26
II.2.5. Corrélats cérébraux de l'apprentissage procédural moteur ..... p. 28
II.2.6. Corrélats cérébraux de l'apprentissage de séquences motrices ..... p. 32

II.3. Apprentissage procédural chez l'enfant typique et présentant un TDC .. p. 36
II.3.1. Apprentissage procédural moteur chez l'enfant typique ..... p. 36
II.3.2. Apprentissage procédural moteur chez l'enfants présentant un TDC ..... p. 38
II.3.3. Adaptation motrice chez l'enfant présentant un TDC ..... p. 39
II.3.4. L'apprentissage de séquences motrices en question ..... p. 43
II.3.5. Hypothèses explicatives du déficit d'apprentissage dans le TDC..... p. 46

III. PROBLEMATIQUE ..... p. 53

IV. PARTIE EXPERIMENTALE ..... p. 57

IV.1. ETUDE 1 : Apprentissage d'une coordination bimanuelle dans le TDC .....p. 60

IV.2. ETUDE 2 : Corrélats cérébraux de l'apprentissage d'une coordination bimanuelle dans le TDC ..... p. 81

IV.3. ETUDE 3 : Apprentissage d'une séquence perceptivo-motrice dans le TDC ..... p. 104

IV.4. ETUDE 4 : Apprentissage d'une séquence rythmique dans le TDC ..... p. 134

V. DISCUSSION GENERALE ..... p. 178

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ..... p. 195

Introduction

I. INTRODUCTION

Le développement d'un enfant peut s'observer par sa remarquable faculté à apprendre de nouveaux comportements, c'est à dire à modifier son répertoire comportemental, ceci sans effort apparent. Les apprentissages moteurs, font référence à la capacité d'amélioration de la performance motrice, et semblent se faire de manière automatique, sans que l'enfant ait même la volonté d'apprendre. Ils ont pour point commun d'être acquis grâce à l'expérience, au sens de l'observation, aux capacités d'imagination des mouvements et à la pratique physique répétée, constituant un apprentissage de savoir-faire plutôt que de connaissances. Ces apprentissages moteurs sont appelés procéduraux et reposent ainsi sur un processus de mémoire procédurale précoce et robuste. Amorcé dès la vie intra-utérine, le répertoire des habiletés motrices[1] s'accroît rapidement durant l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte. Cependant, des enfants présentant un Trouble Développemental de la Coordination (TDC) présentent un retard dans l'acquisition de ces savoir-faire moteurs pouvant aller jusqu'à une incapacité à les réaliser. Cela amène à s'interroger sur les mécanismes d'apprentissage de ces enfants pour qui l'acquisition d'habiletés motrices telles que faire du vélo, utiliser une manette de jeu, jouer au tennis, est difficile voire impossible.

Le TDC est un trouble neurodéveloppemental qui se manifeste principalement par des retards plus ou moins importants dans les premières étapes du développement psychomoteur (s'asseoir, ramper, marcher), par une grande maladresse et une lenteur dans les actes moteurs. Ces enfants présentent de fait des difficultés importantes constantes et contraignantes dans la réalisation des activités de la vie quotidienne faisant intervenir une coordination motrice et ce en dépit de capacités intellectuelles dans la norme, de stimulations et d'occasions d'apprentissage adéquates, d'absence de déficit sensoriel ou d'affections neurologiques (infirmité motrice cérébrale, dystrophie musculaire, etc.). Le premier critère pour le diagnostic d'une personne présentant un TDC répertorié dans le Manuel Diagnostic et Statistique des

[1] L'habileté motrice est la capacité acquise par apprentissage d'atteindre des résultats fixés à l'avance avec un maximum de réussite et souvent un minimum de temps, d'energie ou des deux (Guthrie, 1952). La mise en place d'une habileté motrice peut être favorisée par une ou plusieurs aptitudes individuelles qui sont des caractéristiques stables et permanentes des pratiquants, donc peu modifiables par la pratique (Famose, 1984)

troubles mentaux (DSM-5, APA 2013) fait état de difficultés dans l'acquisition et l'exécution de mouvements coordonnés[2]. Cependant, contrairement au déficit *d'exécution* d'un mouvement coordonné qui a été très largement étudié chez les enfants présentant un TDC, le déficit *d'apprentissage* moteur chez ces enfants n'est pas aussi clair. Depuis une dizaine d'années, plusieurs études tendent à montrer un déficit d'apprentissage procédural moteur dans le TDC mais les résultats ne sont pas unanimes.

L'objectif général qui motive ce travail de thèse est donc de tenter de mieux comprendre le processus d'apprentissage procédural moteur et sa mémorisation chez des enfants présentant un TDC en mettant en relation l'apprentissage procédural et les corrélats cérébraux associés dans le TDC. Si l'on considère que les mécanismes d'apprentissage moteur et de mémorisation jouent un rôle essentiel pour le développement des habiletés motrices chez l'enfant, la mise en évidence d'un tel déficit est de première importance.

Pour cela, nous présenterons dans un premier temps les connaissances actuelles sur le TDC puis, dans un second temps, seront abordés l'apprentissage procédural et la mémoire procédurale de manière générale, pour finir sur l'apprentissage et la mémoire procédurale chez les enfants présentant un TDC. En suivant, la problématique de ce travail sera détaillée tant au niveau comportemental que cérébral et sera examinée lors de différentes tâches d'apprentissage motrices chez les enfants présentant un TDC. La partie expérimentale est composée de quatre études analysant les performances motrices lors de différentes tâches d'apprentissage, les activations corticales mesurées en électroencéphalographie ainsi que des mesures anatomiques évaluées à partir de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) tels que le volume de structures sous-corticales ou encore l'épaisseur de structures corticales chez des participants présentant un TDC comparativement à des participants contrôles seront évalués. Des analyses de corrélations entre les différentes mesures d'apprentissage au niveau comportemental et les données cérébrales seront réalisées afin d'examiner les possibles biomarqueurs pouvant être prédictifs de l'apprentissage procédural dans cette population d'enfants avec un TDC.

[2] "The acquisition and execution of coordinated motor skills is substantially below that expected given the individual's chronological age and opportunity for skill learning and use." (DSM-5, APA 2013)

Cadre Théorique

II. CADRE THEORIQUE

II.1. Trouble Développemental de la Coordination (TDC)

II.1.1. Terminologie et définition

Des difficultés motrices observées chez l'enfant ont donné lieu à de nombreux travaux depuis le début du 20ème siècle et différentes terminologies ont été utilisées pour caractériser ce trouble : "maladresse développementale" (Orton, 1937), "dyspraxie de développement" (Stambak *et al.,* 1964), "enfant maladroit" (Cratty, 1975, 1994), "dysfonctionnement perceptivo-moteur" (Laszlo, 1998) ou encore "trouble spécifique du développement moteur" (CIM-10, O.M.S. 1994). Cet aperçu non-exhaustif s'achève en 1994 au cours d'une conférence de consensus multidisciplinaire et internationale à Londres (Ontario) dans laquelle a été retenu le terme de *Developmental Coordination Disorder*, traduit en français par Trouble d'Acquisition de la Coordination, utilisé dans le DSM-III-R (APA, 1987) afin d'harmoniser les définitions, les pratiques et les travaux de recherche à ce sujet. Cette terminologie est reprise dans le DSM-5 (APA, 2013) et demeure la plus utilisée (Magalhães *et al.,* 2006). À la récente parution française du DSM-5 (APA, 2015), la terminologie *Trouble d'acquisition de la coordination* existant depuis le DSM-III R (APA, 1987) a été remplacée par *Trouble Développemental de la Coordination* (TDC). On notera que cette nouvelle traduction tend à rapprocher l'appellation française de l'anglais originel (Developmental Coordination Disorder).

II.1.2. Critères diagnostics du DSM-5

Le Trouble Développemental de la Coordination (TDC) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des difficultés importantes et persistantes dans les activités de la vie quotidienne du fait de déficits dans l'acquisition et l'exécution d'habiletés motrices coordonnées. Le TDC a alors été défini par 4 critères dans le Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux (DSM 5, APA, 2013) :

A - L'acquisition et l'exécution de bonnes compétences de coordination motrice sont nettement inférieures au niveau escompté pour l'âge chronologique du sujet compte tenu des opportunités d'apprendre et d'utiliser ces compétences. Les difficultés se traduisent par de la maladresse (par exemple : laisser échapper ou heurter des objets), ainsi que de la lenteur et de l'imprécision dans la réalisation des tâches motrices (par exemple : attraper un objet, utiliser des ciseaux ou des couverts, écrire à la main, faire du vélo ou participer à des sports).

B - Les déficiences des compétences motrices du critère A interfèrent de façon significative et persistante avec les activités de la vie quotidienne correspondant à l'âge chronologique (par exemple : soins et hygiène personnelle) et ont un impact sur les performances universitaires/scolaires, les activités préprofessionnelles et professionnelles, les loisirs et les jeux.

C - Le début des symptômes date de la période développementale précoce.

D - Les déficiences des compétences motrices ne sont pas mieux expliquées par un handicap intellectuel (un trouble du développement intellectuel) ou une déficience visuelle, et ne sont pas imputables à une affection neurologique motrice (par exemple : une infirmité motrice cérébrale, une dystrophie musculaire, une maladie dégénérative).

Le TDC touche 1,8 à 8% des enfants d'âge scolaire. Cette prévalence varie entre les études, 1,8% pour Lingam *et al*. (2009), 6% pour l'APA (2000), 4.9–8.6% pour Kadesjo & Gillberg (1999), 10% pour Henderson *et al,* (1992); 6.9% pour Asonitou *et al*. (2012) et il touche plus majoritairement les garçons que les filles. Le sex ratio varie selon les études de 2 garçons pour 1 fille (Lingam *et al*., 2009) jusqu'à 7 garçons pour une fille (Gubbay, 1978 ; Kadesjo & Gillberg, 1999). Bien que certaines études aient suggéré que les enfants présentant un TDC pouvaient compenser leurs difficultés, les études longitudinales montrent que le TDC persiste à l'adolescence et à l'âge adulte (Cousins & Smyth, 2003 ; Rasmussen & Gillberg, 2000 ; Kirby & Sugden, 2010) pour près de 50% des enfants présentant un TDC (Geuze, 2005). De part sa prévalence et les difficultés motrices rencontrées par les enfants, étudier le TDC est un enjeu considérable.

A la suite d'une revue de littérature sur 176 études publiés entre 2010 et 2014, Smits-Engelsman *et al*. (2015) recommandent que les chercheurs et cliniciens s'assurent pour identifier les enfants présentant un TDC : (1) de problèmes de coordination motrice interférant avec les activités de la vie quotidienne appuyés par la déclaration des parents et des enseignants, (2) de l'absence de troubles co-occurant, (3) de l'absence de déficit intellectuel avec un résultat supérieur à 69 à un test d'intelligence évaluant le quotient intellectuel, (4) d'une performance en-deçà du 15ème percentile dans un test standardisé qui évalue la motricité (Smits-Engelsman *et al*., 2015). Le *Movement-Assessment Battery for Children* (M-ABC) (Henderson & Sugden, 1992 ; Soppelsa & Albaret, 2004) se positionne comme l'outil le plus approprié pour évaluer les critères du TDC et le plus fréquemment utilisé (73% des études) (Geuze *et al*., 2001 ; Smits-Engelsman *et al*., 2015). La batterie M-ABC est destinée à des enfants âgés entre quatre et douze ans et est divisée en quatre tranches d'âge (4-6, 7-8, 9-10 et 11-12 ans) qui comprennent chacune huit items répartis en trois catégories : dextérité manuelle, maîtrise de balles et équilibre (statique et dynamique). Le développement perceptivo-moteur est un ensemble de phénomènes variables et évolutifs, surtout dans les premiers âges. De fait et avant l'âge de cinq ans, le développement d'un enfant est variable (Silva & Ross, 1980) et un diagnostic de TDC ne peut donc être envisagé qu'à partir de cet âge (les systèmes perceptivo-moteurs sont alors suffisamment développés), avec prudence cependant compte tenu de la variabilité des performances et en proposant donc des réévaluations régulières. Les scores des huit items sont additionnés afin d'avoir un score standard total. On utilise les normes selon l'âge de l'enfant afin de le classifier selon les percentiles[3].

Le dernier point de recommandation concernant l'identification des enfants présentant un TDC lors de performance en-deçà du 15ème percentile (Smits-Engelsman *et al*., 2015), est sujet à discussion et à déjà été abordé dans les recommandations de la même équipe en 2001 qui suggérait d'identifier les enfants présentant un TDC avec une performance en-deçà du 15ème percentile dans un test standardisé qui évalue la motricité pour la clinique, passant à un

[3] "Un percentile exprime le rang d'un score; il indique le pourcentage de sujets dans le groupe normatif qui présentent un score en deçà de ce rang" (Bernier & Pietrulewicz, p. 373). Par exemple un répondant qui obtient le percentile 5 signifie que 5% des individus dans le groupe normatif affichent un score plus faible que le sien.

seuil en-dessous du 5ème percentile dans la recherche (Geuze *et al*., 2001). Ce seuil est encore en débat et a donc été revu à la hausse lors de ces dernières recommandations sous réserve qu'il soit explicitement indiqué dans la description des participants. Smits-Engelsman *et al*. (2015) propose une terminologie différente en fonction du seuil d'inclusion des enfants présentant un TDC par les chercheurs. Le terme *moderate DCD* utilisé pour les enfants avec un score de performance motrice entre le 5ème et le 15ème percentile. Le terme *severe DCD* ou *DCD* utilisé pour les enfants avec un score de performance motrice en dessous du 5ème percentile. Le terme *probable DCD* utilisé lorsqu'un des critères du DSM-5 n'est pas évalué (lorsque par exemple il n'y a pas d'information disponible sur le critère C ou D) et que les enfants présentant un TDC ont un score de performance motrice en dessous du 15ème percentile. Le terme *at risk for DCD* utilisé pour les enfants de moins de 5 ans remplissant les critères du DSM-5. Si les difficultés au test moteur se confirment lors d'une réévaluation à distance, le diagnostic du TDC peut être donné.

Ce point était important à préciser car la variation du « cut-off » contribue probablement au caractère fortement hétérogène du TDC observé dans la littérature et peut notamment rendre compte de différence de résultats entre les études (Smits-Engelsman *et al*., 2015)

II.1.3. Etiologie

L'étiologie n'est pas connue à ce jour. Le TDC a fait l'objet de beaucoup moins d'études que d'autres troubles neurodéveloppementaux tels que le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) ou la dyslexie développementale par exemple. Dans une analyse du nombre de publications scientifiques concernant chaque trouble du neurodéveloppement, Bishop (2010) retrouvait 398 études en 25 ans pour le TDC alors que ce nombre était respectivement de 12631 et 3789 pour le TDA/H et la dyslexie développementale (Bishop, 2010). L'étiologie du TDC est considéré comme vraisemblablement complexe faisant intervenir des facteurs génétiques (Martin *et al*., 2006 ; Mosca *et al*., 2016) et des facteurs environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux, les facteurs périnataux sont souvent rapportés (petit poids de naissance, difficultés respiratoires, score d'Apgar médiocre) (Pearsall-Jones *et al*., 2009) mais ne permettent pas de déterminer d'éléments prédictifs du

TDC puisque de nombreux enfants présentant ces mêmes signes se développent normalement. Parmi les facteurs mentionnés généralement, on retrouve des facteurs héréditaires, une absence de stimulation, une limitation des occasions d'apprentissage, un manque de motivation de l'enfant (Batey *et al.,* 2004) ainsi qu'un trouble du développement cérébral (Kaplan *et al.,* 1998). Concernant ce dernier point, contrairement à l'apraxie qui est une pathologie acquise et qui implique des lésions cérébrales, le TDC est un trouble développemental sans soubassement lésionnel. Toutefois, de nombreuses évidences suggèrent que les difficultés motrices de l'enfant TDC sont sous-tendues par un fonctionnement cérébral atypique (Kaplan *et al.,* 1998) : les manifestations liées à ces troubles (incoordination, légère dysmétrie ...) sont alors considérées comme des signes doux évoquant la présence d'un dysfonctionnement neurologique mineur. Par exemple, certains enfants présentant un TDC montrent une activité motrice supplémentaire (habituellement réprimée), tels que des mouvements miroirs aussi appelés syncinésies (Licari *et al.,* 2006, Licari & Larkin, 2008). Dans la littérature actuelle, comme dans la pratique clinique, leurs rôles dans le diagnostic restent encore peu clair, nécessitant davantage d'évaluations.

En définitive l'étiologie du TDC n'est pas connue à ce jour et le caractère hétérogène des facteurs explicatifs à ce trouble ainsi que l'hétérogénéité inter-individuelle des personnes présentant un TDC rend son étude difficile.

II.1.4. Symptomatologie

Dans une revue regroupant 41 études, Geuze (2005) liste les limitations et difficultés à la fois quotidiennes et scolaires des enfants présentant un TDC de 4 à 16 ans. Parmi les principales caractéristiques des activités de la vie quotidienne affectées, on y trouve: l'habillage, la locomotion, le maniement des couverts et des ciseaux, les jeux de ballon, de plein air et de construction, la parole, l'écriture et le dessin. Geuze (2005) montre également que ces enfants présentent diversement quel que soit l'âge (1) au niveau du contrôle postural, une hypotonie ou une hypertonie (raideur, posture avachie), une immaturité du contrôle distal, des difficultés de l'équilibre, des troubles de l'équilibre statique, dynamique et unipodal, une crispation des doigts et une immaturité (notamment à l'écriture), (2) au niveau de la coordination sensori-

motrice, une grande lenteur, un manque de fluidité, une imprécision et une variabilité dans différentes tâches (locomotion, danse, écriture, laçage de chaussures, coordinations, séquençage médiocre, ajustement temporel, planification stratégique, pointage), (3) au niveau des apprentissages moteurs, des difficultés lorsqu'ils doivent anticiper, planifier et automatiser l'apprentissage du mouvement, lorsqu'ils doivent s'adapter aux changements.

Bien qu'un déficit d'apprentissage moteur dans le TDC soit communément admis, sa mise en évidence n'a suscité que peu d'études expérimentales qui conduisent à des résultats divergents. Pourtant, un déficit d'apprentissage moteur chez les enfants présentant un TDC pourrait avoir non seulement un impact sur les difficultés motrices rencontrées mais également sur de multiples conséquences qui peuvent s'avérer graves et durables, en particulier sans prise en charge spécifique (Cairney *et al*., 2015). Parmi ces conséquences possibles, on trouve une atteinte de l'estime de soi (Dewey *et al*., 2002 ; Missiuna *et al*., 2006 ; Piek *et al*., 2006), un refus scolaire ou un évitement de certaines activités. Une perte de motivation pourra être consécutive aux difficultés motrices rencontrées et aux échecs répétés (Chen & Cohn, 2003 ; Smyth & Anderson, 2000) avec à plus long terme des difficultés d'orientation scolaire ou professionnelle. Peuvent aussi apparaître des troubles dépressifs et des troubles anxieux (Missiuna *et al*., 2006 ; Piek *et al*., 2006) ou des difficultés de santé telles que l'obésité (Cairney *et al*., 2005) ou des risques cardio-vasculaires (Faught *et al*., 2005). Ces constations sont confirmées par la récente étude de Farmer *et al*. (2016) qui ont évalué 33 des caractéristiques les plus typiques des personnes présentant un TDC chez 129 sujets (de 4 à 18 ans). Ils ont trouvé des enfants anxieux, qui anticipent leur échec aux tâches demandées: devant l'échec, 83 % des enfants manifestent de l'anxiété et 77 % ont des réactions de colère ou de tristesse. 47 % d'entre eux témoignent de difficultés d'interactions avec leurs pairs. Les jeunes présentant un TDC se sentent différents et 64 % ont une mauvaise estime d'eux-mêmes (Farmer *et al*., 2016).

De multiples études ont investigué la question du déficit du contrôle moteur dans le TDC afin de mieux comprendre les difficultés motrices principales rencontrées et éviter toutes les manifestations secondaires au TDC en proposant des prises en charge adaptées. De manière

générale les enfants avec un TDC sont plus lents et moins précis dans les activités motrices que les enfants ayant un développement typique (Raynor, 1998 ; Ameratunga *et al*., 2004 ; De Castelnau *et al*., 2008 ; O'Brien *et al*., 2008 ; Bo *et al*., 2008). Plutôt que d'étudier directement le contrôle moteur comme porte d'entrée aux déficits rencontrés par les enfants présentant un TDC, il semblerait intéressant d'étudier l'apprentissage moteur qui n'a suscité que peu d'études expérimentales et qui pourrait expliquer le déficit du contrôle moteur en cas de déficit d'apprentissage moteur ou de la mémoire motrice. Les théories du contrôle moteur tentent de rendre compte de la manière dont les sujets produisent des comportements moteurs adaptés aux contraintes de tâches spécifiées. On se situe ici dans une problématique de production. Les théories de l'apprentissage visent à comprendre comment un sujet acquiert un comportement nouveau afin de répondre à une tâche inédite. On se situe alors dans une problématique d'acquisition (Delignières & Garsault, 2004).

II.1.5. Contrôle moteur et corrélats cérébraux et TDC

II.1.5.1. Contrôle moteur

Le contrôle moteur fait référence aux processus responsables de la préparation, de l'organisation et de l'exécution d'un mouvement et renvoie à l'organisation coordonnée des fonctions sensori-motrices de l'individu (Sanders, 1980 ; Stelmach, 1982).

Les théories du contrôle moteur reposent sur une notion clef, le « programme moteur» (PM) qui a été initialement introduit par Keele (1968, page 387) comme « un groupe de commandes musculaires qui sont structurées avant que le mouvement commence et qui autorise le déroulement du geste sans aucune influence des retours sensoriels », et permet de fournir une explication à la capacité d'un individu à planifier des mouvements avant même leurs initiations. Autrement dit, le programme moteur permettrait à l'apprenant de planifier son mouvement à l'avance pour ensuite l'exécuter sans interruption, sans retour d'informations.

Cette idée a été réfutée par Adams (1971) qui postule que les mouvements sont corrigés en temps réel grâce à un mécanisme de régulation ajustant le PM au cours du temps. Classiquement, pour réaliser une action, le système nerveux central génère une commande motrice à partir de ses intentions et des informations dont il dispose a priori sur les conditions

initiales du système et de son environnement. Lors de l'envoi de cette commande motrice aux effecteurs (c'est-à-dire les muscles), une copie interne de celle-ci (copie d'efférence) contenant les prédictions des conséquences sensorielles du mouvement programmé est également établie. Cette prévision des conséquences sensorielles du mouvement à venir peut alors être comparée aux retours sensoriels réels de l'action produite (connaissance du résultat). Selon Adams (1971), le PM s'améliore grâce à la prise en compte de cette connaissance du résultat, également appelé feedback, fourni pendant la pratique. La différence entre les prédictions sensori-motrices et les feedbacks est appelée l'erreur sensori-motrice (Desmurget & Grafton, 2000). Cette erreur offre deux arrangements majeurs au cerveau dans le contrôle moteur : elle va permettre d'une part de générer des corrections motrices du mouvement en ligne lorsqu'un élément perturbateur imprévu intervient pendant l'action et rend le plan moteur initial inadéquat. D'autre part elle va permettre au système nerveux central de réajuster la commande motrice à venir sur la base des erreurs de la commande motrice précédente. Ce feedback va ainsi avoir un rôle déterminant dans l'apprentissage puisqu'il peut renseigner d'essais à essais les erreurs commises. Ces retours d'informations sont nécessaires car ils permettent à l'apprenant de constituer une image de référence, une « trace perceptive », qui lui permettrait d'évaluer alors l'exactitude du mouvement en cours pour pouvoir ensuite la comparer aux retours d'informations produits par la réponse. Cette notion de trace perceptive proposée par Adams (1971) renvoie au fait que chaque mouvement laisserait une trace en mémoire après son exécution, et qu'au cours de répétitions successives cette trace se renforcerait, s'affinerait et se stabiliserait sous l'action de la pratique. Schmidt (1975) a fait évoluer la théorie d'Adams (1971) en proposant la « théorie des schémas », faisant ainsi évoluer la notion de programme moteur déterminant tous les aspects d'une réponse spécifique vers celle de « programme moteur généralisé » (PMG), déterminant les aspects communs et invariants d'une classe d'actions. Une classe d'actions désigne un ensemble de mouvements qui partagent un patron commun de mouvement, c'est-à-dire des caractéristiques générales et abstraites qui ne changent pas lorsque le mouvement est répété à plusieurs reprises ou dans des contextes différents, et qui sont communes à tous les mouvements de la même catégorie. Le PMG est considéré comme une structure comprenant des propriétés invariantes liée aux

catégories de mouvement (par exemple: marcher, attraper) et un certain nombre de paramètres spécifiant la manière dont le programme doit être exécuté (par exemple: temps, vitesse, force totale). La production d'un mouvement se produit alors en plusieurs temps: la *perception* qui consiste à identifier les caractéristiques et les stimuli pertinents de l'environnement, la *sélection* du PMG approprié au but, la *programmation* qui consiste à spécifier les paramètres du mouvement volontaire et *l'exécution* qui consiste à envoyer la commande motrice afin de produire une activité musculaire organisée (Schmidt, 1975). En cas de mouvements d'exécutions rapides (balistiques), les programmes moteurs sont prêts à l'emploi. Il en est autrement quand il s'agit d'un mouvement fin, complexe, ou en cours d'apprentissage. Son déroulement implique un réseau de structures cérébrales à travers lequel les programmes sont constamment analysés, et modifiés si besoin, afin que le mouvement réalisé corresponde au mouvement désiré et soit adapté à la situation environnementale dans laquelle il s'effectue (Alexander *et al*., 1991).

II.1.5.2. Implication des régions motrices

Le cortex moteur, ou régions motrices, est composé du cortex moteur primaire (M1), de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du cortex prémoteur latéral. M1 est une région corticale située sur le gyrus précentral, en avant du sillon central (Purves & Coquery, 2005). Il forme une large bande s'étendant de la scissure latérale jusqu'à la scissure longitudinale (Figure 1). Son rôle étant d'implémenter la réalisation précise de la commande motrice. Le cortex prémoteur inclut le cortex prémoteur latéral et l'AMS et est situé à l'avant de M1. Le cortex prémoteur latéral contribue à sélectionner le programme moteur en fonction du contexte et permet le contrôle de la musculature axiale et proximale, alors que l'AMS organise précisément le programme moteur (durée, chronologie des activations musculaires, détermination du début du mouvement). Le cortex somatosensoriel (S1) est localisé en arrière du sillon central dans le lobe pariétal. Il forme une large bande s'étendant de la scissure centrale jusqu'à la scissure longitudinale. La substance grise de M1, contenant les neurones pyramidaux (ou neurones moteurs), est organisée de façon somatotopique c'est à dire que chaque partie du corps y est représentée par une surface bien précise et que l'ensemble suit

une organisation ordonnée (Penfield & Rasmussen, 1950). Il est intéressant de noter que la surface de M1 dédiée à chaque partie du corps est relative à la précision du mouvement pouvant être réalisée par cette partie du corps.

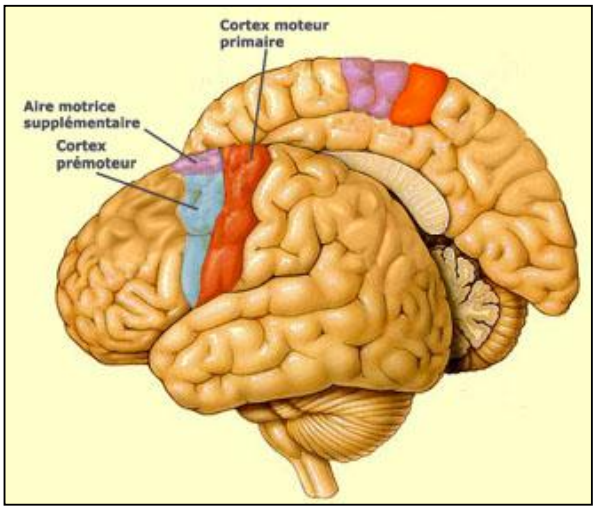


Figure 1 : Régions anatomiques du cerveau correspondant à M1 (aire rouge), à l'AMS (aire violette) et au cortex prémoteur latéral (aire bleue) (empruntée à lecerveau.mcgill.ca)

Les axones (substance blanche) des neurones pyramidaux innervent la moelle épinière directement par la voie corticospinale (Purves & Coquery, 2005 ; Lemon, 2008). La voie corticospinale est composée à 30% des axones des neurones provenant de M1, à 30% des axones des neurones provenant du cortex prémoteur et de l'AMS et à 40% de S1. Ces axones se projettent vers les neurones de la moelle épinière en traversant le tronc cérébral. A l'extrémité du tronc cérébral, la majorité des fibres composant la voie corticospinale décussent (voie corticospinale latérale), c'est à dire qu'elles croisent la ligne médiane pour innerver les neurones du côté controlatéral de la moelle épinière (Wiesendanger, 1981). De fait, les structures corticales contrôlent le mouvement par les fibres corticospinales de sorte que chaque hémisphère cérébral se charge de contrôler l'activité motrice volontaire du coté opposé.

L'aire motrice primaire, l'AMS et le cortex prémoteur latéral ne sont pas les seules aires corticales impliquées dans le mouvement volontaire. L'implication du cortex pariétal dans le

mouvement volontaire ne fait aucun doute (Jeannerod, 2001 ; Krause *et al*., 2014 ; Rathelot *et al*., 2017). Il se situe en arrière du cortex frontal. Le cortex pariétal évalue différentes données comme la position du corps et de la cible dans l'espace grâce aux informations somatosensorielles, proprioceptives et visuelles qu'il reçoit (Andersen & Buneo, 2002 ; Husain & Nachev, 2007). Pour réaliser des mouvements plus fins, plus complexes, d'autres structures sous-corticales cérébrales impliquées dans le mouvement entrent en jeu comme les ganglions de la base et le cervelet (Jeannerod, 2001).

II.1.5.3. Ganglions de la base

L'observation de mouvements anormaux lors d'atteintes des ganglions de la base a permis de mettre en évidence le rôle des ganglions de la base dans le contrôle du mouvement (Kendel *et al*., 2012). Parmi ces mouvements anormaux, on retrouve le syndrome parkinsonien composé d'une akinésie, d'une hypertonie et d'un tremblement et résultant d'une atteinte ou d'une dysfonction des ganglions de la base (Adams & Victor, 2001)

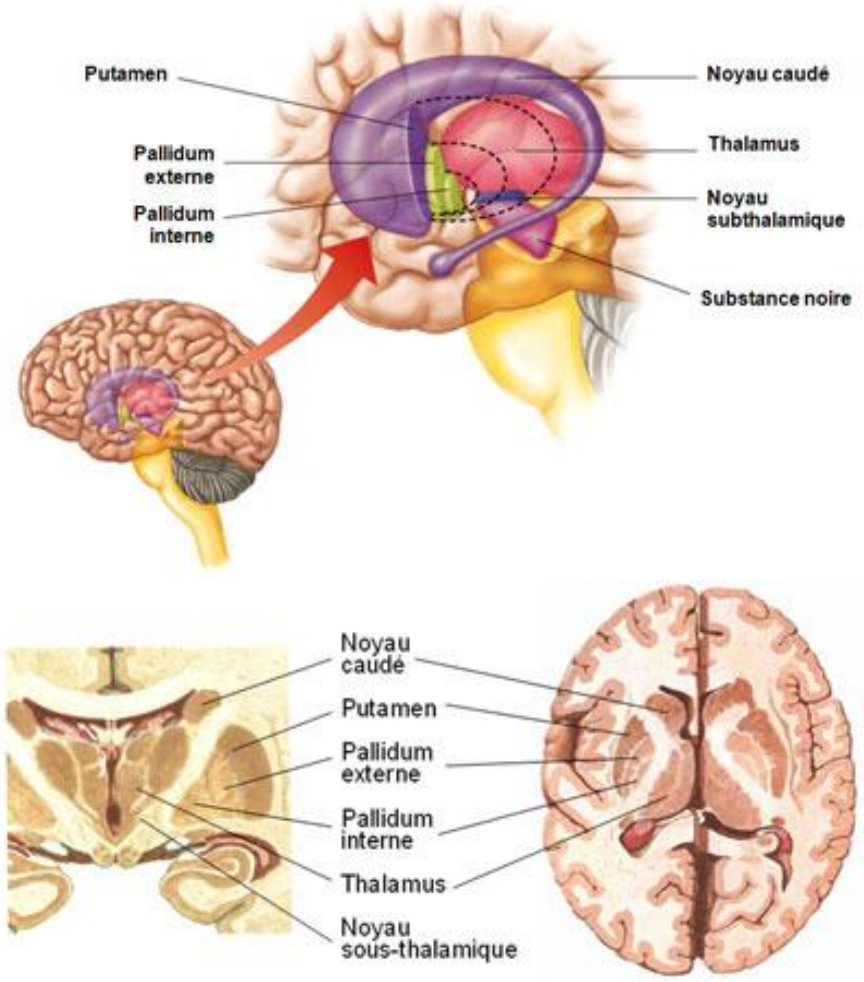


Figure 2 : Représentation des ganglions de la base en coupe sagittale (haut), frontale (bas à gauche) et axiale (bas à droite). Les ganglions de la base désignent un ensemble de noyaux de substance grise sous-corticale interconnectés (Yelnik, 2002) qui rassemble le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus (ou pallidum), le noyau sous-thalamique et la substance noire. Le striatum est composé chez l'homme du noyau caudé, du putamen (striatum dorsal) ainsi que du noyau accumbens (striatum ventral). Images tirées de incr.fr.

Le striatum (Figure 2) reçoit pour majeure partie des afférences de la quasi-totalité des aires corticales exceptées les aires primaires visuelle et auditive et du thalamus (Alexander *et al.,* 1986). Le striatum peut être divisé en trois territoires fonctionnels distincts : sensorimoteur, associatif et limbique (Parent & Hazrati, 1995). On situe le striatum sensorimoteur à la partie dorsolatérale du putamen (en arrière de la commissure antérieure) et au bord dorsolatéral de la tête du noyau caudé. Ce territoire reçoit principalement des projections provenant des cortex moteur et somatosensoriel primaires (Flaherty & Graybiel, 1994 ; Takada *et al.,* 1998). Le

striatum associatif correspond à la partie du putamen située en avant de la commissure antérieure et à la majorité de la tête et du corps du noyau caudé. Ce territoire reçoit des afférences des aires corticales préfrontales, temporales et pariétales (Selemon & Goldman-Rakic, 1985), ainsi que de l'aire oculomotrice frontale (Künzle & Akert, 1977). Le striatum limbique correspond quant à lui au noyau accumbens, à la partie ventrale du noyau caudé et du putamen, et reçoit les afférences du cortex limbique et paralimbique, de l'amygdale et de l'hippocampe (Fudge *et al*., 2002).

Les efférences (sortie de l'influx nerveux) émanent presque exclusivement du pallidum interne et de la substance noire. Les efferences des ganglions de la base sont principalement ascendantes puisqu'ils n'envoient que de faibles projections vers les noyaux du tronc cérébral. Les contrôles qu'ils exercent se font essentiellement par les projections qu'ils envoient sur le cortex par l'intermédiaire du thalamus. De manière générale, grâce à des boucles thalamico-corticales directes et indirectes, les ganglions de la base permettent de sélectionner des mouvements c'est à dire de choisir une action parmi un répertoire de plusieurs mouvements et d'initier un mouvement volontaire (voie directe) tout en inhibant le déclenchement de mouvements involontaires (voie indirecte) (Leisman *et al*., 2014). Ces boucles sont essentielles dans le contrôle moteur et ont également un rôle primordial dans l'apprentissage moteur.

II.1.5.4. Le cervelet

Le cervelet est localisé au niveau postérieur de la base du cerveau, sous les hémisphères cérébraux, en-dessous du lobe occipital et derrière le tronc cérébral, en arrière du bulbe et de la protubérance (Figure 3). La surface du cervelet est couverte de stries parallèles rapprochées, et consiste en une couche de substance grise repliée sur elle-même (cortex cérébelleux), recouvrant la substance blanche.

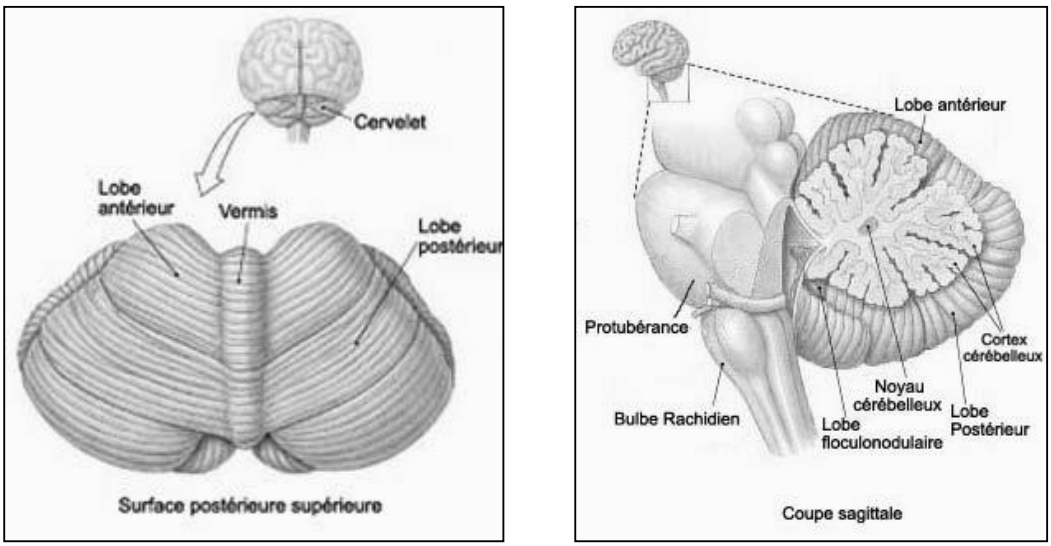


Figure 3 : Représentation du cervelet en vue postérieure (gauche) et sagittale (droite). Tout comme le cortex cérébral, le cervelet est divisé en deux hémisphères. Il comprend ainsi un lobe médian appelé vermis et deux lobes latéraux très volumineux. Trois lobes divisent le cervelet de bas en haut : le lobe flocculo-nodulaire, le lobe antérieur (au-dessus du sillon primaire) et le lobe postérieur (en-dessous du sillon primaire).

Le lobe flocculo-nodulaire est connecté au noyau vestibulaire et est principalement impliqué dans l'équilibre et l'orientation spatiale (Christian & Thompson, 2003 ; Ivry *et al*., 2002). Il reçoit également des signaux visuels et d'autres afférences sensorielles. La région médiane des lobes antérieurs et postérieurs est impliquée dans le tonus musculaire et l'ajustement précis des mouvements du corps et des membres. Elle reçoit des messages de proprioception de la moelle épinière, du nerf trijumeau, et des systèmes visuel et auditif, et fait office de modulation du système moteur en projetant à son tour vers le cortex et le tronc cérébral par le relais des noyaux cérébelleux profonds (Fine *et al*., 2002). Cette région est considérée comme le centre de la coordination, de la posture et l'ajustement du timing des mouvements (O'Reilly *et al*., 2008). La région latérale reçoit exclusivement des signaux du cortex cérébral (lobe pariétal en particulier) transitant par les noyaux dentelés, et renvoie des messages aux aires motrices par le thalamus ventrolatéral. Il est ainsi impliqué diversement dans la planification des mouvements en préparation, dans l'évaluation des informations sensorielles nécessaires pour programmer ou prévoir une action (Habas, 2001 ; Timmann & Daum, 2007).

II.1.5.5. Réseau du contrôle moteur

Ces structures corticales et sous-corticales n'évoluent pas indépendamment les unes des autres pour réaliser un mouvement volontaire. Ces structures fonctionnent via un système de boucles cortico-sous-cortico-corticales dont le rôle est d'intégrer les informations corticales et de les relayer vers le cortex via le thalamus ou vers le tronc cérébral afin d'acheminer la commande motrice vers la moelle épinière et les muscles (Parent & Hazrati, 1995 ; Saint-Cyr, 2003, McHaffie *et al*., 2005).

II.1.5.6. Contrôle moteur dans le TDC

Les performances motrices chez les enfants présentant un TDC peuvent être caractérisées par des mouvements lents, imprécis et mal coordonnés (Wilson et *al*., 2013). Par exemple, les enfants présentant un TDC ont des difficultés dans la vitesse de réponse que ce soit sur des tâches de temps de réaction simple (une réponse possible) ou complexe (plusieurs réponses possibles) (O'Brien *et al*., 2008 ; Raynor *et al*., 1998). La littérature sur le contrôle moteur est relativement bien fournie (Wilson *et al*., 2013 ; Wilson *et al*., 2017). Une méta-analyse de Wilson et *al*. (2013) pointe que certains déficits moteurs et cognitifs ont été relevé dans les trois étapes essentielles à la production du mouvement que sont la perception, la sélection et la programmation du mouvement (Wilson *et al*., 2013). Cependant, les corrélats cérébraux du déficit de contrôle moteur restent encore méconnus : les études en neuro-imagerie pointent des possibles dysfonctionnement des régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur sans pour autant mettre en évidence une signature cérébrale du TDC (Biotteau *et al*, 2016b).

Bien qu'un déficit d'apprentissage procédural moteur dans le TDC soit relativement bien admis, il n'a suscité que peu d'études expérimentales qui conduisent à des résultats divergents (Biotteau *et al*., 2016a). La revue systématique de Wilson *et al*. (2017) ne relève que 5 études sur l'apprentissage procédural depuis 2011 (Wilson *et al*., 2017). Pourtant, un déficit d'apprentissage procédural moteur chez les enfants présentant un TDC pourrait avoir un impact sur les difficultés motrices rencontrées.

II.2. Apprentissage procédural et mémoire procédurale

II.2.1. Plusieurs systèmes de mémoire

L'apprentissage procédural moteur fait référence à un ensemble de processus associés à l'expérience ou à l'exercice et conduisant à des modifications relativement permanentes du comportement (Cohen & Squire, 1980). L'apprentissage est le processus par lequel le système nerveux acquiert de nouvelles informations produisant un changement dans le registre comportemental en réponse à une expérience. La mémoire, quant à elle, constitue la trace qui reste de l'apprentissage et permet l'encodage, le stockage et la récupération des informations apprises (Atkinson & Shiffrin, 1968). L'encodage fait référence à l'enregistrement de nouvelles informations pendant une pratique répétée. Il peut reposer sur des processus automatiques qui ne requièrent pas d'attention particulière et sans qu'il y ait intention d'apprendre ou sur des processus qui requièrent un effort et exigent de l'attention sans que cela ne génère de différence de résultats dans l'apprentissage (Hyde & Jenkins, 1973). Le stockage se produit pendant un intervalle de rétention désignant une période de repos au cours de laquelle les participants ne pratiquent plus la tâche. La récupération est couramment évaluée par des tests de rappel et de transfert dans des contextes identiques ou différents.

En 1980, grâce au recueil de données issues de populations cliniques, Cohen & Squire (1980) ont proposé une distinction entre les systèmes de mémoire *déclarative* et *procédurale* : le système mnésique déclaratif est caractérisé par une information stockée facilement verbalisable alors que le système mnésique procédural concerne les apprentissages procéduraux, difficilement verbalisables et caractérisés par une acquisition progressive d'habiletés.

Ce modèle s'est développé (Squire & Zola-Morgan 1988 ; Squire, 1992) pour aboutir à la notion de systèmes de mémoire multiples, avec la distinction entre la *mémoire déclarative*, représentant un système flexible (mémoire des faits, nommée « sémantique », et mémoire des événements, nommée « épisodique ») et qui peut être évoqué verbalement, et la *mémoire non-déclarative*, regroupant des aptitudes hétérogènes d'apprentissage. Parmi ces sous-systèmes non-déclaratifs, Squire (2004) distingue ainsi les apprentissages *procéduraux*, permettant

l'acquisition d'habiletés perceptives, motrices et cognitives, des formes de conditionnement, et des phénomènes d'amorçage ou priming (Figure 4).

La mémoire procédurale correspond à la mémoire de nos savoir-faire. Il s'agit d'une mémoire des habiletés et habitudes (*skills and habits*) (Cohen & Squire, 1980). S'exprimant essentiellement dans l'action, elle est décrite par Hirsch (1974) comme un système de «performance en direct», permettant d'accomplir, de façon automatique plutôt que consciemment contrôlé, des activités motrices, verbales ou cognitives routinières. Le fait de penser ou de verbaliser l'action à conduire peut même entraver l'éxécution de ces activités de façon harmonieuse et efficace.

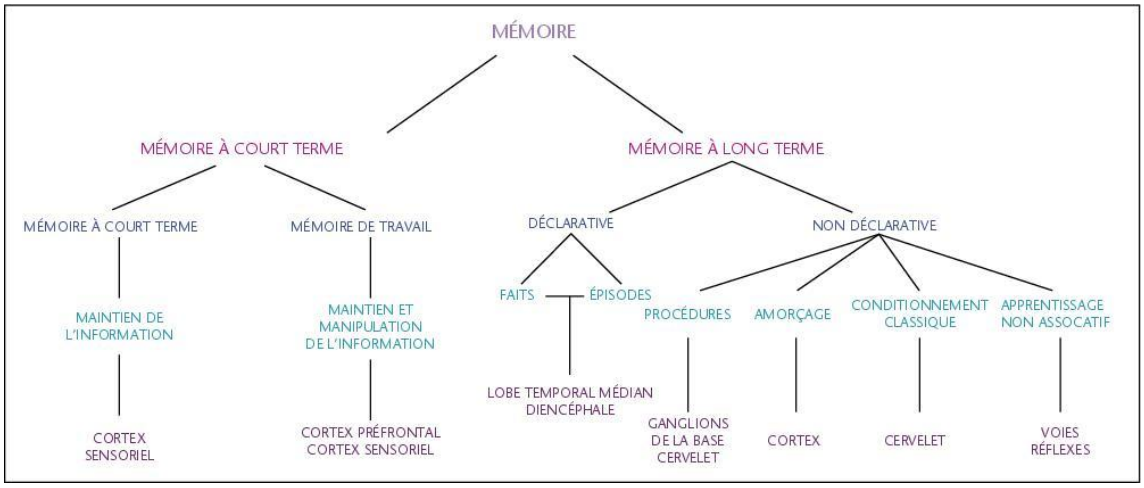


Figure 4 : Ce schéma, inspiré de celui proposé par Squire (2004), regroupe l'ensemble des capacités mnésiques d'un sujet humain. Notons que que la mémoire procédurale se situe dans la mémoire à long terme non déclarative et est sous tendue par les ganglions de la base et le cervelet. Tiré de Gisquet-Verrier, 2006.

Squire (2004) propose une classification des différents types de mémoire en fonction de substrats neuroanatomiques distincts. Pour ce qui intéresse notre propos, notons que les ganglions de la base et le cervelet seraient ainsi impliqués dans la mémoire non déclarative procédurale. L'indépendance du système non-déclaratif procédural vis à vis du système déclaratif a été mise en évidence au moyen de tâches d'apprentissage moteur auprès de patients amnésiques tel que le patient H.M. (Shallice, 1988). Suite à une ablation de ses lobes temporaux (structure du cerveau dont fait partie l'hippocampe) destinée à guérir son épilepsie,

H.M. présentait un empan mnésique normal, témoignant d'une mémoire à court terme intacte, mais était incapable d'apprendre de nouvelles connaissances à long terme témoignant d'une mémoire déclarative déficitaire. H.M. était néanmoins capable d'apprendre et de retenir de nouvelles tâches motrices (tracé en miroir) bien qu'il n'en ait aucun souvenir conscient (il montre ainsi une amélioration de sa performance en l'absence de volonté d'apprendre). Le tableau clinique inverse (mémoire procédurale déficitaire et mémoire déclarative intacte) a été retrouvé chez des patients atteints de dégénérescences sous corticales, notamment au niveau du striatum, comme dans la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington (voir Shallice, 1988 ; Eustache & Faure, 2005). Ces constatations ont apporté la preuve que la mémoire déclarative et la mémoire non déclarative sont deux modules mnésiques fonctionnellement et anatomiquement distincts. En effet ces 2 modules fonctionnent de manière indépendante, autonome, avec des capacités de stockage spécifiques, dépendant de régions cérébrales distinctes si bien qu'une lésion affectera spécifiquement le fonctionnement du système qui en dépend (Shallice, 1988).

II.2.2. Des systèmes de mémoire en interaction

Plus récemment un modèle mettant en avant les relations entre les différents systèmes de mémoire a été proposé par Eustache & Desgranges (2008) afin de rendre compte notamment du caractère interactif de la mémoire humaine. Le modèle MNESIS (*Memory NEoStructural Inter-Systemic model, Figure 5*) résume les principaux systèmes de mémoire actuels (Eustache & Desgranges, 2008, Eustache *et al*., 2016). Le système non-déclaratif est composé de la *mémoire procédurale* ayant une triple entrée: *l'apprentissage procédural moteur* que nous détaillerons dans le chapitre suivant mais également l'apprentissage procédural cognitif, tel qu'évalué dans l'épreuve des Tours de Hanoï (Simon, 1975), ou encore l'apprentissage procédural perceptivo-verbal, tel qu'évalué par la lecture de scripts transformés ou de lecture en miroir (Cohen & Squire, 1980).

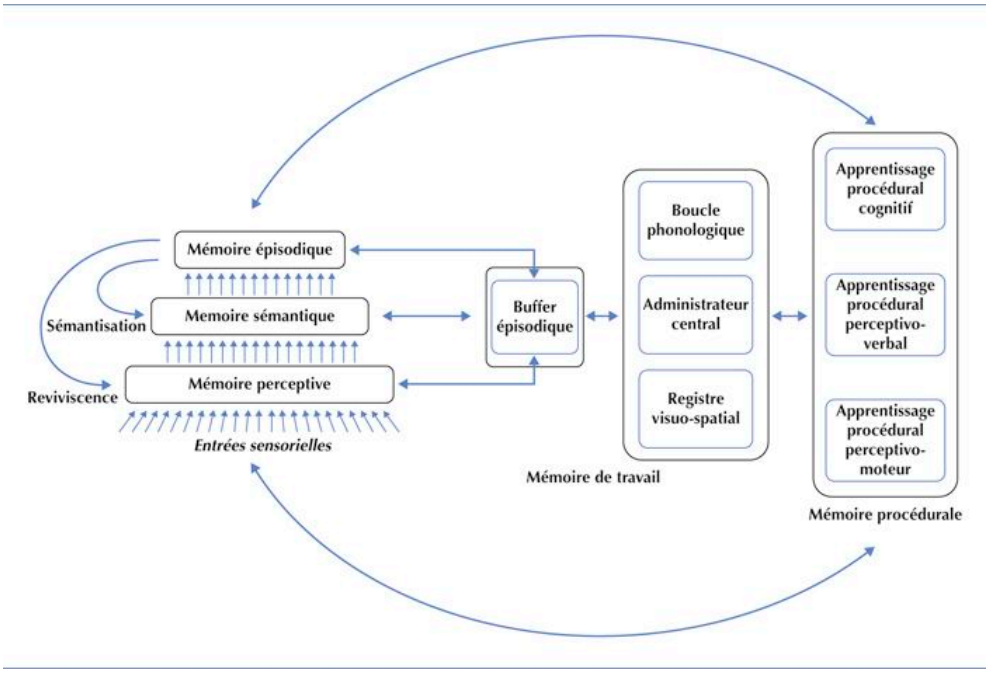


Figure 5 : Modèle MNESIS proposé par Eustache et Desgranges (2008) Le système déclaratif est composé de la mémoire perceptive (remplaçante du *système de représentation perceptive*; Tulving 1995), de la *mémoire sémantique* et de la *mémoire épisodique* (Tulving, 1972, cité par Schacter & Tulving, 1996). Le système non-déclaratif est composé de la mémoire procédurale ayant une triple entrée: l'apprentissage procédural moteur, l'apprentissage procédural perceptivo-verbal, l'apprentissage procédural cognitif. Ce modèle est aussi composé de la *mémoire de travail* responsable du maintien et de la manipulation temporaire des informations et s'inscrit dans la continuité des travaux sur la mémoire à court terme (Baddeley et Hich, 1974). La mémoire de travail est elle-même composée d'un *administrateur central*, système de contrôle qui coordonne et supervise des sous-systèmes esclaves tels que la *boucle phonologique*, le *registre visuo-spatial* et le *buffer épisodique* (Baddeley, 2000).

Le point fort de ce modèle est d'illustrer le fait que la mémoire n'est pas un système uniforme mais qu'il existe plusieurs sous-systèmes de mémoire interagissant entre elles. Etudier l'apprentissage et la mémorisation consiste donc à tenir compte de toutes les relations possibles entre ces systèmes, de manière sérielle (mémoire sensorielle, mémoire à court terme, mémoire de travail et mémoire à long terme), mais également en considérant leurs interactions parallèles (mémoire épisodique, sémantique, procédurale, etc.). Ainsi, l'étude de la mémoire procédurale par l'apprentissage procédural moteur ne doit pas faire occulter les autres sous-systèmes et systèmes pouvant interagir.

II.2.3. Les différents types d'apprentissages procéduraux

Les réseaux cérébraux impliqués dans les apprentissage moteurs procéduraux permettent de distinguer deux processus différents: *l'adaptation motrice* et *l'apprentissage de séquences motrices* (Sosnik, 2009 ; Doyon *et al*., 2003 ; Doyon & Benali, 2005 ; Doyon *et al*., 2009 ; Doyon *et al*., 2018).

L'adaptation motrice (ou apprentissage moteur non séquentiel) est la modification d'un mouvement essai par essai sur la base d'un feedback sur l'erreur (Martin *et al*., 1996). Les paradigmes d'adaptation motrice regroupent des tâches faisant appel à la pratique d'habiletés visuomotrices dont la particularité est d'introduire un conflit entre les informations provenant des systèmes visuel et moteur. On caractérise d'ailleurs ces tâches de « distorsion visuomotrice » (Buch *et al*., 2003). Les plus courantes impliquent une rotation de la direction du mouvement, telle que la tâche de tracé en miroir ou la tâche de tracé (ou pointage) sous contrôle visuel indirect et modifié. L'information visuelle, concernant les mouvements n'est plus disponible directement mais par l'intermédiaire d'un écran. Une perturbation directionnelle est alors introduite sur l'écran de contrôle de telle sorte que le mouvement moteur du participant ne corresponde pas à la représentation de la direction visualisée sur l'écran. Le but du participant étant d'apprendre cette nouvelle relation vision-mouvement afin d'améliorer ses performances (précision/vitesse de tracé ou pointage). On trouve également des tâches d'adaptation évaluées par le port de lunettes prismatiques (Nemanich & Earhart, 2015). Ces dernières ont pour effet d'introduire un changement d'orientation horizontale de la scène visuelle, ainsi le mouvement réalisé devra être modifié afin de correspondre à ce nouvel environnement. Des tâches d'adaptation à des forces latérales appliquées par un bras de robot peuvent aussi être utilisées (Shadmehr *et al*., 2010). Elles consistent à atteindre une cible à l'écran avec un levier dont la trajectoire est déviée par une force externe.

Martin *et al*. (1996) définissent l'adaptation motrice sous différents points. Tout d'abord, le mouvement appartenant à une catégorie (par exemple « atteindre ») change en terme d'un ou de plusieurs paramètres (par exemple la force ou la direction). Deuxièmement, le changement de performance se produit progressivement avec la répétition du comportement. On parle d'adaptation. Troisièmement, une fois adaptés, les individus ne peuvent pas retrouver le

comportement antérieur. A la place, ils montrent des «séquelles» et doivent «désadapter» le comportement acquis antérieurement (Martin *et al.,* 1996). L'adaptation est importante pour le comportement humain et la réhabilitation, puisqu'elle permet au système nerveux un contrôle très flexible qui peut rendre compte des changements temporaires mais prévisibles dans les exigences de la tâche. Ainsi, un nombre fini de mouvements «appris» peut être adapté pour tenir compte de nombreuses situations différentes (Bastian, 2008).

L'apprentissage de *séquences motrices* réfère à la capacité d'apprendre une séquence de mouvement de façon incrémentielle et relativement durable (Doyon *et al.,* 2018). La génération d'actions séquentielles est au cœur de la plupart des comportements humains dans les habiletés de tous les jours (s'habiller, attacher ses lacets, se servir d'un ordinateur ou conduire). Cet apprentissage de séquences motrices implique l'intégration de mouvements séparés, en une séquence de mouvements unifiée et coordonnée à travers la pratique. Cet apprentissage de séquence peut être évalué par plusieurs paradigmes expérimentaux évaluant l'apprentissage de séquence perceptivo-motrice lors de tâche d'association stimulus-réponse tel que les paradigmes de temps de réaction sériel (SRTT pour Sérial Reaction Time Task, Nissen & Bullemer, 1987), de finger tapping task ou de coordination bimanuelle. La version la plus classique de la SRTT est une tâche dans laquelle à aucun moment le sujet n'est informé ni même ne perçoit qu'il se trouve en situation d'apprentissage. Pour le sujet la tâche n'est rien d'autre qu'un test de temps de réaction à choix où il lui est demandé de répondre le plus rapidement et le plus précisément possible, en appuyant sur des touches du clavier, à des stimuli qui apparaissent (selon une séquence prédéterminée, inconnue du sujet) à l'écran d'un ordinateur. Cette séquence prédéterminée est répétée lors de chaque essai (formant en moyennant les essais, des blocs d'essai). L'apprentissage général inclut les caractéristiques de rappel des instructions de la tâche, l'apprentissage de la correspondance des réponses motrices aux stimuli et l'habituation à la tâche (Nissen & Bullemer, 1987). L'apprentissage général est attesté par la diminution des temps de réaction au fil des blocs d'essai et la diminution du nombre de réponses incorrectes. Lorsque le sujet se trouve confronté à un bloc d'essais contenant une séquence aléatoire, l'apprentissage spécifique de la séquence précédemment

répétée est attesté par l'augmentation des temps de réaction et l'augmentation du nombre de réponses incorrectes lors de ce bloc aléatoire.

Concernant les tâches de "finger tapping task", la séquence est connue à l'avance et apprise explicitement par le sujet qui a pour instruction de la répliquer. Il s'agit de tâches d'opposition des doigts où des mouvements de doigts sont opposés au pouce, ou de séquence réalisée avec un ou plusieurs doigts sur un clavier. Les sujets doivent exécuter le plus de fois possible et le plus précisément possible la séquence motrice dans un intervalle de temps limité. L'apprentissage de la séquence motrice est évalué par l'augmentation de la vitesse et la précision de la séquence réalisée par rapport à la séquence requise.

II.2.4. Les différents stades d'apprentissage procédural

La courbe d'apprentissage d'une habileté motrice est classiquement décrite en trois phases successives *cognitive, associative et d'autonomisation*, théorisée en 1987 par le modèle *Adaptive Control of Thoughts* (ACT; Anderson, 1987, 1995) et confortée par des travaux ultérieurs (Beaunieux *et al*., 2006). Lors de l'étape cognitive, la découverte de ce qui doit être appris se fait de manière plus ou moins consciente (« what is to be done »). La performance de l'apprenant est alors variable. Il cherche la meilleure stratégie pour effectuer le comportement requis par des instructions explicites ou un modèle implicite et commet de nombreuses erreurs. L'étape associative correspond à une phase intermédiaire où les verbalisations diminuent passant d'une représentation déclarative à une représentation procédurale du comportement en mémoire (« how to do »), l'apprenant affine son comportement et devient plus rapide, précis et fluide sans pour autant que celui ci soit automatisé. Enfin l'étape autonome ou le « just do it » correspond à une automatisation du geste, et l'apprenant réalise le comportement requis sans coût attentionnel.

Différents travaux ultérieurs ont démontré qu'à chacune de ces trois étapes comportementales liées à l'acquisition d'une habileté motrice (cognitive, associative, autonome) correspondait l'implication d'aires cérébrales spécifiques (Beaunieux *et al*., 2006 ; Beaunieux *et al*., 2009 ; Hubert *et al*., 2007). Les auteurs retrouvent ainsi une activation du lobe frontal pour l'étape cognitive (mémoire épisodique et capacités de résolution de problèmes) et un basculement

progressif de cette activation vers les régions sous corticales (cervelet, ganglions de la base) durant la phase associative, activations persistant dans ces régions en phase autonome (Hubert *et al*., 2007).

En 2003, puis actualisé en 2005, Doyon et ses collaborateurs (Doyon *et al*., 2003 ; Doyon & Benali, 2005) proposent une première phase « fast learning » de l'apprentissage caractérisée par une amélioration majeure, précoce et rapide de la performance au cours d'une même séance d'entraînement, suivie secondairement d'une phase « slow learning » caractérisée par des gains de performances plus progressifs et lents au cours de plusieurs séances de pratique, pendant laquelle une étape de « consolidation » puis « d'automatisation »[4] est nécessaire afin que l'habileté motrice soit facilement exécutée après de longs délais sans autre pratique sur la tâche. Ce n'est qu'après la succession de ces phases que la tâche apprise est stockée en mémoire procédurale (Gil, 2010 ; Doyon *et al*., 2005).

L'étude de l'apprentissage requiert donc la création de dispositifs d'évaluations comportementales qui permettent d'objectiver les changements comportementaux temporaires et durables. Il va falloir pour cela inférer l'existence de ces processus d'apprentissage sur la base d'une mesure indirecte : la réponse motrice. Afin d'observer les changements comportementaux temporaires et durables, l'évaluation de l'apprentissage ne se limite pas à la simple observation des performances réalisées au cours de la phase de pratique (phase d'acquisition). En effet, l'observation de modifications relativement durables du comportement requiert l'utilisation de test de rappel évaluant la rétention du comportement appris. Le test de rétention a pour principal objectif d'évaluer la persistance de l'amélioration de la performance présent lors des derniers essais de la phase de pratique.

[4] Les termes « consolidation » et « automatisation » seront définis dans l'explication du modèle de Doyon & Benali (2005), page 32.

II.2.5. Corrélats cérébraux de l'apprentissage procédural moteur

Des études d'imagerie fonctionnelle ont permis de confirmer l'implication des ganglions de la base, du cervelet et des régions motrices dans l'apprentissage moteur procédural (Grafton *et al*., 1995 ; Doyon *et al*., 2002 ; Poldrack *et al*., 2005) avec l'implication de deux systèmes neuronaux principaux : les boucles cortico-striatales et les boucles cortico-cérébelleuses (Doyon *et al*., 2003, Doyon & Benali, 2005, Doyon *et al*., 2009 ; Doyon *et al*., 2018) regroupées au sein d'un modèle des réseaux cérébraux de l'apprentissage et de la mémoire procédurale (Figure 6) (Doyon & Benali, 2005).

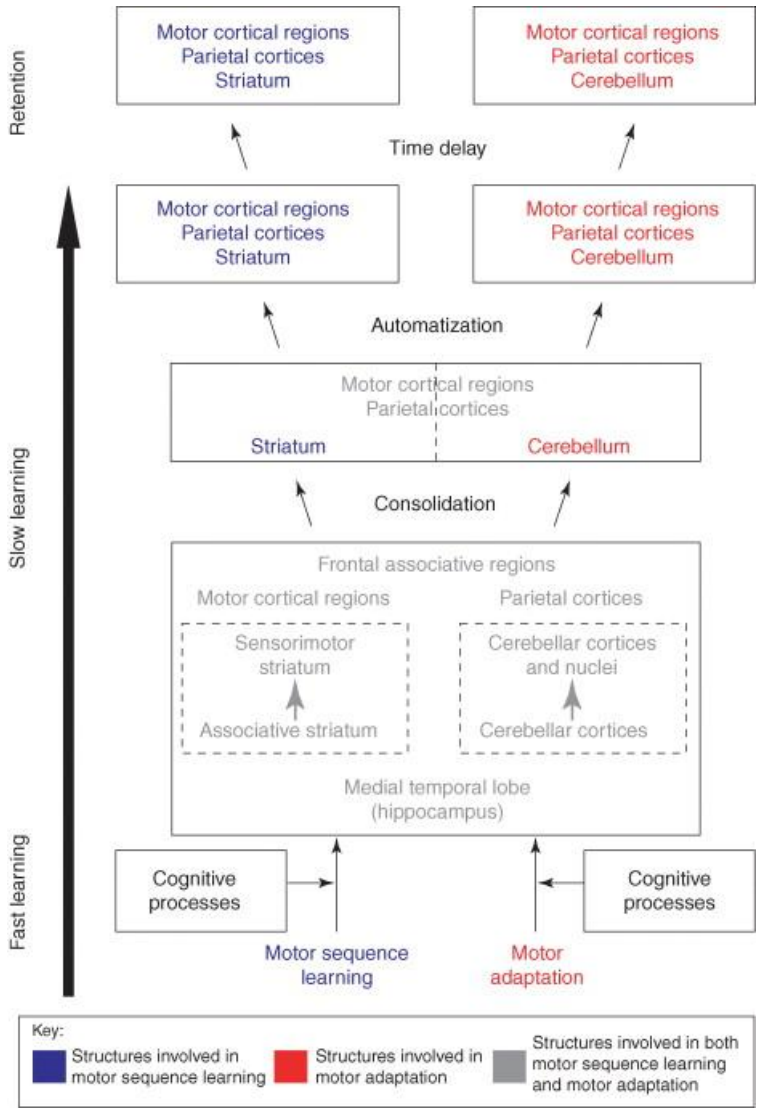


Figure 6 : Modèle tiré de Doyon & Benali (2005) décrivant la plasticité cérébrale au sein des systèmes cortico-striataux et cortico-cérébelleux au cours de l'apprentissage d'une nouvelle séquence de mouvements (apprentissage de séquences motrices) ou d'adaptation aux perturbations environnementales (adaptation motrice). Ce modèle propose que les tâches motrices et d'adaptation motrice recrutent en interaction des structures cérébrales similaires au début de la phase d'apprentissage: le striatum, le cervelet, les régions corticales motrices, en plus des régions pariétales préfrontales et les zones limbiques. Lorsque la consolidation a eu lieu, le sujet a atteint une performance asymptotique et ses performances sont devenues automatiques; la représentation neurale d'une nouvelle compétence motrice est répartie dans un réseau de structures qui implique le circuit cortico-striatal ou cortico-cérébélleux en fonction du type d'apprentissage moteur acquis.

Selon le modèle de Doyon & Benali (2005), et sur la base de multiples études, la nature de la tâche motrice en elle-même (séquentielle ou adaptative), semble impliquer des voies différentes, suggérant des mécanismes d'apprentissage distincts au sein de la mémoire procédurale en elle-même. Il est proposé que l'adaptation motrice impliquerait la boucle cortico-cérébélleuse alors que l'apprentissage de séquence impliquerait la boucle cortico-striatale.

En accord avec ce modèle, il a été montré que l'adaptation motrice est préservée dans les maladies impliquant une dégénérescence striatale, par exemple chez les parkinsoniens (Laforce & Doyon, 2001), alors qu'un déficit spécifique dans des tâches d'apprentissage séquentiel est observé dans cette population (Contreras-Vidal & Buch, 2003 ; Willingham & Koroshetz, 1993) ou chez des enfants atteint d'un dysfonctionnement des ganglions de la base (Mayor Dubois *et al*., 2010). De façon inverse, l'adaptation motrice a été retrouvée déficitaire chez des patients présentant une lésion du cervelet (Lang & Bastian, 2002) alors que l'apprentissage de séquences motrices apparait préservé chez des patients avec une dégénérescence cérébelleuse (Spencer & Ivry, 2009). De plus, l'implication des deux circuits cortico-sous corticaux varie aussi selon la phase de l'apprentissage. En effet, lors de la phase initiale de l'apprentissage, le recrutement des régions cérébrales semble relativement similaire, impliquant le striatum, le cervelet, l'hippocampe, les aires corticales motrices, préfrontales et pariétales, alors que des modifications de recrutement de ces régions cérébrales s'observent ultérieurement selon le type d'apprentissage.

Suivant ce modèle, l'automatisation et la rétention d'une habileté motrice dépend de réseaux neuronaux différents selon qu'il agit d'une tâche *d'adaptation motrice* qui implique les régions cortico-cérébelleuses (et non les régions striatales) ou *d'une séquence motrice* qui implique les régions cortico-striatales (et non les régions cérébelleuses) (Doyon & Benali, 2005).

La pratique en elle-même d'un nouveau comportement moteur n'est pas suffisante pour que l'habileté soit conservée. La « consolidation mnésique » est un processus par lequel le comportement moteur pratiqué est stabilisé en une trace mnésique (Dudai *et al*., 2015).

Cependant, la notion selon laquelle une trace mnésique consolidée est immuable a été contestée ces dernières années. L'oubli, la persistance ou le renforcement du comportement appris dépend du processus de consolidation qui demande du temps et qui génère parfois des gains de performance supplémentaires des heures après la fin de la pratique (Doyon *et al*., 2015). Des données récentes suggèrent que durant cette phase de consolidation d'un apprentissage moteur séquentiel, les changements d'activité et de connectivité entre le striatum et les régions corticales motrices contribuent à l'amélioration des comportements séquentiels à long terme (Debas *et al*., 2014). D'autres auteurs proposent que le processus de consolidation dépendrait des interactions entre le striatum et l'hippocampe (Albouy *et al*., 2013 ; Albouy *et al*., 2015). Après sa consolidation initiale, la trace mnésique peut être conservée pendant plusieurs jours, même en l'absence de pratique physique supplémentaire. Certaines études démontrent même que cette consolidation est facilitée par le sommeil (King *et al*., 2017 ; Brawn *et al*., 2010). Une fois consolidée, le comportement moteur appris est automatisé (Lehéricy, *et al*., 2005 ; Wu *et al*., 2004 ; Poldrack *et al*., 2005), c'est à dire qu'il peut résister aux interférences et qu'il a tendance à être exécuté sans effort et avec peu de ressources attentionnelles pour une réalisation réussie (Seger & Spiering, 2011). Enfin l'étape de rétention permet à l'habileté motrice d'être facilement exécutée après de longs délais sans autre pratique sur la tâche (Romano *et al*., 2010 ; Savion-Lemieux & Penhune, 2005).

Pour d'autres auteurs, la rétention ne se situerait pas après le stade d'apprentissage lent après de longs délais sans pratique mais pourrait s'observer très rapidement après la pratique en retirant le modèle. Ce processus permettrait la restitution de l'information motrice apprise sans aide perceptive (Tallet 2007). Le retrait du métronome est un moyen unique d'évaluer l'encodage de la séquence motrice car il permet de déterminer dans quelle mesure le comportement moteur mémorisée est dépendant des informations environnementales ou est appris en tant qu' habileté motrice et non habileté perceptivo-motrice (Tallet *et al*., 2008 ; Tallet, 2012).

II.2.6. Corrélats cérébraux de l'apprentissage de séquences motrices

Les travaux de Lehéricy *et al*. (2005) sont l'illustration du modèle de Doyon & Benali. (2005) en ce qui concerne l'apprentissage d'une séquence motrice. Ils ont étudié l'apprentissage d'une séquence motrice de huit tapping de doigts chez un groupe de sujets sains sur une période de 28 jours. Les sujets ont été scannés à trois reprises, le premier jour de l'apprentissage, le 14e et le 28e jour (étant entendu qu'entre chaque session, les sujets devaient exécuter quotidiennement la séquence durant 15 minutes environ). Le premier jour, une diminution de l'activité du striatum associatif (région dorsale associative du putamen) accompagnée d'une augmentation progressive de l'activité cérébrale dans le striatum sensorimoteur (région ventrale sensorimotrice du putamen) a été observée. L'activité de cette région sensorimotrice du putamen perdure aux 14e et 28e jours. On observe une diminution graduelle et progressive d'activation du cervelet en fonction de l'apprentissage et de l'automatisation de la performance des sujets du jour 1 au jour 28. Cette étude conforte des notions de modification d'activité en fonction des stades d'apprentissage avec l'implication du cervelet et du striatum dans le premier stade et une diminution progressive de l'implication du cervelet par la suite (Doyon *et al*., 1996 ; Jueptner *et al*., 1997 ; Penhune & Doyon, 2002 ; Penhune & Steele, 2012). Dans la même idée, les travaux de Penhune & Doyon (2002) indiquent qu'un échange se produit entre le cervelet et le cortex moteur primaire lors de l'acquisition de séquences motrices. En début d'apprentissage, le temps de réaction et le nombre d'erreurs des sujets sont associés à une activité importante dans le cervelet alors qu'inversement, dans les phases avancées de l'apprentissage, le gain de temps de réaction et la diminution des erreurs des sujets sont associés à une augmentation de l'activité dans le cortex moteur primaire. Les mécanismes de correction des erreurs, afin d'assurer la précision de la séquence motrice dans les phases précoces de l'apprentissage assurés par le cervelet deviennent moins nécessaires au cours de l'apprentissage de séquence motrices, comme en témoigne la diminution d'activation du cervelet en fin de pratique (Doyon *et al*., 2003).

Il y a de nombreuses preuves dans la littérature en neuro-imagerie en faveur d'un lien direct entre les caractéristiques structurelles cérébrales et le comportement moteur (Scholz *et al*.,

2009 ; Johansen-Berg *et al*., 2010 ; Chang, 2014). Des variations structurelles, de substance grise (contenant les corps cellulaires des neurones) et de substance blanche (contenant les fibres nerveuses), dans des régions cérébrales spécifiques sont associées à l'expertise suite à un apprentissage long et intensif d'un comportement particulier[5] (pour revue Zatorre *et al*., 2012), par exemple, dans les populations de musiciens professionnels (Gaser & Schlaug, 2003, Sluming *et al*., 2002), de chauffeurs de taxi (Maguire *et al*., 2000), ou des individus bilingues (Mechelli *et al*., 2004).

Des différences pré-existantes individuelles de volume de substance grise sont associées aux différentes performances motrices dans des tâches de *finger tapping task* (Fogel *et al*., 2017), ou sur une tâche de synchronisation d'une séquence motrice temporelle (Steele *et al*., 2012). Par exemple, Fogel *et al*. (2017) montrent que la performance dans la tâche de *finger tapping task* sans processus d'apprentissage est associé à un volume hippocampique et cérébelleux plus important (Fogel *et al*., 2017). Steele *et al*. (2012) montrent que la performance sur une tâche de synchronisation d'une séquence motrice est associée à un volume cérébelleux plus important (lobule V et VI) (Steele *et al*., 2012). Ces résultats sont en accord avec ceux de Kühn *et al*. (2012), qui ont trouvé que le volume de substance grise dans le lobule VI du cervelet était lié au contrôle moteur fin, et soutiennent directement ceux de Tomassini *et al*. (2011) qui ont également identifié une relation entre la performance de la séquence motrice et le volume de substance grise dans le lobule VI du cervelet (Kühn *et al*., 2012 ; Tomassini *et al*., 2011). Bien que ces travaux ne permettent pas d'aborder les changements de volume de substance grise liés à l'apprentissage, d'autres travaux ont identifié des changements de volumes des ganglions de la base après un minimum d'entrainement. Pour exemple, Hamzei *et al*. (2012) ont montré que des jeunes adultes auraient une augmentation du volume du striatum droit après 30 minutes de pratique par jour pendant 3 jours durant laquelle ils devaient écrire leur signature avec leur main non dominante (Hamzei *et al*., 2012). Erickson *et al*. (2010) vont jusqu'à montrer que le volume striatal prédit le niveau d'acquisition d'une tâche visuomotrice d'un jeu vidéo. Les volumes du striatum dorsal (noyau caudé et putamen)

[5] Ericsson, *et al*. (1993), définissent un expert comme un individu qui a accumulé au moins dix ans ou 10 000 h de pratique délibérée de haut niveau.(Ericsson *et al*., 1993)

étaient corrélés à une amélioration de la performance (Erickson *et al*., 2010). L'apprentissage de séquences motrices et sa mémorisation est donc associé à des changements de substance grise au niveau du striatum.

Des études examinant les corrélations interrégionales de l'épaisseur corticale révèlent que les réseaux anatomiques de substance grise sont modifiés au cours du développement (Raznahan *et al*., 2011) et qu'ils sont sensibles à l'entraînement (Bermudez *et al*., 2009). Les musiciens montrent systématiquement une plus grande épaisseur corticale dans les cortex auditifs et les régions motrices (Schneider *et al*., 2002). Une seule étude a testé l'hypothèse d'un changement immédiat de la substance grise suite à un entrainement moteur (tâche complexe d'équilibre) grâce à la mesure de l'épaisseur corticale (Taubert *et al*., 2016). Ils trouvent une augmentation de l'épaisseur corticale après une heure de pratique de la tâche au niveau des représentations effectrices corticales motrices principalement responsables du contrôle de l'équilibre (membre inférieur et tronc). Ces résultats indiquent que l'apprentissage moteur déclenche des changements rapides et spécifiques de la substance grise dans M1. A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée à l'épaisseur corticale de l'apprentissage procédural moteur chez des enfants.

La substance blanche du cerveau est composée de faisceaux de fibres qui connectent les différentes régions de substance grise et permettent les communications entre les cellules nerveuses. Des études ont rapporté que les différences individuelles de l'intégrité structurelle de la substance blanche dans le réseau corticostriatal sont associées à des performances de synchronisation sur une tâche de séquences motrices temporelles (Steele & Penhune, 2010, Steele *et al*., 2012), à l'apprentissage d'une séquence motrice (Song *et al*., 2012) et à un apprentissage plus rapide des mélodies pianistiques (Engel *et al*., 2014). De plus, grâce à une technique d'acquisition particulière d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) appelé «imagerie par tenseur de diffusion» (ou DTI pour Diffusion Tensor Imaging)[6] les données de

[6] Cette technique fournit des mesures tractographique de la microstructure de la substance blanche dans le cerveau humain (Guillevin *et al*., 2010).

24 adultes enregistrées avant et après un entrainement de jonglage à trois balles d'une heure par jour, cinq fois par semaine pendant 6 semaines ont été comparées à celles de 24 adultes contrôles. Les résultats montrent que la pratique du jonglage entraîne non seulement une augmentation de la densité de substance grise dans les régions du cortex moteur primaire et occipito-pariétales impliquées dans la coordination visuomotrice, l'atteinte et la préhension, mais aussi une modification de l'organisation des voies sous-jacentes de la substance blanche mesurée par la fraction d'anisotropie[7] (Scholz *et al*., 2009).

L'ensemble de ces données montrent que des différences structurelles tant sur la substance grise que sur la substance blanche du cerveau sont associées à l'apprentissage moteur (pour revues : Chang, 2014 ; Kelly & Garavan, 2005 ; Dayan & Cohen, 2011) et dépendraient principalement du striatum ou plus largement du système cortico-striatal pour l'apprentissage de séquences motrices (Doyon & Benali 2005 ; Doyon *et al*., 2018).

Les études investiguant les apprentissages procéduraux de séquences motrices à l'aide de la neuro-imagerie révèlent aussi des activations des régions motrices (Jenkins *et al*., 1994 ; Hikosaka *et al*., 2002 ; Halsband & Lange, 2006 voir pour revue Lohse *et al*., 2014). Plus particulièrement de nombreuses études sur l'apprentissage de séquence lors d'une tâche de SRTT rapportent une activation du cortex moteur et prémoteur (Grafton *et al*., 1995 ; Hazeltine *et al*., 1997 ; Rauch *et al*., 1997 ; Seidler *et al*., 2005) du cortex pariétal (Doyon *et al*., 1996 ; Grafton *et al*., 1995 ; Hazeltine *et al*., 1997 ; Rauch *et al*., 1997 ; Seidler *et al*., 2005 ; Willingham *et al*., 2002) et des ganglions de la base (Albouy *et al*., 2008 ; Doyon *et al*., 1996 ; Grafton *et al*., 1995 ; Hazeltine *et al*., 1997 ; Peigneux *et al*., 2000 ; Seidler *et al*., 2005 ; Willingham *et al*., 2002 ; Rémy *et al*., 2008). Plusieurs études ont également noté la contribution du cortex moteur primaire et de l'AMS durant l'apprentissage de mouvements séquentiels de doigts (Wu *et al*., 2004). Une étude de cas sur un patient ayant une lésion de l'AMS gauche a permis d'observer un déficit d'apprentissage dans des tâches de SRTT indiquant le rôle de l'AMS dans ce type d'apprentissage (Ackermann *et al*., 1996). Des

[7] La fraction d'anisotropie est une mesure de la forme et de l'orientation microstructurelles des fibres blanches et dépend de caractéristiques telles que l'intégrité axonale, la myélinisation, le diamètre des axones et la densité (Beaulieu 2009).

études ont tenté de discriminer l'activité cérébrale associée à la préparation et à l'éxécution de diverses séquences motrices (Nambu *et al*., 2015 ; Yokoi *et al*., 2018). Elles ont montré que les séquences motrices entraînées et non entraînées peuvent être discriminées (avec un niveau de précision plus élevé pour les séquences hautement pratiquées) en utilisant des modèles d'activation dans les régions prémotrices, sensorimotrice et pariétale.

Grâce à l'IRM et plus particulièrement au « resting state[8] », des changements dans la connectivité fonctionnelle après l'apprentissage de séquence motrice a été investigué comme un moyen d'explorer les substrats neuronaux et les processus mnésiques liés à l'apprentissage (Sami *et al*., 2014 ; Robertson *et al*., 2014 ; Mary *et al*., 2017). Les résultats de ces études ont montré que la connectivité fonctionnelle du réseau moteur augmente immédiatement après l'entraînement, suggérant une modification de l'activité cérébrale dépendant de la pratique motrice.

II.3. Apprentissage procédural chez l'enfant typique et présentant un TDC

II.3.1. Apprentissage procédural moteur chez l'enfant typique

Chez des enfants d'âge scolaire, l'apprentissage procédural moteur a été principalement investigué grâce à la tâche de SRTT (Nissen & Bullemer, 1987). Reber suggère en 1993 que l'apprentissage procédural se développe précocement et est relativement indépendant de l'âge, ce qui donne lieu à la théorie de l'invariance de l'apprentissage procédural (Reber, 1993).

Plusieurs études ont mis en évidence des capacités d'apprentissage moteur similaires chez des enfants d'âges différents (Meulemans *et al*., 1998 ; Thomas & Nelson, 2001 ; Mayor-Dubois *et al*., 2016). Les travaux de Meulemans *et al*. (1998) ont montré des niveaux équivalents d'apprentissage chez des enfants âgés de 6 à 10 ans et d'adultes lors d'une tâche de séquences motrices avec alternance de positions fixes et aléatoires. Qui plus est, les auteurs ont démontré que le niveau d'apprentissage est maintenu une semaine après, aussi bien chez les enfants que chez les adultes, ce qui prouve que l'apprentissage procédural implicite se met en place

[8] Technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permettant d'analyser la connectivité fonctionnelle au repos entre différentes régions corticales et sous corticales en se basant sur la dépendance temporelle des activations neuronales de régions cérébrales séparées anatomiquement (Van Den Heuvel & Pol, 2010).

précocement, est comparable quel que soit l'âge et est stable dans le temps (Meulemans *et al*., 1998). Dans une version plus traditionnelle proposant la répétition en boucle d'une séquence fixe sur plusieurs centaines d'essais chez des enfants de 4, 7 et 10 ans, Thomas & Nelson (2001) arrivent aux mêmes conclusions. Les auteurs, à l'aide d'une tâche de temps de réaction sériel, ont ainsi attesté que si le temps de réaction moyen est plus rapide chez les enfants de 10 ans que ceux de 7 ans et de 4 ans, l'apprentissage est pour autant le même dans les trois groupes, démontrant par là-même que l'âge agit sur la rapidité de la réponse motrice mais pas sur l'apprentissage implicite en soi (Thomas & Nelson, 2001). Plus récemment, Mayor-Dubois *et al*. (2016) ont investigué l'apprentissage procédural de séquence motrice chez des enfants de 8 à 12 ans sur une tâche de SRTT et montrent un effet d'apprentissage similaire quel que soit l'âge des enfants confirmant ainsi l'hypothèse de l'invariance de l'âge sur l'apprentissage procédural moteur (Mayor-Dubois *et al*., 2016). Au moyen d'une autre tâche (de dessin) spécialement conçue pour éviter toute participation de connaissance explicite, Vinter & Perruchet (2000) ont montré des performances d'apprentissage d'habiletés motrices similaires chez des enfants de 4, 6 et 10 ans (Vinter & Perruchet, 2000).

Cependant, Thomas *et al*. (2004) ont remis en question la notion de l'invariance développementale montrant des capacités d'apprentissage supérieures chez les adultes comparativement aux enfants (7 et 11 ans). La complexité des séquences présentée (davantage ambigües et donc moins prédictibles) ont pu jouer un rôle dans les variations de résultats par rapport aux autres études (Thomas *et al*., 2004).

Howard & Howard (1997) ont testé la tâche de SRTT sur des jeunes adultes (20 ans) et des adultes âgés (70 ans) et montrent un apprentissage moteur significatif dans les deux groupes, mais le gain d'apprentissage moteur est supérieur chez les personnes jeunes comparées aux personnes âgées (Howard & Howard, 1997). Enfin, le profil cognitif pourrait aussi avoir un impact sur l'apprentissage séquentiel lors d'une tâche de SRTT (Deroost *et al*., 2006 ; Vandenbossche *et al*., 2009). Ces auteurs ont comparé l'apprentissage moteur séquentiel de patient avec maladie de Parkinson au même stade (échelle neurologique standard) mais ayant des différences de performances au niveau cognitif (échelles évaluant la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et visuospatiales). Les patients les plus affectés sur le plan du

fonctionnement cognitif étaient ceux qui avaient des capacités d'apprentissage d'habiletés motrices les plus faibles.

Dans l'ensemble, ces données évoquent ainsi une émergence précoce des capacités d'apprentissage procédural ainsi qu'une invariance de performance avec l'âge puisqu'elles se montrent stables au cours du temps (du moins entre 6 ans et l'âge adulte). Cette théorie de l'invariance semble donc assez cohérente avec les travaux sur le développement neurologique de l'enfant, proposant que les volumes maximaux du striatum sont liés aux périodes sensibles de l'apprentissage moteur qui surviennent au milieu de l'enfance autour de l'âge de 7 ans (Lenroot & Giedd, 2006). De telles constations suggéreraient que la maturation du cerveau pourrait influencer le développement comportemental et plus particulièrement l'apprentissage procédural.

Ce lien entre développement neurologique, apprentissage procédural et mémoire procédurale se pose tout naturellement en regard des travaux portant sur les enfants avec un trouble neurodéveloppemental spécifique moteur.

II.3.2. Apprentissage procédural moteur chez l'enfant présentant un TDC

De manière générale les habiletés procédurales ont été cliniquement pointées comme déficitaires dans le TDC. Certaines études ont tenté de les objectiver par le biais de paradigmes d'adaptation motrice et d'apprentissages de séquences motrices (Doyon & Benali, 2005). Les déficits d'apprentissages procéduraux retrouvés dans certaines études peuvent suggérer un dysfonctionnement cérébral à l'origine du TDC. Nous allons aborder dans cette partie les déficits d'apprentissage sur ces deux paradigmes et nous allons essayer de les comprendre en formulant des hypothèses cérébrales explicatives. Une hypothèse explicative a déjà été formulée par Nicolson & Fawcett (2007) qui ont proposé qu'une possible dysfonction des boucles cortico-striatales pourrait expliquer le déficit des apprentissages procéduraux chez les personnes présentant un TDC (Nicolson & Fawcett, 2007).

En lien peut-être avec l'hétérogénéité du trouble, plusieurs régions cérébrales corticales (cortex frontal, cortex pariétal) ou sous corticales (corps calleux, cervelet, striatum) sont supposées jouer un rôle dans le déficit d'apprentissage procédural des enfants présentant un

TDC (revue de Zwicker *et al*., 2009 ; Bo & Lee, 2013 ; Brown & Lum, 2015 ; Biotteau *et al*., 2016b ; Wilson *et al*., 2017).

II.3.3. Adaptation motrice chez l'enfant présentant un TDC

D'un point de vu expérimental, plusieurs études ont suggéré des difficultés des enfants présentant un TDC dans l'adaptation visuomotrice. Par exemple il a été proposé aux enfants présentant ou non un TDC, une tâche de tracé de formes graphiques sur tablette digitale avec une représentation à l'écran d'ordinateur biaisée par l'ajout d'un angle supplémentaire à la direction effectuée afin d'en modifier la direction. Les résultats ont révélé que comparés aux enfants contrôles, les enfants présentant un TDC montraient une plus large variabilité des réponses et un temps de mouvement plus lent sans amélioration avec la pratique (Kagerer *et al*., 2004 ; Kagerer *et al*., 2006). L'adaptation visuomotrice a également été évaluée par une tâche de lancer de balle avec port de lunettes prismatiques (Brookes *et al*., 2007) et a montré que les enfants présentant un TDC avaient un taux d'adaptation plus faible que les enfants contrôles.

Ces résultats ne sont en revanche pas consensuels puisque quelques études n'ont pas retrouvé de déficit d'adaptation chez les enfants présentant un TDC. Lejeune *et al*. (2016) sur une tâche d'adaptation visuomotrice où les enfants devaient manipuler une souris d'ordinateur dont la trajectoire présentée à l'écran différait de la trajectoire effectuée, a montré des résultats similaires d'apprentissage entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles malgré une performance globalement moins rapide des enfants présentant un TDC (Lejeune *et al*., 2016). Dans l'étude de Zwicker *et al*. (2011), il est également intéressant de noter des capacités similaires d'apprentissage entre enfants présentant un TDC et contrôles sur une tâche d'adaptation motrice lors de l'apprentissage de traçage de traits avec un joystick (malgré l'interprétation inverse des auteurs) (Zwicker *et al*., 2011). De la même manière, bien que les enfants présentant un TDC étaient plus variables et moins précis que leurs pairs, Cantin *et al*. (2007) n'ont pas trouvé de différence concernant les capacités d'adaptation à proprement parlé lors d'une tâche d'adaptation liée au port de lunettes à prismes (Cantin *et al*., 2007). Pangelinan *et al*. (2013) ont montré que la trajectoire développementale du groupe d'enfants

présentant un TDC était similaire à celle du groupe d'enfants contrôles lors d'une tâche d'adaptation visuomotrice de dessin sur tablette avec représentation directionnelle modifiée et projetée sur écran (Pangelinan *et al*., 2013). La difficulté de la tâche peut influencer les résultats comme l'ont suggéré l'étude de Cantin *et al*. (2014) qui a montré que l'adaptation motrice était équivalente entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles lors d'une tâche simple d'adaptation visuomotrice mais que la complexification du mode de réponse entraînait une différence de groupe dans l'adaptation en faveur des enfants contrôles (Cantin *et al*., 2014).

D'autres travaux d'adaptation motrice réalisés par le biais de jeu vidéo (Wii Fit training) ont révélé une pente d'apprentissage relativement équivalente chez les enfants présentant un TDC dans l'ajustement et l'anticipation des postures pendant la pratique, la rétention et le transfert (Smits-Engelsman *et al*., 2015).

L'hypothèse explicative du déficit d'adaptation motrice dans le TDC concerne le dysfonctionnement des régions motrices et du cervelet. En effet, plusieurs études comportementales ont cherché à rendre compte d'un dysfonctionnement cérébelleux dans le TDC par le biais de paradigmes reconnus pour mettre en évidence de telles dysfonctions, et soutiennent ces hypothèses (Geuze, 2005). Les études de Piek & Dyck (2004) ou Van Waevelde *et al*. (2006) par exemple ont fait l'hypothèse d'un dysfonctionnement cérébelleux dans le TDC sur la base d'épreuves de vitesse (où le temps de réaction est mesuré) et sur des épreuves de précision (cibles). Les enfants présentant un TDC ont montré un plus petit temps de réaction et une précision plus faible que des enfants contrôles (Piek & Dyck, 2004 ; Van Waevelde *et al*., 2006).

Des tâches de tracé évaluant la motricité fine (Zwicker *et al*., 2010 ; Zwicker *et al*., 2011), de toucher doigt-nez les yeux fermés ou de mouvements de mains alternés (O'Hare & Khalid, 2002 ; Lundy-Ekman *et al*., 1991) ont été utilisées pour attester d'un déficit cérébelleux dans le TDC. Par exemple, Zwicker *et al*. (2010) ont demandé à 7 enfants contrôles et 7 enfants présentant un TDC de réaliser une tâche de tracé de fleur avec un joystick à l'intérieur d'une machine IRM et n'ont montré aucune différence significative sur les différentes variables du

tracé entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles mais les enfants présentant un TDC avaient une plus large activation cérébrale dans les régions frontales, pariétales et temporales comparés aux enfants contrôles. Ce résultat ont suggéré que les enfants présentant un TDC devaient engager plus d'effort pour réussir la même tâche (Zwicker *et al*., 2010). Contrairement à cette plus large activation cérébrale chez les enfants présentant un TDC pendant la performance motrice, cette même équipe (Zwicker *et al*. 2011) a montré une sous-activation des aires cérébrales associées à l'apprentissage visuomoteur (cortex pariétal inférieur bilatéral, le cortex préfrontal dorsolatéral droit, et le cervelet) après l'apprentissage moteur de la fleur (pratiqué pendant 3 jours) comparé aux enfants contrôles. Se basant sur des résultats comportementaux d'analyses de variance non significatifs (aucune différence d'apprentissage entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles) mais interprétant leurs données comportementales comme différentes entre les groupes en se basant sur les tailles d'effets, les auteurs ont suggéré que la relative sous-activation de ces régions chez les enfants présentant un TDC pouvaient être associée à un déficit d'apprentissage moteur comparés aux enfants contrôles (Zwicker *et al*., 2011).

En imagerie structurelle de diffusion (technique du DTI, voir page 35), l'exploration des circuits structuraux moteurs, sensori-moteurs et cérébelleux d'enfants présentant un TDC et d'enfants sans trouble ont indiqué des moyennes de diffusion[9], du tractus cortisospinal et du thalamus postérieur plus faibles chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles, résultats corrélés aux scores du M-ABC (Zwicker *et al*., 2012). L'absence de différence entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles au niveau du cervelet a suggéré qu'il n'y avait pas de différence microstructurelle le long des voies afférentes et efférentes allant et partant du cervelet. Ces résultats, combinés avec la sous-activation du cervelet chez les enfants présentant un TDC (comme indiqué par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) (Zwicker *et al*., 2011) suggèrent que l'implication cérébelleuse hypothétique dans le TDC peut être liée au cervelet lui-même plutôt qu'aux connexions vers et à partir du

[9] La diffusivité moyenne, reflet de l'intégrité microstructurelle, est une mesure inverse de la densité de la membrane et est sensible à la cellularité, à l'œdème et à la nécrose (Alexander *et al*., 2007).

cervelet. Bien que ce ne soit pas l'objet de ces travaux de thèse, il est intéressant de noter que l'examen des volumes cérébelleux et d'autres différences macrostructurelles entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles mériteraient d'être étudiés afin de tester cette hypothèse.

Debrabant *et al*. (2016) font suite aux travaux précédents et ont trouvé des résultats contradictoires. Ils ont évalué la capacité des enfants à intégrer les habiletés visuelles et motrices lors d'une tâche de copie de formes géographiques (Beery-Buktenica Developmental Test of Visual Motor Integration) et ont montré que les enfants présentant un TDC ont des performances comportementales visuomotrices faibles. De plus ils ont retrouvé des différences entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles dans la connectivité du cervelet (lovule VI) et du gyrus pariétal supérieur droit et concluent que ces structures pourraient être des prédicteurs significatifs pour discriminer les enfants présentant un TDC et ceux ayant un développement typique (Debrabant *et al*., 2016). D'après cette étude la connectivité du cervelet et du cortex pariétal serait une piste explicative aux difficultés visuomotrices des enfants présentant un TDC mais ne renseignent pas de l'apprentissage procédural.

Enfin l'étude de Pangelinan *et al*. (2013) montre au niveau comportemental une adaptation visuomotrice équivalente chez les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles (Pangelinan *et al*., 2013). Au niveau cérébral, ils ont enregistré l'activité corticale des enfants par électroencéphalographie (EEG)[10]. Ils ont analysé la puissance spectrale c'est à dire l'étude de la modulation corticale liée au mouvement comparativement à un état de repos (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Les résultats ont montré que les jeunes enfants de 6 ans présentant un TDC avaient moins d'activation, particulièrement dans les régions motrices alors que les enfants de 12 ans présentant un TDC ont montré plus d'activation du cortex moteur que leurs pairs sans TDC du même âge. Ces résultats suggèrent que les enfants plus âgés présentant un TDC peuvent compenser leurs déficits moteurs grâce à un engagement

[10] Technique permettant de recueillir l'activité électrique émise à chaque instant par un groupe de neurones du cortex avec une bonne résolution temporelle (Niedermeyer & Lopes da Silva, 2005).

accru des ressources motrices pertinentes. Allant en ce sens, Debrabant *et al*. (2013) ont montré qu'à tâche de temps de réaction égale, les enfants présentant un TDC ont révélé un pattern d'activation plus important que le groupe contrôle et notamment dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit et dans le gyrus inférieur frontal (Debrabant *et al*., 2013).

Concernant l'adaptation motrice qui implique avant tout le cervelet, les résultats restent contradictoires tant au niveau comportemental qu'au niveau cérébral. Les enfants présentant un TDC pourraient avoir des difficultés dans l'adaptation motrice mais compenser ces dernières par un recrutement plus large au niveau cérébral, faisant qu'au niveau comportemental des différences avec les contrôles sont mises en évidence selon la difficulté de la tâche, lorsque les systèmes de compensation sont dépassés.

II.3.4. L'apprentissage de séquences motrices en question

L'apprentissage de séquences motrices chez les enfants présentant un TDC a été investigué dans trois études comportementales (Wilson *et al*., 2003 ; Gheysen *et al*., 2011 ; Lejeune *et al*., 2013) utilisant une tâche de temps de réaction sériel (SRTT) et a montré là aussi des résultats contradictoires.

Dans un premier temps Wilson *et al*. (2003) n'ont pas noté de déficit d'apprentissage chez les enfants présentant un TDC (Figure 7a). Ils ont proposé une tâche de SRTT où les stimuli apparaissaient classiquement selon une séquence déterminée (1342314214) sans que l'enfant en soit informé et demandaient des réponses unimanuelles (Figure 7b). Cinq séries étaient réalisées: les quatre premières comportaient la séquence et permettaient de vérifier l'apprentissage (via une diminution des temps de réaction), dans la cinquième série, l'ordre d'apparition des stimuli était aléatoire. La comparaison des temps de réaction (TR) de la 5ème série avec ceux de la série précédente permettait donc de vérifier si la séquence motrice était spécifiquement apprise. Les résultats montraient une diminution des TR sur les quatre premières séries suggérant un apprentissage général intact avec une augmentation du TR de la

4ème série à la 5ème pour les deux groupes suggérant un apprentissage spécifique intact. Les auteurs concluaient donc à une préservation de l'apprentissage procédural séquentiel chez les enfants présentant un TDC, au vu de l'absence de différence avec les contrôles dans l'augmentation du TR de la série 4 à la série 5 (Wilson *et al*., 2003).

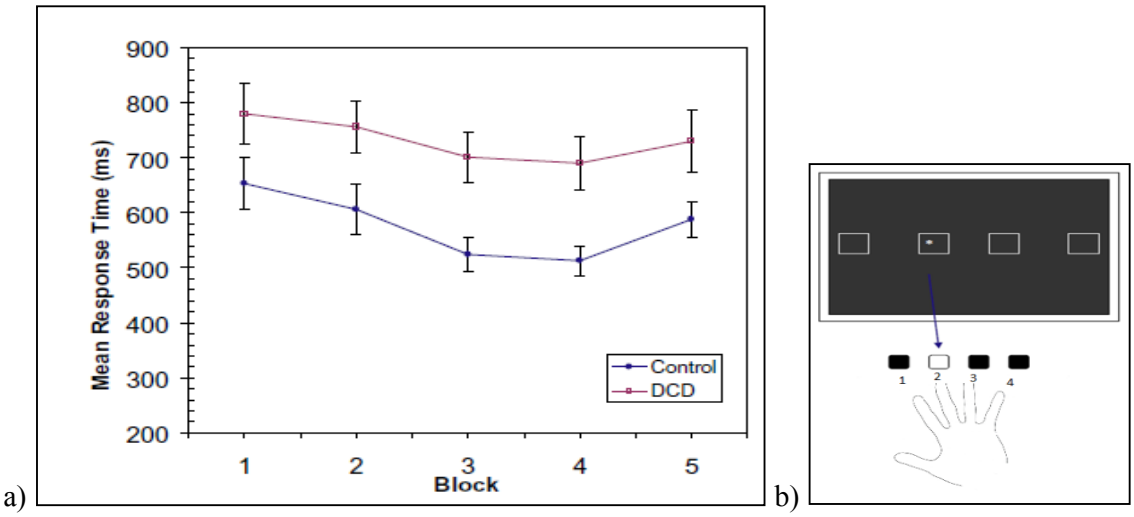
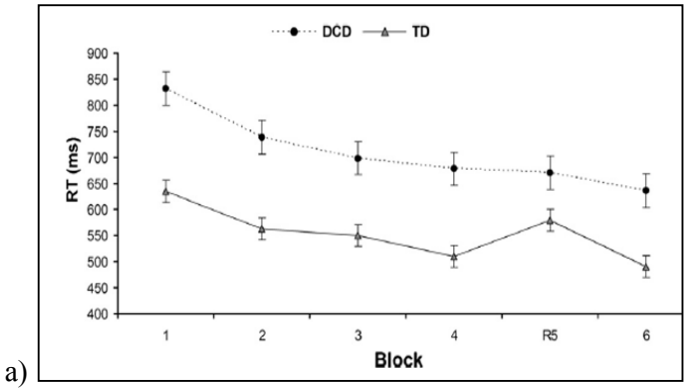


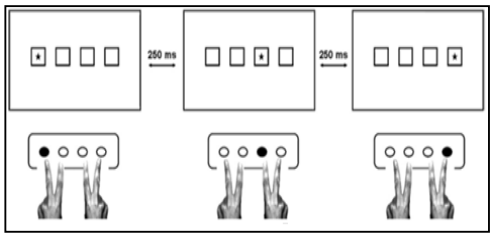
Figure 7 : Résultats de l'étude de Wilson *et al*. (2003) ainsi que du mode de réponse unimanuelle. **a)** Temps de réaction moyen pour les bloc 1 à 5 (le 5ème bloc était aléatoire) des enfants présentant un TDC (courbe du haut) et des enfants contrôles (courbe du bas). Les résultats ont indiqué une diminution du temps de réaction du bloc 1 au bloc 4 ainsi qu'une augmentation du temps de réaction du bloc 4 au bloc 5 (aléatoire) dans les deux groupes ce qui signe de l'apprentissage de la séquence pour les deux groupes. **b)** Mode de réponse unimanuelle (index, majeur, annulaire, auriculaire de la main droite), ici le stimulus au deuxième carré correspond à une réponse du majeur.

Deux limitations peuvent être soulignées concernant cette étude : les enfants présentant un TDC ont été inclus avec un score au M-ABC inférieur au 15ème percentile (et non au 5ème percentile) et l'augmentation du TR chez les deux groupes dans la dernière série peut être interprétée comme un effet de fatigue générale menant à ce résultat. C'est avec ces constations que Gheysen *et al*. (2011) ont réalisé une tâche de SRTT chez des enfants présentant un TDC inclus avec un score au M-ABC inférieur au 5ème percentile, en ajoutant dans le protocole, à la suite de la cinquième série aléatoire, une sixième série similaire aux quatre premières (séquence répétée). La comparaison des temps de réaction de la 5ème série (aléatoire) avec ceux de la série précédente et ceux de la série suivante permettait donc de vérifier si la

séquence motrice était spécifiquement apprise, en s'affranchissant de l'effet de fatigue. De plus dans cette étude les réponses demandées étaient bimanuelles (Figure 8b). Les résultats ont montré que pour les enfants présentant un TDC, les TR de la 5ème série ne se différenciaient pas de ceux des 4ème et 6ème séries, allant dans le sens d'un déficit de l'apprentissage procédural (Figure 8a) (Gheysen *et al*., 2011). Au contraire, les enfants contrôles ont appris spécifiquement la séquence, comme en témoignent l'augmentation des temps de réaction lorsque les cibles sont présentées de façon aléatoire (5ème série) et la diminution lorsque la séquence est de nouveau présentée (6ème série).



a)



b)

Figure 8 : Résultats de l'étude de Gheysen *et al*. (2011) ainsi que du mode de réponse bimanuelle. **a)** Temps de réaction moyen pour les bloc 1 à 6 (le 5ème bloc était aléatoire) des enfants présentant un TDC (courbe du haut) et des enfants contrôles (courbe du bas). Les résultats ont indiqué une diminution du temps de réaction du bloc 1 au bloc 4 ainsi qu'une augmentation du temps de réaction du bloc 4 au bloc 5 (aléatoire) suivi d'une diminution du bloc 5 au bloc 6 uniquement pour le groupe contrôle, ce qui signe du déficit d'apprentissage de la séquence dans le groupe TDC. **b)** Mode de réponse bimanuelle (index et majeur de chaque main).

La question qui restait posée à l'issue de cette étude était de savoir si elle montrait un déficit de l'apprentissage procédural ou un déficit d'un geste moteur. En effet, les problèmes de dextérité manuelle et particulièrement de coordination bimanuelle et les difficultés

visuospatiales et perceptivo-motrices des enfants présentant un TDC (voir Wilson & McKenzie, 1998) pouvaient en effet tout aussi bien rendre compte d'un déficit sur ces tâches. C'est dans ce cadre qu'a été proposé l'expérience de Lejeune *et al*. (2013), où une version de la SRTT dérivée des travaux de Gabriel *et al*. (2012) a été utilisée (Gabriel *et al*., 2012). La tâche d'apprentissage procédural a été modifiée grâce à l'emploi d'un écran tactile à la place des touches du clavier habituel pour simplifier la composante perceptivo-motrice de la tâche. Les auteurs ont ainsi pu explorer les habiletés procédurales de 34 enfants de 6 à 12 ans présentant un TDC avec un M-ABC inférieur au 15ème percentile et ont montré un apprentissage procédural de séquences motrices préservé. Notons que 4 enfants sur 17 avaient un M-ABC entre le 5ème et le 15ème percentile, et que des résultats identiques ont été retrouvés à la suite d'analyse sans ces enfants montrant que l'inclusion de ces 4 enfants ayant un score au M-ABC entre le 5ème et le 15ème percentile ne modifiaient pas les résultats des enfants ayant un score au M-ABC inférieur au 5ème percentile (Lejeune *et al*., 2013).

II.3.5. Hypothèses explicatives du déficit d'apprentissage dans le TDC

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer le déficit d'apprentissage de séquences motrices retrouvé dans le TDC (Gheysen *et al*., 2011). La première hypothèse est un dysfonctionnement de la communication entre les deux hémisphères entrainant des coordinations bimanuelles altérées (Tallet *et al*., 2013) et entravant ainsi l'apprentissage de séquences en condition de réponses bimanuelles (et pas unimanuelles, dans Wilson *et al*., 2003). La seconde hypothèse, suggérée par les auteurs eux-mêmes, est un dysfonctionnement des régions striatales (Gheysen *et al*., 2011).

II.3.5.1. Dysfonctionnement de la communication inter-hémisphérique

Deux caractéristiques semblent communes aux enfants présentant un TDC: les difficultés à (1) coordonner deux membres ensemble de manière harmonieuse, que ce soit dans les coordinations bimanuelles (Volman & Geuze 1998 ; Volman *et al*., 2006 ; Roche *et al*., 2011), ou dans les coordinations main-pied (Volman *et al*., 2006 ; Whitall *et al*., 2006 ; Mackenzie *et al*., 2008 ; De Castro *et al*., 2014) et (2) se synchroniser à des évènements, c'est

à dire d'assurer la coïncidence de mouvements rythmiques avec des stimulations environnementales (De Castelnau *et al*., 2007).

La coordination bimanuelle est définie par Kelso (1984) comme l'ensemble des relations spatio-temporelles qui s'établissent lors de la réalisation d'une tâche entre les différents segments corporels. Traditionnellement, les coordinations bimanuelles peuvent être explorées avec un paradigme de synchronisation qui consiste à taper avec un doigt de chaque main en synchronie avec des stimuli spécifiant plusieurs coordinations. Deux coordinations bimanuelles ont été reportées comme étant stables et précises sans besoin de pratique chez les adultes (Kelso, 1984) et chez les enfants (Robertson, 2001). La coordination *phase* requière des activations simultanées de muscles homologues et la coordination *antiphase* correspond à l'activation alternée des groupes musculaires homologues. La coordination phase a été montrée comme plus stable que la coordination antiphase en présence de contraintes environnementales (Kelso, 1984). Les études s'intéressant aux coordinations bimanuelles chez les enfants présentant un TDC montrent que, comparés aux enfants du même âge sans TDC, les enfants présentant un TDC produisent des coordinations bimanuelles moins stables, d'autant plus pour la coordination antiphase (Volman & Geuze, 1998 ; Volman *et al*., 2006).

Une autre étude (Roche *et al*., 2011) dans laquelle les enfants devaient réaliser la coordination bimanuelle *antiphase* en voyant/entendant ou non l'impact de leurs mouvements a montré que les enfants présentant un TDC étaient moins précis et moins stables que les enfants contrôles. Les conditions sensorielles (privation de vision et/ou d'audition) n'affectaient la performance dans aucun des groupes. Les auteurs concluaient que les rétroactions visuelles et auditives produites par les mouvements n'étaient pas des informations primordiales pour réussir la coordination antiphase de manière auto-dirigée (sans stimuli) et que les enfants présentant un TDC étaient intrinsèquement moins précis et moins stables dans leur coordination.

D'autres études ont révélé que les enfants présentant un TDC étaient moins performants que leurs pairs sans TDC lors de tâches de coordination sensori-motrice, dans lequelles les enfants devaient se *synchroniser* avec un évènement externe. Les études dans le TDC sont peu nombreuses mais tendent à montrer les difficultés des enfants présentant un TDC à se synchroniser. Williams *et al*. (1992) ont sollicité 13 sujets présentant un TDC appariés à 12

sujets contrôles dans un paradigme de continuation dans lequel les enfants devaient synchroniser la tape de leur index droit sur une touche avec un signal auditif périodique et continuer à taper quand celui-ci disparaît. Les résultats ont indiqué que les sujets présentant un TDC étaient plus variables que les sujets contrôles (Williams *et al*., 1992), résultats confirmés par Geuze & Kalverboer (1994). De Castelnau *et al*. (2007) ont évalué la capacité des enfants présentant un TDC à se synchroniser (phase) et à syncoper (antiphase) avec un métronome visuel à différentes fréquences. Les résultats ont montré que les enfants présentant un TDC étaient capables de réaliser la synchronisation et la syncopation mais ils étaient plus variables que les contrôles dans les deux tâches (De Castelnau *et al*., 2007). De Castelnau *et al*. (2008) ont enregistré l'activité corticale des enfants par EEG (voir page 43 pour explication). Ils ont analysé la cohérence cortico-corticale c'est à dire l'étude des connections fonctionnelles entre différentes aires corticales d'un même hémisphère (intra-hémisphérique) et entre les deux hémisphères (inter-hémisphérique) chez des enfants présentant un TDC et des enfants contrôles. Les régions cérébrales d'intérêt étaient la région centrale (comprenant les régions motrices) et frontales (comprenant les régions prémotrices). Au niveau comportemental les enfants présentant un TDC avaient une synchronisation plus variable que les enfants contrôles. Au niveau cérébral, une plus grande cohérence intra-hémisphérique entre les régions fronto-centrales a été observée chez les enfants présentant un TDC comparés aux enfants contrôles mais aucune différence pour la cohérence inter-hémisphérique n'a été trouvé ce qui a suggéré que la cohérence inter-hémisphérique n'était pas associée à la production d'une tâche de synchronisation unimanuelle (De Castelnau *et al*., 2008).

Cette hypothèse de dysfonctionnement de la communication inter-hémisphérique a déjà été avancée sur la base de résultats comportementaux (Sigmundsson *et al*., 1999 ; Tallet *et al*., 2013). En 1999, Sigmundsson a comparé la performance d'enfants présentant un TDC et d'enfants contrôles lors de tâches de localisation de cible avec une main et un pied impliquant ou non un transfèrt inter-hémisphérique. Les résultats ont montré des performances déficitaires chez les enfants présentant un TDC dans des conditions impliquant un transfert inter-hémisphérique uniquement, suggérant un déficit du transfert inter-hémisphérique chez les enfants présentant un TDC (Sigmundsson *et al*., 1999).

Dans l'étude de Tallet *et al*., (2013), les auteurs ont mis en place une tâche de transition entre un tapping bimanuel en phase et un tapping unimanuel droit ou gauche. Cette transition impliquait un transfert inter-hémisphérique inhibiteur puisqu'il était demandé de réaliser un mouvement symétrique des deux mains puis d'inhiber le mouvement d'une main tout en continuant le mouvement de l'autre main. Les résultats ont montré que les enfants contrôles amélioraient leur capacité à inhiber le mouvement de leur main gauche avec l'âge, ce qui n'était pas le cas des enfants présentant un TDC. Les auteurs ont postulé un déficit de développement du transfert inter-hémisphérique inhibiteur dans le TDC (Tallet *et al*., 2013).

Bien que les résultats de ces travaux soient en faveur d'un dysfonctionnement de transfert inter-hémisphérique chez les enfants présentant un TDC, les études restent au niveau comportemental et les conclusions ne sont qu'indirectes.

A l'inverse, peu d'études de neuro-imagerie abordent cette question et elles n'ont pas de données comportementales. La relation entre des résultats comportementaux et cérébraux ne peut aboutir. Par exemple, Langevin *et al*. (2014) ont trouvé des anomalies microstructurelles avec une réduction de la fraction d'anisotropie dans les régions pariétales du corps calleux, comprenant des connexions entre les aires motrices primaires et somatosensorielles suggérant une moindre myélinisation de la substance blanche chez les enfants présentant un TDC (Langevin *et al*., 2014).

Afin d'évaluer la connectivité fonctionnelle, McLeod *et al*. (2016) ont utilisé le « resting state » pour comparer les connexions fonctionnelles intra-hémisphérique et inter-hémisphérique du cortex moteur et de différentes structures sous corticales dont le putamen. Un des résultats a montré que les enfants contrôles avaient un putamen droit davantage connecté au cortex moteur droit qu'au cortex moteur gauche alors que chez les enfants présentant un TDC, le putamen droit n'avait pas plus de connectivité avec le cortex moteur droit que gauche. Chez les enfants présentant un TDC cette connectivité fonctionnelle équivalente en intra-hémisphérique et inter-hémisphérique suggère un manque de dominance hémisphérique des connexions fonctionnelles entre le putamen droit et le cortex moteur droit (McLeod *et al*., 2016). Il serait intéressant de comparer les deux groupes sur les connectivités fonctionnelles entre les deux cortex moteurs, cela n'ayant pas été fait dans cette étude.

L'ensemble de ces résultats suggère que les connexions callosales inter-hémisphériques notamment entre les aires motrices supplémentaires sont critiques pour les tâches motrices bimanuelles et un déficit de ces connexions pourrait expliquer les difficultés de coordination motrice des enfants présentant un TDC.

La question d'un dysfonctionnement de la communication inter-hémisphérique lors de l'apprentissage de coordinations bimanuelles chez les enfants présentant un TDC reste donc à étudier puisqu'aucune donnée ne permet à l'heure actuelle de répondre à cette question. La communication inter-hémisphérique pourrait être un facteur explicatif du déficit d'apprentissage des enfants présentant un TDC lors d'une tâche bimanuelle. Nous testerons cette hypothèse dans les études expérimentales 1 et 2 de ce travail de thèse.

II.3.5.2. Possible dysfonctionnement striatal

Le déficit d'apprentissage retrouvé chez les enfants présentant un TDC dans la tâche d'apprentissage de séquences motrices (Gheysen *et al*, 2011), résultats proches de ceux qu'il est courant de trouver chez des Parkinsoniens (Contreras-Vidal & Buch, 2003) pourrait venir d'un dysfonctionnement au niveau de la structure sous corticale du striatum (Lundy-Ekman *et al*., 1991). Plusieurs études de neuro-imagerie semblent corroborer cette hypothèse sans qu'un marqueur spécifique du striatum ne soit retrouvé en neuro-imagerie (Querne *et al*., 2008 ; McLeod *et al*., 2014). Pour exemple, Querne *et al*. (2008) ont trouvé une diminution de connectivité entre le striatum et le cortex pariétal dans l'hémisphère droit (Querne *et al*., 2008). McLeod *et al*. (2014) ont utilisé le « resting state » (page 37 pour description) et ont trouvé que contrairement aux enfants contrôles, les enfants présentant un TDC avaient une diminution de connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur primaire et le noyau caudé, le noyau accumbens, le pallidum et le putamen ainsi que le gyrus frontal bilatéral, le gyrus supramarginal droit, le gyrus angulaire et l'insula, allant dans le sens de particularités des circuit moteurs impliquant le striatum au repos chez les enfants présentant un TDC (McLeod *et al*., 2014).

Le déficit d'apprentissage des enfants présentant un *TDC (Gheysen et al., 2011) suggère un possible dysfonctionnement du striatum mais peu d'études en neuro-imagerie ont testé cette hypothèse. C'est une hypothèse à approfondir et nous reviendrons dessus dans les études 3 et 4 de la Partie Expérimentale.*

Problématique

III. PROBLEMATIQUE

Si l'ensemble des études portant sur les enfants présentant un TDC atteste de déficits du contrôle perceptivo-moteur, la question d'un déficit d'apprentissage de séquences motrices n'est toujours pas clairement élucidée. En effet, les études cherchant à les objectiver par le biais de paradigmes de recherche ont du mal à rendre tangible ce déficit de façon cohérente et homogène. L'hétérogénéité des sujets présentant un TDC ainsi que des paradigmes utilisés pourraient contribuer aux difficultés à statuer sur cette question. Si pour l'heure la question du déficit d'apprentissage chez les enfants présentant un TDC reste encore en suspend, les mécanismes cérébraux sous-jacents à l'apprentissage procédural séquentiel dans le TDC le sont encore plus. En effet les études portant sur l'apprentissage procédural se sont principalement basées sur des résultats comportementaux afin de conclure sur l'implication de structures cérébrales possiblement déficitaires dans le TDC mais ces conclusions sont le plus souvent restées au statut d'hypothèse. Les données d'imagerie cérébrale sur cette population sont relativement récentes puisque les premières acquisitions ont eu lieu il y a une dizaine d'années. Les liens entre le possible déficit d'apprentissage procédural et les structures cérébrales impliquées chez les enfants présentant un TDC restent donc à éclaircir.

L'objectif de ce travail est d'enrichir les connaissances concernant l'apprentissage procédural séquentiel des enfants et d'explorer les soubassements cérébraux de ce processus chez les enfants présentant un TDC, en regard des données qui restent discutées à ce jour. Les résultats de la littérature restent en effet controversés sur ce sujet. Cependant une piste d'explication à l'apparente contradiction entre les résultats de la littérature concernant l'apprentissage procédural séquentiel chez les enfants présentant un TDC pourrait être que les coordinations bimanuelles soient affectées dans le TDC (Volman & Geuze, 1998). L'apprentissage d'une coordination bimanuelle chez les enfants présentant un TDC n'a jamais été vérifié.

Dans ce cadre, nous proposons dans les deux premières études de ce travail de thèse de tester l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle d'un point

de vu comportemental (étude 1) et de tester l'hypothèse d'un déficit du transfert inter-hémisphérique entraînant un déficit de l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle en interrogeant les corrélats cérébraux par une mesure électroencéphalographique (étude 2) chez des adolescents présentant un TDC et contrôles.

Par ailleurs il est apparu que le striatum est largement impliqué dans l'apprentissage séquentiel. Dans ce cadre, nous avons sélectionné deux tâches d'apprentissage séquentiel à composante motrice différente (l'une requière des réponses bimanuelles, l'autre requière des réponses unimanuelles).

Nous avons opté pour une tâche classiquement utilisée pour évaluer l'apprentissage procédural, à savoir une tâche bimanuelle de temps de réaction sériel, et une tâche novatrice de synchronisation rythmique : ces deux tâches engageant entre autre la même structure cérébrale, le striatum.

Ainsi, nous nous intéressons dans la troisième étude à tester l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage procédural de séquence motrice lors d'une tâche de SRTT. Pour cette étude, notre attention s'est portée sur l'aide apportée aux enfants présentant un TDC dans la tâche d'apprentissage séquentiel de SRTT afin de minimiser les éléments perceptivo-moteurs et en demandant aux enfants de répondre avec une main (Lejeune *et al*., 2013). Toutes situations ne permettent pas toujours d'aller en ce sens et les nombreuses habiletés motrices quotidiennes requièrent souvent de coordonner les deux mains entres elles. Nous avons donc testé l'apprentissage de séquences motrices avec une tâche de SRTT bimanuelle (Gheysen *et al*., 2011) en faisant varier la nature des stimulations afin de tester l'hypothèse d'un déficit d'apprentissage bimanuel général ou bien dépendant de modalités liées à la tâche.

Enfin, la dernière étude consistera à tester l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage procédural d'une séquence motrice et de la mémoire procédurale chez des enfants présentant un TDC sur une tâche de synchronisation rythmique suivant deux modalités sensorielles différentes. A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée à comparer la modalité auditive et visuelle sur l'apprentissage d'une séquence motrice chez des enfants présentant un TDC lors d'une tâche de synchronisation motrice.

L'ensemble de ces études permet ainsi d'explorer l'apprentissage procédural de séquences motrices sous différents aspects, en fonction de la nature des stimulations, chez des enfants présentant un TDC. La question principale étant de savoir si les enfants présentant un TDC ont un déficit général de l'apprentissage procédural de séquence motrice et de la mémoire procédurale ou s'il y aurait chez ces enfants un déficit spécifique de l'apprentissage et de la mémoire sous certaines conditions. La question secondaire est de savoir si ces résultats comportementaux peuvent être expliqués par des corrélats cérébraux fonctionnels et structurels.

Partie Expérimentale

IV. PARTIE EXPERIMENTALE

Ce chapitre présente 4 études. Les deux premières ont été réalisé dans le cadre du projet APP-TAC et ont fait l'objet de deux publications dans des revues à comité de lecture. Les deux dernières études ont été réalisées dans le cadre du projet DYSTAC-MAP et sont en préparation pour soumission. La numération des figures et des tableaux présentés dans la partie expérimentale poursuit la numération utilisée précédemment et les références bibliographiques n'apparaissent qu'à la fin du manuscrit de thèse afin d'en faciliter la lecture.

Projet APP-TAC : Etude 1 et 2

Blais, M., Baly, C., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet J. (2017). Lack of motor inhibition as a marker of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with Developmental Coordination Disorder. *Developmental Neuropsychology*. http://dx.doi.org/10.1080/87565641.2017.1306526

Blais, M., Amarantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y. & Tallet, J. (2017). Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination in Developmental Coordination Disorder. *Developmental Science*. http://dx.doi.org/10.1111/desc.12563.

Projet DYSTAC-MAP : Etude 3 et 4

Blais, M., Jucla. M., Maziero, S., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet J. Combined visuo-spatial and verbal cues improve procedural learning and retention in Developmental Coordination Disorder.

Blais, M., Péran, P., Chauveau, N., Biotteau, M., Maziero, S., Jucla, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., Tallet, J. Cortical brain structure predicts memory of auditory *vs* visual rhythmic sequences in Children with and without Developmental Coordination Disorder.

Projet APP-TAC

Cette recherche "Etude comportementale et électrophysiologique de l'apprentissage moteur dans le trouble d'acquisition de la coordination", acronyme APP-TAC comprend 2 études visant à mieux comprendre les processus d'apprentissages des adolescents présentant un TDC. D'une part une étude comportementale (étude 1) qui a pour but d'évaluer l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle lors de la phase de pratique chez des adolescents présentant un TDC et contrôles, d'autre part une étude comportementale et en ElectroEncéphaloGraphie (étude 2) ayant pour but d'évaluer les possibles changements comportementaux et cérébraux évalués avant et après la phase de pratique de la nouvelle coordination bimanuelle.

IV.1. Etude 1 : Apprentissage d'une coordination bimanuelle dans le TDC

Lack of motor inhibition as a marker of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with Developmental Coordination Disorder

IV.1.1. Introduction

Developmental coordination disorder (DCD) is mainly characterized by marked impairments in motor skills in the absence of neurological or intellectual dysfunction (APA, 2013). Children with DCD have problems to perform daily activities that require motor coordination, such as handwriting, drawing, dressing and sports (throwing a ball, riding a bike, jumping, etc.) (Geuze, 2005; Zwicker *et al*., 2011). One of the hypotheses relevant to explain DCD is a dysfunction in the brain circuits or networks underlying procedural learning (Nicolson & Fawcett, 2007). Procedural learning is usually defined as a progressive improvement of visuomotor, perceptual or cognitive performance through repetitive training (Cohen & Squire, 1980). There is a lot of studies interested in difficulties in motor control difficulties in DCD (Geuze, & Kalverboer, 1994; Smits-Engelsman *et al*., 2003; De Castelnau *et al*., 2007; Jover *et al*., 2010; Gomez & Sirigu, 2015). However, only few studies have investigated procedural learning in DCD and contradictory results have been found (Bo & Lee., 2013, Biotteau *et al*., 2015; Lejeune *et al*., 2016). Procedural learning is traditionally tested with a serial reaction time task (SRTT) paradigm which requires participants to respond on a computer keyboard as quickly and accurately as possible to visual stimuli (Nissen & Bullemer, 1987). A sequence is repeated during several blocks. Although the participant isn't informed that the sequence has a repetitive structure, Reaction Time (RT) decreases through the blocs. When a random sequence is introduced after several blocks of practice, RT increases, signing implicit learning of the repeated sequence (Robertson, 2007). Studies tested procedural learning in DCD compared to typically-developed (TD) group using SRTT (Wilson *et al*., 2003; Gheysen *et al*., 2011; Lejeune, 2013). The pioneer work of Wilson *et al*. (2003) and the subsequent study of Lejeune *et al*. (2013) showed that children with DCD learn sequence in the same way than TD children whereas Gheysen *et al*. (2011) found a deterioration of learning in the DCD

group compared to the TD group. These contradictory results may be explained by several methodological differences. First, Wilson *et al.,* (2003) and Lejeune *et al.,* (2013) included children with scores below the 15th percentile in the M-ABC, whereas the 5th percentile was used in the study of Gheysen *et al*. (2011). Second, unlike the study of Wilson *et al*. (2003), a supplementary bloc of the repetitive sequence has been added after the bloc of the random sequence in order to control the effects of fatigue (Gheysen *et al*., 2011; Lejeune *et al*., 2013). Third, Wilson *et al*. (2003) and Lejeune *et al*. (2013) employed unimanual responses (index, middle, annular and auricular finger of right hand) whereas Gheysen *et al*. (2011) required bimanual responses (index and middle finger of each hand). We propose to focus on this latest difference to explore procedural learning deficit found in children with DCD. Our hypothesis is that the procedural learning difficulties may be related by a deficit in bimanual coordination in the DCD group.

Instead of using the task of Gheysen *et al*. (2011), which requires not only to coordinate the two hands but also two fingers of both hands, we have decided to test only the bimanual (i.e. inter-hand, not inter-finger) aspect of the task. Traditionally, bimanual coordination can be explored with a synchronization paradigm which consists in tapping the right and left fingers in synchrony with a required timing pattern specified by stimuli. Two bimanual coordination patterns are accurate and stable without practice in healthy adults (Kelso, 1984) and children (Robertson, 2001): inphase coordination relates to simultaneous activations of homologous muscle groups and antiphase coordination corresponds to alternated activations of homologous muscle groups. Studies interested in bimanual coordination in DCD show that, compared with age-related peers without DCD, children with DCD present less stable coordination, especially for the antiphase coordination (Volman & Geuze 1998; Volman *et al*., 2006). Thus, deficits in the production of bimanual coordination are well described in the literature (Whitall *et al*., 2008; Roche *et al*., 2011). However, to our knowledge, no study has yet investigated the learning of a new bimanual coordination in DCD.

In this context, our study aims specifically at testing the possible deficit in learning a new bimanual coordination in the DCD, by practicing a new coordination which is not accurate and stable without learning (Tuller & Kelso, 1989). In healthy adults, practice a new bimanual

coordination leads to an increase in its accuracy and stability (Zanone & Kelso, 1992; Walter & Swinnen, 1994). Our hypothesis is that the DCD group present a deficit in learning a new bimanual coordination, which would be reflected by less increase in accuracy and / or stability of the produced bimanual coordination compared to the TD group with practice. Clinical signs showing additional taps in the DCD group led also us to explore this variable and its evolution with practice. We expect that additional taps would less decrease in the DCD group than in the TD group.

IV.1.2. Methods

IV.1.2.1. Participants

Ten TD teenagers (mean age = 13.49±1.76 years old; 7 girls) and ten DCD teenagers (mean age = 13.47±1.39 years old; 3 girls) aged from 12 to 16 years participated in this study. All participants were right-handed (88.77±20.33) assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield,1971) and had corrected-to-normal vision and hearing. None of the participants were musicians and none practiced intensively videogames. All these criteria were verified with a pre-experimental questionnaire. Teenagers with DCD were recruited from the pediatric neurology service at the Toulouse University Hospital after a neurological examination and TD children were recruited either from the entourage or pairs of the DCD children.

The inclusion criteria for the DCD group were (1) a diagnosis of DCD made by a pediatrician and (2) a total impairment Movement Assessment Battery for Children score (M-ABC) less than the 5th percentile. The TD teenagers and their parents have reported no perceptual-motor disorder and no psychomotor therapy. They were included in the study when their M-ABC score was above the 15th percentile.

The medical history of all the teenagers was verified with the neuropediatrician: no prematurity, birth problems, head trauma, epilepsy or medical treatments were revealed. The attention deficit/hyperactivity disorder was tested during the clinical examination according to the DSM-5 (APA, 2013) and none of the teenagers (with or without DCD) had attention difficulties: the Continuous Performance Task II (CPT-II, Conners *et al*., 2003) revealed that

all teenagers had a mean and a standard error of the reaction time in accordance with the normative data (Conners *et al*., 2003) (see Table 1). None of the children presented intellectual disability, as tested by two subtests of the fourth version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV, Wechsler, 2005). The study was in agreement with the University guidelines and the ethical standards laid down in the declaration of Helsinki. We obtained informed oral and written consent from all the teenagers and their parents before beginning the study.

IV.1.2.2. Materiels

For the neuropsychological evaluation, we used the WISC-IV (Wechsler, 2005), the M-ABC (Soppelsa & Albaret, 2004) and the computerized CPT-II (Conners *et al*., 2003).

For the experiment, one 17" computer was connected to a Xbox360 joystick. This computer delivered visual instructions and visual stimulations and recorded each key pressing with Presentation software version 0.81 (Neurobehavioural Systems Inc., Albany, CA).

IV.1.2.3. Tasks

- **Psychomotor and neuropsychological tests**

The CPT-II (Conners *et al*., 2003), assessing sustained attention, corresponded to a series of 300 letters on a computer screen in pseudo-random fashion. The duration of letter appearance was 250 ms with an inter stimuli interval varying from 1000 ms to 4000 ms. Participants had to press the space bar as soon as a letter appeared except when the letter was "X", which occurred in 10% of the cases.

Two subtests of the WISC-IV were administrated (Wechsler, 2005). Firstly, the "similarities subtest", from the Verbal Comprehension Index that required participants to describe the similarities between pairs of items. Secondly, the subtest "Picture Concepts subtest" from the Perceptual Reasoning Index that required participants to select, from each of two or three rows of objects, objects that go together, based on an underlying concept.

The french version of the M-ABC (Soppelsa & Albaret, 2004) measured the degree of motor impairment by assessing manual dexterity, ball skills and balance ability.

- **Experimental task**

The participants were required to hold the joystick and to produce a new coordination with thumb fingers tapping in synchrony with the visual stimulations: two blue identical circles (size: 3.2 cm of diameter) presented during 40 ms at 5 cm left and right from the center of the black screen. The participants had to synchronize the tap of their right thumb on a "back" key with the appearance of the right circle and to synchronize the tap of their left thumb on a "start" key with the appearance of the left circle. The new bimanual coordination corresponded to tap with the right thumb at an iso-frequency tempo of 700 ms and to tap with the left thumb 175 ms after the tap of the right thumb (Figure 9).

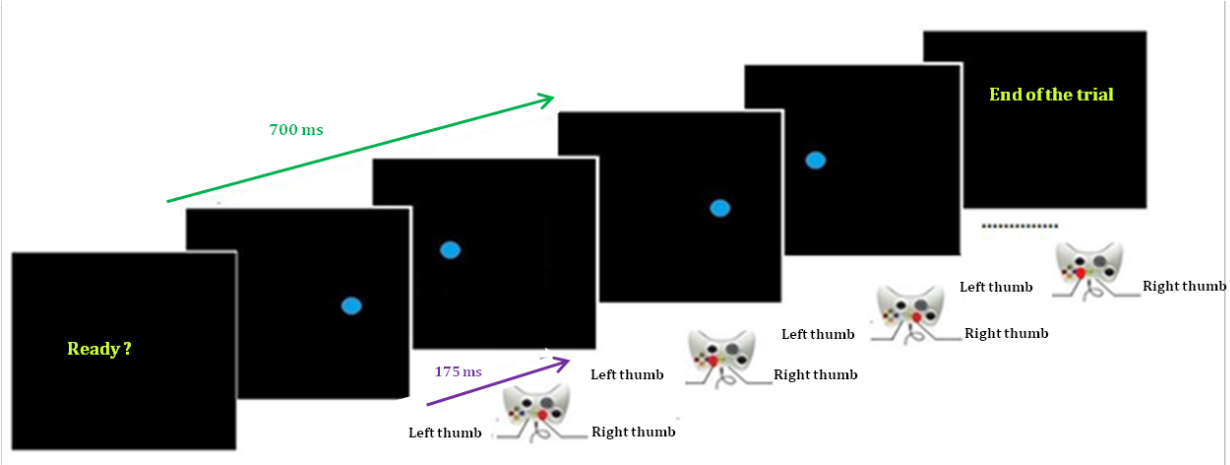


Figure 9: Representation of visual stimulations (blue circles on black screen) and buttons to tap (red circle on joysick). Green arrow represents the tempo and purple arrow represents the right-letf inter-tap interval. Trial lasts 15 seconds.

IV.1.2.4. Procedure

Three neuropsychological tests were performed in a separate room of the experiment task.

To assess the two subtests of the WISC-IV, the participants sat on a chair at a table, in front of the experimenter. The M-ABC was partially realized at a table for manual dexterity items and in a standing position for ball skill and balance ability items. The CPT-II was conducted at a table in front of a computer screen. The experimenter was still in the same room as the participants.

Then, the participants were conducted in a dark and silent room to perform experimental task. They were invited to sit on a chair, their forearms comfortably positioned and their head at a distance of 80 cm from a computer screen. This standardized position was kept during the whole experience.

The participants were required to put those thumbs on “start” and “back” joystick buttons. A visual stimulus “Ready?” was presented on the screen until the participant pressed the “back” key of the joystick. Then, they had to tap in synchrony with the stimuli. Each trial lasted 15 seconds. The participants had 25 trials to learn the new coordination, synchronizing with the visual stimuli. At the end of each trial, a visual feedback was presented on the screen to inform the participants of its accuracy and stability (Figure 10). The participants started the following trial when they were ready. At the end, participants completed the post-experimental questionnaire (difficulties, strategies employed).

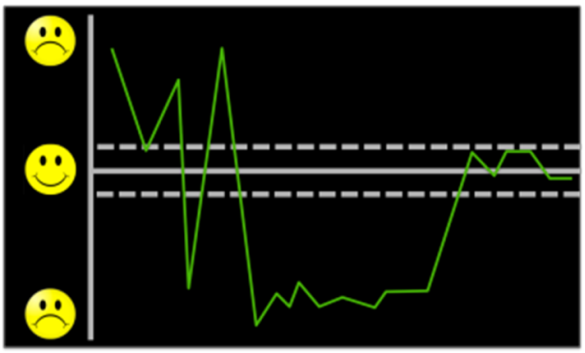


Figure 10: Representation of a feedback displayed after one trial. Visual feedback consisted of a curve representing 21 relative phase (RP) between both hands during one trial for one participant. The two dotted lines represent the required RP (90°) ± 15° (75°<RP<105°). The happy smiley at the middle of the figure indicates that the produced RP is near the required RP. The unhappy smiley at the bottom of the figure represents RP near inphase coordination (0°) and the unhappy smiley at the top of the figure represents RP near antiphase coordination (180°).

IV.1.2.5. Data processing

- **Psychomotor and neuropsychological data**

For the M-ABC test, the impairment scores obtained in each of the three subtests were summed to form the M-ABC scores. The maximum score being on 40.

For the CPT-II test, in addition to the mean of Reaction Time (RT), the Standard Error of Reaction Time (RTse) and the percentage of correct responses, we computed measures concerning error responses: the percentage of omitted responses (omissions) regarded as a measure of distraction, while the percentage of unsolicited responses (commissions) regarded as a measure of impulsivity. The percentage of additional taps after a correct response (perseverations) was also recorded.

- **Behavioural data**

For the behavioural data, we computed the Relative Phase (RP) of the new bimanual coordination for each participant. RP is the temporal delay between the left-right inter-tap (theoretically 175 ms) divided by the period of the corresponding right taps (theoretically 700 ms) and multiplied by 360. RP is expressed in degrees and gives theoretically 90°. The Absolute Error (AE) of the RP that is the absolute difference between the required and the produced RP, and Standard Deviation (SD) of the RP were then computed. AE informs about the accuracy of the produced coordination and SD reflects its stability.

The additional taps were also computed. They corresponded to two consecutive taps of the same thumb. The right and left additional taps were summed. Note that the values of one participant of the DCD group have been replaced by the mean value of additional taps of the DCD group because they exceeded 2 DS for all trials.

IV.1.2.5. Statistical analyses

First, paired-samples t-test were carried out on the neuropsychological tests: the two groups were compared on the mean of RT, RTse, percentage of the correct responses, percentage of commissions, omissions and perseveration (CPT-II), on M-ABC scores and on the scores of similarities and picture concepts subtests (WISC-IV).

Then, statistical Group (2) × Bloc (5) analyses of variance (ANOVA) with repeated measures on Bloc were carried out on each behavioural dependent variable: RP, AE of RP, SD of RP and number of additional taps (N). For each ANOVA, the homogeneity of variance was verified and the *F*, ddl and *p* values were corrected with the Greenhouse-Geisser correction if necessary. As post-hoc, separate t-tests for independent groups were computed and sequentially acceptative step-up Bonferroni procedure was used (Keselman 1994; Hochberg 1988).

Finally, Pearson correlations between each variables of neuropsychological tests (CPT-II, the WISC-IV and the M-ABC) and behavioural (Δ in AE) results were tested. The change of the AE (Δ in AE) was computed to test the behavioural learning.

Δ in AE = AE (Bloc1) - AE (Bloc5)

A high positive value of Δ in AE corresponding to a high decrease of the AE between the first and the last bloc, a high negative value of Δ in AE corresponding to a high increase of the AE between the first and the last bloc. For each analysis, the *p* value was fixed at $p<.05$.

IV.1.3. Results

IV.1.3.1. Psychomotor and neuropsychological results

All results are given in Table 1.

Movement Assessment Battery for Children

As expected, the DCD group differed significantly from the TD group on motor skills tested by the M-ABC test ($t(1,18)= 11.64$, $p< 0.001$) (see Table 1).

Continuous Performance Test

The average percentage of correct responses was significantly smaller for DCD participants (89%) than for the controls (94%), $t(1,18)=2.20$, $p=0.04$. Moreover, the average percentage of commissions was significantly greater for DCD teenagers (65%) compared to TD teenagers (39%), $t(1,18) = 2.39$, $p=0.02$, as the average percentage of omissions (4% for DCD compared to 0.85% for TD, $t(1,18) = 2.48$, $p=0.02$) and the average percentage of perseveration (6% for

DCD compared to 2% for TD, $t(1,18) = 2.55$, $p=0.02$) (see Table 1). It remained that performance for each variable was within the normal range for all the teenagers of both groups.

Wechsler Intelligence Scale for Children

There was no significant difference in the score of the Similarities subtest but significant difference was found between both groups on Picture concepts, suggesting that the DCD group presented lower score than the TD group ($t(1,18) = 3.69$, $p=0.001$) (see Table 1). Nevertheless, all mean scores were within the normal range for all the teenagers of both groups.

Table 1: Assessment of laterality, motor coordination, attention and IQ scores in both groups.

	DCD (*n*=10; 3 girls)		TD (*n*=10; 7 girls)		*t*(18)	*p*
	M	SD	*M*	SD		
M-ABC scores	23.45	5.18	2.75	2.17	11.64	0.00
Edinburgh Handedness	81.55	26.19	96	8.43	1.66	*ns*
Reaction time (mean, ms) ;	359.6	76.24	370.9	67.66	0.35	*ns*
Reaction time (SE, ms) ; CPT-II	12.24	7.76	8.55	6.07	1.18	*ns*
Correct responses (%) ; CPT-II	93.85	4.59	89.45	4.31	2.20	0.04
Errors of commissions (%) ;	65	21.78	39.33	26	2.39	0.02
Errors of omissions (%) ; CPT-	4	3.93	0.85	0.76	2.48	0.02
Errors of additional taps (%) ;	5.91	4.01	1.70	3.34	2.55	0.02
Similarities ; WISC-IV	13.7	3.43	15.4	3.20	1.14	*ns*
Picture Concepts ; WISC-IV	8.3	1.76	12	2.62	3.69	0.00

DCD, Developmental Coordination Disorder; TD, Typically Developing; M, mean; SD, standard deviation; SE, standard error; CPT-II, Continuous Performance Test ; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children ; M-ABC, Movement Assessment Battery for Children.

IV.1.3.2. Behavioural results

Relative phase (RP)

The ANOVA revealed a main effect of the Bloc on the RP ($F(2.17,39.11)=5.33$, $p=0.007$; $\eta^2=0.228$) (Figure 11a).

No significant group effect ($F(1,18)=0.86$,$p=0.365$) or interaction ($F(4,72)=0.20$, $p=0.933$) was found on the RP.

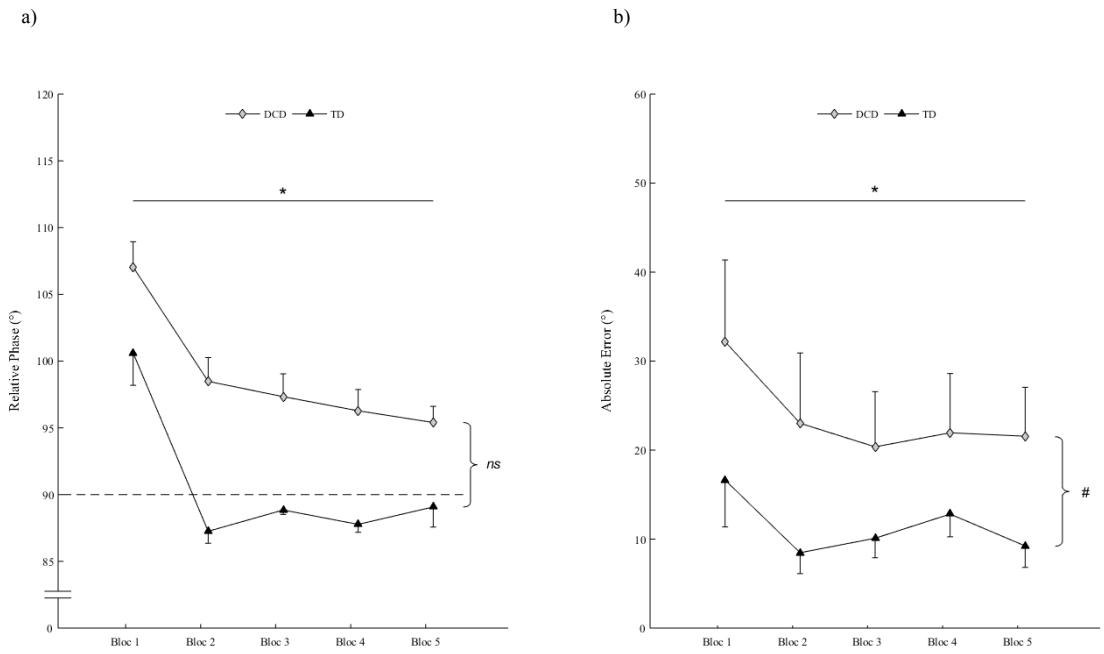


Figure 11: a. Mean of the Relative Phase (°) for the TD Group (black triangles) and the DCD Group (grey diamonds). Dotted line represents the relative phase of the coordination required. **b.** Mean Absolute Error (°) of the Relative Phase for the TD Group (black triangles) and the DCD Group (grey diamonds). * indicates significant difference of Bloc for both groups. # indicates significant difference between TD and DCD irrespective of the bloc. Vertical bars represent the inter-individual variability (standard error).

Absolute error (AE) of the RP

The ANOVA revealed a main effect of the Group on the AE of the RP ($F(1,18)=4.49$, $p=0.048$; $\eta^2=0.199$). Whatever the Bloc, AE of the RP was lower for the TD Group (11°+/- 11°) than for the DCD Group (23°+/- 22°), (Figure 11b).

A main effect of Bloc ($F(2.51,45.22)=5.520$,$p=0.004$; $\eta^2=0.234$) was also found on the AE of the RP. Whatever the Group, AE of the RP decreased between the Bloc 1 and Bloc 5 (from 24.41+/-25.77 to 15.39+/-14.86), (Figure 11b).

Standard deviation (SD) of the RP

No significant group effect ($F(1,18)=4.14$, $p=0.056$) or bloc effect ($F(4,72)=2,09$, $p=0.09$) or interaction ($F(4,72)=1.81$, $p=0.135$) was found on the SD of the RP. The mean of the SD was 26.08°.

Number of additional taps (N)

The ANOVA revealed a main effect of the Group on N ($F(1,18)=5.85$, $p=0.026$; $\eta^2=0.245$). Globally, the N was lower for the TD Group (0.84+/-1.34) than for the DCD Group (5.06+/-6.03) whatever the Bloc.

IV.1.3.3. Correlations between behavioural and neuropsychological results

A significant positive correlation was found between the number of additional taps and the M-ABC scores ($r=0.640$; $p=0.002$). As shown in Figure 12, the highest additional taps were associated to the highest M-ABC scores.

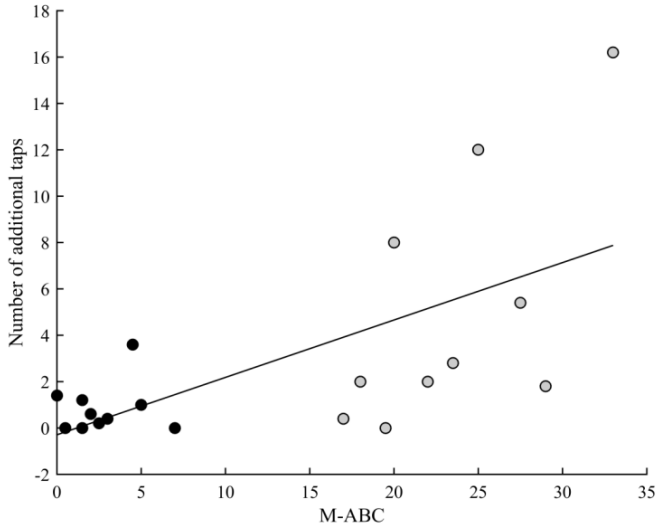


Figure 12: Correlation between the number of additional taps during practice and the M-ABC scores. The black markers were values of the TD group while the grey markers were values of the DCD group.

A significant negative correlation was found between the commissions and the AE of the RP between the Bloc 1 and Bloc 5 (Δ in AE) (r=0.500; p=0.02) (Figure 13). The highest errors of commission were associated to the highest increase in AE between the first and the last bloc.

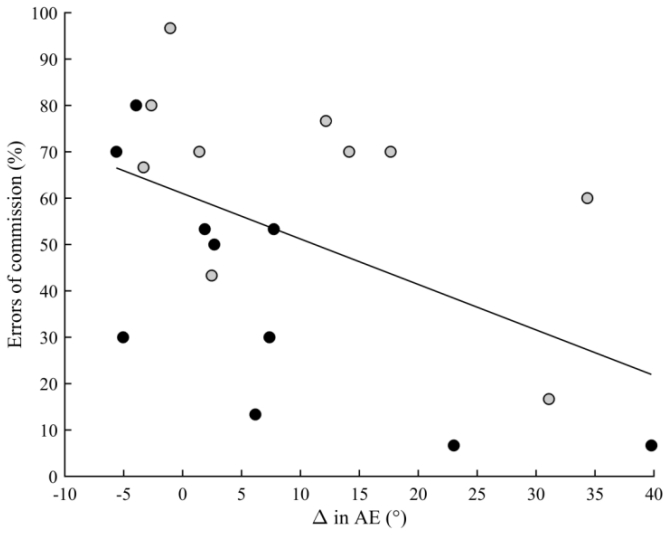


Figure 13: Correlation between the errors of commission (%) and the Δ in AE between the first bloc and the last bloc. Negative values of Δ in AE represent an increase in AE (decrease of accuracy) between the first bloc and the last bloc whereas the positive values of Δ in AE represent a decrease in AE (increase of accuracy) between the first bloc and the last bloc. The black markers were values of the TD group, the grey markers were values of the DCD group.

No other correlation was significant between behavioural and neuropsychological results.

IV.1.4. Discussion

The aim of the present study was to investigate whether DCD altered learning of a new bimanual coordination. Globally our results show (1) an improvement of accuracy of the required new coordination with practice in both groups even if accuracy was lower in the DCD compared to the TD teenagers, (2) no difference was found in terms of stability of the produced coordination, and (3) more additional taps in DCD compared to TD teenagers without change with practice. These results are discussed in terms of a relative deficit in motor learning in DCD.

Improvement in accuracy with practice in both groups

Our first finding is that, although DCD teenagers were globally less accurate than TD teenagers, both groups presented an improvement in accuracy of the produced coordination with practice. Firstly, a lack in accuracy has already been found in DCD. Using a tapping finger task, Roche *et al*. (2011) noted that DCD were less accurate and stable than TD children. They proposed that the lack in accuracy "is due to (1) an inability to initially correctly space the muscle contractions of the fingers, (2) a lack of awareness that the phasing relationship is not accurate, or (3) an inability to correct and attain the accurate relationship, or any combination." (Roche *et al*., 2011, p. 667). The last two hypotheses are not relevant to explain our results because the teenagers were aware of their inaccuracy thanks to the explicit feedback given after each trial. Moreover, our results show that the DCD teenagers were able to correct their movements given that accuracy increased with practice. It remains that the first hypothesis of Roche *et al*. (2011), concerning the inability to space correctly the muscle contractions of the fingers, might explain our difference in accuracy between both groups. This hypothesis could be associated to perceptual-motor difficulties (Henderson *et al*., 1994; Bo *et al*., 2008). One finding currently available indicates that children with DCD display significant deficits in processing the visuo-spatial properties of the tasks (Schoemaker *et al*., 2001; Van Walvelde, *et al*., 2004). In line with this finding, our results on the psychometric

test (WISC-IV) show that, even if the all teenagers obtained a mean score of IQ within the norm, DCD teenagers presented a lower score than TD teenagers on Picture Concept subtest suggesting that they have less ability to organize and conceptualize their thinking. Flanagan, *et al*., (2011) proposed a classification of all the subtests of the WISC-IV and concluded that the Picture Concept subtest focused on several neuropsychological domains, and among them, on the "visual-spatial and detail" domains. Probably, the visuo-spatial processing deficit in DCD has consequences for the motor control. In other words, it is possible that DCD impairs the perception of the spatio-temporal relative phase of the visual stimuli, hence altering the synchronization with the stimuli and thus reducing the accuracy of the bimanual coordination.

Secondly, despite the general inaccuracy of the RP found in the DCD group, our results highlight that teenagers with DCD improve accuracy with practice (Figure 11a and Figure 11b), which suggests that they are able to learn a new bimanual coordination. More qualitatively, results of the evolution of the RP (Figure 11a) reveal that TD group reached the required coordination as early as the second bloc of practice whereas the DCD group evolved more slowly. Moreover, the RP produced by the DCD group remained above the required 90°, reflecting a too large temporal delay between the right and the left thumbs taps. Given that the right tap is supposed to lead the left tap, it results that the left thumb taps later than required in the DCD group. This result echoes previous ones suggesting that DCD is associated with a lack of control of the left hand (Sigmundsson *et al*., 1999; Tallet *et al*., 2013). The delay of the left hand could also be attributed to a lack of anticipation of the stimuli in the DCD group. This is in accordance with the systematic review of Wilson *et al*., (2013), which put forward that the predictive control of action may be a fundamental disruption in DCD (see also Debrabant *et al*., 2013) and with several study that found a deficit in internal motor control model in DCD (Williams *et al*., 1992; Smits-Engelsman *et al*., 2003; Adams *et al*., 2014).

Stability does not differentiate DCD and TD groups

One surprising result of our study is that no difference was found in stability of the produced coordination in DCD compared to the TD group even if a statistical tendency emerged. This

non-significant result need to be discussed since previous studies have highlighted that DCD children present less stable motor performance compared to TD children. It is important to note that this result cannot be attributed to a bias in selection in the DCD group given that only teenagers with scores below the 5th percentile in the M-ABC have been included in this study. A first hypothesis to explain the discrepancy between our results and previous ones is the age of the participants. In our study, participants were toddler than in previous studies. In their developmental study, Volman & Geuze (2000) found that the stability of inphase and antiphase coordination increased with age between 7 to 11 years old. Even if DCD is a persistent disorder (Cousins & Smyth, 2003), one could suppose that differences in stability between DCD and control teenagers may regress, even if it seems important to note that we found a statistical tendency to group difference.

A second hypothesis comes from methodological reasons. In the apparatus of Volman & Geuze (1998) and Volman *et al*. (2006), children had to realize flexion-extension movements of their both index fingers / hands while the angular positions of the fingers / hands were recorded by potentiometers. This task required participants to control both temporal and spatial parameters to produce accurate and stable bimanual coordination. Both studies found less stable performance in the DCD group compared to the TD group. In our study, the task did not require controlling spatial parameters of movements (given that participants had to press the joystick keys with their thumbs) which could explain that we found only a tendency group difference in the stability of the new bimanual coordination without changes in the stability with practice. Indeed, concerning the expected changes in stability with practice, our values are relatively low (mean of SD is 26,08°), compared to the values found in previous studies (SD around 50° for antiphase coordination) (Volman *et al*., 2006), which may have prevented further stabilization.

DCD teenagers produced more additional taps than TD teenagers without change with practice

The most interesting and novel finding of our study is that, compared to the TD group, the DCD group presented more additional taps, i.e., two consecutive taps of the same thumb, and

this number of additional taps did not change with practice whatever the group. Given that the TD group presented a very low number of additional taps (a mean of 0.84 additional tap) at the very beginning of practice and during the whole practice, one could suppose that a floor effect was already reached at the beginning of practice. This could explain why this variable is never taken into account in studies interested in healthy adults or children. On contrary, the DCD group produced approximately five more additional taps during the whole practice session (a mean of 5.06 additional taps). In the DCD group, we could expect a decrease of the number of additional taps with practice. The absence of decrease of additional taps in the DCD group could reflect a kind of deficit in learning the new bimanual coordination, suggesting that the additional taps may constitute a new marker of motor learning deficit in DCD.

It remains to discuss the meaning of such additional taps. To our knowledge, this is the first time that the number of additional taps is analyzed in studies of bimanual coordination. Firstly, given perceptual-motor difficulties present in DCD (Bo *et al*., 2008), it is possible that teenagers had difficulties to perceive the temporal structure of the stimuli and thus have deliberately omitted one tap as a strategy for readjust the next tap on the stimulations. This hypothesis is based on the establishment of an explicit strategy that requires executive functions. However, it is known that DCD leads deficits in executive function such as motor planning (Hill, 2005; Pratt *et al*., 2014) or elaboration of cognitive strategy (Sangster *et al*., 2005). Furthermore, teenagers have never reported such a strategy in the post-experimental questionnaire. So, the additional taps as strategy to compensate perceptual-motor difficulties doesn't seem to be a convincing hypothesis to explain the presence and persistence of additional taps in this group.

Secondly, additional taps of the same thumb could result from involuntary omissions of one thumb's tap. In this case, the involuntary omissions could relate to attentional difficulties in the DCD group. This hypothesis is in line with previous results showing that children with motor problems often present attentional deficits (Kaplan *et al*., 1998; Dewey *et al*., 2002). This assumption is also supported by our results showing the higher number of omissions in DCD which is an index of distraction on the CPT-II (even if teenagers with DCD do not

present attentional deficits per se). However, we don't have found significant correlation between the number of additional taps during practice of the new coordination and the number of omissions in the CPT-II.

Thirdly, additional taps in DCD could reflect a deficit in motor control resulting in involuntary repetition of the taps of the same thumb. This assumption is supported by our results showing a significant positive correlation between the number of additional taps and the scores for the M-ABC test : the teenagers who present the lowest general motor abilities present the highest number of additional taps. More precisely, one could suppose that additional taps could reflect a lack in motor inhibition hence producing unintentional excessive movements (Tallet *et al*., 2013). Previous studies have reported that DCD children were less able to inhibit incorrect manual responses (Mandich *et al*., 2002; Mandich *et al*., 2003), even more present when the level of motor abilities is low (Rigoli *et al*., 2012; Pratt *et al*., 2014).

The lack of motor inhibition hypothesis is also in line with our results showing a higher number of additional taps (perseverations) and commissions (impulsivity) in the CPT-II performed by DCD teenagers compared to TD teenagers. Finally, our results show a significant negative correlation between the commissions (impulsivity) found in the CPT-II and the learning of the new coordination: the more the teenagers produced commissions, the less the accuracy of the new bimanual coordination increased. In other words, the most impulsive teenagers are those who present a decrease in accuracy with practice (anti-learning). All in all, the lack of motor inhibition seems to predict learning difficulties of the new bimanual coordination. This assumption is also in accordance with previous studies showing a global inhibition deficit in tasks not requiring a motor response in DCD (Bernardi *et al*., 2015).

IV.1.5. Conclusion

To conclude, our results show relative difficulties in learning of a new bimanual coordination for teenagers with DCD: despite an increase in accuracy with practice, DCD teenagers presented a persistent large number of additional taps during all the blocs of practice. The

number of additional taps may reflect a lack of inhibition. Moreover, correlation between scores of the clinical motor evaluation (M-ABC) and fine experimental variable (the additional taps) suggest that these both measures are good markers of motor learning difficulties in DCD. Studies on perceptual-motor learning in DCD are still too limited and research in this area should continue in the future in order to further understand the exact nature of the motor learning difficulties involved in DCD. Ongoing research on the electro-encephalographic signals should help to reveal the neural underpinnings of learning difficulties in DCD teenagers investigating the communication between the motor regions of both hemispheres in teenagers with and without developmental coordination disorder.

Acknowledgements

We are thankful to all the teenagers and their parents who gave willingly of their time and effort. We also wish to thank Nadège Algans and Cécile Gauchet for their help in the promotion of this study and Andrès Posada for his help in programming.

Funding

This work was promoted by the University Hospital of Toulouse Purpan for regulatory and ethic submission (AOL No. 13 7004 03). The first author was supported by a grant from the French National Research Agency (ANR-13-APPR-0010-01)

Synthèse et transition

Cette étude suggère que les adolescents présentant un TDC ont des capacités d'apprentissage préservées, attestées par l'augmentation de la précision de la nouvelle coordination dans les deux groupes. Ce premier résultat est cohérent avec les résultats de certaines études (Wilson *et al*., 2003; Lejeune *et al*., 2013). Cependant les adolescents présentant un TDC ont une précision globale plus faible que le groupe contrôle, ce qui signe certainement d'un contrôle moteur déficitaire (Wilson *et al*., 2013 ; Adams *et al*., 2014). Lorsque l'on s'intéresse à des variables moins conventionnelles que celles utilisées dans la littérature nous observons que les adolescents présentant un TDC réalisent plus de tapes additionnelles que les adolescents contrôles sans changement avec la pratique (i.e pas de diminution des tapes additionnelles avec la pratique). Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse d'un manque d'inhibition motrice entrainant des mouvements excessifs involontaires (Tallet *et al*., 2013). L'absence de diminution de ces tapes additionnelles chez les adolescents TDC peut révéler une difficulté d'apprentissage de la coordination bimanuelle. Cette étude permet donc de conclure que l'apprentissage, lorsqu'il est mesuré avec des variables traditionnellement utilisées, est relativement préservé chez les adolescents présentant un TDC mais qu'ils sont de manière générale moins précis que les adolescents contrôles et, lorsque l'on s'intéresse à des variables plus fines, les adolescents présentant un TDC produisent des tapes additionnelles qui ne diminuent pas avec la pratique, suggérant un manque d'inhibition motrice.

Dans l'étude suivante nous avons voulu aller plus loin sur la question du déficit d'inhibition motrice en ciblant davantage une des particularités qui semble être une des caractéristiques des enfants présentant un TDC : les mouvements miroirs.

Les mouvements miroirs réfèrent à des mouvements non-intentionnels des muscles homologues controlatéraux qui accompagnent le mouvement unilatéral intentionnel (Abercombie *et al*., 1964). Les mouvements miroirs apparaissent chez les jeunes enfants au cours du développement. Ils peuvent être présents avant l'âge de sept ans et diminuent systématiquement avec l'avancée en âge (Gidley Larson *et al*., 2007). De ce point de vue, la

persistance de ces mouvements au-delà de cet âge est considérée comme reflétant un déficit ou une immaturité neurologique (Lazarus, 1994) et plus particulièrement une immaturité du corps calleux (D'agati *et al*., 2010).

Une des théories des mouvements miroirs réfère à l'activation bilatérale aussi appelée théorie de la facilitation transcallosale (Hoy *et al*., 2004) et suggère que l'activation d'une région corticale associée au mouvement volontaire provoque la même réponse à l'hémisphère opposé, via des connexions inter-hemisphérique. La réalisation d'une habileté manuelle nécessite donc l'inhibition de cette réponse d'origine corticale pour permettre le contrôle indépendant de chaque main sans présence de mouvements miroirs (Marteniuk *et al*., 1984).

Dans ce contexte, les mouvements symétriques reposeraient essentiellement sur des commandes activatrices tandis que les mouvements bimanuels non-symétriques et les mouvements unimanuels seraient le résultat d'une intégration coordonnée de commandes activatrices et inhibitrices (Ferbert *et al*., 1992 ; Murase *et al*., 2004). Produire des mouvements unimanuels ou bimanuels non-symétriques simples nécessite que l'activité du cortex ipsilatéral à la main active soit progressivement supprimée avec l'âge par des mécanismes d'inhibition inter-hémisphérique (Mayston *et al*., 1999). Ainsi, un des mécanismes à l'origine de la présence de mouvements miroirs peut être expliquée par un dysfonctionnement (pour les pathologies) ou une immaturité (pour le développement) du transfert inter-hémisphérique inhibiteur.

Pour l'heure, seulement quatre études ont examiné ces mouvements miroirs chez les enfants présentant un TDC (Licari *et al*., 2006 ; Licari & Larkin, 2008 ; Tallet *et al*., 2013 ; Licari *et al*., 2015). Les résultats indiquent que les enfants présentant un TDC produisent plus de mouvements miroirs que les enfants contrôles lors de tâches unimanuelles. En 2015, Licari et *al*. ont évalué les activations cérébrales des enfants présentant un TDC liées à la production de mouvements miroirs (Licari *et al*., 2015). Bien qu'ils aient montré des différences d'activations cérébrales entre les enfants présentant un TDC et les enfants typiques (activation diminuée dans le gyrus frontal supérieur gauche et le gyrus frontal inférieur gauche par exemple), ils n'ont pas retrouvé de déficit d'activation manifeste dans le TDC pour expliquer

la supériorité des mouvements miroirs. De plus, l'évolution de ces mouvements miroirs au cours d'un apprentissage chez des enfants présentant un TDC n'a pas encore été évalué et c'est ce que nous allons tester dans l'étude 2. Cette étude 2 vise à explorer les mécanismes cérébraux liés à l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle asymétrique chez les enfants présentant un TDC.

IV.2. Etude 2 : Corrélats cérébraux de l'apprentissage d'une coordination bimanuelle dans le TDC

Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination in Developmental Coordination Disorder

IV.2.1. Introduction

Developmental Coordination Disorder (DCD) is one of the least understood neurodevelopmental disorders (Gomez & Sirigu, 2015). Typically, children with DCD have impairments in motor skills that affect their daily living activities and academic performance (Geuze, 2005; Blank *et al*., 2012), which cannot be explained by neurological or intellectual dysfunction (APA, 2013). These impairments may occur in adolescence (Cousins & Smyth, 2003) and adulthood (Kirby *et al*., 2011). It is well-known that DCD impacts motor control (Geuze & Kalverboer, 1994; Smits-Engelsman *et al*., 2003; De Castelnau *et al*., 2007; Jover *et al*., 2010; Wilson *et al*., 2013), but learning new motor skills has rarely been investigated. The few available studies on motor learning in participants with DCD have yielded divergent results: 2 of them (Wilson *et al*., 2003; Lejeune *et al*., 2013), which required participants to learn unimanual motor sequences, did not discern learning impairments in DCD whereas another study involving bimanual motor sequences did (Gheysen *et al*., 2011).

Very few brain-imaging investigations have examined neural mechanisms of motor learning deficits in DCD. Dominant hypotheses focus on dysfunction of cerebellum networks (Zwicker *et al*., 2011), basal ganglia (Lundy-Ekman *et al*., 1991), parietal networks (Kashiwagi *et al*., 2009) and the corpus callosum (Sigmundsson *et al*., 1999; Tallet *et al*., 2013) (for reviews see Zwicker *et al*., 2009; Bo & Lee, 2013; Peters *et al*., 2013). In addition to dysfunction of isolated brain areas, possible modifications in communication between brain areas in DCD have yet to be assessed.

Bimanual coordination provides a key opportunity to probe possible dysfunctions in brain communications because it relies on coupling between brain regions, particularly functional coupling between motor areas of both cerebral hemispheres (Serrien, 2008) through the

corpus callosum (Gooijers *et al*., 2013; Gooijers & Swinnen, 2014). Bimanual movements are investigated with a synchronization paradigm requiring tapping with the right and left fingers in synchrony with a timing pattern specified by two stimuli (flashes or beeps). In healthy adults and children, two pre-existing bimanual coordination are accurate and stable without practice (Kelso, 1984; Robertson, 2001): inphase coordination refers to simultaneous activation of homologous muscle groups, and antiphase coordination corresponds to simultaneous activation of antagonist muscle groups. In the framework of dynamic system theory, these two pre-existing bimanual coordination are called attractors because they are preferentially produced when another bimanual coordination is required (Tuller & Kelso, 1989). Moreover, inphase is more stable, hence a stronger attractor, than antiphase coordination (Kelso, 1984).

Using cortico-cortical coherence analysis of electroencephalographic (EEG) signals in healthy adults (for review see Rueda-Delgado *et al*., 2014), Serrien (2008) showed that antiphase coordination was associated with higher EEG-EEG coherence (i.e., increased inter-hemispheric communication) between frontal regions than inphase coordination. EEG-EEG coherence measures correlations between brain regions, i.e., the degree of synchronization of their oscillatory activities (Gerloff *et al*., 1998), and can be considered to reflect neural communications across brain sites (Fries, 2005). It provides a powerful tool to assess whether functional brain communication is altered in DCD and whether it changes with practice of a new bimanual coordination.

Deficits in the production of bimanual coordination in DCD are well described in the literature (Whitall *et al*., 2008; Roche *et al*., 2011; Volman & Geuze, 1998; Volman *et al*., 2006). In particular, compared to their typically-developing (TD) peers, children with DCD make more non-voluntary mirror movements (Licari *et al*., 2006; Licari & Larkin, 2008; Tallet *et al*., 2013), that are defined as symmetric movements of both hands during unimanual voluntary movements (Armatas *et al*., 1996). Moreover, children with DCD produce less stable antiphase coordination / parallel movements than their age-related peers without DCD (Volman & Geuze, 1998; Volman *et al*., 2006). Considering that antiphase requires more

communication between brain areas than inphase coordination (Serrien, 2008), these results could suggest an atypical inter-hemispheric communication in DCD.

Previous studies in healthy adults have demonstrated that learning a new bimanual coordination reveals the attracting power of the pre-existing inphase and antiphase coordination, as expressed by the production of mirror and parallel movements at the beginning of practice (Tallet *et al*., 2008). Learning a new bimanual coordination results in increased accuracy and stability of coordination (Zanone & Kelso, 1992; Walter & Swinnen, 1994) and is associated with changes in intra- and inter-hemispheric coherence between pairs of EEG signals (Andres *et al*., 1999; Gerloff & Andres, 2002; Serrien, 2009). In healthy adults, Andres *et al*. (1999) investigated coupling between the premotor cortex, the primary sensorimotor cortex of the left and right hemispheres, and the mesial fronto-central cortex during learning of a bimanual sequence. They showed that the increased behavioural stability of bimanual sequence with practice is associated with changes in oscillatory activities of the beta band (13-30 Hz), which reflects motor cortical functions (Pfurtscheller & Da Silva, 1999; Gerloff & Andres, 2002; Serrien & Brown, 2003; Boonstra *et al*., 2007; Houweling *et al*., 2008; Pollok *et al*., 2014). More precisely, intra- and inter-hemispheric coherence was found to be increased in the early stage of bimanual learning, followed by decreased intra- and inter-hemispheric coherence after bimanual training (around 30 min).

At the behavioural level, the present study aims to test whether teenagers with DCD present difficulties in learning a new bimanual coordination compared to TD controls as revealed by lower increases of accuracy and stability and by a greater number of mirror movements during the production of required new bimanual coordination despite practice. At the neural level, this study aims to test whether functional brain communication, as assessed by EEG-EEG coherence over the inter- and intra-hemispheric premotor cortex, is altered in DCD, how it changes with the practice of a new bimanual coordination, and how it correlates with behavioural variables.

IV.2.2. Methods

IV.2.2.1. Participants

Participants were the same as in the experiment 1.

IV.2.2.2. Materials

In the experiment, a computer delivered visual instructions and visual stimuli with Presentation software, version 0.81 (Neurobehavioural Systems, Inc., Albany, CA). This computer was connected to a Xbox360 joystick, with each key pressing recorded by Presentation. Visual stimuli were composed of 2 identical blue circles (3.2 cm diameter) presented for 40 ms at 5 cm left and right from the center of a 17" black screen located 80 cm in front of the participants. A second computer recorded EEG signals (Active II, Biosemi Inc., Amsterdam, The Netherlands) at 1024 Hz from 64 active electrodes placed on the scalp in accordance with the International 10-20 System (Jasper, 1958). Impedance at all electrodes was kept below 5 kΩ. (Figure 14)

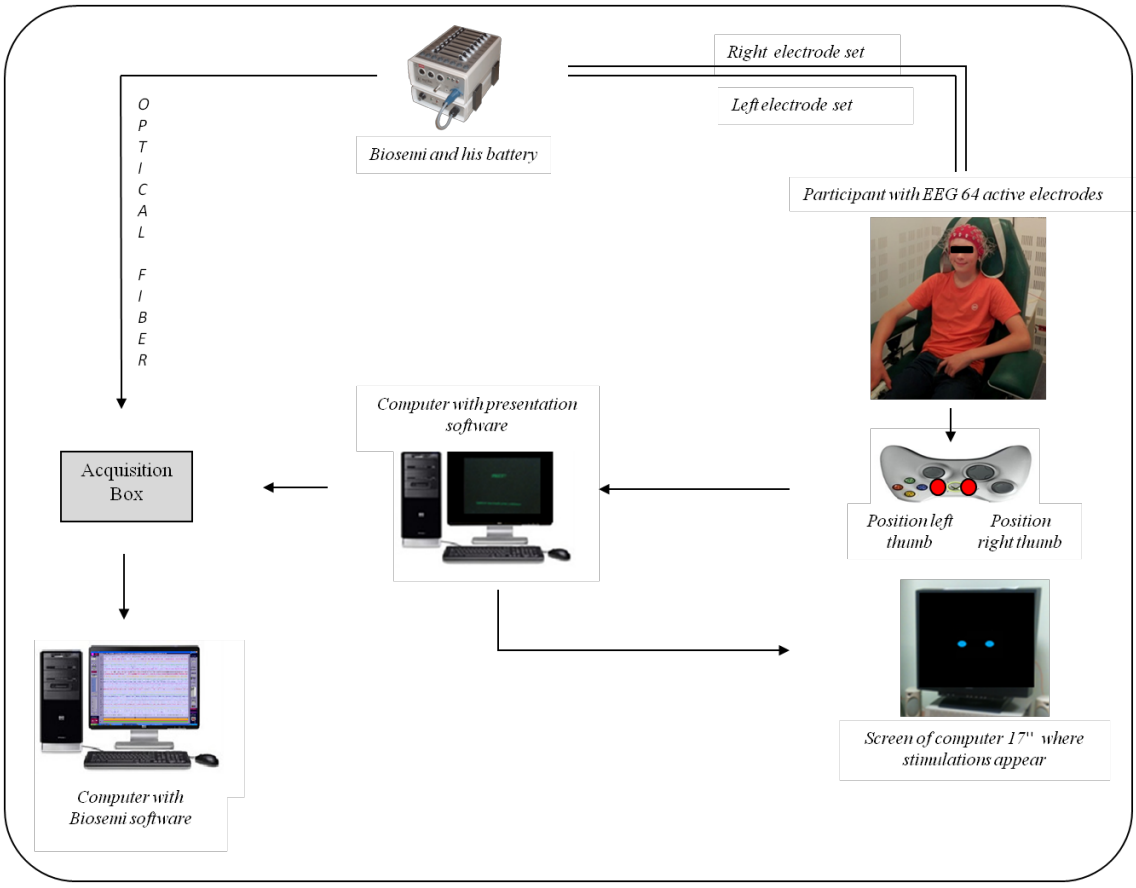


Figure 14: Experimental dispositif which allowed the synchronization of different presention/acquisition materials

IV.2.2.3. Tasks

Participants were asked to produce 3 bimanual coordination – "inphase", "antiphase" and "new" bimanual coordination – with thumb-tapping in synchrony with visual stimulus presentation. They had to synchronize tapping of their right thumb on a "back" key with the appearance of the right circle and synchronized tapping of their left thumb on a "start" key with the appearance of the left circle. "Inphase" coordination (INPHASE) corresponded to simultaneous tapping of both thumbs in synchrony with stimulus presentation; "antiphase" (ANTI) and "new" (NEW) coordination corresponded to alternate tapping of the right and left thumbs in synchrony with stimulus presentation. The interval between 2 identical stimuli was 700 ms for the 3 coordination. The inter-tapping interval between right thumb-tapping and left thumb-tapping was 0 ms for INPHASE, 350 ms for ANTI and 175 ms for NEW coordination.

IV.2.2.4. Procedure

Participants were invited to sit in a chair in a dark, quiet room with their head 80 cm from the screen. The armrests were adjusted so that the forearms were comfortably positioned. Participants were required to maintain the same position during the entire experiment for standardization and to avoid EEG artifacts.

The experimental task comprised 4 tasks:

- First, participants performed the Control task. They were required to hold a glass box in their hands which had a form similar to a joystick, but without buttons which might evoke tapping. A visual stimulus "Ready?" appeared on the screen until the participants said "yes". The experimenter then started the trials, and 1 of the 3 conditions was presented (INPHASE, ANTI or NEW). Participants were asked to focus their attention on visual stimulus presentation without moving. An indication "End of the trial" appeared on screen at the end of the trial. Participants said "yes" when they were ready and the experimenter started the next trial. Each trial of the Control task lasted 15 s, and each condition consisted of a block of 5 trials, for a total of 210 stimuli (42 stimuli per trial × 5 trials). Each condition was counterbalanced between participants to avoid fatigue and order effects.
- Second, participants performed the Pre-test task. They were required to hold the joystick in their hands in the reverse standardized position, to place their thumbs on the "start" and "back" buttons and to tap in synchrony with the stimuli. They produced each of the 3 conditions. A visual stimulus "Ready?" was appeared on the screen until the participant pressed the "back" key of the joystick. Each experimental trial lasted 15 s, and each condition corresponded to 1 block of 6 trials, the first for familiarization. Hence, the 5 experimental trials corresponded to a total of 210 stimuli and 210 corresponding taps (105 right and 105 left taps) for each condition. No feedback was given. Each Pre-test condition was counterbalanced between participants to avoid fatigue and order effects.
- Third, the Practice task was performed. Participants had 25 trials to learn NEW coordination synchronizing with the visual stimuli. Between each trial, visual

feedback was presented on the screen in the form of smiley face to inform participants about its accuracy and stability (Figure 10 experiment 1)

- Finally, the Post-test was identical to the Pre-test except that there was no familiarization trial. Participants produced the 3 conditions with 5 trials per condition. Each Post-test condition was counterbalanced between participants to avoid fatigue and order effects.

IV.2.2.5. Data analysis

IV.2.2.5.1. Behavioural data

Behavioural data served to compute:

- The relative phase (RP) for each participant and each condition. RP is the temporal delay between right-left inter-tapping divided by the period of corresponding right taps multiplied by 360 (Kelso, 1984). RP is expressed in degrees and theoretically gives 0° for INPHASE, 180° for ANTI and 90° for NEW coordination.
- Absolute error of RP (RP AE), i.e., the absolute difference between required and produced RP, and standard deviation of RP (RP SD) were then computed. RP AE provides information about the accuracy of the produced coordination, and RP SD reflects its stability.
- The number of mirror and parallel movements during the production of required NEW coordination in Pre- and Post-test to assess the tendency to produce movements near pre-existing coordination, i.e., mirror movements (near INPHASE, 0° of RP) and parallel movements (near ANTI, 180° of RP). Mirror movements corresponded to RP between -40° and 40° (around 0°) whereas parallel movements corresponded to RP between 140° and 220° (around 180°).

IV.2.2.5.2. EEG data

In the Control task, Pre-test and Post-test, raw EEG data were 3-100 Hz bandpass-filtered with a 4th-order, zero-lag Butterworth filter and then average-referenced. The continuous dataset was segmented into epochs, from -150 to 550 ms, around right visual stimuli to

analyze whole epochs containing right and left taps. Hence, each epoch contained the 2 stimuli with 1 right and 1 left tap. Independent component analysis of the EEG data was conducted to detect blink artifacts (Delorme *et al*., 2007) with EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) and to reject epochs contaminated by these artifacts. From a total of 105 epochs in the 5 trials, 4.11 ± 2.07 epochs were rejected per participant and condition.

After EEG pre-processing, cortico-cortical coherence was calculated in the time-frequency domain for FC3-FC4 (fronto-central cortex), FC3-C3 and FC4-C4 (left and right fronto-central regions, respectively) pairs of electrodes using the *WavCrossSpec* package for wavelet-based time-frequency analysis of the statistical dependence between non-stationary electrophysiological signals (Bigot *et al*., 2011; http://www.math.u-bordeaux1.fr/~jbigot/Site/Software_files/WavCrossSpec.zip). The above EEG electrodes were chosen in agreement with previous EEG studies showing that the premotor cortex is particularly important for bimanual performance (Sadato *et al*., 1997) and plays a dominant role in visuomotor integration processes (Kandel *et al*., 2000) and motor learning (Gerloff & Andres, 2002; Hardwick *et al*., 2013). In *WavCrossSpec*, the parameters "nvoice", which determines scale resolution of the wavelet, "J1", which is the number of scales, and the Morlet mother wavelet parameter "wavenumber" were set respectively at 7, 50 and 10 to yield accurate identification of oscillatory activity in the $[0.32 \cdot 10^{-2} : 0.23 : 79.97]$ Hz frequency range. As illustrated in Figure 15, magnitude-squared coherence between each pair of electrodes *EEG1* and *EEG2* was computed with:

$$R^2{}_{EEG1/EEG2}(\omega, u) = \left|S_{EEG1/EEG2}(\omega, u)\right|^2 / \left(S_{EEG1}(\omega, u) S_{EEG2}(\omega, u)'\right) \qquad (1)$$

where $S_{EEG1/EEG2}(\omega, u)$ is the wavelet cross-spectrum between the 2 EEG time-series and $S_x(\omega, u)$ is the wavelet auto-spectrum of signal x ($x = \{EEG1, EEG2\}$) at frequency ω and time u (please refer to Bigot *et al*. (2011) for detailed equations). The magnitude of beta EEG-EEG coherence was defined for each pair of electrodes as the mean of magnitude-squared coherence values in the 13-30 Hz frequency band (Gerloff *et al*., 1998; Serrien & Brown, 2003; Serrien, 2008), with values set to zero where non-significant correlation

between EEG time-series was detected on the wavelet cross-spectrum (Bigot *et al*., 2011). Finally, Task-Related Coherence (TRCoh) was computed as the coherence specifically associated with bimanual tapping in each condition by subtracting the magnitude of beta EEG-EEG coherence of the Control task from that of Pre- or Post-test.

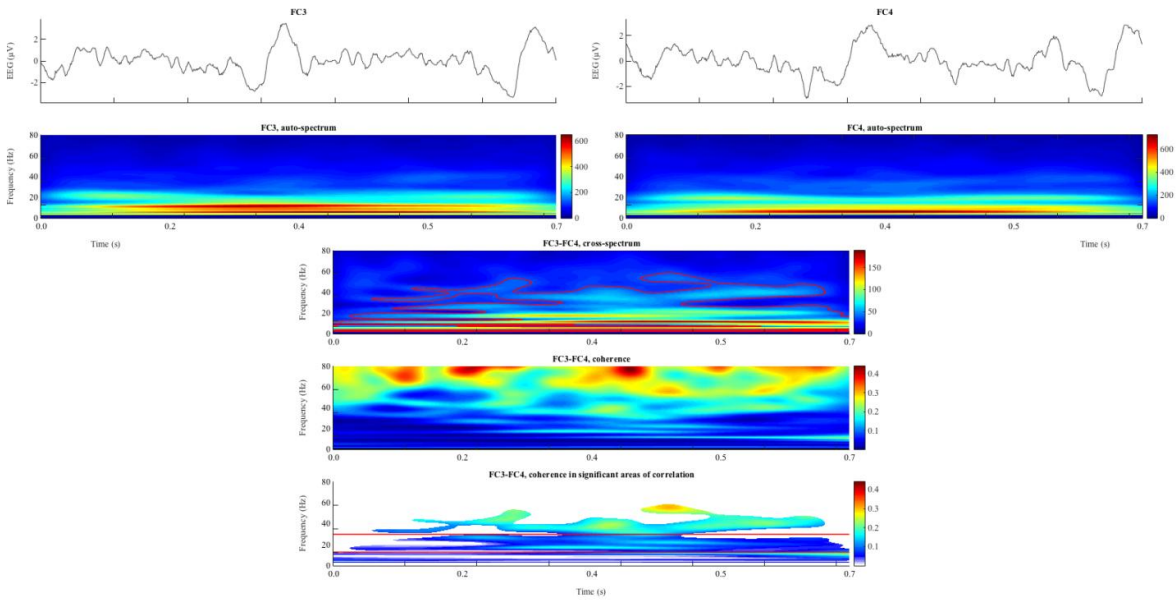


Figure 15: Illustration of different steps of time-frequency analysis of cortico-cortical coherence in a representative TD participant executing ANTI coordination in the Post-test condition. First row: mean EEG signals from FC3 (left) and FC4 (right) electrodes. Second row: wavelet auto-spectra of EEG time-series from FC3 (left) and FC4 (right) electrodes. Third row: wavelet cross-spectrum between 2 EEG time-series; red contours identify areas in the time-frequency plane where correlation between EEG signals is significant. Fourth row: wavelet magnitude-squared coherence between 2 EEG time series. Fifth row: wavelet magnitude-squared coherence between 2 EEG time-series where correlation between EEG signals is significant; red horizontal lines delimit the 13-30 Hz (beta) frequency band. Beta EEG-EEG coherence was quantified as the mean of magnitude-squared coherence values in the 13-30 Hz frequency band, with values set to zero where non-significant correlation between EEG time-series was detected on the wavelet cross-spectrum.

IV.2.2.6. Statistics

Statistical Group (2) x Test (2) x Coordination (3) analyses of variance (ANOVA) were carried out with repeated measures on Test (Pre-test; Post-test) and Coordination (INPHASE; ANTI; NEW) on each behavioural dependent variable: RP AE, RP SD and the EEG-dependent variable – TRCoh in the 13-30 Hz frequency band over the fronto-central cortex (FC3-FC4, FC3-C3 and FC4-C4 pairs). Group (2) x Test (2) analysis was performed on the number of parallel movements performed during NEW coordination. Homogeneity of variance was verified for each ANOVA, and *F*, *df* and *p* values underwent Greenhouse-Geisser correction, if necessary. η^2 was reported for significant effects on ANOVA. Separate *post hoc* t-tests were computed for independent groups with a sequentially-acceptive step-up Bonferroni procedure (Keselman, 1994; Hochberg, 1988). Moreover, according to the data distribution, comparisons with unilateral Student's t-tests or Wilcoxon Mann Whitney non-parametric tests were carried out on the number of mirror movements performed during NEW coordination in Pre-test and Post-test. Finally, according to the data distribution, Pearson or Spearman correlation tests were performed between EEG and behavioural variables. *p*-value was fixed at $p<.05$ for each analysis.

IV.2.3. Results

Only significant results are reported.

IV.2.3.1. Behavioural results

Standard deviation of relative phase (RP SD)

ANOVA revealed a main Group effect on RP SD ($F(1,18) = 5.26$, $p = 0.03$; $\eta^2 = 0.12$). As illustrated in Figure 16a, RP SD was higher in the DCD group (26.53° ± 19.58°) than in the TD group (15.84° ± 8.47°), irrespective of Coordination and Test.

A main effect of Coordination ($F(1.53,27.54) = 52,30$, $p = 0.00$; $\eta^2 = 0.32$) was also found on RP SD. Irrespective of Group and Test, RP SD was lower for INPHASE coordination (9.10° ± 6.50°) than for ANTI and NEW coordination (27.14° ± 13.99° and 27.31° ± 15.86°, respectively).

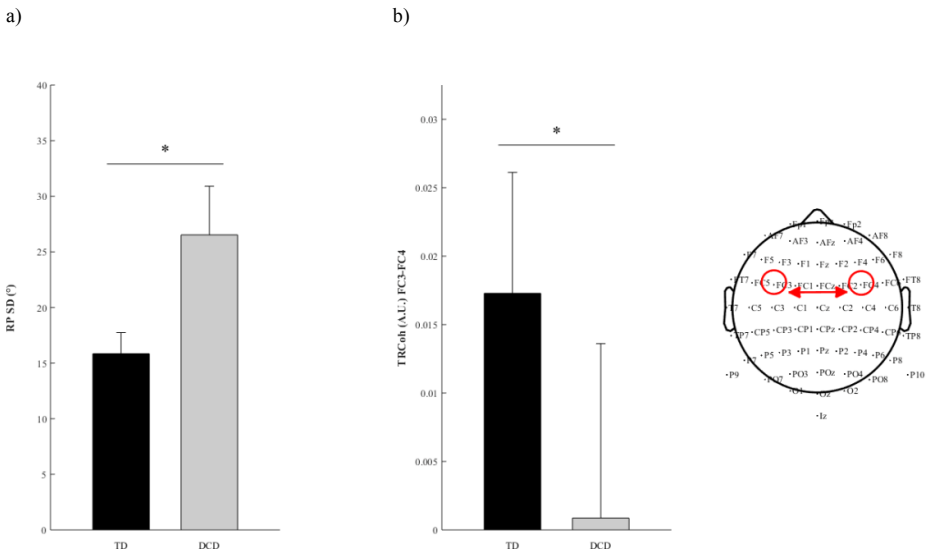


Figure 16: a. Mean RP SD (in °) in TD and DCD groups. **b.** TRCoh in the 13-30 Hz (beta) frequency band over fronto-central (FC3-FC4) regions in TD and DCD participants. * indicates significant difference; vertical bars represent inter-individual variability (SE).

Absolute error of relative phase (RP AE)

ANOVA disclosed a main effect of Coordination on RP AE ($F(2,36) = 7.71$, $p = 0.01 \cdot 10^{-1}$; $\eta^2 = 0.15$). Irrespective of Group and Test, RP AE was lower for INPHASE (10.22° ± 5.63°) compared to ANTI and NEW coordination (21.01° ± 15.63° and 22.15° ± 13.75°, respectively).

Significant Test × Coordination interaction was observed on RP AE ($F(1.45,26.19) = 12.70$, $p = 0.00$; $\eta^2 = 0.21$). As shown in Figure 17a, irrespective of Group, for ANTI coordination, RP AE increased between Pre- and Post-test (from 10.39° ± 9.68° to 31.50° ± 25.61°; $t(19) = 4.47$; $p = 0.00$) whereas RP AE decreased for NEW coordination (from 25.81° ± 21.68° to 17.45° ± 10.65°; $t(19) = 2.21$, $p = 0.03$).

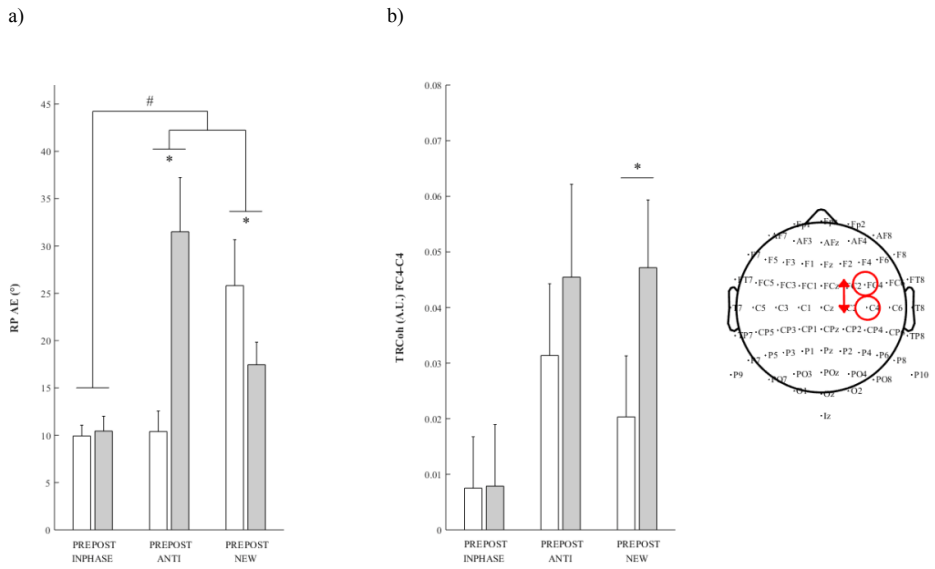


Figure 17: a. Mean RP AE (in °). **b.** TRCoh in the 13-30 Hz (beta) frequency band over fronto-central (FC4-C4) regions for 3 coordination (INPHASE, ANTI and NEW) for Pre- and Post-tests, irrespective of Group. # indicates a significant Coordination effect; * indicates significant difference between Pre- and Post-tests; vertical bars represent inter-individual variability (SE).

Number of mirror and parallel movements during the production of NEW coordination

Independent analyses indicated that DCD teenagers made more mirror movements than the TD group in Pre-Test (U(9) = 22, Z = -2.22, p = 0.013) and Post-Test (t(9) = 2.76, p = 0.03) (Figure 18). Moreover independent analyses per group revealed that DCD teenagers produced a greater number of mirror movements after practice (t(9) = 2.42, p = 0.03), while the TD group made a similar number of mirror movements in Pre- as in Post-test (*ns*; Figure 18).

ANOVA revealed a significant Test effect on the number of parallel movements ($F(1,18) = 19.85$, $p = 0.03 \cdot 10^{-2}$; $\eta^2 = 0.52$), which decreased with the practice of NEW coordination in both groups (from 15.6 ± 6.29 in Pre- to 5.8 ± 3.84 in Post-test).

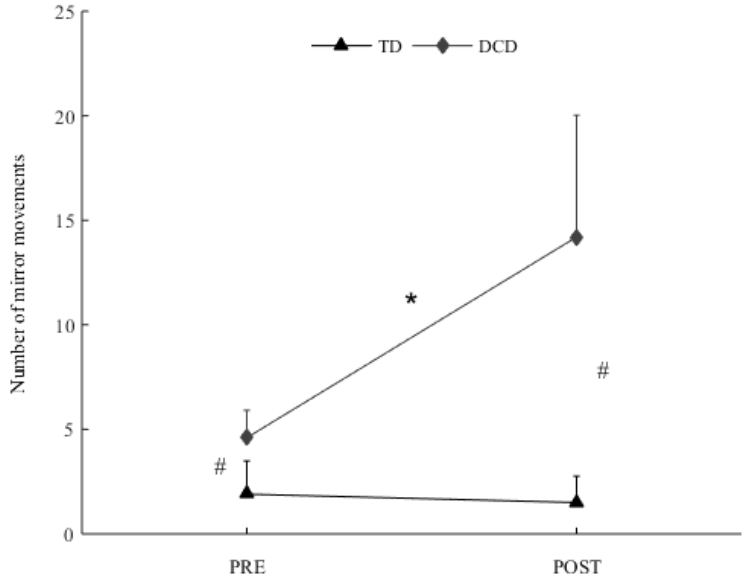


Figure 18 : Mean number of mirror movements by TD (triangles) and DCD (diamonds) participants during NEW coordination. * indicates significantly increased number of mirror movements by the DCD group between Pre- and Post-tests; # indicates significant difference between TD and DCD. Vertical bars represent inter-individual variability (SE).

IV.2.3.2. EEG coherence results

Inter-hemispheric FC3-FC4 TRCoh

ANOVA disclosed a main Group effect on FC3-FC4 TRCoh ($F(1,18) = 5.32$, $p = 0.03$; $\eta^2 = 0.22$). As seen in Figure 16b, TRCoh was lower in DCD ($8.70 \cdot 10^{-4} \pm 0.04$) than in TD teenagers ($0.01 \pm 0.02$), irrespective of Test and Coordination.

Intra-hemispheric FC4-C4 and FC3-C3 TRCoh

ANOVA revealed Test × Coordination interaction on right FC4-C4 TRCoh ($F(2,36) = 3.36$, $p = 0.04$; $\eta^2 = 0.15$). As illustrated in Figure 17b, t-tests revealed that TRCoh increased significantly ($t(19) = 3.01$, $p = 0.00$) between Pre- (0.02 ± 0.04) and Post-test (0.04 ± 0.07), irrespective of Group.

No effect or interaction on TRCoh was found over the left fronto-central regions (FC3-C3).

IV.2.3.3. Correlations between neural and behavioural variables

First, significant Pearson correlation was found between mean RP SD and mean FC3-FC4 TRCoh of the three coordination produced during Pre- and Post-tests ($r = 0.51$; $p = 0.02$): the higher the RP SD, the lower was FC3-FC4 TRCoh.

Second, significant Spearman correlation was noted between the number of mirror movements and FC3-FC4 TRCoh during NEW coordination in Post-test ($r = -0.45$; $p = 0.04$). As depicted in Figure 19, the more mirror movements were produced, the lower was FC3-FC4 TRCoh.

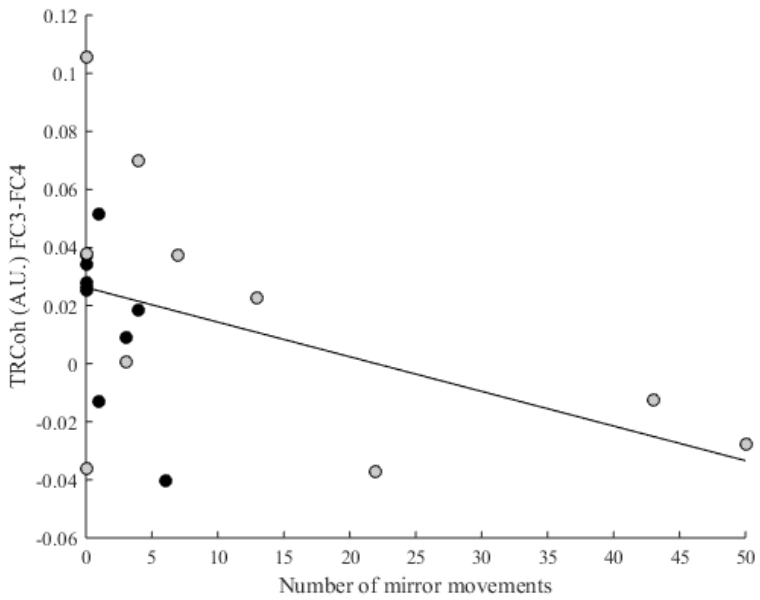


Figure 19: Correlation between the number of mirror movements and TRCoh in the 13-30 Hz (beta) frequency band over fronto-central (FC3-FC4) regions in TD (black dots) and DCD (light grey dots) groups during NEW coordination Post-test. The black line represents the best fit linear regression (r = - 0.45).

IV.2.4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the behavioural and neural changes associated with the practice of a new bimanual coordination in DCD compared to TD teenagers. As expected, the results show that ANTI and NEW coordination are less stable and less accurate than INPHASE coordination. In addition, the data on NEW coordination suggest that (1) accuracy and right fronto-central intra-hemispheric coherence increased with practice in both

groups, but (2) the DCD group presented lower stability, greater number of mirror movements and lower fronto-central inter-hemispheric coherence than the TD group, even after practice of new coordination. Neural and behavioural results are discussed in terms of (1) preserved plasticity of intra-hemispheric communication concomitant with improved accuracy of a new bimanual coordination with practice in both groups and (2) reduced inter-hemispheric communication associated with no stabilization of the new bimanual coordination and no inhibition of mirror movements despite practice in DCD compared to TD teenagers.

Accuracy improves and intra-hemispheric coherence increases with practice in both TD and DCD groups

The first findings of this study are specific improvement of accuracy of new coordination after practice by all teenagers and increased neural communication between the right fronto-central regions. The behavioural data are in agreement with previous studies showing increased accuracy of practiced coordination in healthy adults (Zanone & Kelso, 1992; Walter & Swinnen, 1994). The RP of new coordination (90°) decreased from 108° to the required value of 90° (which corresponds to an increase in accuracy of the new coordination) whereas the RP of antiphase coordination (180°) regressed from 177° to 149° (which corresponds to a decrease in accuracy of the pre-existing coordination). These results suggest that pre-existing antiphase coordination interfered with new coordination before practice (pre-test) and, conversely, new coordination interfered with antiphase coordination after practice (post-test). Together with the decrease of parallel movements during new coordination after practice, these results are consistent with the idea that learning of a new bimanual coordination alters pre-existing coordination (Swinnen *et al*., 1993, Rémy *et al*., 2008). From the dynamic system theory's perspective, our results confirm that learning a new coordination implies a competition with the pre-existing (inphase and antiphase) attractors, leading to the creation of a new attractor between the two pre-existing attractors, at the expense of the antiphase coordination accuracy.

The EEG findings of the present study are also in agreement with previous investigations that reported increased cortico-cortical coherence during the initial phase of practice (Andres *et*

al., 1999; Serrien & Brown, 2003). Andres *et al*. (1999) supported the idea of different stages in bimanual motor learning: the early stage is associated with fast behavioural improvements and increased neural intra- and inter-hemispheric communication; the later learning stage is linked with slower behavioural improvements and decreased neural communication. Likewise, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have reported that the early motor skill learning stage is characterized by increased functional connectivity between the frontal and central regions, particularly between the dorso-lateral prefrontal cortex and the premotor cortex (Sun *et al*., 2007). In the present study, participants were required to perform 25 practice trials for a duration of 15 min. It is thus highly possible that the findings reflect the early stage of learning, leading to improved accuracy associated with increased fronto-central communication.

Surprisingly, increased cortico-cortical coherence was only found over the right hemisphere. Such lateralized neural change was not expected in regard to well-known left hemisphere dominance in skilled movement by right-handed humans, especially for bimanual coordination (Serrien *et al*., 2003; Serrien *et al*., 2006). However, the result is less surprising considering that associative areas of the right hemisphere are specifically involved in the selection of spatial responses (Serrien *et al*., 2006). Given that our task required participants to press the right or left button in synchrony with right or left stimulus, visuo-spatial processes were needed to increase accuracy of the new bimanual coordination. Moreover, it is suggested in the literature that the right hemisphere is particularly recruited for closed-loop motor control, i.e., for movements that depend on feedback processing (Haaland & Harrington, 1989). Finally, the right hemisphere is particularly involved in motor learning and related processes, such as attention and inhibition. Using fMRI measures, Debaere *et al*. (2004) found higher involvement of the right hemisphere during initial bimanual motor learning and a more prominent role of the left hemisphere during late learning. Taken together, the present results suggest that teenagers with DCD present a preserved plasticity in intra-hemispheric communication concomitant with practice-related increase in accuracy.

The DCD group made more mirror movements correlated with less inter-hemispheric communication than the TD group despite practice

Another interesting finding was that DCD produced less stable coordination than TD teenagers despite practice. Lesser stability during bimanual coordination in DCD compared to age-related peers is well documented (Volman & Geuze, 1998; Volman *et al*., 2006). The present results underscore that, contrary to accuracy, stability did not improve with practice in the DCD group. Considering that stability did not improve in the control group because it was already very high at the very beginning of practice, the absence of improvement of stability in the DCD group could reflect a kind of deficit/deviance or immaturity in learning capacity.

Another interesting finding was that DCD teenagers made a greater number of mirror movements during the execution of new coordination, even more so after practice. This result is in line with previous behavioural results showing a deficit of motor inhibition in DCD children who exhibit more non-voluntary mirror movements than TD children (Licari *et al*., 2006; Licari & Larkin, 2008; Tallet *et al*., 2013). In addition to the absence of stabilization of new coordination, the deficit in inhibition of mirror movements could be a sign of learning difficulties in DCD. From a dynamic point of view, the increased number of mirror movements and not for parallel movements in DCD compared to TD may be explained by the fact that inphase is a stronger competing attractor than antiphase, especially in DCD. Moreover the increase of mirror movements after practice for DCD may reflect the difficulties to learn a new coordination probably due to the attraction of the pre-existing inphase coordination.

Regarding inter-hemispheric transfer, DCD teenagers presented less cortico-cortical coherence in the fronto-central hemisphere than TD teenagers. This result suggests that the transfer of inhibitory information between the fronto-central brain areas of both hemispheres is reduced in DCD teenagers compared to their controls, indicating atypical inter-hemispheric transfer in DCD. It is in accordance with previous behavioural studies, pointing to a deficit in inter-hemispheric transfer in DCD (Sigmundsson *et al*., 1999; Tallet *et al*., 2013) and with MRI studies investigations showing alteration of the corpus callosum in DCD (Langevin *et*

al., 2014) or a reduction in functional resting-state connectivity of primary motor cortices (McLeod *et al*., 2014).

Correlation analyses revealed that the level of inter-hemispheric communication was associated with both the level of stability of the produced coordination and the number of mirror movements produced during new coordination. It is not surprising that inter-hemispheric communication is correlated with both variables, given that the production of mirror movements destabilize new coordination ($r = 0.74$, $p = 0.01 \cdot 10^{-4}$, not illustrated). It is postulated that less inter-hemispheric coherence is primarily and specifically related to more mirror movements because: (1) no correlation was found between inter-hemispheric coherence and parallel movements, and (2) previous studies showed that inter-hemispheric coherence is not associated with the production of unimanual synchronization task (de Castelnau *et al*., 2008). For the first time, the present results provide evidence that DCD teenagers incur less inhibition of mirror movements, leading to learning difficulties, probably due to a kind of "inter-hemispheric disconnection" despite practice.

Acknowledgements

This work was promoted by the University Hospital of Toulouse Purpan for regulatory and ethic submission (AOL No. 13 7004 03). The first author was supported by a grant from the French National Research Agency (ANR-13-APPR-0010-01).

We are thankful to all the teenagers and their parents who gave willingly of their time and effort. We also wish to thank Nadège Algans and Cécile Gauchet for their help in the promotion of this study, Andrès Posada for his help in programming, Charlène Baly for her help in the data acquisition and Maëlle Biotteau for her assistance in the recruitment. The editorial assistance of Ovid Da Silva from IRTC Inc. is appreciated.

Synthèse et transition

D'un point de vue comportemental, cette étude confirme les résultats de la première étude en montrant que les adolescents présentant un TDC ont des capacités d'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle préservées, au regard de l'augmentation de la précision de la nouvelle coordination dans les deux groupes en post-test comparé au pré-test. Mais, globalement, les adolescents présentant un TDC ont une stabilité plus faible que le groupe contrôle et réalisent plus de mouvements miroirs que le groupe contrôle. De plus, cette plus faible stabilité ainsi que ce plus grand nombre de mouvements miroirs ne s'améliorent pas avec la pratique. Cette absence de stabilisation ainsi que l'absence d'inhibition des mouvements miroirs avec la pratique peut refléter des difficultés d'apprentissage chez enfants présentant un TDC.

D'un point de vue cérébral, cette étude suggère un transfert inter-hémisphérique déficitaire dans le TDC reflété par une plus faible cohérence inter-hémisphérique des adolescents présentant un TDC comparés aux contrôles. De la même manière que les mouvements miroirs, la cohérence inter-hémisphérique ne change pas avec la pratique. De plus cette faible cohérence inter-hémisphérique est corrélée à un nombre élevé de mouvements miroirs. Ces résultats mettent en avant que malgré la pratique d'une nouvelle coordination bimanuelle les adolescents présentant un TDC ont un apprentissage moteur partiellement déficitaire.

Pour la première fois dans la littérature, ces résultats fournissent des preuves d'un transfert inter-hémisphérique de l'information inhibitrice atypique, en lien avec un défaut d'inhibition des mouvements miroirs malgré la pratique d'une coordination bimanuelle dans le TDC.

Il ressort des deux études précédentes que l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage moteur général chez les adolescents présentant un TDC ne peut être totalement retenue puisque l'on observe un déficit d'apprentissage dépendant spécifiquement des variables analysées. Dans les études 3 et 4 (projet DYSTACMAP), nous poursuivons cette hypothèse dans une population plus jeune, en prenant en compte la nature des stimuli (visuospatial versus lettre; visuel versus auditif) et en recherchant des biomarqueurs cérébraux à partir de l'imagerie structurelle du cerveau de ces enfants.

Projet DYSTAC-MAP

DYSTAC-MAP est un acronyme provenant de DYS pour dyslexie développementale, TAC pour Trouble d'Acquisition de la Coordination (TDC depuis 2017) et MAP pour Mémoire et Apprentissage Procéduraux. Il s'agit d'un projet de recherche bicentrique entre Toulouse et Aix-Marseille dont l'objectif principal est de tester l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage procédural et de la mémoire procédurale chez des enfants présentant un TDC et/ou une dyslexie développementale ainsi que des enfants présentant une Neurofibromatose de type I, maladie génétique pouvant entraîner un déficit de l'apprentissage procédural (Zimerman *et al*., 2015). Nous voulions tester chez ces enfants, l'hypothèse d'un déficit de la boucle cortico-striatale (Toulouse) et de la boucle cortico-cérébelleuse (Aix-Marseille) par le biais de mesures neuropsychologiques, comportementales et de neuro-imagerie.

Le travail de cette thèse est une partie de ce projet qui vise à comprendre les processus d'apprentissage moteur séquentiel (plutôt que d'adaptation) et de mémorisation en lien avec les volumes des structures sous-corticales (putamen et noyau caudé) et corticales (par des mesures d'épaisseur corticale) d'enfants présentant un TDC.

Deux études ont permis de recueillir et d'analyser des données comportementales et cérébrales afin d'évaluer l'apprentissage moteur séquentiel des enfants présentant un TDC. Dans un premier temps nous avons réalisé une tâche de SRTT bimanuelle puis nous avons réalisé une tâche de synchronisation unimanuelle. Dans ces deux tâches, les stimulations apparaissent suivant différentes modalités afin de tester l'apprentissage moteur et la mémorisation des enfants présentant un TDC en fonction d'indices environnementaux distincts.

Afin de faciliter la lecture de ce manuscrit, nous allons évoquer dès maintenant le parcours que réalisaient les enfants dans ce projet ainsi que les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion des enfants qui seront valables pour les études 3 et 4.

Tous les enfants sont venus au pavillon Baudot du CHU Purpan pendant 2 jours espacés de 3 mois maximum entre les 2 jours. Lors de la première journée, les enfants étaient reçus par la neuropsychologue et par le médecin. Le bilan neupsychologique vérifiant des critères

d'inclusion ainsi qu'une visite médicale étaient alors réalisés. Lors de la deuxième journée, les enfants étaient reçus dans les mêmes locaux et les deux tâches comportementales et l'examen IRM étaient réalisés.

Critères d'inclusion

Nous avons établi les critères d'inclusion/non-inclusion dans le but de séparer distinctement les enfants avec une pathologie clinique des enfants sains dans chacun des groupes. Notamment, les enfants présentant un TDC étaient inclus avec un score au M-ABC[11] (Albaret & Soppelsa, 2004) inférieur au 5ème percentile alors que les enfants contrôles étaient inclus avec un score supérieur au 15ème percentile. La zone entre les 2, appelé zone intermédiaire (entre le 5ème percentile et le 15ème percentile), était considérée comme une non-inclusion des enfants présentant un TDC ou contrôles (ni assez pathologique, ni assez sain). Les enfants entre le 5ème et le 15ème percentile n'ont pas été inclus dans l'étude. Trois enfants supposés présenter un TDC ont été non inclus dans l'étude car appartenant à cette zone intermédiaire [12].

Tous les enfants avec des scores à l'Alouette[13] (Lefavrais, 2005) et l'Odédys-2[14] (Outil de DÉpistage des DYSlexies version 2) supérieurs à -0,5 déviation standard (DS) étaient considérés comme n'ayant pas de dyslexie développementale et pouvaient donc avec d'autres évaluations être dans le groupe TDC ou le groupe contrôle. Les enfants entre -1,5 DS et -0,5 DS étaient non inclus dans l'étude[15]. Tous les enfants étaient droitiers (coefficient de latéralité supérieur à 70 à l'inventaire d'Edinburgh; Oldfield, 1971) et devaient être âgés de 8 à 12 ans. Cette tranche d'âge

[11] Movement Assessment Battery for Children (M-ABC) (Henderson & Sugden, 1992 – Adaptation française Albaret & Soppelsa, 2004).

[12] Notons que pour les cinq groupes d'enfants, c'est au total quinze enfants qui ont été non-inclus en raison d'un score au M-ABC entre le 5ème et le 15ème percentile.

[13] Le test de l'Alouette est un test de lecture qui permet de fournir des indications de vitesse et de précision dans une situation de lecture à voix haute d'un texte standard. L'Alouette est principalement un outil de dépistage des difficultés en lecture (dyslexie, par exemple) (Lefavrais, 2005).

[14] Nous avons utilisé le subtest Lecture de mots dans lequel trois listes de mots sont proposées à la lecture de l'enfant (mots réguliers, mots irréguliers, pseudo-mots). Le temps global requis pour la lecture de chaque liste est reporté ainsi que le score sur 20. Les résultats de l'enfant permettent d'affiner son profil de dyslexie : dyslexie phonologique, dyslexie de surface ou dyslexie mixte.

[15] Les enfants ayant des scores à l'Alouette et l'Odédys-2 inférieurs ou égaux à -1,5 DS étaient considérés comme ayant une dyslexie développementale et faisaient partis d'un groupe expérimental que nous n'avons pas étudié dans ce travail de thèse.

permet d'accorder un niveau optimal de coopération de l'enfant dans l'IRM et d'assurer un niveau attentionnel suffisant durant la journée. Les enfants devaient être inscrits à la sécurité sociale et être de langue maternelle française. Enfin une absence de déficit sensoriel (visuel ou auditif) était requise. Pour finir, les enfants et leurs parents avaient tous donné leur accord libre et éclairé en signant le consentement.

Critères de non inclusion

Six critères ont été jugés comme potentiellement générateurs d'artéfacts dans les résultats de notre étude, tant au niveau des données neuropsychologiques ou comportementales que des données d'imagerie. La présence chez l'enfant d'un seul de ces critères ne permettait pas son inclusion dans l'étude.

1. Une déficience intellectuelle définie selon les critères du DSM-IV par un QI évalué grâce à l'échelle de Wechsler (WISC-IV, Wechsler, 2005) par deux sub-tests: Identification de concept et Similitudes chacun inférieur à 7. Le subtest Similitudes évalue le raisonnement, la compréhension et la conceptualisation. Il est une bonne mesure de la formation des concepts verbaux et des connaissances acquises dans l'environnement de l'enfant. Le subtest Identification de Concept évalue l'organisation et le raisonnement perceptif.

2. La présence chez l'enfant d'un TDA/H selon les critères du DSM-IV.

3. La présence d'un trouble spécifique du langage oral (ou dysphasie), mis en évidence par la passation de deux tests de langage (ÉCOSSE[16] et ÉVAC[17]) caractérisé par un score inférieur à -2 DS à au moins un de ces deux tests. Ceci est justifié par l'existence d'un dysfonctionnement possible des voies cortico-striatales chez les enfants présentant une dysphasie (Ullman, 2004) et également par la volonté d'obtenir des groupes les plus épurés possibles en terme de comorbidité.

4. Les enfants pratiquant de manière régulière un instrument de musique (plus de 4h par semaine depuis plus d'un an) n'ont pas été inclus pour plusieurs raisons. En premier lieu, la

[16] La Batterie ÉCOSSE (Épreuve de Compréhension Syntaxico-Sémantique) évalue les compétences morpho-syntaxiques versant réceptif des enfants (Lecocq, 1996)

[17] La batterie ÉVAC (Épreuve Verbale d'Aptitudes Cognitive) évalue les compétances morpho-syntaxiques versant expressif des enfants (Flessas & Lussier, 2003)

stimulation sensori-motrice couplée à l'apprentissage de la musique confère une dextérité manuelle élevée, des apprentissages de gestes moteurs facilités ainsi qu'un apprentissage d'automatismes plus élevé (Pantev *et al*., 2009). De nombreuses études montrent des implications importantes de l'apprentissage d'un instrument de musique sur le fonctionnement cérébral (Lappe *et al*., 2008) comme sur sa structure même avec entre autres une surface de cortex sensori-moteur plus vaste, des modifications du cortex auditif (Lahab *et al*., 2007) ou de la matière blanche (Bengtsson *et al*., 2005).

5. Les enfants présentant une pathologie neurologique ou psychiatrique caractérisée n'ont pas été inclus, ainsi que les enfants sous traitements médicamenteux psychotropes comme les antiépileptiques, les antidépresseurs, les psychostimulants, ou les neuroleptiques.

6. La présence d'une contre-indication à la réalisation d'une IRM a été un critère de non inclusion : claustrophobie, hyperacousie, contre-indication médicale (objets métalliques de type broches, appareils dentaires métalliques, pacemaker, etc.).

Critères d'exclusion

Les enfants pouvaient à tout moment arrêter leur participation à l'étude sur simple demande. Une découverte de claustrophobie au moment de passer l'IRM, une découverte d'une lésion neurologique détectée à l'IRM, une découverte d'un trouble envahissant du développement non identifié auparavant ainsi qu'une incapacité à se soumettre aux consignes étaient autant de critères d'exclusion dans ce projet.

Parmi les 123 enfants reçus, 94 enfants ont été inclus et catégorisés dans un des 5 groupes expérimentaux. Pour chaque enfant, un deuxième rendez-vous était alors pris afin de réaliser la journée expérimentale.

IV.3. Etude 3 : Apprentissage d'une séquence perceptivo-motrice dans le TDC

Combined visuospatial and verbal cues improve procedural learning in Developmental Coordination Disorder

IV.3.1. Introduction

L'apprentissage procédural est traditionnellement testé avec un paradigme de tâche de temps de réaction sériel (SRTT pour Serial Reaction Time Task) dans lequel le participant doit répondre sur des touches d'un clavier d'ordinateur le plus précisément et le plus rapidement possible à des stimuli visuels (Nissen & Bullemer, 1987). Une séquence est répétée à l'intérieur de plusieurs blocs. Bien que le participant ne soit pas informé que la séquence a une structure répétitive, l'apprentissage *général* s'observe par une diminution du temps de réaction (TR) à travers les blocs. Lorsqu'une séquence aléatoire est introduite après plusieurs blocs de pratique de la séquence répétée, le TR augmente puis lorsque la séquence répétée est réintroduite dans le dernier bloc le TR rediminue. Cette variation de TR signale l'apprentissage *spécifique* de la séquence répétée (Robertson, 2007). D'un point de vue cérébral, des études en neuro-imagerie ont montré que les ganglions de la base, particulièrement le striatum sont engagés pendant l'apprentissage dans la tâche de SRTT (Daselaar *et al*., 2003 ; Grafton *et al*., 1995 ; Rauch, *et al*., 1997 ; Reiss *et al*., 2005 ; Willingham *et al*., 2002), et que le degré des activations striatales était positivement corrélé à l'apprentissage de la SRTT (Rauch, *et al*., 1997 ; Reiss *et al*., 2005). Des structures corticales sont aussi associées à la tâche de SRTT comme les régions motrices primaire et supplémentaire ainsi que les régions préfrontales et pariétales (Clerget *et al*., 2011 ; Daselaar *et al*., 2003 ; Grafton *et al*., 1995 ; Pascual-Leone *et al*., 1996 ; Wilkinson *et al*., 2010 ; Willingham *et al*., 2002).

Trois études ont utilisé la SRTT pour tester l'apprentissage procédural chez les enfants présentant un TDC comparé à des enfants typiques (Gheysen *et al*., 2011 ; Lejeune *et al*., 2013 ; Wilson *et al*., 2003). Les travaux de Wilson *et al*. (2003) et Lejeune *et al*. (2013) ont montré que les enfants présentant un TDC apprennent la séquence de la même manière que

les enfants sans TDC alors que Gheysen et al (2011) ont trouvé une détérioration de l'apprentissage chez les enfants présentant un TDC. A la suite de l'étude de Gheysen *et al*., (2011), Lejeune *et al*. (2013) ont suggéré que les différences de résultats entre leurs deux études n'étaient pas liées à un déficit d'apprentissage séquentiel chez les enfants atteints de TDC en soi, mais plutôt à des variables confondantes résultant de facteurs méthodologiques, notamment le mode de réponse requis par le paradigme standard de SRTT. Nous cherchons donc ici à tester d'autres facteurs qui pourraient expliquer cette différence de résultat. Outre l'aspect unimanuel ou bimanuel requis par les tâches[18], un autre facteur qui pourrait entrer en jeu pour expliquer la différence de résultat entre l'étude de Gheysen *et al*. (2011) et Lejeune *et al*. (2013) est la composante visuomotrice[19] impliquée fortement dans la tâche de Gheysen *et al*. (2011) qui montre un apprentissage déficitaire, et peu dans celle de Lejeune *et al*. (2013), qui montre un apprentissage préservé. En effet, la tâche de SRTT utilisée par Gheysen *et al*. (2011) requiert de garder en mémoire de travail la correspondance entre la position de la cible à l'écran et la touche sur le boitier réponse, ce qui peut perturber les enfants présentant un TDC au vu de leur problème de dextérité manuelle ainsi que de leurs possibles difficultés visuomotrices (voir Wilson & McKenzie, 1998). Face à ce constat, Lejeune *et al*. (2013) ont proposé une version de la SRTT adaptée des travaux de Gabriel *et al*. (2012) en minimisant la demande motrice nécessaire pour réaliser la tâche. Ainsi, ils ont proposé une SRTT dans laquelle les cibles apparaissaient sur un écran tactile que l'enfant devait toucher directement avec un crayon (Lejeune *et al*., 2013). Cette tâche requiert ainsi une coordination visuomotrice moindre (Gabriel *et al*., 2012). Les résultats ont montré que, dans le cas où l'écran était touché, la vitesse et la précision des réponses étaient similaires dans les groupes d'enfants présentant ou non un TDC, indiquant que l'apprentissage était préservé chez les enfants présentant un TDC. Ainsi, réduire la composante visuomotrice et alléger la mémoire de travail pourraient améliorer l'apprenissage chez les enfants présentant un TDC.

[18] La SRTT bimanuelle utilisée dans la tâche de Gheysen *et al*. (2011) est une tâche complexe à réaliser au niveau purement moteur puisqu'elle requière non pas seulement de coordonner les deux mains ensemble, mais deux doigts des deux mains ensemble. Nous avons montré dans les études 1 et 2 que l'apprentissage d'une coordination bimanuelle était relativement altéré dans le TDC (Blais *et al*., 2017a ; Blais *et al*., 2017b).

[19] Le terme visuomoteur s'applique à tout mouvement contrôlé par la vision et par les feedback visuels (Irani 2011)

En se basant sur l'idée que la manière dont les stimuli sont présentés a un impact sur l'apprentissage procédural dans le TDC, nous avons fait varier la nature des stimulations, en proposant des carrés ou des lettres, et la composante visuospatiale, en proposant des lettres en ligne ou au centre de l'écran.

Premièrement, concernant la nature des stimulations (carrés ou lettres), plusieurs études se posent la question d'un système multiple de l'apprentissage procédural puisqu'elles pointent des différences d'apprentissage avec une préservation ou une dégradation de l'apprentissage spécifiquement en fonction de la modalité de la tâche (par exemple le son, le verbal, le visuel) (Conway & Christiansen, 2006 ; Goschke *et al.,* 2001). L'équipe de Gabay *et al*. (2012) a étudié l'hypothèse d'un déficit de l'apprentissage procédural chez les adultes dyslexiques présentant un déficit spécifique de l'apprentissage de la lecture. Les auteurs ont proposé une SRTT avec des stimulations de natures différentes : l'une correspondait à une séquence visuospatiale classique et l'autre correspondait à une séquence de lettres. Gabay *et al*. (2012) ont montré que les sujets dyslexiques présentaient une dégradation de l'apprentissage procédural de séquences de lettres alors que l'apprentissage procédural visuospatial était préservé en comparaison de sujets contrôles qui apprenaient à la fois la séquence visuospatiale et la séquence de lettres. Une étude similaire a été menée chez des adultes aphasiques (troubles de la parole) par une atteinte de l'aire de Broca (lésion cérébrale dans la partie fontale de l'hémisphère gauche) (Goschke *et al.,* 2001). Alors que les participants contrôles apprenaient à la fois la séquence visuospatiale et la séquence de lettres, les participants présentant une aphasie de Broca étaient sélectivement altérés dans l'apprentissage de la séquence de lettres. Cette dissociation entre l'apprentissage d'une séquence visuospatiale et d'une séquence de lettres soutient l'hypothèse que des systèmes cérébraux partiellement distincts sont impliqués dans l'apprentissage procédural séquentiel de différentes modalités.

Etant donné que les enfants présentant un TDC peuvent avoir un déficit dans le domaine visuospatial[20], nous faisons l'hypothèse d'une dissociation inverse dans la population des enfants présentant un TDC, à savoir un déficit d'apprentissage de la séquence visuospatiale

[20] L'habileté visuospatiale est responsable du codage des informations spatiales nécessaire à l'action, à l'origine des paramètres du mouvement et permet le traitement de l'orientation visuelle ou de l'emplacement des objets dans l'espace, elle s'appuie sur la voie occipito-pariétale (ou voie dorsale) de l'information visuelle (Irani, 2011).

mais non de la séquence de lettres. Malgré la très grande hétérogénéité des troubles visuospatiaux[21] au sein de la population TDC (Tsai *et al*., 2008 ; Vaivre-Douret, 2014 ; Costini *et al*., 2017) et l'absence de corrélation entre les troubles visuospatiaux et le niveau d'atteinte motrice évalué par le M-ABC chez les enfants présentant un TDC (Schoemaker *et al*., 2001 ; Van Waelvelde *et al*., 2004), plusieurs études montrent un déficit spécifique de la composante visuospatiale dans le TDC (Alloway & Temple, 2007 ; Alloway *et al*., 2009 ; Tsai *et al*., 2012). Par exemple, Tsai *et al*. (2012) ont proposé à 24 sujets présentant un TDC âgés de 11 - 12 ans ainsi qu'à 30 sujets au développement typique 3 tâches expérimentales visuospatiales dans 3 conditions : une condition sans composante mnésique et deux conditions avec composante mnésique. Aucune des trois conditions ne comprenaient de composante motrice. Les résultats ont révélé que les enfants présentant un TDC étaient plus lents que les enfants typiques, d'autant plus quand les tâches impliquaient une composante mnésique visuospatiale. Ces résultats confirment de fait les difficultés de mémoire à court terme visuospatiale chez les TDC comparativement aux sujets contrôles, et ce indépendamment de leur motricité.

Au niveau cérébral, le traitement des informations visuospatiales semble être fortement liée à l'activation de l'aire pariétale (Kravitz *et al*., 2013). Des études antérieures ont démontré que les enfants présentant un TDC présentent une performance altérée sur différentes versions des tâches cognitives visuospatiales, ce qui suggère que le TDC est probablement attribuable à un certain degré d'immaturité au niveau du cortex pariétal (Tsai *et al*., 2009 ; Tsai *et al*., 2010 ; Hyde & Wilson, 2013). Tsai *et al*. (2012) ont réalisé des enregistrements électroencéphalographiques au dessus des régions pariétales afin d'investiguer l'activité corticale en lien avec l'attention. L'analyse combinée des performances aux tâches visuospatiales et des données EEG a montré que, chez les enfants présentant un TDC, les déficits du traitement visuospatial étaient accompagnés d'un moindre engagement de ressources attentionnelles allouées à la récupération et à la sélection des réponses (Tsai *et al*.,

[21] L'habileté visuospatiale regroupe une altération de la localisation des points de l'espace, un déficit d'orientation topographique, une négligence d'une partie du champ visuel et des difficultés avec les distances et les directions (Benton *et al*., 1979).

2012). Les études en IRMf de Querne *et al*. (2008) et de Kashiwagi *et al*. (2009) sont aussi en faveur de dysfonctions pariétales dans le TDC, régions relatives aux fonctions attentionnelles. En résumé, étant donné que ces enfants présentent des difficultés dans les habiletés visuospatiales mais non dans les habiletés langagières, nous testons ici l'hypothèse qu'un apprentissage procédural d'une séquence visuospatiale serait plus altéré que l'apprentissage procédural d'une séquence visuospatiale et lettre combinée, lui même plus altéré qu'un apprentissage procédural d'une séquence de lettres. Le degré d'apprentissage serait globalement corrélé au volume du striatum et à l'épaisseur corticale au niveau des régions motrices frontales, mais aussi pariétales dans la condition visuospatiale.

IV.3.2. Méthode pré-expérimentation adultes

Une pré-expérimentation a été effectuée chez l'adulte afin de valider les tâches d'apprentissage séquentiel mises au point pour le protocole enfant dans les trois conditions.

IV.3.2.1. Participants

Dix adultes droitiers (7 femmes) âgés de 25 à 35 ans (26.9 ± 3.81 ans) et droitiers (QL= 94.6 ± 8.77) ont été volontaires pour participer bénévolement à cette expérience. Tous étaient naïfs concernant les hypothèses de l'étude et aucun ne présentait de trouble pouvant gêner leur perception du signal visuel ou la production des mouvements requis.

IV.3.2.2. Matériel

Un ordinateur portable contenant le logiciel Presentation (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) était placé devant l'expérimentateur, ce logiciel permettait d'envoyer les stimulations visuelles sur un écran d'ordinateur de dimension 24 pouces (54 cm × 30 cm) placé à 80 cm du participant. Les réponses du participant étaient recueillies grâce à ce même logiciel par à un clavier d'ordinateur placé devant le participant. Les touches réponses du clavier étaient le "D", "F", "G" ou "H" et une pastille blanche y était posée. Toutes les autres touches du clavier étaient cachées (voir figure 20).

Figure 20 : Dispositif expérimental (haut) et exemple d'affichage des 3 conditions réalisées (à gauche la condition Lettre, au milieu la condition Visuospatiale + Lettre et à droite la condition Visuospatiale)

IV.3.2.3. Tâche

Le participant avait pour consigne de répondre le plus rapidement et le plus précisément possible en appuyant sur la touche "D", "F", "G" ou "H" du clavier d'ordinateur à l'apparition d'un des 4 stimuli visuels dans 3 conditions:

- la condition *Lettre* durant laquelle une des quatre lettres A, B, C ou D était présentée au centre de l'écran (Figure 21 à gauche). Le participant devait donc appuyer sur la touche D, F, G ou H lorsqu'apparaissait la lettre A, B C ou D respectivement

- la condition *Visuospatiale + Lettre* où les quatre lettres (espacées de 3 cm) A, B, C et D étaient affichées linéairement et une des quatre lettres apparaissait en jaune (Figure 21 au milieu). Le participant devait donc appuyer sur la touche D, F, G ou H lorsqu'apparaissait en jaune la lettre A, B C ou D respectivement

- la condition *Visuospatiale* qui est la condition classique de SRTT où quatre carrés s'affichaient (espacé de 3 cm) linéairement et un des carrés apparaissait en jaune (Figure 21 à droite). Le participant devait donc appuyer sur la touche D, F, G ou H lorsqu'apparaissait en jaune le 1er, 2ème, 3ème ou 4ème carré respectivement.

Les réponses étaient réalisées avec l'index et le majeur des deux mains sur les 4 touches D, F, G et H du clavier d'ordinateur. Dès qu'une réponse était donnée ou après un temps de 3000 ms sans réponse, le stimulus suivant apparaissait après un intervalle de temps de 250 ms.
Dans chacune de ces conditions, une séquence déterminée de 10 stimuli était répétée sans que le participant n'en soit informé. Trois séquences différentes de 10 stimuli étaient donc nécessaires pour cette tâche (une séquence par condition). Nous avons repris la séquence de Wilson *et al*. (2003) et Gheysen *et al*. (2011) (1342314214), où 1, 2, 3 et 4 correspondaient à la localisation du carré ou à l'apparition de la lettre "A", "B", "C" et "D" respectivement. Nous avons également repris la séquence de Lejeune *et al*. (2013) (2413421431) et nous avons construit une troisième séquence (3142134124) en respectant les mêmes règles présentes dans les deux premières séquences, à savoir que pour chaque séquence de 10 stimuli, la localisation 1 et 4 des carrés (ou les lettres "A" et "D") étaient affichées 3 fois et la localisation 2 et 3 des carrés (ou les lettres "B" et "C") étaient affichées 2 fois. Il n'y avait jamais de succession du même stimulus ni de triplet consécutif (123 ou 432 par exemple) trop facilement détectable.

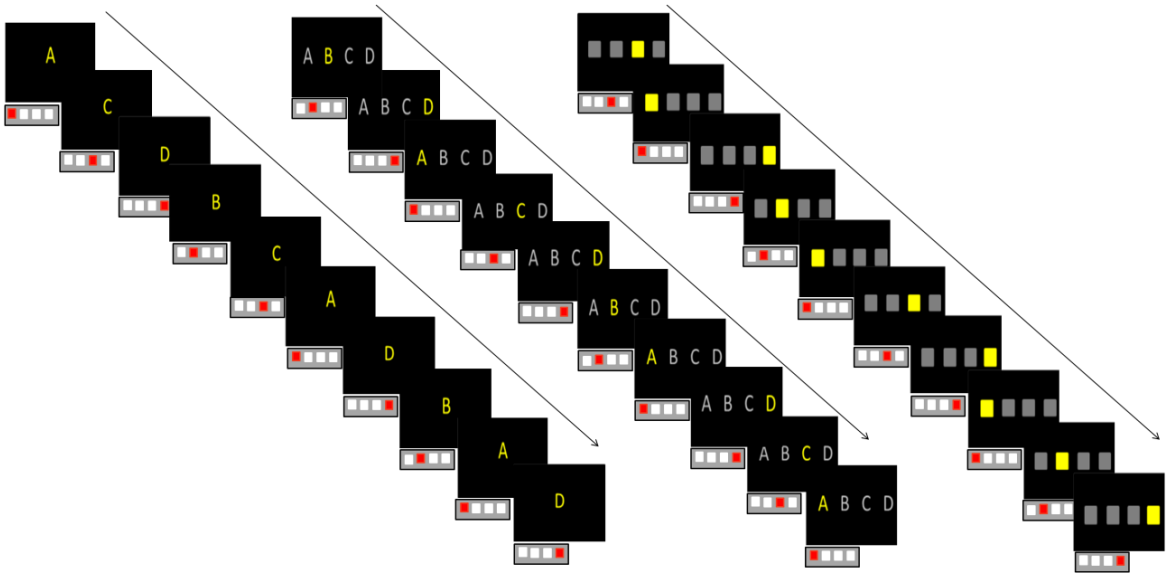


Figure 21 : Représentation schématique des 3 conditions (Lettre à gauche, Visuospatiale + Lettre au milieu et Visuospatiale à droite) lors de l'affichage des 3 séquences à apprendre avec la réponse motrice correspondante schématisée par un clavier à 4 touches.

IV.3.2.4. Protocole

Le participant devait poser deux doigts de chaque main (index et majeur) sur les touches "D", "F", "G" et "H" du clavier d'ordinateur munie d'une pastille blanche afin de réaliser une SRTT bimanuelle et de garder les doigts posés sur les touches durant toute la tâche. A aucun moment il n'était spécifié au participant que les touches sous les pastilles blanches étaient les lettres "D", "F", "G", "H". Un stimulus visuel rappelant la consigne était alors affiché sur l'écran (par exemple pour la condition visuospatiale: "Dès que tu vois un carré jaune, appuie sur la touche correspondante le plus vite possible". L'expérimentateur ajoutait: "si c'est le premier carré qui s'affiche en jaune, tu appuies le plus rapidement possible sur cette touche (en montrant la première pastille blanche), si c'est le deuxième carré jaune qui s'affiche tu appuies le plus rapidement possible sur cette touche (en montrant la deuxième pastille)" etcetera jusqu'à la quatrième pastille. Lorsque le participant était prêt, l'expérimentateur lançait la première condition. Le participant devait réaliser les 3 conditions. A chaque début de condition, une consigne visuelle et un complément d'information sur la correspondance entre les stimuli et les touches réponses étaient données au participant. Pour chaque condition, une séquence de 10 stimuli était répétée 10 fois sans interruption pour former un

bloc (1 bloc = 100 stimuli). Six blocs étaient réalisés au total, les quatre premiers blocs comportaient la séquence répétée (B1 à B4). Le cinquième bloc (B5) ne comportait pas de séquence répétée et l'apparition des stimuli était pseudo-randomisé puisque les réponses étaient demandées à la même fréquence que dans les séquences répétées: 1 et 4 (ou A et D) étaient affichés 30% des fois ; 2 et 3 (ou B et C) étaient affichés 20% des fois. Enfin le sixième bloc (B6) était similaire aux quatre premiers avec la séquence répétée.

L'ordre des conditions était contrebalancé ainsi que les séquences attribuées à chaque condition.

IV.3.2.5. Traitement de données

Deux variables ont été étudiés:

Le temps de réaction (TR) qui correspondait à l'intervalle de temps entre la présentation du stimulus et l'enregistrement de la réponse. Seules les réponses correctes ont été prises en compte pour le calcul du TR. Le TR est exprimé en millisecondes.

Le nombre d'erreurs était aussi calculé et correspondait au nombre de fois où la réponse produite ne correspondait pas à la réponse requise.

IV.3.2.6. Analyses statistiques

Nous avons réalisé plusieurs ANOVAs en fonction des processus d'apprentissage:

- Des ANOVAs à deux facteurs à mesures répétées Bloc (1 à 4) x Condition (3) sur le TR et le nombre d'erreurs pour tester l'effet *d'apprentissage général* objectivé par la diminution du TR et du nombre d'erreurs.

- Des ANOVAs à mesures répétées Bloc (4 à 6) x Condition (3) sur le TR et le nombre d'erreurs ont aussi été réalisées afin de voir si la séquence motrice a spécifiquement été apprise. Un *apprentissage spécifique* serait objectivé par une augmentation du TR et du nombre d'erreurs entre le bloc 4 (séquence répétée) et le bloc 5 (séquence aléatoire) suivie d'une diminution du TR et du nombre d'erreurs entre le bloc 5 (séquence aléatoire) et le bloc 6.

Pour chaque ANOVA, la normalité des données a été vérifiée avec le test de Kolmogorov-Smirnov, la sphéricité a été vérifiée avec le test de Mauchly et l'homogénéité des variances a été vérifiée avec le test de Levene.

En guise de post hoc, des t-tests étaient réalisés avec la procédure d'acceptation séquentielle de Bonferroni (Keselman, 1994 ; Hochberg, 1988).

IV.3.3. Résultats pré-expérimentation adulte

IV.3.3.1. Effet d'apprentissage général (Bloc 1 à 4)

- **Temps de réaction**

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le TR ($F(2,18)=29.525$, $p=0.000$; $\eta^2=0.677$). Quel que soit le Bloc, le TR est supérieur dans la Condition Lettre (518.74±65.31 ms) comparé à la Condition Visuospatiale+Lettre (367.42±58.80 ms) et Visuospatiale (379.69±60.87 ms) (Figure 22).

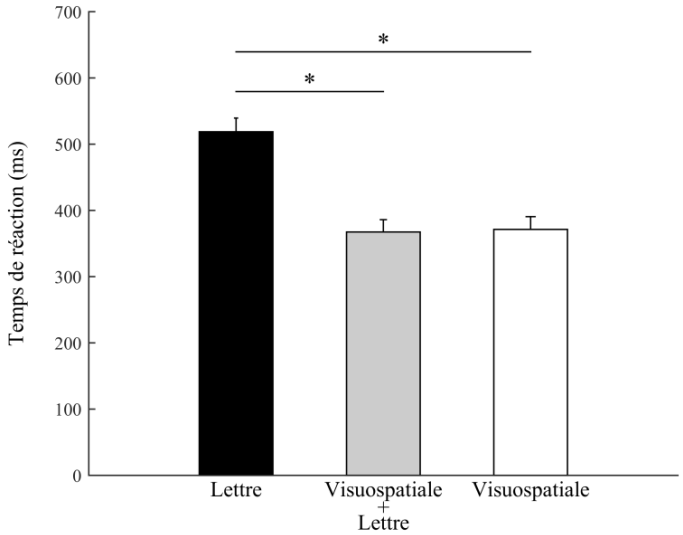


Figure 22 : Temps de réaction moyen (exprimé en millisecondes) du Bloc 1 au Bloc 4 pour la condition Lettre (gauche), Visuospatiale + Lettre (milieu) et Visuospatiale (droite). * représente la différence significative. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur le TR ($F(3,27)=6.635$, $p=0.001$; $\eta^2=0.049$). Quelle que soit la Condition, le TR diminue du Bloc 1 au Bloc 4 passant de 449.55±89.15 ms au Bloc 1 à 399.38±104.40 ms au Bloc 4 (Figure 23).

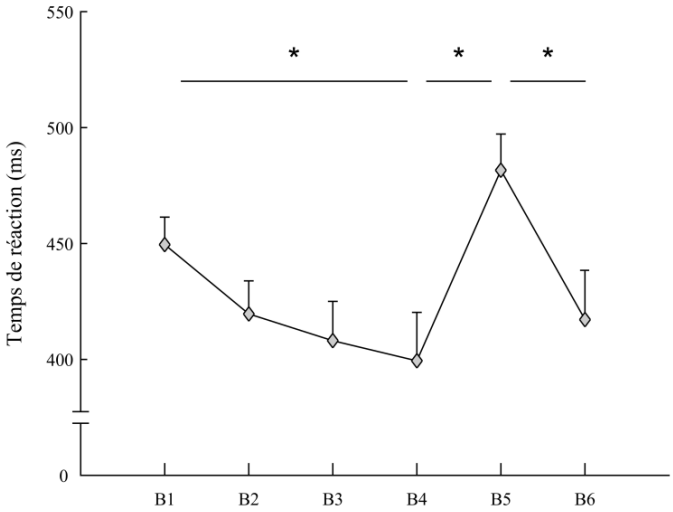


Figure 23 : Temps de réaction moyen (exprimé en millisecondes) pour chaque bloc quelle que soit la modalité. * représente la différence significative. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

- **Nombre d'erreurs**

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le nombre d'erreurs ($F(2,18)=7.442$, $p=0.004$; $\eta^2=0.452$). Quel que soit le Bloc, le nombre d'erreurs est supérieur dans la Condition Lettre (3.6±1.90) comparé aux Conditions Visuospatiale+Lettre (1.97±1.31) et Visuospatiale (1.92±1.05) (Figure 24).

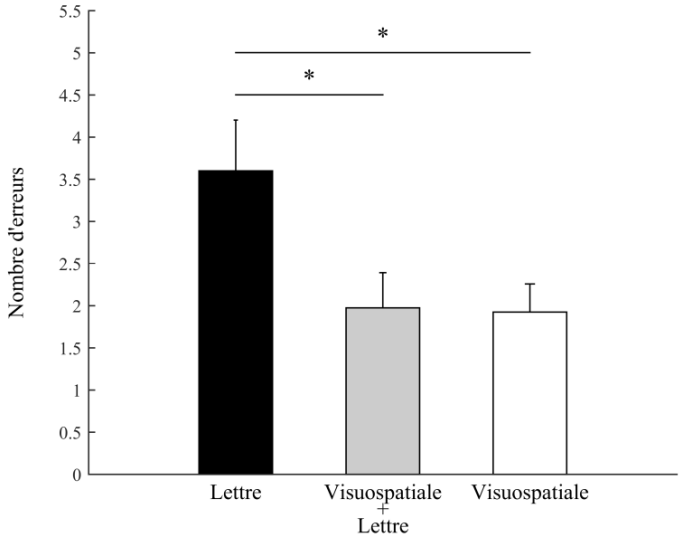


Figure 24 : Nombre d'erreurs moyen du Bloc 1 au Bloc 4 pour la condition Lettre (gauche), Visuospatiale + Lettre (milieu) et Visuospatiale (droite). * représente la différence significative. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

IV.3.3.2. Effet d'apprentissage spécifique (Bloc 4 à 6)

- **Temps de réaction**

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le TR ($F(2,18)=24.925$, $p=0.000$; $\eta^2=0.554$). Quel que soit le Bloc, le TR est supérieur dans la Condition Lettre (523.10±99.72 ms) comparé à la Condition Vsuospatiale+Lettre (391.43±79.37 ms) et Visuospatiale (383.71±72.46 ms) (Figure 25).

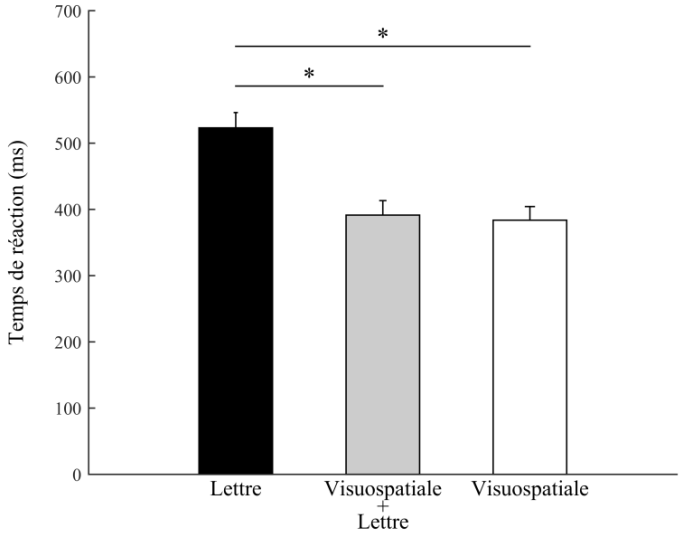


Figure 25 : Temps de réaction moyen (exprimé en millisecondes) du Bloc 4 au Bloc 6 pour la condition Lettre (gauche), Visuospatiale+Lettre (milieu) et Visuospatiale (droite). * représente la différence significative. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur le TR ($F(2,18)=20.114$, $p=0.000$; $\eta^2=0.169$). Quelle que soit la Condition, le TR augmente du Bloc 4 (399.38±104.40) au Bloc 5 (481.64±49.28 ms) et diminue du Bloc 5 au Bloc 6 (417.22±67.10) (Figure 23).

- **Nombre d'erreurs**

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le nombre d'erreurs ($F(1,18)=7.515$, $p=0.004$; $\eta^2=0.180$). Quel que soit le Bloc, le nombre d'erreurs est supérieur dans la Condition Lettre (4.36±2.89) comparé aux Conditions Visuospatiale+Lettre (2.76±2.40) et Visuospatiale (2.26±1.55).

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur le nombre d'erreurs ($F(2,18)=6.906$, $p=0.005$; $\eta^2=0.171$). Quelle que soit la Condition, le nombre d'erreurs augmente du Bloc 4 (2.56±1.92) au Bloc 5 (4.36±2.69) et diminue du Bloc 5 au Bloc 6 (2.46±2.38).

L'ANOVA a révélé une interaction Condition x Bloc sur le nombre d'erreurs ($F(4,36)=3.032$, $p=0.029$; $\eta^2=0.052$). Le nombre d'erreurs augmente du Bloc 4 au Bloc 5 puis diminue du

Bloc 5 au Bloc 6 dans la Condition Lettre seulement passant de 3.1±2.37 erreurs au Bloc 4 à 6.4±2.75 erreurs au Bloc 5 à 3.6±2.59 au Bloc 6 (Figure 26).

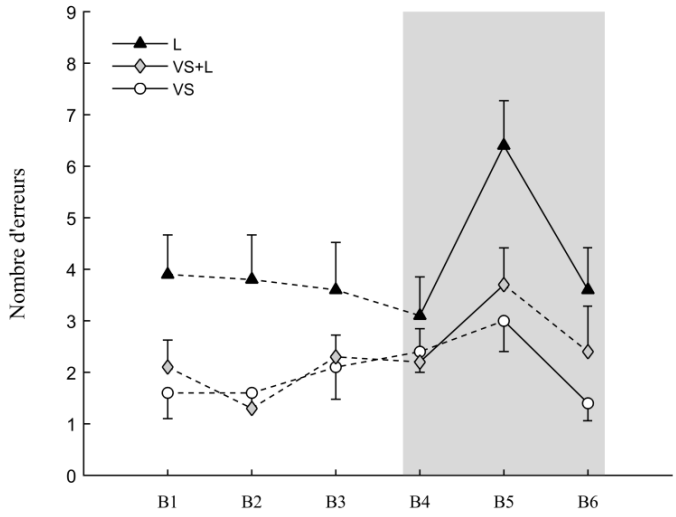


Figure 26 : Nombre d'erreurs moyen du Bloc 1 au Bloc 6 pour la condition Lettre (triangle noir), Visuospatiale+Lettre (losange gris) et Visuospatiale (rond blanc). Un trait en pointillé représente une absence de différence alors qu'un trait plein représente une différence significative entre deux blocs adjacents. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

IV.3.4. Discussion pré-expérimentation adultes

Cette pré-expérimentation chez les adultes permettait de s'assurer de l'apprentissage possible de cette SRTT bimanuelle lors des 3 conditions.

Les résultats de cette pré-expérimentation ne montrent pas d'interaction entre le Bloc et la Condition sur le TR, que ce soit pour l'apprentissage général ou encore l'apprentissage spécifique. Cela suggère donc qu'il n'y a pas de différence d'apprentissage en fonction des trois conditions. En d'autres termes, les adultes sont parvenus à apprendre les 3 séquences motrices. La variable principale de cette tâche est le TR. Peu d'études s'intéressent au nombre d'erreurs, surtout dans les populations saines mais aussi dans les populations cliniques (Wilson *et al*., 2003 ; Gheysen *et al*., 2011 ; Lejeune *et al*., 2013). Dans notre étude, le taux de réponses incorrectes était en moyenne de 2.8 % (DS = 2.32), ce qui parait assez faible. En revanche, il nous a semblé intéressant de maintenir cette variable dans l'expérimentation chez

les enfants présentant un TDC, puisque nous avons vu dans les 2 premières études de ce manuscrit que les variables traditionnellement utilisées ne permettaient pas de révéler les différences entre les groupes d'enfants, mais que les variables du type « erreurs » les différencient.

S'étant assuré de la faisabilité à apprendre ces 3 différentes séquences, nous les avons testées sur les enfants avec et sans TDC.

IV.3.5. Méthode expérimentation enfants

IV.3.5.1. Participants

11 enfants présentant un TDC et 20 enfants contrôles ont participé à l'expérience. Leurs caractéristiques sont représentées dans la Table 2. Rappelons que les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion sont présentés en pages 101 à 103. Notons que 12 enfants présentant un TDC ont réalisé l'expérience mais que l'un d'entre eux n'a pas été inclus dans les analyses puisque 50% de ses données excédaient 2 DS et qu'il ne présentait pas un niveau optimal de coopération.

Table 2 : Evaluation de la latéralité, coordination motrice, attention et score du QI dans les deux groupes.

	TDC (*n*=11 ; 4 filles)		CONT (*n*=20 ; 10 filles)		*t*(29)	*p*
	M	DS	*M*	DS		
Age	9.78	1.13	10.17	1.30	1.33	0.19
M-ABC	21.41	5.02	3.92	3.08	7.54	$2.09.10^{-8}$
WISC-IV - SIM	12.45	3.93	12.7	2.93	0.80	0.42
WISC IV - IDC	9.63	1.85	10.15	2.05	1.19	0.24
Niveau d'étude Mère (<Bac / Bac - Bac +2 / > Bac +3)	1/4/6		1/6/12			
Niveau d'étude Père (<Bac / Bac - Bac +2 / > Bac +3)	4/3/4		6/5/8			

M, moyenne; DS, déviation standard; M-ABC, Movement Assessment Battery for Children ; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children

IV.3.5.2. Matériel

Le matériel est le même que dans l'étude 3 chez les adultes sauf que la barre d'espace du clavier d'ordinateur a été rendue visible et munie d'une pastille blanche (Figure 27). L'expérience s'est déroulée dans la salle d'expérimentation enfants du rez de chaussée du

pavillon Baudot. L'IRM structurelle et fonctionnelle a été réalisée dans les locaux du pavillon Baudot sur l'imageur IRM 3T localisé au rez-de-chaussée du pavillon Baudot à l'Hôpital Purpan au CHU de Toulouse (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands).

IV.3.5.3. Tâches

- **Tâche contrôle**

Une tâche contrôle de temps de réaction simple a été réalisée. Les participants devaient appuyer le plus rapidement possible sur la barre espace du clavier d'ordinateur après l'apparition d'un stimulus visuel (croix verte) (Figure 27) afin de tester le temps de réaction simple chez les enfants avec et sans TDC.

Figure 27 : Ecran et clavier réponse de la tâche contrôle

- **Tâche expérimentale**

La tâche est la même que la pré-expérimentation chez les adultes.

IV.3.5.4. Protocole

Les enfants ont dans un premier temps réalisé la tâche expérimentale puis ils ont tous passé une IRM puis la tâche contrôle était réalisée à la fin.

Lorsque les enfants et leurs parents arrivaient au pavillon Baudot, nous leur expliquions le déroulement de la journée puis nous invitions les parents à patienter dans une salle d'attente le temps de la tâche expérimentale (environ 2 heures).

A la fin de la tâche expérimentale, tous les enfants ont bénéficié d'un examen cérébral par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) réalisé grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Le protocole IRM durait au total 40 minutes avec des séquences anatomiques (T1, Flair et DTI) et fonctionnelles (Resting State). Seule la séquence anatomique 3D pondérée en T1 haute résolution est utilisée pour ce travail de thèse. Elle se caractérisait par une acquisition rapide de 5 minutes en coupes axiales jointives de 1 mm (*in-plane resolution* 1x1 mm, *slice thickness* 1 mm, *repetition time/echo time/inversion time* = 8.189 ms/3.75 ms/1012.2 ms, *flip angle* 8°, TFE *factor* = 150, *field of view* 240 x240, *and contiguous slices*) Les parents ont été invités à entrer dans la salle d'examen si leur présence rassurait l'enfant et ils étaient libres de refuser l'IRM sans aucune explication.

IV.3.5.5. Traitements de données

- **Données comportementales**

Pour la tâche contrôle nous avons calculé le temps de réaction (TR) qui correspondait à l'intervalle de temps entre la présentation du stimulus et l'enregistrement de la réponse. Seules les réponses correctes ont été prises en compte pour le calcul du TR simple. Le TR est exprimé en millisecondes. Une erreur était considérée lorsque 2 réponses se suivaient alors qu'il était demandé d'appuyer une fois sur la touche espace aussitôt après l'apparition du stimulus. Etaient aussi considérées comme des erreurs des temps de réaction inférieurs à 100 millisecondes (réaction anticipatoire) ou supérieurs à 1000 millisecondes (omissions) (Debrabant *et al.,* 2013). Toutes ces erreurs ont été sommées pour chaque participant afin d'avoir un nombre d'erreurs moyen.

Le traitement des données comportementales pour la tâche expérimentale est le même que dans la pré-expérimentation chez les adultes.

- **Données cérébrales**

A partir des images structurelles du T1 de l'IRM anatomique, deux variables cérébrales ont été extraites : le volume de deux noyaux sous corticaux (le noyau caudé et le putamen) ainsi que l'épaisseur corticale du cortex (moteur et pariétal).

Pour le calcul du volume, les données IRM ont été analysées en utilisant le logiciel FMRIB Software Library (Smith *et al*., 2004 ; Woolrich *et al*., 2009 ; Jenkinson *et al*., 2012) (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/), et des scripts MATLAB (version 7.10.0, The Mathworks) développés au sein du laboratoire. Pour la segmentation du noyau caudé et du putamen, nous avons utilisé une méthode publiée (Patenaude *et al*., 2011) et ayant déjà été utilisée dans de nombreuses études au sein du laboratoire (Péran *et al*., 2010 ; Cherubini *et al*., 2010 ; Nemmi *et al*., 2015). Ainsi les structures ont été segmentées de façon semi-automatique à partir des images T1 par l'intermédiaire de FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) 5.0 (FSLv5). Finalement le volume normalisé (i.e., le volume absolu de chaque structure divisé par le volume total cérébral pour chaque individu) a été calculé pour chaque structure segmentée.

L'épaisseur corticale a été calculée par Nicolas Chauveau (Inserm, ToNIC) pour chacun des sujets grâce à la toolbox CORTHIZON du logiciel SPM. L'épaisseur corticale des régions pariétale et motrice de l'hémisphère droit et de l'hémisphère gauche ont été moyennées. Les aires motrices correspondaient aux aires de Brodmann [1 2 3 4 5 6 49 50 51 52 53 54] (Figure 28) et les aires pariétales correspondaient aux aires de Brodmann [7 39 40 55 87 88] (Figure 29). Trois sujets (2 du groupe contrôle et 1 du groupe TDC) ont été exclus des analyses d'épaisseur corticale car les images étaient de mauvaise qualité pour ce type de traitement.

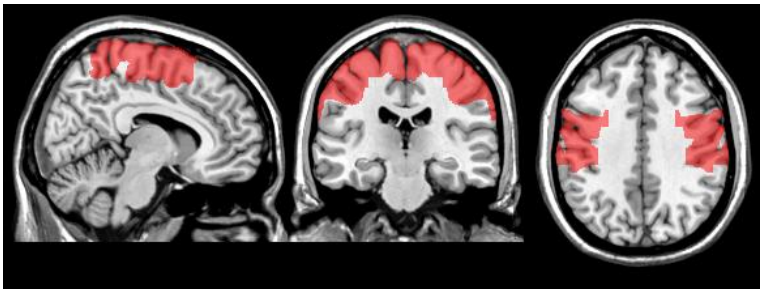


Figure 28 : Représentation des aires de Brodmann utilisées dans le calcul de l'épaisseur corticale de la région motrice en coupe sagitale à gauche (X = 100) frontale au milieu (Y= 100) et axiale à droite (Z = 110) (réalisée à l'aide du logiciel MRIcron version du 22 décembre 2015, www.mricro.com/mricron ; University of South Carolina, Columbia, SC, USA).

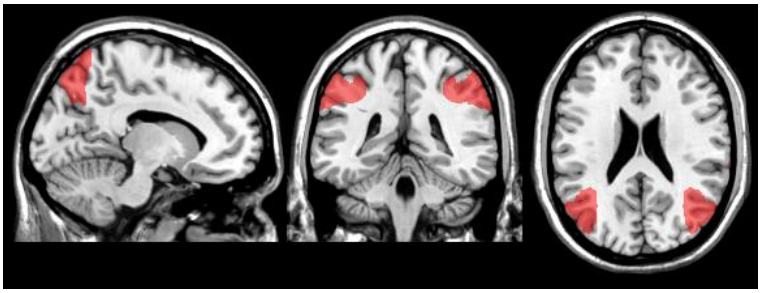


Figure 29 : Représentation des aires de Brodmann utilisées dans le calcul de l'épaisseur corticale de la région pariétale en coupe sagitale à gauche (X = 80) frontale au milieu (Y= 87) et axiale à droite (Z = 96) (réalisée à l'aide du logiciel MRIcron version du 22 décembre 2015, www.mricro.com/mricron ; University of South Carolina, Columbia, SC, USA).

IV.3.5.6. Analyses statistiques

Des t-tests ont été réalisé afin de comparer les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles sur le TR et le Nombre d'erreurs lors de la tâche contrôle de temps de réaction simple ($p<0.05$).

Nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de Groupe et deux facteurs à mesures répétées Bloc (1 à 4) x Condition (3) sur le TR et le nombre d'erreurs pour tester l'effet *d'apprentissage général* objectivé par la diminution du TR et du nombre d'erreurs.

Des ANOVAs à un facteur de Groupe et deux facteurs à mesures répétées Bloc (4 à 6) x Condition (3) sur le TR et le nombre d'erreurs ont aussi été réalisées afin de voir si la séquence motrice a spécifiquement été apprise. Un *apprentissage spécifique* serait objectivé par une augmentation du TR et du nombre d'erreurs entre le bloc 4 (séquence répétée) et le

bloc 5 (séquence aléatoire) et d'une diminution du TR et du nombre d'erreurs entre le bloc 5 (séquence aléatoire) et le bloc 6 (séquence répétée).

Pour chaque ANOVA, la normalité des données a été vérifiée avec le test de Kolmogorov-Smirnov, l'homoscédasticité à l'aide du test de Levene, la sphéricité a été vérifié avec le test de Mauchly pour chacune des variables dépendantes étudiées. Dans le cas où la sphéricité n'était pas vérifiée, nous avons effectué les ANOVA en ajustant la valeur des *ddl* et des *p* avec la correction de Greenhouse-Geisser. Le seuil de significativité était fixé à 0,05. Comme post-hoc, des *t*-tests ont été calculés et la procédure Bonferroni séquentielle a été utilisée (Keselman, 1994 ; Hochberg, 1988).

Des corrélations entre les résultats comportementaux et les données d'IRM (volume des structures et épaisseur corticale) ont aussi été réalisées afin de voir les liens entre la capacité d'apprentissage procédural des enfants et la structure cérébrale. Enfin des corrélations entre les résultats comportementaux et le score au M-ABC ont été réalisées afin de voir les liens entre la capacité d'apprentissage procédural et le déficit moteur.

Pour les données comportementales, des variables composites de différences de TR et d'erreurs ont été calculées, reflétant l'apprentissage spécifique lorsque l'on calcule la différence entre B5 et B4 et entre B5 et B6. Nous effectuons ce calcul uniquement lorsque l'effet Bloc révélait une différence significative entre B5 et B4 et entre B5 et B6.

Dans le cas où des différences de Groupe étaient significatives sur les données comportementales, les corrélations ont été faites sur chaque groupe indépendamment et une différence significative dans les Conditions permettait de réaliser les corrélations indépendamment sur chaque condition.

IV.3.6. Résultats expérimentation enfants

IV.3.6.1. Tâche contrôle

- **TR simple**

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles sur le TR simple ($t(29) = 0.07$, $p=0.94$).

- **Nombre d'erreurs**

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles sur le nombre d'erreurs ($t(29) = 0.29$, $p=0.77$).

IV.3.6.2. Tâche expérimentale

- **Effet d'apprentissage général (Bloc 1 à 4)**

Temps de réaction

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le TR ($F(1,29)=6.577$, $p=0.015$; $\eta^2=0.108$). Quels que soit la Condition et le Bloc, les enfants contrôles ont un TR moins élevé (732.76±231.17 ms) que les enfants présentant un TDC (928.43±328.15 ms).

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le TR ($F(2,58)=56.340$, $p=0.000$; $\eta^2=0.237$). Quels que soient le Bloc et le Groupe, le TR est supérieur dans la Condition Lettre (994.81±277.18 ms) comparé à la Condition Visuospatiale+Lettre (697.28±226.58 ms) ($t(29)=11.67$, $p=1.76.10-12$) et Visuospatiale (714.47±246.21 ms) ($t(29)=7.31$, $p=4.66.10-^{08}$).

L'ANOVA a aussi révélé un effet du Bloc sur le TR ($F(3,87)=5.157$, $p=0.007$; $\eta^2=0.003$). Quels que soient la Condition et le Groupe, le TR diminue du Bloc 1 au Bloc 4 passant de 829.69±217.90 ms au Bloc 1 à 793.29±228.10 ms au Bloc 4 ($t(29)=2.99$; $p=0.005$)

L'ANOVA a révélé une interaction Condition x Bloc sur le TR ($F(6,174)=2.907$, $p=0.023$; $\eta^2=0.002$) et une interaction Condition x Bloc x Groupe sur le TR ($F(6,174)=3.379$, $p=0.003$; $\eta^2=0.003$). Les post-hoc révèlent une diminution du TR du Bloc 1 au Bloc 4 dans la Condition Visuospatiale+Lettre et Visuospatiale pour les contrôles et dans la Condition Visuospatiale+Lettre seulement pour les enfants présentant un TDC. (Figure 30)

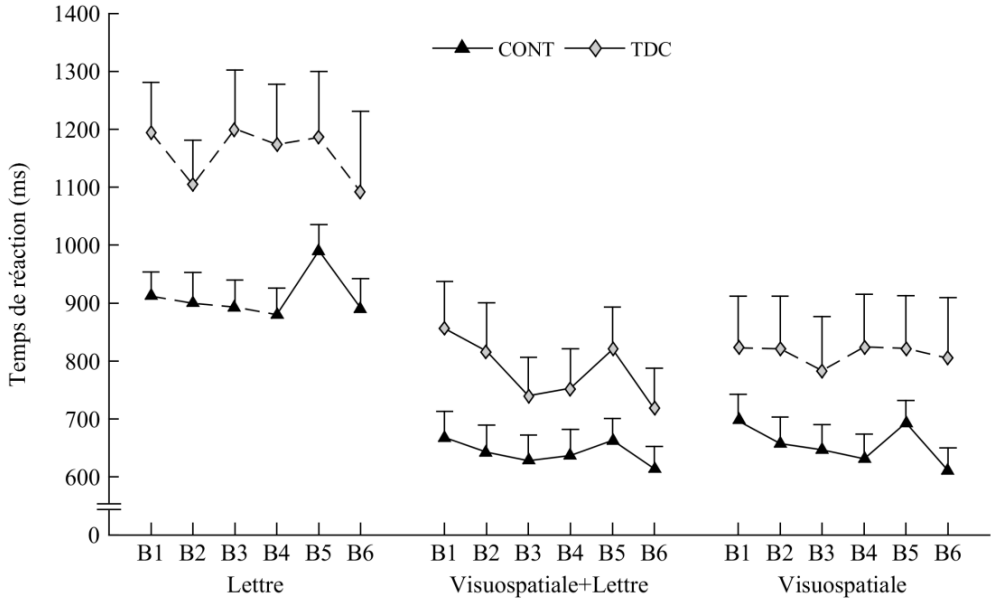


Figure 30 : Temps de réaction moyen des enfants présentant un TDC (losanges gris) et contrôles (triangles noirs) du bloc 1 au bloc 6 pour la condition Lettre (à gauche), Visuospatiale+Lettre (au milieu) et Visuospatiale (à droite). Les traits en pointillé représentent une absence de différence alors qu'un trait plein représente une différence significative entre deux blocs adjacents. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,29)=8.54$, $p=0.006$; $\eta^2=0.148$). Quels que soit la Condition et le Bloc, les enfants contrôles (6.65±5.27 ms) ont un nombre d'erreurs moins élevé que les enfants présentant un TDC (15.73±16.07 ms).

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le nombre d'erreurs ($F(2,58)=8.017$, $p=0.000$; $\eta^2=0.05$). Quel que soit le Bloc, le nombre d'erreurs est supérieur dans la Condition Lettre (13.17±12.18) comparé aux Conditions Visuospatiale+Lettre (8.91±12.44) et Visuospatiale (7.53±8.08).

L'ANOVA a révélé une interaction Bloc x Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(3,87)=3.714$, $p=0.014$; $\eta^2=0.004$). Les *t*-tests révèlent que les enfants présentant un TDC font plus d'erreurs que les enfants contrôles au Bloc 1 et aussi au Bloc 4.

L'ANOVA a révélé une interaction Condition x Bloc sur le nombre d'erreurs ($F(6,174)=3.105$, $p=0.006$; $\eta^2=0.005$). Quel que soit le Groupe, le nombre d'erreurs augmente du Bloc 1 au Bloc 4 dans la Condition Visuospatiale+Lettre uniquement ($t(29)=2.11$, $p=0.04$) (Figure 31).

- **Effet d'apprentissage spécifique (Bloc 4 à 6)**

Temps de réaction

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le TR ($F(1,29)=5.853$, $p=0.022$; $\eta^2=0.094$). Quels que soient la Condition et le Bloc, les enfants contrôles (734.59±231.99 ms) ont un TR moins élevé que les enfants présentant un TDC (924.97±357.89 ms).

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le TR ($F(2,58)=52.589$, $p=0.000$; $\eta^2=0.245$). Quels que soient le Bloc et le Groupe, le TR est supérieur dans la Condition Lettre (1008.91±310.11 ms) comparé à la Condition Visuospatiale+Lettre (686.37±207.27 ms) ($t(29)=10.67$; $p=1.46.10^{-11}$) et Visuospatiale (711.15±249.11 ms) ($t(29)=7.05$; $p=9.34.10^{-08}$).

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur le TR ($F(2,58)=24.464$, $p=0.000$; $\eta^2=0.009$). Quels que soient la Condition et le Groupe, le TR augmente du Bloc 4 (793.291±292.71) au Bloc 5 (843.91±290.33 ms) et diminue du Bloc 5 au Bloc 6 (769.23±305.61).

L'ANOVA a révélé une interaction Condition x Bloc x Groupe sur le TR ($F(4,116)=2.826$, $p=0.027$; $\eta^2=0.002$). Le TR augmente du Bloc 4 au Bloc 5 et diminue du Bloc 5 au Bloc 6 dans les 3 Conditions pour les enfants contrôles et dans la Condition Visuospatiale+Lettre uniquement pour les enfants présentant un TDC (Figure 30).

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,29)=9.75$, $p=0.004$; $\eta^2=0.194$). Quels que soit la Condition et le Bloc, les enfants présentant un TDC ont un nombre d'erreurs plus élevé (17.77±13.10) que les enfants contrôles (6.80±4.72).

L'ANOVA a révélé un effet de la Condition sur le nombre d'erreurs ($F(2,58)=4.81$, $p=0.011$; $\eta^2=0.027$). Quels que soient le Bloc et le Groupe, le nombre d'erreurs est supérieur dans la Condition Lettre (13.11±14.08) comparé aux Conditions Visuospatiale+Lettre (10.03±12.88) ($t(29)=2.44$; $p=0.020$) et Visuospatiale (8.94±9.03) ($t(29)=2.59$; $p=0.014$).

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur le nombre d'erreurs ($F(2,58)=8.434$, $p=0.000$; $\eta^2=0.007$). Quel que soient la Condition et le Groupe, le nombre d'erreurs augmente du Bloc 4 (10.53±12.77) au Bloc 5 (12.03±12.67) ($t(29)=2.89$; $p=0.007$) et diminue du Bloc 5 au Bloc 6 (9.52±11.33) ($t(29)=3.89$; $p=0.000$).

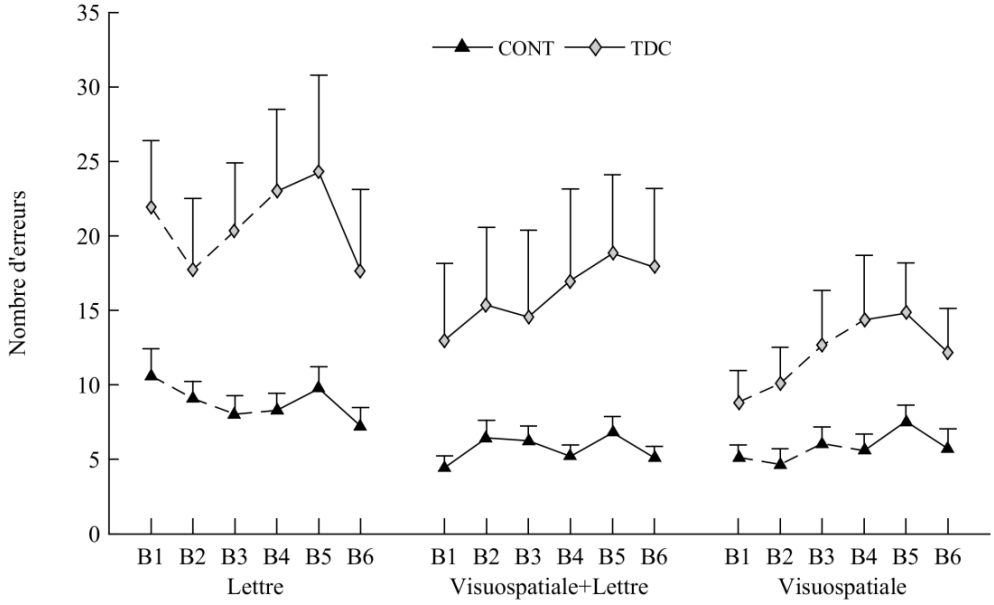


Figure 31 : Nombre d'erreurs moyen des enfants présentant un TDC (losanges gris) et contrôles (triangles noirs) du bloc 1 au bloc 6 pour la condition Lettre (à gauche), Visuospatiale+Lettre (au milieu) et Visuospatiale (à droite). Les traits en pointillé représentent une absence de différence alors qu'un trait plein représente une différence significative entre deux blocs adjacents. Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

IV.3.6.3. Résultats corrélationnels

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les données comportementales et le volume du striatum ou l'épaisseur corticale du cortex moteur ou pariétal.

De plus, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les données comportementales et le score au MABC.

Finalement, Les *t*-tests n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux Groupes ni sur l'épaisseur corticale pour les régions motrices ($t(27) = 1.06$;

p=0.29) et pariétales (t(27) = 0.90 ; p=0.37) ni sur le volume du putamen (t(29) = 0.85 ; p=0.40) et du noyau caudé (t(29) = 1.51 ; p=0.14).

IV.3.7. Discussion expérimentation enfants

Le but de la présente étude était d'explorer la possibilité d'un déficit d'apprentissage procédural en manipulant la composante visuospatiale et langagière chez les enfants présentant un TDC.

Etant donné que les enfants présentant un TDC ont plus de difficultés de traitement d'informations visuospatiales que langagières, notre hypothèse était que les enfants présentant un TDC auraient un déficit d'apprentissage plus important pour une séquence visuospatiale que pour une séquence combinant visuospatiale+lettre et que pour une séquence de lettre. De manière générale, nos résultats sont en partie conformes aux hypothèses.

Les enfants présentant un TDC ont un déficit d'apprentissage dans les conditions Visuo-spatiale seule et Lettre seule, mais préservé dans la condition Visuospatiale+Lettre combinée

Tout d'abord il est important de noter que les enfants présentant un TDC ne montrent pas de différence de temps de réaction et de nombre d'erreurs sur la tâche contrôle de temps de réaction simple. Les déficits retrouvés dans la tâche de SRTT ne peuvent donc pas être expliqués par un déficit de temps de réaction simple dans le TDC.

Concernant la tâche de SRTT, les enfants atteints de TDC ont répondu plus lentement que leurs pairs au développement typique et l'amélioration du temps de réaction au fil des blocs de pratique a différé dans les deux groupes en fonction de la nature des séquences. Dans la condition visuospatiale classique, nous ne sommes pas étonnés de constater que les enfants présentant un TDC ont un apprentissage moindre comparés aux enfants contrôles, qui présentent une variation de TR et du nombre d'erreurs entre les blocs 4, 5 et 6 témoignant d'un apprentissage spécifique de la séquence. De la même manière, dans la condition lettre seule les enfants contrôles présentent une variation de TR entre les blocs 4, 5 et 6 témoignant d'un apprentissage spécifique de la séquence, contrairement aux enfants présentant un TDC.

En revanche, dans la condition combinée visuospatiale+lettre, les enfants présentant un TDC obtiennent la même courbe d'apprentissage que les enfants contrôles, avec une différence de TR et de nombre d'erreurs entre les blocs 4, 5 et 6 dans les deux groupes, témoignant d'un apprentissage spécifique de la séquence. Contrairement à l'hypothèse du déficit d'apprentissage plus important pour une séquence visuospatiale que pour une séquence combinant visuospatiale+lettre et que pour une séquence de lettre, nos résultats suggèrent que les enfants présentant un TDC apprennent spécifiquement la séquence comme les enfants contrôles dans la condition combinée.

Déficit d'apprentissage dans la condition Lettre et la condition Visuospatiale

Le déficit d'apprentissage en condition visuospatiale confirme les résultats de Gheysen *et al*. (2011) qui avaient testé une SRTT dans les mêmes conditions (réponses bimanuelles avec stimulations visuospatiales). En revanche, l'hypothèse selon laquelle le déficit d'apprentissage des enfants présentant un TDC serait plus faible dans la condition Lettre comparée à la condition combinée n'est pas vérifiée. Une hypothèse générale à l'explication du déficit d'apprentissage dans ces deux conditions pourrait venir d'un déficit de la mémoire de travail. En effet, la mémoire de travail visuospatiale et verbale est corrélée aux taux d'apprentissage séquentiel moteur et permet d'expliquer les changements de performances liés à l'apprentissage d'une tâche de SRTT (Bo *et al*., 2011). Cela suggère que la mémoire visuospatiale et verbale jouent un rôle important dans l'amélioration de la performance dans la tâche d'apprentissage d'une séquence visuomotrice chez des individus sains. De plus, il a été montré que les enfants présentant un TDC avaient un déficit dans les tâches de mémoire de travail visuospatiale et verbale (Alloway & Archibald, 2008 ; Alloway, 2011). Ceci pourrait expliquer le déficit d'apprentissage dans chacune de ces deux conditions et des analyses complémentaires avec les données de la mémoire de travail visuospatiale et verbale recueillies dans ce projet devraient corroborer cette hypothèse.

Supériorité de la condition Visuospatiale+Lettre

L'hypothèse selon laquelle les enfants présentant un TDC auraient un déficit d'apprentissage d'autant plus dans la condition visuospatiale que visuospatiale+lettre que lettre n'est validée qu'en partie. En effet, contrairement à nos hypothèses, la condition visuospatiale+lettre a permis aux enfants présentant un TDC d'apprendre la séquence alors que la condition lettre non. Une hypothèse explicative à l'apprentissage dans la condition visuospatiale+lettre uniquement pourrait être un effet de double codage (Paivio, 1990). La théorie du double codage développée par Paivio (1990) repose sur les deux sous-systèmes de la mémoire de travail qui permettent de manipuler et maintenir les informations verbales (la boucle phonologique) et les informations visuelles (calepin visuospatial) (Baddeley, 1993). L'entrée d'une double information de type verbal et non-verbal (visuospatiale) aurait un effet additif sur la mémorisation. La présence de l'information visuospatiale et verbale en même temps dans la condition visuospatiale+lettre pourrait peut être compenser les déficits de mémoire de travail verbale et visuospatiale et ainsi « effacer » le déficit d'apprentissage.

Une deuxième hypothèse est la possibilité que, comparativement aux autres conditions, la condition Visuospatiale+Lettre ait permis l'intégration de la séquence en « chunk moteur ». Les chunks moteurs sont des regroupements de mouvement initialement indépendant en une séquence de mouvements unifiée et coordonnée (Boutin *et al.,* 2013 ; Lungu *et al.,* 2014 ; Graybiel & Grafton, 2015 ; Wymbs *et al.,* 2012). Une manière de tester l'intégration de la séquence en chunks moteurs est de mesurer le degré des connaissances explicites des enfants. Pour cela, les auteurs administrent en fin d'apprentissage une tâche de génération explicite de la séquence c'est-à-dire qu'ils demandent aux sujets de produire la séquence qu'ils pensent avoir pratiquée de manière répétée (Goschke *et al.,* 2001 ; Gabay *et al.,* 2012 ; Gheysen *et al.,* 2011 ; Lejeune *et al.,* 2013). Ainsi, Gheysen *et al.* (2011) ont constaté que les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles acquéraient une connaissance explicite de la séquence répétée comparable. Sur cette base, ils ont suggéré que le problème central du TDC pour apprendre une séquence était un déficit de la planification du mouvement plutôt qu'une incapacité à détecter et à apprendre les régularités de la séquence proposée (Gheysen *et*

al., 2011). Les résultats de Lejeune *et al*. (2013) ont également montré que le degré de connaissance de la séquence était faible mais significatif, et qu'il était similaire entre les groupes TDC et contrôle. Cependant, aucune relation n'a été trouvée entre la connaissance explicite de la séquence et le taux d'apprentissage procédural. Ainsi, bien que les enfants (présentant ou non un TDC) aient une certaine connaissance de la séquence répétée à la fin de la phase d'apprentissage, ils n'ont pas utilisé cette connaissance pour augmenter leurs performances (Lejeune *et al*., 2013). Notre protocole expérimental n'a pas permis de tester les connaissances explicites étant donné que les 3 conditions ont été apprises de manière aléatoire et implicite, mais il aurait été intéressant de savoir si la séquence était plus explicitée en condition visuospatiale+lettre que dans les deux autres conditions. Contrairement à l'apprentissage d'une seule séquence dans les études existantes, notre protocole expérimental, consistant à apprendre trois séquences en fonction des conditions, ne permettait pas de réaliser cette tâche de génération après chaque apprentissage sans éveiller les soupçons pour le reste du protocole. En effet, nous ne pouvions pas demander aux enfants explicitement d'essayer de refaire la séquence après chaque condition, ce qui aurait, après la première condition, influencé l'apprentissage des 2 suivantes. Nous avons donc en toute fin de d'expérience (après la pratique des 3 séquences) demandé aux enfants : "As tu remarqué quelque chose pendant les différents exercices ?" Mais les réponses restaient le plus souvent très confuses, et il était difficile pour l'enfant d'être précis autant sur le rappel des 3 séquences que sur la condition dans laquelle la régularité a pu être repérée.

IV.3.8. Conclusion, limites et perspectives

En conclusion, cette étude contribue à une meilleure compréhension des facteurs explicatifs des difficultés d'apprentissage des enfants présentant un TDC. Nous avons réussi à identifier les indices environnementaux qui pourraient aider les enfants présentant un TDC à trouver des solutions adéquates (peut-être compensatoires) à leur déficit d'apprentissage procédural moteur.

Cependant, il est nécessaire de rester prudent au vu du nombre élevé d'erreurs commises par les enfants présentant un TDC dans notre étude. Wilson *et al*. (2003), Gheysen *et al*. (2011) et

Lejeune *et al*. (2013) ont trouvé un taux d'erreurs plus faible que le notre. Wilson *et al*. (2003) : taux d'erreurs inférieur à 5% pour les deux groupes, sans différence de groupe ; Gheysen *et al*. (2011) : taux d'erreurs de 5.65% (DS = 2.15) pour les enfants présentant un TDC et de 3.94% (DS = 2.50) pour les enfants contrôles avec une différence entre les deux groupes ; Lejeune *et al*. (2013) : taux d'erreurs de 2.94% (DS = 2.49) pour les enfants présentant un TDC et 2.32% (DS = 2.43) pour les enfants contrôles, sans différence de groupe ; notre étude : taux d'erreurs est plus élevé et atteint 16.35% (DS = 16.34) pour les enfants présentant un TDC et 6.77% (DS = 5.31) pour les enfants contrôles, avec une différence de groupe ($t(29)=2.42$; $p=0.02$). Il est possible que la longueur de notre expérience (2 heures pour les 3 conditions), ainsi que les efforts fournis par les enfants pour apprendre des séquences en répondant avec leurs deux mains les ont poussé à réaliser davantage d'erreurs. Cependant, les troubles moteurs ne peuvent pas expliquer à eux seuls le nombre élevé d'erreurs puisqu'aucune corrélation significative n'a été relevée entre le taux de réponses incorrectes et la sévérité des difficultés motrices (score sur le M-ABC).

Enfin, les résultats obtenus sur l'apprentissage séquentiel avec la tâche SRTT, qui est connue pour être particulièrement sensible au dysfonctionnement des ganglions de la base (Doyon *et al*., 1996 ; Mayor-Dubois *et al*., 2010), ne nous ont pas permis de révéler de corrélations entre le degré d'apprentissage et le volume du striatum ni même avec l'épaisseur corticale du cortex pariétal, structures pourtant impliquées dans l'apprentissage procédural d'informations visuospatiales. Il se pourrait que des mesures, comme des mesures de connectivités structurelles ou fonctionnelles par exemple, seraient plus appropriées pour trouver des relations entre le comportement observable et des indices cérébraux.

IV.4 Etude 4 : Apprentissage d'une séquence rythmique dans le TDC

Cortical brain structure predicts memory of auditory vs visual rhythmic sequences in Children with Developmental Coordination Disorder

IV.4.1. Introduction

Beaucoup de situations de la vie quotidienne (comme marcher, danser, taper dans les mains ou bien jouer de la musique) mettent en évidence une forte tendance du comportement moteur à se synchroniser avec l'environnement rythmique chez l'adulte (Fraisse, 1948 ; Fraisse *et al*., 1958 ; Repp *et al*., 2011) comme chez l'enfant (Getchell, 2006). Ce sont les travaux fondateurs de Paul Fraisse qui ont mis en évidence expérimentalement le phénomène de synchronisation temporelle entre les comportements moteurs et les stimulations sensorielles rythmiques chez l'homme (Fraisse, 1948). En effet, lors de tâches de synchronisation dans lesquelles le sujet devait frapper simultanément avec les stimulations visuelles ou auditives sur une clé, il a pu montrer une coordination temporelle entre un mouvement rythmique et une stimulation environnementale. Ce phénomène s'appelle la synchronisation sensori-motrice (SMS). Il a ensuite été investigué expérimentalement en utilisant des tâches de tapping unimanuels ou bimanuels dans lesquelles le participant devait synchroniser les tapes d'un ou plusieurs doigts avec un métronome auditif et/ou visuel et/ou kinesthésique pendant une période de temps donnée (Jancke *et al*., 2000 ; Chen *et al*., 2002 ; Repp, 2005 ; Pollok *et al*., 2009 ; Blais *et al*., 2014 ; Blais *et al*., 2015). Le métronome peut présenter une séquence de stimuli d'intervalle régulier (intervalle de temps identique entre deux stimulations également nommé isochrone) ou irrégulier (intervalle de temps différent entre deux stimulations également nommé non isochrone) (Patel *et al*., 2005).

La SMS est classiquement évaluée sur un rythme à intervalle régulier en calculant le délai moyen entre chaque stimulus et sa tape correspondante ainsi que la variabilité de ce délai au fil du temps (Chen *et al*., 2002). Les résultats des travaux sur la SMS indiquent que la synchronisation sensori-motrice ainsi que sa variabilité dépendent de la modalité sensorielle du métronome. Quand les participants doivent taper avec leur index en synchronie avec une

séquence auditive (tonalité) ou visuelle (flash lumineux), la synchronisation avec un stimulus auditif est plus précise que la synchronisation avec un stimulus visuel (Semjen & Ivry, 2001 ; Patel *et al.,* 2005 ; Tierney & Kraus, 2013) même si la tendance à anticiper le stimulus rythmique est généralement plus grande et plus fréquente avec une stimulation auditive plutôt qu'une stimulation visuelle (Fraisse, 1948 ; Repp & Penel, 2004 ; Repp, 2005 ; Repp & Su, 2013 pour une revue). Par ailleurs, de nombreuses études montrent que la stabilité du tapping est plus élevée pour la synchronisation avec des stimulations rythmiques auditives qu'avec des stimulations rythmiques visuelles (par exemple, Fraisse, 1948 ; Repp & Penel, 2002 ; Chen *et al.,* 2002), suggérant que les mouvements rythmiques sont plus attirés par les rythmes auditifs plutôt que par les rythmes visuels (Repp & Penel, 2004 ; Kato & Konishi, 2006).

Les études sur la coordination motrice chez les enfants présentant un TDC montrent que ces enfants ont globalement des coordinations moins stables que les enfants contrôles (Whitall *et al.,* 2006 ; Mackenzie *et al.,* 2008 ; De Castro *et al.,* 2014), ce résultat se confirme dans le paradigme de SMS (Volman *et al.,* 2006 ; Whitall *et al.,* 2008 ; De Castelnau *et al.,* 2007). Pour exemple, dans l'étude de De Castelnau *et al*. (2007), il est demandé aux enfants de synchroniser la tape de leur index droit avec des stimulations visuelles. Les auteurs montrent que les enfants présentant un TDC ont une synchronisation visuomotrice moins stable que les enfants sans TDC. Avec des stimulations auditives, l'étude de Whitall *et al*. (2008) montre que les enfants présentant un TDC ne sont pas capables de synchroniser les tapes de leur index gauche et de leur majeur droit alternativement avec des stimulations auditives à basse fréquence et sont plus variables que les enfants contrôles. Les auteurs suggèrent que les enfants présentant un TDC auraient un déficit de couplage auditivo-moteur. Ces études suggèrent un déficit de SMS chez les enfants présentant un TDC en présence de stimuli rythmiques externes (auditif ou visuel). Les études mesurant l'impact de la modalité sensorielle sur la synchronisation motrice sont rares et ne s'intéressent pas à faire varier la modalité sensorielle des stimulations mais font varier la modalité du feedback du mouvement produit (Mackenzie *et al.,* 2008 ; Roche *et al.,* 2011).

Mackenzie *et al*. (2008) ont demandé à des enfants présentant ou non un TDC de marcher et de taper dans les mains de façon rythmée mais sans métronome. Ils fournissaient ou non un

feedback auditif ou visuel sur le mouvement produit (avec vision et audition, sans vision, sans audition, sans vision ni audition du mouvement produit). Les résultats ont montré que la coordination entre le membre supérieur et inférieur était plus variable pour le groupe TDC comparé au groupe contrôle, et ceci quelque soit le feedback ou l'absence de feedback (Mackenzie *et al.,* 2008). Ainsi, les auteurs suggèrent que la disponibilité d'informations visuelles et/ou auditives relatives aux mouvements produits ne joue pas un rôle significatif dans la stabilité de la coordination temporelle des membres. Dans la lignée de ces travaux, les résultats de l'étude de Roche *et al*. (2011) indiquent que les enfants présentant un TDC ont des coordinations moins précises et moins stables que les enfants contrôles, et ceci avec ou sans feedback visuels et auditifs liés aux mouvements. En résumé, les enfants présentant un TDC ont des déficits de synchronisation tant dans les tâches rythmées auto-générées que dans les tâches mettant à disposition des informations externes censées améliorer les coordinations.

Il parait donc important à ce stade de tester la capacité d'apprentissage de la SMS chez les enfants présentant un TDC. Il s'agit donc (1) de confirmer le déficit de SMS pour une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentés de manière régulière et (2) de tester l'effet de la pratique répétée d'une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentés de manière irrégulière.

Une pré-expérimentation a alors été nécessaire afin de valider la tâche d'apprentissage des séquences rythmiques irrégulières dans les modalités auditives et visuelles que nous avons conçues. Nous avons également développé une méthode de traitement, dite circulaire, différente de la méthode linéaire traditionnelle (Repp *et al.,* 2003) plus appropriée lorsque les tapes ne correspondent pas de manière univoque aux stimuli (une tape pour un stimulus), comme c'est fréquemment le cas dans les populations pathologiques, et utilisée dans la littérature lors de tapping manuel sur une tâche de synchronisation d'une séquence rythmique régulière chez des adultes sains (Sowiński & Dalla Bella, 2013), des enfants avec ou sans trouble neuro-développemental (Puyjarinet *et al.,* 2017) et des patients atteints de maladies neuro-dégénératives (Martin *et al.,* 2017). Pour valider la tâche et le traitement des données, l'hypothèse principale est que les adultes présentent une augmentation de la précision et de la stabilité de la synchronisation avec la pratique, supérieure pour la séquence auditive comparée

à la séquence visuelle. Ensuite, dans l'expérimentation enfants, nous testons (1) le déficit de SMS pour une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentée de manière régulière chez les enfants présentant un TDC comparés aux enfants contrôles et (2) le possible déficit d'apprentissage d'une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentés de manière irrégulière.

IV.4.2. Pré-expérimentation adultes

IV.4.2.1. Méthode

IV.4.2.1.1 Participants

Treize adultes (9 femmes) âgés de 25 à 35 ans (26.76 ± 3.46 ans) et droitiers (QL=96 ± 8.43) ont participé de manière volontaire et bénévole à cette expérience. Tous étaient naïfs concernant les hypothèses de cette étude et aucun ne présentait de trouble pouvant gêner leur perception du signal auditif et visuel ou la production des mouvements requis.

IV.4.2.1.2 Matériel

Un ordinateur portable contenant le logiciel Presentation (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) était placé devant l'expérimentateur, ce logiciel permettait d'envoyer les stimulations visuelles sur un écran d'ordinateur de dimension 24 pouces (54 cm × 30 cm) placé à 80 cm du participant et les stimulations auditives dans un casque audio relié à l'ordinateur portable. Les réponses du participant étaient recueillies grâce à ce même logiciel par à un clavier d'ordinateur placé devant le participant.

IV.4.2.1.3 Tâches

Les participants avaient pour consigne d'apprendre deux séquences rythmiques irrégulières en tapant avec leur index droit (dominant) sur la touche <ESPACE> du clavier d'ordinateur en synchronisation avec des stimuli auditifs (une séquence) et des stimuli visuels (une autre séquence). Les deux séquences de complexité équivalente consistaient en une série de 11 stimuli qui apparaissaient à intervalles irréguliers. La séquence en modalité auditive était composée de 11 sons brefs (durée de 100 ms; 500 Hz) et présentée par le biais d'un casque audio et la modalité visuelle était présentée sous la forme de 11 carrés jaunes (durée de

100 msec) qui apparaissait au centre de l'écran d'ordinateur. Chaque séquence était composée d'intervalle inter-stimuli de 500 ms, 900 ms et 1650 ms d'ordre préétabli (Figure 32).

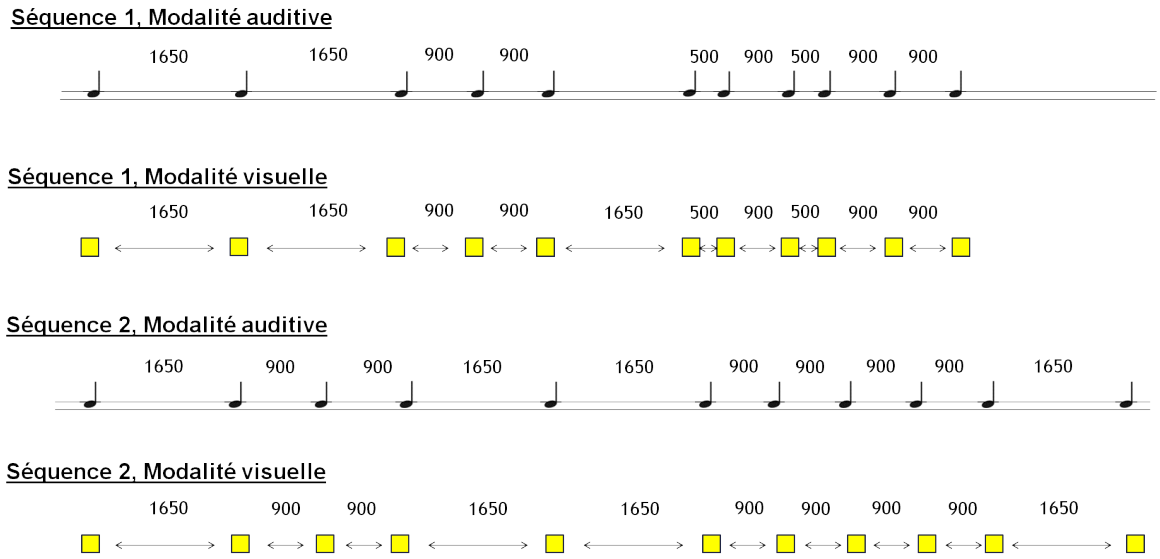


Figure 32 : Représentation schématique des 4 séquences. 2 séquences dans la modalité auditive et 2 séquences dans la modalité visuelle. Le participant devait apprendre une séquence dans une modalité et l'autre séquence dans l'autre modalité. Les séquences et modalités étaient présentées de manière aléatoire entre les participants.

IV.4.2.1.4 Procédure

Le participant devait taper sur la touche <ESPACE> du clavier d'ordinateur en synchronisation avec les stimuli (visuel ou auditif). Pour chaque séquence, une par modalité, chaque participant avait 30 essais de pratique pour apprendre la séquence. A la fin de chaque essai un feedback visuel était présenté aux participants sous forme de smiley indiquant la performance réalisée (Figure 33). Une petite pause (<1 minute) était proposée aux participants tous les 3 essais.

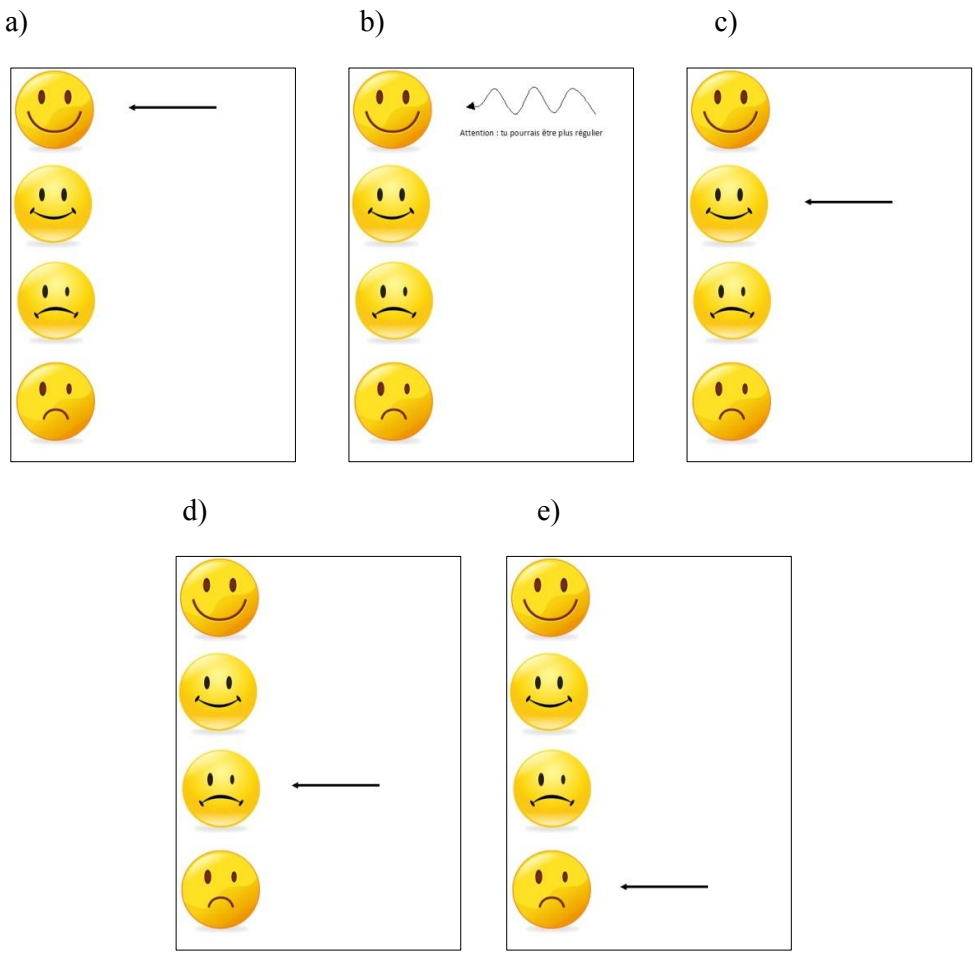


Figure 33 : Un de ces 5 feedback était présenté à la fin de chaque essai de pratique. **a.** Le premier feedback s'affichait lorsque le participant avait une synchronisation moyenne comprise entre -20 ms et +20 ms et un écart-type inférieur à 20 ms. **b.** le deuxième feedback s'affichait lorsque le participant avait une synchronisation moyenne comprise entre -20 ms et +20 ms et un écart-type supérieur à 20 ms. **c.** le 3ème feedback s'affichait lorsque le participant avait une synchronisation moyenne comprise entre -40 ms et -20 ms ou entre +20 et +40 ms. **d.** le 4ème feedback s'affichait lorsque le participant avait une synchronisation moyenne comprise entre -60 ms et -40 ms ou entre +40 ms et +60 ms. **e.** le 5ème feedback s'affichait lorsque le participant avait une synchronisation moyenne inférieure à -60 ms ou supérieure à 60 ms.

IV.4.2.1.5 Traitements des données

La synchronisation et la stabilité de la synchronie étaient calculées grâce à une méthode de traitement des données circulaires (Fisher, 1995) en utilisant *CircStat* qui est une Toolbox de MATLAB (MATLAB version 2015a) pour les statistiques circulaires (Berens, 2009), recommandée pour traiter les données cycliques et particulièrement adapté aux données de

synchronisation et sensible aux différences individuelles (Dalla Bella & Sowinski, 2015). En effet étant donné que les participants pouvaient commettre des erreurs en produisant des réponses additionnelles ou des omissions, une méthode linéaire (Repp *et al*., 2003) associant un stimulus à une réponse de manière univoque, ne semblait pas appropriée. La méthode circulaire avait l'avantage de prendre en compte toutes les réponses sans avoir de correspondance entre un stimulus et une réponse.

Plusieurs étapes étaient alors nécessaires pour obtenir les variables comportementales.

1. Transformer le temps des réponses (millisecondes) relatifs aux stimuli en angles pour placer les réponses sur la circonférence d'un cercle unité de 0° à 359° suivant la procédure indiquée par Berens (2009). 0° (qui est égal à 360°) correspond au temps d'apparition de chaque stimulus visuel. Nous avons utilisé la formule suivante pour obtenir l'angle de chaque réponse:

$$\text{Angle (degrés)} = 360 \times \frac{Intervalle\ Stimulus \cdot Réponse}{Intervalle\ InterStimuli}$$

Note: L'intervalle Stimulus-Réponse correspond à la différence temporelle, en millisecondes, entre le temps d'apparition du stimulus précédant la réponse et le temps de réponse. L'intervalle Inter-Stimuli correspond à l'intervalle de temps entre le stimulus précédant et suivant la réponse. Cet intervalle varie entre 500 ms à 1650 ms. Nous avons converti les degrés en radians avec la fonction *circ_ang2rad*.

2. Pour un essai donné, tous les angles calculés (réponses réalisées) pouvaient être placées sur la circonférence d'un cercle unité en utilisant la fonction *circ_plot*

3. Pour chaque essai, nous avons utilisé les sinus et cosinus de chacun des angles (correspondant à chaque point sur le cercle) pour calculer la moyenne du vecteur résultant de tous les angles. Ce vecteur est défini par 2 paramètres: un *angle* et une *longueur* implémenté par les fonctions *circ_mean* et *circ_r* respectivement.

Longueur du vecteur :

$$longueur\ du\ vecteur = \sqrt{(sin\ moyen^2 + cos\ moyen^2)}$$

Angle du vecteur :

- *Pour cos > 0,*

$$\text{angle moyen} = \text{atan}\left[\frac{\text{sin moyen}}{\text{longueur du vecteur}} / \frac{\text{cos moyen}}{\text{longueur du vecteur}}\right]$$

- *Pour cos < 0 et sin > 0,*

$$\text{angle moyen} = \text{atan}\left[\frac{\text{sin moyen}}{\text{longueur du vecteur}} / \frac{\text{cos moyen}}{\text{longueur du vecteur}}\right] + \pi$$

- *Pour cos < 0 et sin < 0,*

$$\text{angle moyen} = \text{atan}\left[\frac{\text{sin moyen}}{\text{longueur du vecteur}} / \frac{\text{cos moyen}}{\text{longueur du vecteur}}\right] - \pi$$

L'angle du vecteur est le reflet de la *précision* de la synchronisation moyenne: plus l'angle est proche de 0 radian, plus les réponses sont proches du stimulus. La longueur du vecteur est le reflet de la *stabilité* de la synchronisation au sein de l'essai et varie de 0 à 1: 0 correspond à une répartition des réponses uniforme et aléatoire autour du cercle alors que 1 correspond à une distribution des réponses uniforme dans une direction. En d'autres termes, plus la longueur du vecteur est proche de 1, et plus la stabilité de la synchronisation des réponses au sein de l'essai est grande.

4. Nous avons soumis les données de tapping au test de Rayleigh pour évaluer si la distribution des points autour du cercle est aléatoire, en utilisant la fonction *circ_rtest*[22].

Finalement, nous obtenons pour chaque sujet et chaque essai un angle et une longueur de vecteur représentant la précision et la stabilité de la synchronisation de la coordination sensori-motrice (Figure 34). Notons que la première réponse n'a jamais été prise en compte dans le traitement des données car elle a été considérée comme une tape d' « échauffement ».

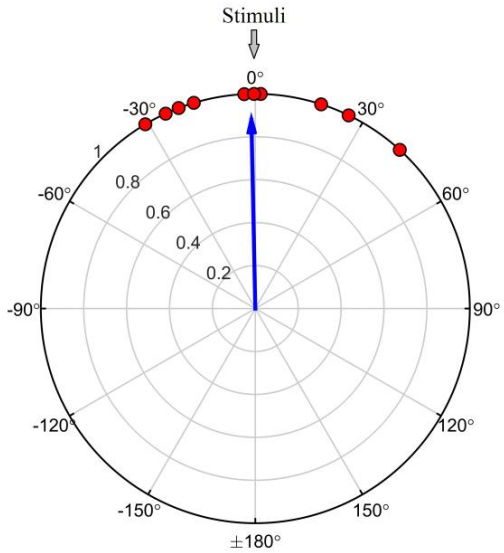


Figure 34 : Exemple du *plot* de l'essai n°29 d'un participant lors de la condition auditive. Les points rouges représentent les réponses. La flèche bleue représente le vecteur caractérisé par un angle = -0.0207 radians (-1.18 degrés) et une longueur = 0.9250.

Enfin, l'angle de chaque vecteur a été mis en valeur absolue afin de pouvoir moyenner les angles sur tous les essais sans créer d'erreur de performance. Un angle moyen de valeur négative sur un essai (par exemple -0.5 radians) et un angle moyen de valeur positive sur un autre essai (par exemple 0.5 radians) aurait pu créer une synchronisation parfaite à 0 radian lors de la moyenne de ces deux essais, alors que ce n'est pas le cas (le premier essai étant en anticipation et le second en réaction). Ainsi, pour une synchronisation parfaite entre les

[22] Ce n'est que lorsque le test de Rayleigh est significatif (c'est-à-dire lorsque la distribution des points autour du cercle n'est pas aléatoire) que la précision de la synchronisation peut être correctement interprétée.

stimuli et les réponses pendant tout un essai, on obtient un angle de vecteur de 0 radian et une longueur de vecteur égale à 1.

IV.4.2.1.6 Analyses statistiques

Les 30 essais de pratique ont été moyennés en 10 blocs de 3 essais de pratique tant sur l'angle du vecteur que sur la longueur du vecteur.

La normalité des données a été vérifiée avec le test de Kolmogorov-Smirnov ($p>0.05$). Des ANOVAs à mesures répétées Modalité (2) x Pratique (10) sur l'angle et la longueur du vecteur ont été réalisées. Pour chacune des variables dépendantes étudiées, l'homoscédasticité a été vérifiée à l'aide du test de Levene, la sphéricité a été vérifiée avec le test de Mauchly. Dans le cas où la sphéricité n'était pas vérifiée, nous avons effectué les ANOVAs en ajustant la valeur des *ddl* et des *p* avec la correction de Greenhouse-Geisser. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Comme post-hoc, des *t*-tests ont été calculés et la procédure Bonferroni séquentielle a été utilisée (Keselman. 1994 ; Hochberg, 1988).

IV.4.2.2. Résultats

IV.4.2.2.1 Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur l'angle du vecteur ($F(9,108)=46.499$, $p=0.000$; $\eta^2=0.615$). Quelle que soit la Modalité, l'angle du vecteur diminue avec les Blocs passant de 1.54±0.39 au Bloc 1 à 0.49±0.39 au Bloc 10.

L'ANOVA a également révélé une interaction Bloc x Modalité ($F(9,108)=2.112$,$p=0.03$; $\eta^2=0.033$) sur l'angle du vecteur: l'angle du vecteur diminue aves les Blocs, d'autant plus dans la Modalité auditive (Figure 35).

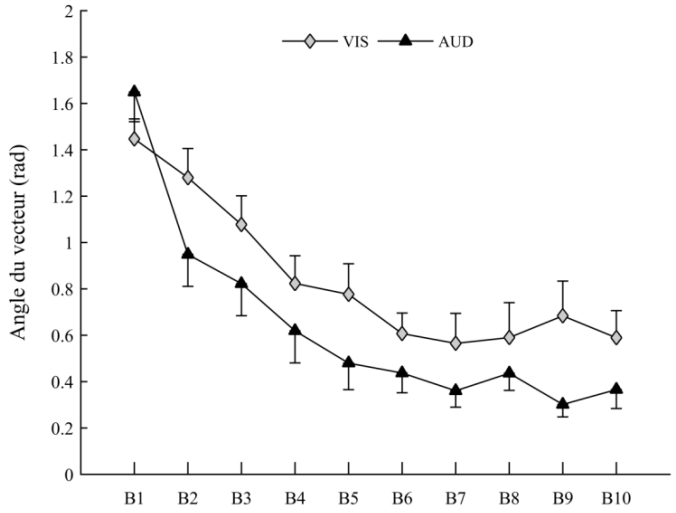


Figure 35 : Angle du vecteur moyen des adultes pour la modalité visuelle (losanges gris) et auditive (triangles noirs). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

IV.4.2.2.2 Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA a révélé une interaction Bloc x Modalité ($F(9,108)=3.977, p=0.000$; $\eta^2=0.248$) sur la longueur du vecteur: la longueur du vecteur (stabilité) augmente avec la pratique, et ceci d'autant plus dans la Modalité auditive (Figure 36).

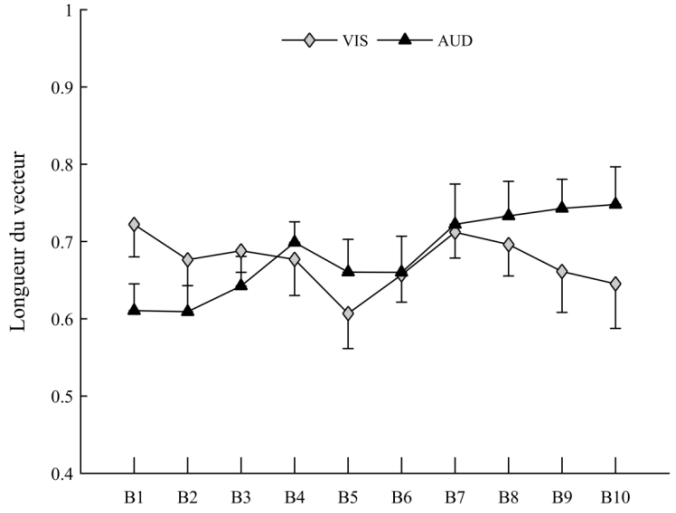


Figure 36 : Longueur du vecteur moyen des adultes pour la modalité visuelle (losanges gris) et auditive (triangles noirs). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

IV.4.2.2. Conclusion intermédiaire

Par cette expérimentation menée chez les adultes, nous voulions nous assurer de la faisabilité de la tâche d'apprentissage des séquences rythmiques et du traitement circulaire des données. Le résultat principal montre que, chez les adultes, la précision et la stabilité de la synchronisation augmentent davantage pour la séquence auditive comparée à la séquence visuelle. En accord avec nos hypothèses basées sur la littérature, il y a donc un bénéfice de l'information auditive pour apprendre des séquences rythmiques irrégulières chez des adultes. La tâche et l'analyse des données ont donc été validées et le protocole a été appliqué aux enfants présentant ou non un TDC.

IV.4.3. Expérimentation enfants présentant ou non un TDC : SMS, corrélats cérébraux et rétention

Rappelons que, nous souhaitons (1) confirmer le déficit de SMS des enfants présentant un TDC pour une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentée de manière régulière et (2) tester l'effet de la pratique répétée d'une séquence de stimuli auditifs ou visuels présentée de manière irrégulière, avec le protocole validé dans la pré-expérimentation adultes. Deux questions supplémentaires ont été investiguées : celle des corrélats cérébraux de la SMS chez les enfants présentant ou non un TDC en fonction de la modalité auditive ou visuelle, et celle de la rétention de la séquence après l'apprentissage.

Premièrement, les études utilisant le paradigme de SMS chez les enfants présentant un TDC montrent que ces enfants ont globalement des coordinations moins stables que les enfants contrôles (Lundy-Ekman *et al.,* 1991 ; Volman & Geuze, 1998 ; Williams *et al.,* 1992 ; Volman *et al.,* 2006 ; Whitall *et al.,* 2008 ; De Castelnau *et al.,* 2007) mais les corrélats cérébraux de la SMS chez les enfants sont rares. Les corrélats cérébraux associés aux tâches de SMS ont été investiguées chez l'adulte. Les études indiquent que les tâches de SMS recrutent le cortex sensorimoteur primaire (S1 et M1), l'AMS, le cortex prémoteur, le cortex pariétal, les ganglions de la base et le cervelet (voir Witt *et al.,* 2008 pour une méta-analyse des études en IRMf de tâches de tapping). Thaut *et al*. (2003) ajoutent qu'une tâche de tapping sur une séquence présentée de manière régulière active également l'insula et le thalamus (Thaut *et al*.,2003). D'autres études menées chez l'adulte ont également pointé que l'insula était impliquée dans une variété de tâches de synchronisation (pour revue Kosillo & Smith, 2010), y compris la synchronisation sensorimotrice (Rubia *et al*., 2000).

Jantzen *et al*. (2004, 2005) ont établi que la syncopation à des métronomes auditifs et visuels (synchronisation du tapping entre deux stimulations successives) et la continuation (continuer à taper en rythme en l'absence du métronome) entraînent une activation bilatérale du cortex insulaire. Stevens *et al*. (2007) ont établi que l'insula bilatérale est constamment engagée pendant les tâches de timing avec et sans demandes motrices explicites. De plus, un indice pertinent sur le rôle du cortex insulaire dans la perception du temps est fourni par ses

propriétés anatomiques. Les connexions réciproques de l'insula avec un certain nombre de zones de traitement sensorimoteur, telles que le gyrus précentral, le cortex somatosensoriel secondaire, le gyrus frontal moyen et le cortex prémoteur latéral (Augustine, 1996), lui permettent de servir comme zone de convergence des entrées sensorielles et motrices (Jantzen *et al*., 2005). Il a été démontré que l'insula antérieure répond aux stimuli présentés selon plusieurs modalités (Downer *et al*., 2000) et pourrait jouer un rôle important dans l'intégration multimodale (Calvert, 2001). L'insula et le cortex sensorimoteur seraient liés fonctionnellement (sur une étude en resting state, Cauda *et al*., 2011) et anatomiquement (McLeod *et al*., 2016). McLeod *et al*. (2016) ont observé des connexions intra-hémisphériques plus fortes de l'insula postérieure et du cortex sensorimoteur chez des enfants contrôles et chez des enfants avec troubles neurodéveloppementaux (TDA/H et TDC) (McLeod *et al*., 2016). Ces études soutiennent le rôle de l'insula dans l'intégration sensorimotrice. Un déficit fonctionnel ou morphologique du cortex insulaire est un mécanisme plausible pour les déficits de traitement sensorimoteur dans le TDC.

Les deux structures sous corticales mentionnées le plus souvent dans la SMS sont les ganglions de la base et le cervelet, chacune ayant des connections avec les aires corticales liées à la SMS (Middleton & Strick, 2000). Le réseau cortico-sous-cortical des tâches de SMS semble être bien connu, cependant, différents paramètres spécifiques à la tâche peuvent moduler les structures cérébrales mises en jeu. Bien que le tapping des doigts avec des indices visuels et auditifs activent des aires cérébrales communes comme le cortex sensorimoteur primaire, l'AMS et le cervelet, Witt *et al*. (2008) ont montré que le tapping en présence d'un stimulus auditif ou en l'absence de stimulus implique le putamen et le thalamus alors que les tâches de tapping en présence d'un stimulus visuel impliquent l'activation du globus pallidus externe gauche. Ces résultats suggèrent que le striatum, et plus particulièrement le putamen, peuvent être activés pendant des tâches motrices générées par un stimulus interne ou un stimulus externe de modalité auditive (Witt *et al*., 2008). Une différence de modalité a également été observée dans les tâches de perception des rythmes chez l'adulte, avec une plus grande activation des ganglions de la base pour les rythmes auditifs que pour les rythmes visuels répétitifs et présentés sous forme de flash (Grahn *et al*., 2011).

Deuxièmement, l'apprentissage de tâche impliquant de la SMS n'a pas été investigué en tant que tel. Les tâches d'apprentissage s'en rapprochant sont celles d'apprentissage de séquences guidées par des stimulations (Penhune & Doyon, 2002) ou de coordination bimanuelles, nécessitant une synchronisation entre un membre et un stimulus (Gerloff & Andres, 2002 ; Andres, 1999 ; Debaere *et al*., 2004 ; Puttemans *et al*., 2005 ; Blais *et al*., 2014 ; Blais *et al*., 2015 ; Blais *et al*., 2017a ; Blais *et al*., 2017b). Les résultats de plusieurs études indiquent que le début de la pratique est marqué par l'activation d'un large réseau incluant le lobe frontal, les ganglions de la base et le cervelet alors que la fin de la pratique active un réseau plus restreint, impliquant préférentiellement le réseau cortico-striato-thalamo-cortical et plus particulièrement les ganglions de la base (Debaere *et al*., 2004 ; Penhune & Doyon, 2002 ; Doyon *et al*., 2003 ; Doyon & Benali, 2005). Ce qui est intéressant est que les ganglions de la base sont également particulièrement activés lors de tests de rappel après un intervalle de rétention, lorsque le modèle est retiré (Debaere *et al*., 2004 ; Puttemans *et al*., 2005). Ceci suggère donc que les ganglions de la base ont un rôle important dans l'apprentissage mais aussi dans la rétention d'une nouvelle séquence apprise par SMS.

Les ganglions de la base et l'AMS sont systématiquement activés pendant les tâches motrices de reproduction temporelle (voir par exemple Bueti et al, 2008b, Jahanshahi et al, 2006, Jantzen et al, 2004 ; Lewis et al, 2004 ; Rao *et al*. 1997 ; Jäncke *et al*., 2000). Par exemple, lors d'un paradigme de synchronisation - continuation dans lequel le participant doit *synchroniser* le tapping de son doigt avec le métronome puis *continuer* le tapping au même rythme en l'absence du métronome Lewis *et al*. (2004) montrent une activation de l'AMS et des ganglions de la base pendant la phase de synchronisation et encore plus d'activations de ces structures pendant la tâche de continuation (Lewis *et al*., 2004). Cette tâche sans métronome semble être une tâche plus exigeante, requérant plus de ressources cérébrales et pouvant s'apparenter à une tâche de rappel. L'apprentissage étant défini comme une modification relativement permanente du comportement, ses effets doivent être testés au travers de tests de rappel en proposant aux sujets ayant réalisé une expérience d'apprentissage de réaliser à nouveau la tâche, après un intervalle de rétention de durée variable. Enfin, une phase de réactivation (introduit par Tulving & Pearlstone, (1966) pour du matériel verbal)

permettrait d'améliorer la restitution si le sujet dispose d'indices contextuels (fragment de la situation d'apprentissage) lors de la phase de rappel. Les études ont ainsi démontré que les performances sont meilleures lorsque les situations correspondant aux phases d'encodage et de rappel sont identiques, ou présentent des indices communs.

Pour revenir à la problématique des enfants présentant un TDC, certains auteurs ont postulé l'hypothèse d'un déficit du striatum chez ces enfants (Gheysen *et al*., 2011 ; Bo *et al*., 2013). Si comparés aux enfants contrôles, les enfants présentant un TDC ont un déficit de SMS pour une séquence régulière et d'apprentissage d'une séquence irrégulière, nous devrions observer pour la SMS pendant la pratique et le rappel immédiat après un intervalle de rétention court, une augmentation moindre de la précision et de la stabilité de la séquence produite, qui pourrait être lien avec des particularités au niveau du striatum et de l'insula. De plus, étant donnée l'implication du striatum, et notamment du putamen, dans la production d'une séquence rythmique avec stimulations auditives (Witt *et al*. 2008), le déficit d'apprentissage et de rétention des enfants présentant un TDC devrait être majoré pour la séquence rythmique auditive comparativement au visuel. Le rappel différé sans métronome et avec métronome (réactivation) devraient être affectés.

IV.4.3.1 Méthode

IV.4.3.1.1. Participants

12 enfants présentant un TDC et 20 enfants contrôles ont participé à l'expérience. Leurs caractéristiques sont représentées dans la Table 3. Rappelons que les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion sont présentés en pages 101 à 103.

Table 3 : Evaluation de la latéralité, coordination motrice, attention et score du QI dans les deux groupes.

	TDC (*n*=12 ; 4 filles)		CONT (*n*=20 ; 10 filles)		*t*(30)	*p*
	M	DS	*M*	DS		
Age	9.63	1.18	10.17	1.30	1.59	0.12
M-ABC	21.66	5.86	3.92	3.08	8.48	$1.79.10^{-9}$
WISC-IV - SIM	12.25	3.81	12.7	2.93	0.92	0.36
WISC IV - IDC	9.41	1.92	10.15	2.05	1.44	0.15
Niveau d'étude Mère (<Bac / Bac - Bac +2 / > Bac +3)	1/5/6		1/6/12			
Niveau d'étude Père (<Bac / Bac - Bac +2 / > Bac +3)	4/4/4		6/5/8			

M, moyenne; DS, déviation standard; M-ABC, Movement Assessment Battery for Children; WISC-IV, Wechsler Intelligence Scale for Children

IV.4.3.1.2. Matériel

Le matériel est le même que celui de l'Expérience 1. L'expérience s'est déroulée dans la salle d'expérimentation enfants du rez de chaussée du pavillon Baudot. L'IRM structurelle et fonctionnelle a été réalisée dans les locaux du pavillon Baudot sur l'imageur IRM 3T localisé au rez-de-chaussée du pavillon Baudot à l'Hôpital Purpan au CHU de Toulouse (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands).

IV.4.3.1.3. Tâches

- **Tâche contrôle de synchronisation avec métronome régulier**

Tous les participants ont réalisé une tâche contrôle de synchronisation à un métronome régulier. L'enfant devait synchroniser les tapes de son index droit (dominant) à un métronome présentant une séquence de 10 stimuli apparaissant à intervalle régulier d'une seconde. Il leur

était demandé de taper sur la touche <ESPACE> du clavier de l'ordinateur exactement en même temps que l'apparition des stimuli. Deux modalités étaient testées: l'une était présentée sous forme de sons brefs (durée de 100 msec) par le biais d'un casque audio (modalité auditive) et l'autre était présentée sous la forme d'un carré jaune (durée de 100 msec) qui apparaissait au centre de l'écran d'ordinateur (modalité visuelle).

- **Tâche expérimentale : synchronisation pour apprendre une séquence irrégulière**

Pratique

La session de pratique est exactement la même que dans l'expérience précédente chez les adultes. Les enfants devaient apprendre 2 séquences rythmiques complexes (auditive et visuelle) qui consistaient en une série de 11 stimuli qui apparaissaient à intervalles irréguliers. (Figure 32). Pendant cette phase le participant avait pour consigne d'apprendre la séquence mais il était aussi averti qu'il devait reproduire la séquence sans stimuli (sans métronome) à la fin de la pratique (rappel immédiat) et 2h après sans stimuli (rappel différé) puis avec stimuli (réactivation).

Rappels immédiat et différé sans métronome

Dans ces tâches le participant devait exécuter la séquence rythmique de mémoire, en tapant sur la touche <ESPACE> du clavier d'ordinateur, dans les conditions d'un rappel libre classique, c'est à dire sans l'aide du modèle environnemental apporté par les simulations. Il démarrait quand il le souhaitait et s'arrêtait quand il lui semblait avoir fini la séquence.

Rappel différé avec métronome

Dans cette tâche le participant devait refaire la séquence rythmique avec l'aide des stimulations en tapant sur la touche <ESPACE> du clavier d'ordinateur. Cette tâche permet d'évaluer la réactivation induite par la réintroduction du modèle environnemental, à savoir les stimulations.

IV.4.3.1.4. Procédure

- **Tâche contrôle**

L'ordre des modalités auditive et visuelle était contrebalancé entre les participants pour les tâches de synchronisation au métronome régulier.

- **Tâche expérimentale**

L'expérience se composaient de quatre phases : une phase de pratique, une phase de rappel immédiat, une phase de rappel différé et une phase de réactivation. Pour clarifier la procédure, notons que les participants devaient réaliser une phase de pratique dans une des deux modalités, suivie par la phase de rappel immédiat durant laquelle le métronome était retiré. La deuxième modalité était ensuite pratiquée, suivie de la phase de rappel immédiat durant laquelle le métronome était retiré. Après l'examen IRM (soit 2 heures après la pratique), les 2 modalités étaient re-testées en phase de rappel différé sans métronome et en phase de rappel différé avec métronome durant laquelle les stimuli étaient réintroduits (Figure 37).

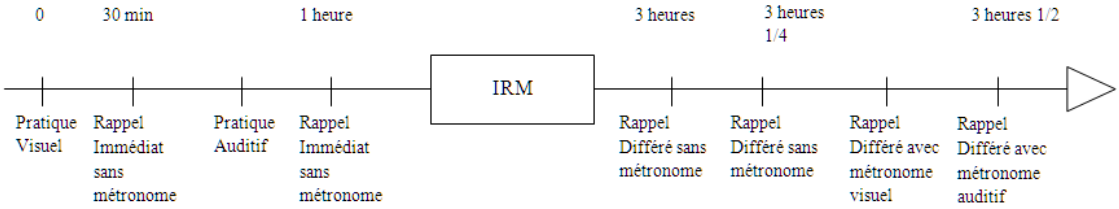


Figure 37 : Exemple d'une procédure de la tâche expérimentale pour un participant. Ici, la séquence visuelle a d'abord été pratiquée avec son rappel immédiat. Puis la séquence auditive à été pratiquée avec son rappel immédiat (l'ordre inverse est proposé à la moitié des sujets). Après la session d'IRM, soit 2 heures après la pratique le rappel différé des deux séquences est réalisé dans l'ordre souhaité du participant. Enfin le rappel différé des deux séquences avec la réintroduction du métronome est réalisé dans l'ordre de pratique (ici, la séquence visuelle en premier, puis la séquence auditive en suivant).

Pratique :

Le participant devait taper sur la touche <ESPACE> du clavier d'ordinateur en synchronisation avec les stimuli (visuel ou auditif). Pour chaque séquence, une par modalité, chaque participant avait 30 essais de pratique pour apprendre la séquence. A la fin de chaque

essai un feedback visuel était présenté aux participants sous forme de smiley indiquant la performance réalisée (Figure 33). Cette tâche correspondait à l'apprentissage et servait à tester l'effet de la pratique.

Rappel immédiat :

Juste après la phase de pratique, les participants avaient 3 essais pour rappeler la séquence rythmique de mémoire, sans les stimuli : cette phase correspondait à la rétention immédiate de la séquence. Aucun feedback n'était délivré.

Une pause de 10 minutes, généralement à la demande des participants, était réalisée. Puis nous enchainions l'expérimentation avec l'autre modalité (30 essais en session de pratique + 3 essais de rappel immédiat). Une fois les 2 séquences rythmiques pratiquées et rappelées immédiatement après la pratique de chacune, nous nous dirigions vers l'IRM du pavillon Baudot.

Imagerie par résonance magnétique

Tous les enfants ont bénéficié d'un examen cérébral par IRM réalisé grâce à une Philips 3 Tesla (Intera Achieva, Philips, Best, The Netherlands). Le protocole IRM durait au total 40 minutes avec des séquences anatomiques (T1, Flair et DTI) et fonctionnelles (Resting State). Seule la séquence anatomique 3D pondérée en T1 haute résolution est utilisée pour ce travail de thèse. Elle se caractérisait par une acquisition rapide de 5 minutes en coupes axiales jointives de 1 mm (*in-plane resolution* 1x1 mm, *slice thickness* 1 mm, *repetition time/echo time/inversion time* = 8.189 ms/3.75 ms/1012.2 ms, *flip angle* 8°, TFE *factor* = 150, *field of view* 240 x240, *and contiguous slices*) Les parents ont été invités à entrer dans la salle d'examen si leur présence rassurait l'enfant et ils étaient libres de refuser l'IRM sans aucune explication.

Une fois l'examen IRM terminé, les enfants et le parent allaient prendre le déjeuner et revenaient une heure après pour la suite de l'expérience :

Rappel différé sans métronome

Environ 2h après la session de pratique, les participants étaient priés de rappeler de mémoire les 2 séquences rythmiques, en commençant par celle qu'ils souhaitaient. Cette phase servait à tester la rétention différée. Cette tâche s'est avérée malheureusement trop difficile: 41.6% des enfants présentant un TDC et 35% des enfants TD n'ont pu réaliser cette tâche (aucune production). Il est à noter qu'ils étaient pourtant avertis le matin, avant la pratique, qu'ils devraient la rappeler plus tard dans la journée.

Rappel différé avec métronome

Enfin pour cette dernière tâche les participants avaient 3 essais pour se synchroniser aux stimuli afin de rappeler les séquences en présence des stimuli. Aucun feedback n'était délivré. Comparée au dernier bloc de pratique, cette tâche servait à tester le délai. Comparée au rappel différé, cette tâche servait à tester la réactivation avec la réintroduction du métronome. Notons que ce dernier effet n'a pu être évalué que sur les participants ayant réussi à produire les séquences en rappel différé.

En résumé, chaque enfant avait deux séquences rythmiques à apprendre et à retenir (rappel immédiat, différé et réactivation). L'ordre des modalités (auditive ou visuelle) et des séquences (séquence 1 ou séquence 2) était contrebalancé entre les sujets.

IV.4.3.1.5. Traitements des données

- **Données comportementales**

Tâche contrôle

Pour la tâche contrôle nous avons calculé l'angle du vecteur et la longueur du vecteur en considérant l'intervalle inter-stimuli égal à 1000 millisecondes. Les valeurs d'angle ont été mises en valeur absolue afin de moyenner les 2 essais. Nous avons également comptabilisé le nombre d'erreurs qui correspondait au surplus de tapes effectuées par rapport à ce que les stimulations rythmiques n'en proposaient.

➢ **Phase de pratique et de rappel différé avec métronome**

Le traitement de la phase de pratique et de rappel différé avec métronome est strictement identique à celui validé dans l'Expérience 1 chez les adultes. La Figure 38 représente un exemple des réponses recueillies pour un essai de la phase de pratique.

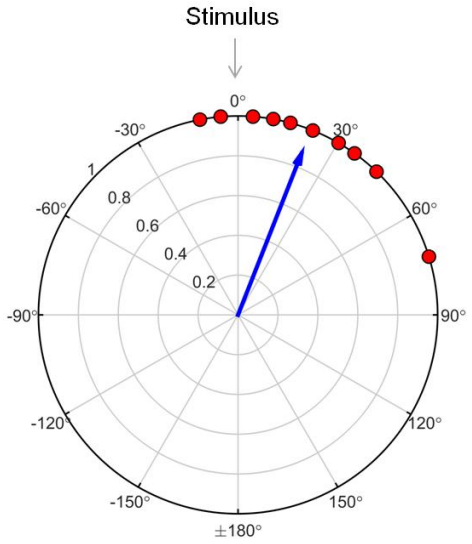


Figure 38 : Exemple du *plot* (10 réponses) d'un participant contrôle lors de l'essai n°5 de la phase de pratique dans la condition auditive. Les points rouges représentent les réponses. La flèche bleue représente le vecteur caractérisé par un angle = 0.397 radians (22.8 degrés) et une longueur = 0.899.

➢ **Phase de rappels immédiat et différé sans métronome**

La difficulté pour traiter les données du rappel immédiat et du rappel différé sans métronome était que 1) nous n'avions que les réponses des participants et non les temps des stimuli car les participants devaient de mémoire réaliser la séquence sans l'aide des stimuli et 2) les participants démarraient quand ils le souhaitaient donc le premier intervalle était extrêmement variable d'un individu à un autre.

Etant donné que la première réponse n'était pas prise en compte dans le traitement des données de la session pratique et de rappel différé avec métronome, nous nous en sommes servis sans la prendre en compte dans le calcul final.

Nous avons décidé d'aligner la première réponse des participants à 0° (comme si la première réponse était parfaitement synchronisée au premier stimulus qui n'existe pas). Nous avons

soustrait le temps de la première réponse, à toutes les autres réponses suivantes afin que la première réponse soit bien alignée sur 0° et que les suivantes soient dans le même tempo que ce qu'avait réalisé le participant. Etant donné que nous connaissions parfaitement les intervalles inter-stimuli des séquences requises, nous avons ajouté entre les réponses les intervalles en cumulé croissant en mettant le premier stimulus à 0° aligné à la première réponse fictive. Un code différenciait les stimuli des réponses. Partant de là, nous avons ensuite réalisé le même traitement de donnée que la session de pratique et de réactivation afin d'obtenir *l'angle* et la *longueur* du vecteur moyen des 3 essais. Les valeurs d'angle des 3 essais ont été mises en valeur absolue afin de pouvoir les moyenner sans créer de fausses valeurs.

- **Données cérébrales**

A partir des images structurelles du T1 de l'IRM anatomique, deux variables cérébrales ont été extraites : le volume de deux noyaux sous corticaux (le noyau caudé et le putamen) ainsi que l'épaisseur corticale du cortex (moteur et insula).

Pour le calcul du volume, les données IRM ont été analysées en utilisant le logiciel FMRIB Software Library (Smith *et al*., 2004 ; Woolrich *et al*., 2009 ; Jenkinson *et al*., 2012) (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/), et des scripts MATLAB (version 7.10.0, The Mathworks) développés au sein du laboratoire. Pour la segmentation du noyau caudé, du putamen, nous avons utilisé une méthode publiée (Patenaude *et al*., 2011) et ayant déjà été utilisée dans de nombreuses études au sein du laboratoire (Péran *et al*., 2010 ; Cherubini *et al*., 2010 ; Nemmi *et al*., 2015). Ainsi les structures ont été segmentées de façon semi-automatique à partir des images T1 par l'intermédiaire de FIRST (FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool) 5.0 (FSLv5). Finalement le volume normalisé (i.e., le volume absolu de chaque structure divisé par le volume total cérébral pour chaque individu) a été calculé pour chaque structure segmentée.

L'épaisseur corticale a été calculée par Nicolas Chauveau (Inserm, ToNIC) pour chacun des sujets grâce à la toolbox CORTHIZON du logiciel SPM. L'épaisseur corticale des régions

motrice et insulaire de l'hémisphère droit et de l'hémisphère gauche ont été moyennées. Les aires motrices correspondaient aux aires de Brodmann [1 2 3 4 5 6 49 50 51 52 53 54] (Figure 39) et les aires insulaires correspondaient aux aires de Brodmann [13 14 43 61 62 91] (Figure 40). Trois sujets (2 du groupe contrôle et 1 du groupe TDC) ont été exclus des analyses d'épaisseur corticale car les images étaient de mauvaise qualité pour ce type de traitement.

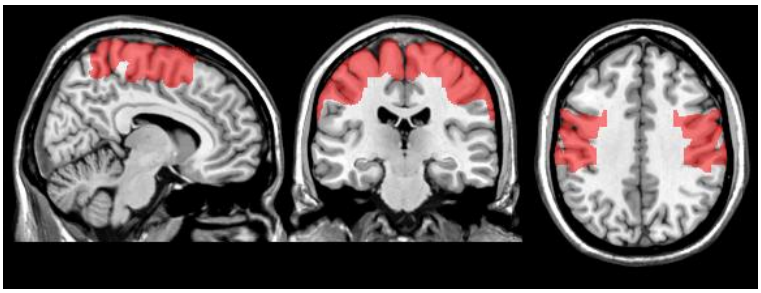


Figure 39 : Représentation des aires de Brodmann utilisées dans le calcul de l'épaisseur corticale de la région motrice en coupe sagittale à gauche (X = 100) frontale au milieu (Y= 100) et axiale à droite (Z = 110) (réalisée à l'aide du logiciel MRIcron version du 22 décembre 2015, www.mricro.com/mricron ; University of South Carolina, Columbia, SC, USA).

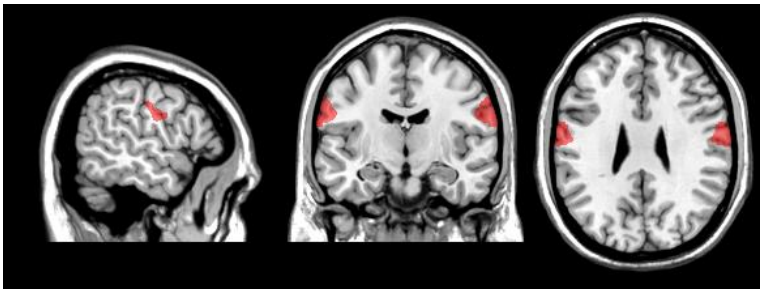


Figure 40 : Représentation des aires de Brodmann utilisées dans le calcul de l'épaisseur corticale de la région insulaire en coupe sagittale à gauche (X = 35) frontale au milieu (Y= 115) et axiale à droite (Z = 100) (réalisée à l'aide du logiciel MRIcron version du 22 décembre 2015, www.mricro.com/mricron ; University of South Carolina, Columbia, SC, USA).

IV.4.3.1.6. Analyses statistiques

Pour l'ensemble des données, nous avons tout d'abord testé la normalité des données à l'aide du test de Kolmogorov, l'homoscédasticité à l'aide du test de Levene et la sphéricité à l'aide du test de Mauchly, pour chacune des variables dépendantes étudiées. Dans le cas où la

sphéricité n'était pas vérifiée, nous avons effectué les ANOVA en ajustant la valeur des *ddl* et des *p* avec la correction de Greenhouse-Geisser.

Des t-tests ont été réalisés afin de comparer les enfants avec un TDC et les enfants contrôles sur l'angle du vecteur, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs lors de la tâche contrôle de synchronisation sur métronome régulier ($p<0.05$).

Pour analyser la pratique, nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de groupe et à deux mesures répétées Modalité (2) x Pratique (10) sur l'angle du vecteur, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs. Nous avons comparé les Groupes et les Modalités visuelles et auditives au fur et à mesures des 10 Blocs de pratique.

Pour analyser la rétention immédiate, nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de groupe et à deux mesures répétées Modalité (2) x Retrait (2) sur l'angle du vecteur, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs. Nous avons comparé les Groupes et les Modalités visuelles et auditives sur le dernier Bloc de pratique (B10) comparé aux Bloc de Rappel Immédiat.

Pour analyser la rétention différée, nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de groupe et à deux mesures répétées Modalité (2) x Rappel (2) sur l'angle du vecteur, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs. Nous avons comparé les Groupes et les Modalités visuelles et auditives au Bloc de Rappel Immédiat comparé au Bloc de Rappel Différé sans métronome.

Pour analyser la phase de réactivation, nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de groupe et à deux mesures répétées Modalité (2) x Réintroduction (2) sur l'angle, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs. Nous avons comparé les Groupes et les Modalités visuelles et auditives au Bloc de Rappel Différé sans métronome comparé au Bloc de Rappel Différé avec métronome.

Pour analyser le délai, nous avons réalisé des ANOVAs à un facteur de groupe et à deux mesures répétées Modalité (2) x Délai (2) sur l'angle du vecteur, la longueur du vecteur et le nombre d'erreurs. Nous avons comparé les Groupes et les Modalités visuelles et auditives au dernier Bloc de pratique (B10) comparé au Bloc de Rappel Différé sans avec métronome.

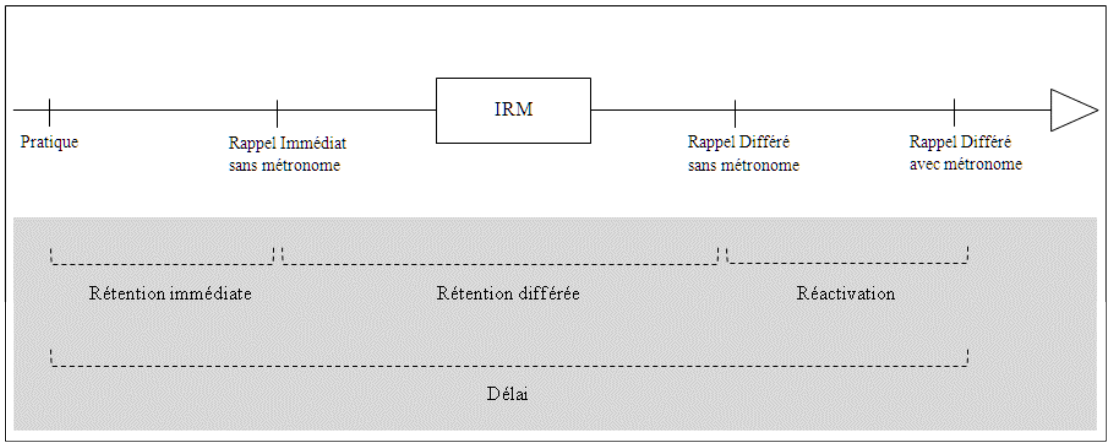


Figure 41 : Représentation des différentes phases du protocole expérimental (Pratique, Rappel immédiat sans métronome, Rappel Différé sans métronome, Rappel Différé avec métronome) et les processus associés (Rétention immédiate, Rétention différée, Réactivation, Délai).

Des corrélations entre les données comportementales et les données cérébrales ont été testées lorsque des différences de performances comportementales étaient significatives entre deux tests, suggérant l'implication d'un processus mnésique (Figure 41). Ainsi, pour les données comportementales, des variables composites reflétant la pratique (B10-B1), la rétention immédiate (Rappel immédiat - B10), la rétention différée (Rappel différé sans métronome - Rappel immédiat), la réactivation (Rappel différé avec métronome - Rappel différé sans métronome) et le délai (Rappel différé avec métronome - B10) ont été calculées pour chacune des variables dépendantes (longueur, angle et nombre d'erreurs), afin de les corréler aux données cérébrales. Dans le cas où des différences de Groupe ou Modalité étaient significatives sur les données comportementales, les corrélations ont été faites respectivement sur chaque groupe ou modalité indépendamment.

Le seuil de significativité était fixé à .05. Des *t*-tests séparés pour les groupes indépendants ont été calculés et la procédure Bonferroni séquentielle a été utilisée en guise de post-hoc si nécessaire. (Keselman, 1994 ; Hochberg, 1988).

IV.4.3.2. Résultats

IV.4.3.2.1. Tâche contrôle : synchronisation avec un métronome régulier

- **Angle du vecteur (précision)**

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur l'angle du vecteur ($F(1,30)=7.496$, $p=0.01$; $\eta^2=0.199$). Quelle que soit la Modalité, l'angle du vecteur du Groupe TDC (0.782±0.454 radians) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.433±0.268 radians), reflétant une moindre précision de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles.

- **Longueur du vecteur (stabilité)**

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur la longueur du vecteur ($F(1,30)=12.881$, $p=0.001$; $\eta^2=0.184$). Quelle que soit la Modalité, la longueur du vecteur du Groupe TDC (0.675±0.112) est inférieure à celle du Groupe Contrôle (0.805±0.090), reflétant une moindre stabilité de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles.

L'ANOVA a révélé un effet de la Modalité sur la longueur du vecteur ($F(1,30)=8.508$, $p=0.006$; $\eta^2=0.008$). Quel que soit le Groupe, la longueur du vecteur en Modalité auditive (0.801±0.147) est supérieure à celle de la Modalité visuelle (0.711±0.137), reflétant une stabilité supérieure de la synchronisation en Modalité auditive comparée à la Modalité visuelle dans les deux groupes.

- **Nombre d'erreurs**

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,30)=5.993$, $p=0.020$; $\eta^2=0.166$). Quelle que soit la Modalité, le nombre d'erreurs du Groupe TDC (1.645±0.950) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (1.078±0.334).

IV.4.3.2.2. Tâche expérimentale : synchronisation pour apprendre une séquence irrégulière

- **Bloc 1 à Bloc 10 : Effet de la pratique**

Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur l'angle du vecteur ($F(1,30)=5.682$, $p=0.023$; $\eta^2=0.008$). Quels que soient la Modalité et le Bloc, l'angle du vecteur du Groupe TDC (1.60±0.65 radians) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (1.22±0.68 radians), reflétant une précision de la synchronisation globalement inférieure chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles.

L'ANOVA a révélé un effet du Bloc sur l'Angle du vecteur ($F(9,270)=20.511$, $p=0.000$; $\eta^2=0.116$) sur l'Angle du vecteur. Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, l'angle du vecteur est significativement supérieur au Bloc 1 (1.87±0.52 radians) comparé au Bloc 10 (1.05±0.67 radians) ($t(30)= 8.897$; $p=6.45\ 10^{-10}$), ce qui suggère une augmentation de la précision de la synchronisation avec la pratique pour les deux groupes.

L'ANOVA a révélé une interaction Bloc x Modalité ($F(9,270)=4.080$,$p=0.000$; $\eta^2=0.022$) sur l'angle du vecteur. Quel que soit le Groupe, l'angle du vecteur diminue avec les Blocs, d'autant plus dans la Modalité auditive (Figure 42), ce qui suggère une augmentation de la précision de la pratique pour les deux Groupes, d'autant plus dans la Modalité auditive.

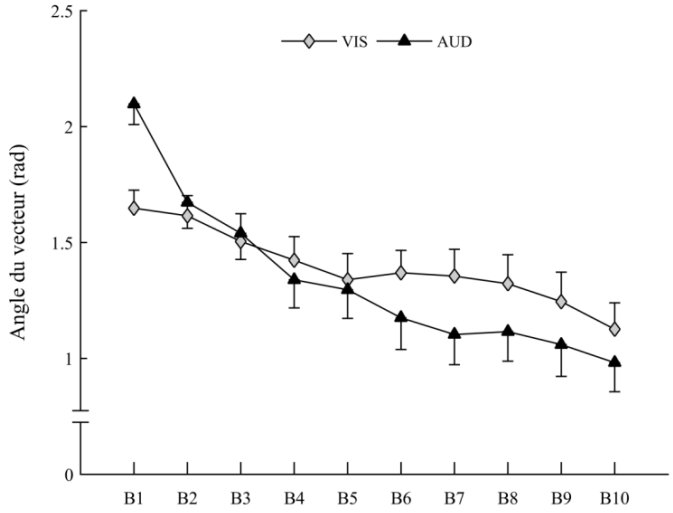


Figure 42 : Angle du vecteur moyen des enfants (2 Groupes moyennés) pour la modalité visuelle (losanges gris) et auditive (triangles noirs). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur la longueur du vecteur ($F(1,30)=4.534$, $p=0.041$; $\eta^2=0.009$). Quels que soient la Modalité et le Bloc, la longueur du vecteur du Groupe TDC (0.40±0.18) est inférieure à celle du Groupe Contrôle (0.49±0.18) reflétant une moindre stabilité de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC par rapport aux contrôles.

L'ANOVA a aussi révélé une interaction Bloc x Modalité sur la longueur du vecteur ($F(9,270)=3.002$, $p=0.001$; $\eta^2=0.026$). Quel que soit le Groupe, la longueur du vecteur augmente avec les Blocs dans la Modalité auditive ($t(30)= 3.19$; $p=0.003$) mais pas dans la Modalité visuelle ($t(30)= 1.55$; *ns*), ce qui suggère une augmentation de la stabilité de la pratique pour les deux Groupes dans la Modalité auditive seulement (Figure 43).

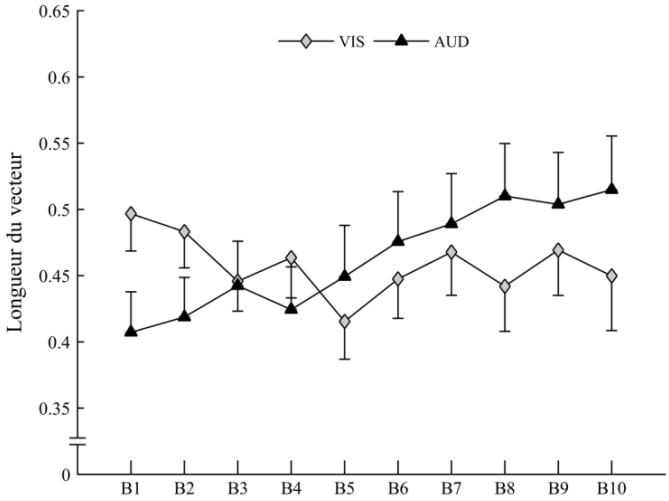


Figure 43 : Longueur du vecteur moyen des enfants pour la modalité visuelle (losanges gris) et auditive (triangles noirs). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,30)=6.213$, $p=0.018$; $\eta^2=0.122$). Quels que soient la Modalité et le Groupe, le nombre d'erreurs du Groupe TDC (1.241±1.217) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.631±0.766).

L'ANOVA a révélé une interaction Modalité x Bloc sur le nombre d'erreurs ($F(9,270)=2.565$, $p=0.007$; $\eta^2=0.022$). Quel que soit le Groupe, le nombre d'erreurs diminue avec les Blocs dans la modalité Auditive seulement ($t(30)= 3.101$; $p=0.004$) (Figure 44).

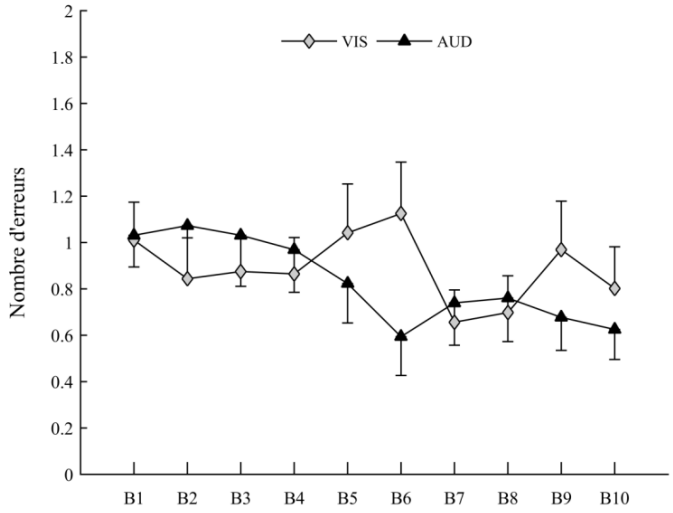


Figure 44 : Nombre d'erreurs moyen des enfants pour la modalité visuelle (losanges gris) et auditive (triangles noirs). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard).

- **Fin de pratique vs Rappel Immédiat sans métronome: Rétention immédiate**

Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur l'angle du vecteur ($F(1,30)=5.230$, $p=0.029$; $\eta^2=0.009$). Quels que soient la Modalité et le Bloc, l'angle du vecteur du groupe TDC (1.62±0.70 radians) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (1.12±0.63 radians) reflétant une moindre précision de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles.

L'ANOVA a révélé un effet du Retrait du métronome sur l'angle du vecteur ($F(1,30)=16.397$, $p=0.000$; $\eta^2=0.123$). Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, l' angle du vecteur est significativement supérieur au Rappel Immédiat (1.46±0.60 radians) comparé au Bloc de la fin de pratique (B10) (1.05±0.67 radians), ce qui suggère une diminution de la précision de la synchronisation en rétention immédiate, lorsque le métronome est retiré.

Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA a révélé un effet du Retrait du métronome sur la longueur du vecteur ($F(1,30)=26.712$, $p=0.000$; $\eta^2=0.470$). Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, la

longueur du vecteur est significativement inférieure au Rappel Immédiat (0.31±0.11) comparée au Bloc de la fin de pratique (B10) (0.48±0.23), ce qui suggère une diminution de la stabilité de la synchronisation en rétention immédiate, lorsque le métronome est retiré.

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreur ($F(1,30)=9.651$, $p=0.004$; $\eta^2=0.174$). Quels que soient la Modalité et le Bloc, le nombre d'erreurs du Groupe TDC (1.43±1.23) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.57±0.75).

L'ANOVA a révélé un effet du Retrait du métronome sur le nombre d'erreurs ($F(1,30)=17.252$, $p=0.000$; $\eta^2=0.005$). Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, le nombre d'erreurs est significativement supérieur au Rappel Immédiat (1.08±1.16) comparé au Bloc de la fin de pratique (B10) (0.71±0.88).

L'ANOVA a révélé une interaction Groupe x Retrait du métronome ($F(1,30)=11.172$; $p=0.002$; $\eta^2=0.003$) et Modalité x Retrait du métronome ($F(1,30)=5.627$; $p=0.024$; $\eta^2=0.014$) ainsi qu'une interaction Groupe x Retrait du métronome x Modalité ($F(1,30)=5.254$; $p=0.029$; $\eta^2=0.013$) indiquant que le nombre d'erreurs augmente pour les enfants présentant un TDC entre le Bloc de la fin de pratique (B10) et le Rappel Immédiat pour la Modalité auditive seulement ($t(30)= 3.844$; $p=0.000$) (Figure 45).

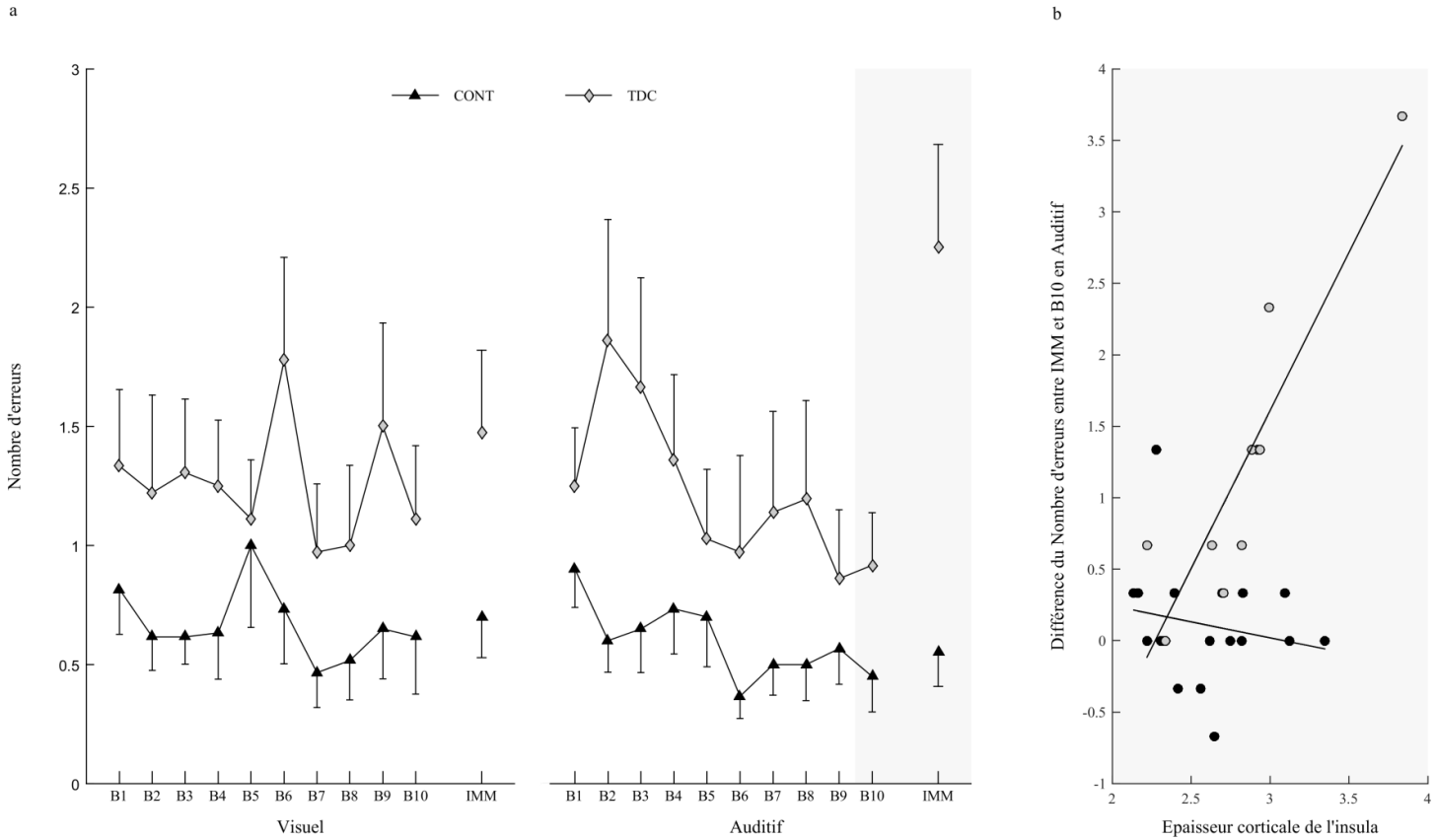


Figure 45 : a. Nombre d'erreurs moyen des enfants présentant un TDC (losanges gris) et contrôles (triangles noirs) pour la modalité visuelle (gauche) et auditive (droite). Les barres verticales représentent la variabilité inter-individuelle (erreur standard). **b.** Corrélations entre la différence du Nombre d'erreurs entre le rappel immédiat (IMM) et la fin de pratique (B10) de la modalité auditive et l'épaisseur corticale de l'insula des enfants présentant un TDC (gris) (r = 0.90 ; p = 0.000) et contrôles (noir) (r = 0.23 ; *ns*).

- **Rappel Immédiat sans métronome vs Rappel différé sans métronome : Rétention différée**

Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA n'a pas révélé d'effet ou d'interaction significatifs.

Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA n'a pas révélé d'effet ou d'interaction significatifs.

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,18)=8.41$, $p=0.009$; $\eta^2=0.318$). Quels que soient la Modalité et le Rappel, le nombre d'erreurs du Groupe TDC (1.48±1.02) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.61±0.76).

- **Rappel différé sans métronome *vs* Rappel différé avec métronome : Réactivation**

Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA n'a pas révélé d'effet ou d'interaction significatifs.

Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA a révélé un effet de la Réintroduction du métronome sur la longueur du vecteur ($F(1,18)=50.333$, $p=0.000$; $\eta^2=0.736$). Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, la longueur du vecteur est significativement supérieure au Rappel différé avec métronome (0.54±0.19) comparé au Rappel différé sans métronome (0.27±0.12).

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,18)=10.994$, $p=0.003$; $\eta^2=0.212$). Quels que soient la Modalité et le Rappel, le nombre d'erreurs du Groupe TDC (1.23±1.06) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.52±0.71).

L'ANOVA a révélé un effet de la Réintroduction du métronome sur le nombre d'erreurs ($F(1,30)=4.654$, $p=0.044$; $\eta^2=0.009$). Ainsi, quels que soient le Groupe et la Modalité, le

nombre d'erreurs est significativement supérieur au Rappel Différé sans métronome (0.98±1.01) comparé au Rappel Différé avec métronome (0.56±0.75).

- **Fin de pratique vs Rappel différé avec métronome : Effet du Délai**

Angle du vecteur (précision)

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur l'angle du vecteur ($F(1,30)=4.415$, $p=0.044$; $\eta^2=0.012$). Quels que soient la Modalité et le Délai, l'angle du vecteur du groupe TDC (1.38±0.64 radians) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.98±0.66 radians) reflétant une moindre précision de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC que chez les contrôles.

Longueur du vecteur (stabilité)

L'ANOVA a révélé une interaction Groupe x Délai x Modalité sur la longueur du vecteur ($F(1,30)=5.6353$, $p=0.024$; $\eta^2=0.158$). Pour la Modalité visuelle, la longueur du vecteur est supérieure pour le Groupe contrôle comparé au groupe TDC au Rappel différé avec métronome ($t(30)= 2.115$; $p=0.042$), suggérant une moindre stabilité de la synchronisation chez les enfants présentant un TDC par rapport aux contrôles lorsque le métronome visuel est réintroduit.

Nombre d'erreurs

L'ANOVA a révélé un effet du Groupe sur le nombre d'erreurs ($F(1,30)=4.844$, $p=0.035$; $\eta^2=0.139$). Quels que soient la Modalité et le Délai, le nombre d'erreurs du groupe TDC (1.09±1.06) est supérieur à celui du Groupe Contrôle (0.53±0.77).

IV.4.3.2.3. Corrélations

Une corrélation significative a été trouvée entre l'augmentation du nombre d'erreurs quand le métronome est retiré dans la modalité auditive et l'épaisseur corticale de l'insula ($r = 0.90$; $p = 0.000$) des enfants présentant un TDC. Comme présenté dans la Figure 45, plus les

enfants présentant un TDC ont une augmentation du nombre d'erreurs quand le métronome est retiré, plus ils ont un cortex insulaire épais.

Aucune corrélation significative n'a été trouvé entre les données comportementales et le volume du striatum. De plus, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les données comportementales et le score au M-ABC.

De plus, les *t*-tests n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux Groupes ni sur l'épaisseur corticale pour les régions motrices ($t(27) = 1.06$; $p=0.29$) et de l'insula ($t(27) = 1.79$; $p=0.08$) ni sur le volume du putamen ($t(29) = 0.85$; $p=0.40$) et du noyau caudé ($t(29) = 1.51$; $p=0.14$).

IV.4.3.3. Discussion

Le but de la présente étude était de savoir si les enfants présentant un TDC ont un déficit d'apprentissage et de mémoire de séquences présentées dans les modalités auditives et visuelles. Etant donné que la modalité auditive impliquerait davantage l'activation du putamen (partie du striatum), structure supposée présenter un dysfonctionnement dans le TDC, l'hypothèse était que les enfants présentant un TDC auraient un déficit d'apprentissage et de mémoire procédurale plus important pour une séquence auditive que pour une séquence visuelle. Nos résultats ne sont pas conformes à cette hypothèse en ce qui concerne l'apprentissage. En effet, de la même manière que les enfants typiques, les enfants présentant un TDC ont une augmentation de la synchronie, une augmentation de la stabilité de la synchronie ainsi qu'une diminution du nombre d'erreurs avec la pratique plus importante pour une séquence auditive que pour une séquence visuelle. En revanche, en ce qui concerne la mémoire, les résultats sont plutôt conformes à l'hypothèse: les enfants présentant un TDC ont une augmentation du nombre d'erreurs lorsque le métronome auditif est retiré, résultats persistant avec le temps (en rappel différé). Cette augmentation est corrélée à une épaisseur corticale plus élevée de l'insula chez les enfants présentant un TDC. Les résultats comportementaux et la corrélation cerveau – comportement sont discutés.

Les enfants présentant un TDC ont un déficit de synchronisation mais pas de déficit d'apprentissage d'une séquence rythmique

Lors de la tâche de synchronisation à un métronome régulier, les enfants présentant un TDC présentent une synchronie et une stabilité de la synchronie moindre, comparés aux enfants contrôles. Ils font également plus d'erreurs que leurs pairs au développement typique. Ces premiers résultats confirment le déficit de synchronisation révélé par les études précédentes (notamment De Castelnau *et al*., 2007). Cependant, l'apprentissage des séquences est préservé étant donné que les performances évoluent de manière similaire dans les deux groupes. De plus, la précision et la stabilité augmentent et le nombre d'erreurs diminue plus pour la séquence auditive que pour la séquence visuelle, et ceci pour les deux groupes. Les enfants présentant un TDC n'ont donc pas plus de difficulté d'apprentissage d'une séquence auditive. Ce résultat est contraire à nos hypothèses et suggère que les enfants présentant un TDC, tout comme les enfants sans TDC, apprennent mieux une séquence auditive qu'une séquence visuelle.

Dépendance de la modalité auditive pour les enfants présentant un TDC

Les résultats indiquent que seuls les enfants présentant un TDC ont une augmentation du nombre d'erreurs lorsque le métronome auditif est retiré (et pas le métronome visuel). Cette dégradation de la performance au moment du rappel immédiat, qui implique le retrait du modèle environnemental spécifiant la séquence, et du feedback, met en évidence la dépendance aux stimulations présentes pendant la pratique (Willingham, 1998). Ainsi, il est possible que les 30 essais de pratique n'aient pas été suffisants pour contrer cette dépendance.

L'insula, une structure déterminante pour la rétention immédiate de la séquence dans le TDC

L'augmentation du nombre d'erreurs des enfants présentant un TDC avec le retrait du métronome auditif est corrélée à l'épaisseur corticale du cortex insulaire. Plus les enfants présentant un TDC augmentent le nombre d'erreurs en rétention immédiate, plus l'épaisseur corticale du cortex insulaire des enfants est élevée. Il est montré qu'au cours du

développement (4 à 18 ans), l'épaisseur corticale tend à diminuer de façon linéaire dans toutes les régions du cerveau (Sussman *et al*., 2016 ; Tamnes *et al*., 2010). La maturation cérébrale se traduit donc par un affinement de l'épaisseur corticale au cours du développement typique. La corrélation que l'on retrouve entre les données cérébrales et comportementales concerne le groupe TDC dans lequel une épaisseur corticale plus épaisse, et donc un cerveau moins mature, va être corrélée à un taux d'erreurs plus élevé. On peut donc supposer l'existence d'un déficit ou d'un retard de maturation au sein de la population des enfants présentant un TDC qui serait à l'origine des déficits comportementaux – ici, d'un déficit de rétention d'une séquence auditive.

Dans le TDC, l'épaisseur corticale a été investiguée dans deux études qui montrent une organisation cérébrale des enfants présentant un TDC relativement similaire à celle des enfants typiques (Caeyenberghs *et al*., 2016 ; Langevin *et al*., 2015). Une seule différence (sur les 68 régions étudiées) indique que les enfants présentant un TDC ont un cortex latéral orbitofrontal droit moins épais que les enfants contrôles. Dans le même sens, Langevin *et al*. (2015) montrent que les enfants présentant un TDC ont une épaisseur corticale plus fine dans le cortex orbitofrontal médian droit par rapport aux contrôles. Dans notre étude l'épaisseur corticale de l'insula n'est pas différente entre les enfants typiques et les enfants présentant un TDC. L'absence de différence d'épaisseur corticale de l'insula entre les enfants contrôles et les enfants présentant un TDC pourrait s'expliquer par la variabilité des enfants présentant un TDC, certains auraient un défaut de maturation et d'autres non. Bien que nous ne puissions pas établir de liens de causalité à partir de nos résultats, on peut émettre l'hypothèse qu'une maturation différente du cortex pourrait être à l'origine du déficit de rétention retrouvé chez certains des enfants présentant un TDC. Cette absence de différence est cohérente avec les résultats d'une autre étude (Langevin *et al*., 2015). Cependant, ils ont trouvé une différence d'épaisseur corticale entre les enfants contrôles et les enfants avec la comorbidité TDC+TDA/H (Langevin *et al*., 2015). Dans cette étude ils ont retrouvé une épaisseur corticale de l'insula plus fine chez les TDC+TDA/H que les contrôles, ce qui est contradictoire avec nos résultats. Notons dans cette étude l'existence d'un écart d'âge

important entre les participants (8 ans à 17 ans) et d'une différence d'âge entre les groupes. Notons également, que malgré une diminution linéaire de l'épaisseur corticale totale du cerveau avec le développement (Sussman *et al*., 2016) Shaw *et al*. (2008) montrent que les différentes structures corticales n'ont pas la même trajectoire développementale. Particulièrement ils montrent que l'insula présente des trajectoires développementales plus complexes que les autres structures en fonction de ses parties : l'insula antérieure a une trajectoire linéaire, la partie postérieure a une trajectoire cubique et le corps de l'insula a un ajustement. La trajectoire linéaire correspond à une diminution de l'épaisseur corticale à partir de l'âge de 5 ans alors que les courbes cubique et quadratique montrent une augmentation de l'épaisseur jusqu'à l'âge de 11 ans puis une diminution (Shaw *et al*., 2008).

La supériorité de l'épaisseur corticale dans le cortex insulaire chez les enfants présentant un TDC et ayant une mémoire procédurale de la séquence auditive déficitaire pourrait indiquer potentiellement que l'élagage synaptique[23] (*pruning*), habituellement observé dans le développement typique (Duerden *et al*., 2012), peut être perturbé dans cette pathologie. Ce phénomène d'absence d'élagage synaptique pour certains enfants présentant un TDC permettrait peut-être d'expliquer que plus l'insula est épaisse et plus les enfants présentant un TDC produisent des erreurs quand le métronome est retiré.

La rétention immédiate et différée semblent dégradées dans la condition auditive chez les enfants présentant un TDC

Contrairement au bénéfice de l'information auditive pour apprendre une séquence rythmique, il semblerait que la modalité auditive ne soit pas bénéfique à la rétention. En effet l'augmentation du nombre d'erreurs dans la modalité auditive est le reflet d'une rétention immédiate déficitaire chez les enfants présentant un TDC dans cette condition. De plus, cette augmentation du nombre d'erreurs dans la modalité auditive est maintenue en rétention différée ce qui suggère que cette modalité auditive altère la mémorisation de séquence rythmique chez les enfants présentant un TDC par rapport à la modalité visuelle. Cette

[23] L'élagage synaptique est un mécanisme biologique intervenant au cours du neurodéveloppement et qui consiste dans l'élimination massives de synapses, qui permet une meilleure utilisation du réseau synaptique et donc une meilleure communication neuronale (Iglesias *et al*., 2005)

dégradation de la performance est le signe d'un déficit de la mémoire procédurale chez les enfants présentant un TDC, dans la condition de modalité auditive comparée à la modalité visuelle (qui n'entraine pas d'augmentation du nombre d'erreurs entre le dernier bloc de pratique et le rappel immédiat, et sans évolution non plus en rappel différé).

Une hypothèse qui pourrait expliquer pourquoi la condition visuelle n'entraine pas une augmentation du nombre d'erreurs lors du retrait du métronome visuel, contrairement à la modalité auditive, pourrait venir du phénomène de double codage (Guttman *et al.,* 2005). Bien que la vision domine l'audition pour le traitement de l'information spatiale, l'audition domine souvent la vision pour le traitement temporel des informations (Repp & Penel, 2002 ; Repp *et al.,* 2003 ; Blais *et al.,* 2015). Cependant, il existerait un codage intermodal lors d'une entrée d'information unimodale (Guttman *et al.,* 2005). Plus précisément, Guttman *et al.* (2005) ont étudié l'idée qu'une structure temporelle représentée uniquement par l'entrée visuelle reçoit un codage automatique dans le domaine auditif. Ainsi, les personnes pourraient «entendre» la structure temporelle visuelle. Pour cela, ils ont évalué l'impact d'information auditives ou visuelles non pertinentes pouvant interférer avec la synchronisation motrice sur un rythme auditif ou visuel. Si des séquences temporelles présentées visuellement deviennent automatiquement une représentation auditive, alors les informations auditives incongruentes devraient empêcher le traitement des stimuli visuels. En revanche, des signaux auditifs incongruents devraient avoir un effet minimal si les séquences temporelles visuelles n'ont qu'une représentation visuelle. Guttman *et al.* (2005) montrent que les informations auditives non pertinentes affectent principalement la capacité du système perceptif à coder la structure temporelle visuelle (Guttman *et al.,* 2005). Cette constatation appuie l'idée que l'information d'un rythme temporel présentée visuellement est enregistrée et mémorisée à l'aide d'un code auditif. Ce double codage pour la modalité visuelle pourrait expliquer le bénéfice de l'information visuelle comparé à l'information auditive pour la mémorisation d'une séquence rythmique et sa rétention sans indices environnementaux (contrairement au simple codage de la modalité auditive).

Enfin, lorsque le métronome est réintroduit dans la phase de rappel différé avec métronome, la stabilité s'améliore pour les deux groupes. De plus, malgré le nombre plus élevé d'erreurs des enfants présentant un TDC comparé aux contrôles, ce nombre d'erreurs diminue lorsque le métronome est réintroduit, et ce pour les deux groupes d'enfants quelle que soit la modalité du métronome. La théorie d'accessibilité – disponibilité (Tulving & Pearlstone, 1966), formulée pour du matériel verbal, stipule que la probabilité de récupération d'une information ne relève pas de l'ensemble du contexte d'encodage mais seulement de la présence d'indices particuliers. Les informations encodées ne seraient pas oubliées mais inaccessibles, car l'indice nécessaire à leur récupération est absent. Partant de là, une information qui n'est pas récupérée en présence d'un indice est considérée comme non disponible car non encodée, alors qu'une information récupérée grâce à un indice est considérée comme encodée et donc disponible mais temporairement inaccessible en absence de l'indice. Ainsi, la réintroduction du métronome permettrait que l'information soit de nouveau accessible et permettrait un gain de stabilité et une diminution du nombre d'erreurs lors de la récupération de la séquence, deux heures après la pratique.

De plus, la différence entre la phase de rappel avec métronome et la phase de rappel sans métronome se situe au niveau du guidage par un indice externe (externally driven) *vs* une production interne/auto-générée (internally driven). Avanzino *et al*. (2016) proposent deux réseaux cérébraux sous-jacents à la SMS lors d'une tâche guidée par un métronome externe ou réalisée de manière auto-générée. Ils montrent qu'un stimulus externe active les ganglions de la base (putamen, noyau caudé, pallidum interne et externe) ainsi que les noyaux sous thalamique, l'aire prémotrice, frontale, pariétale et le cervelet alors qu'un stimulus auto-généré active l'AMS, le thalamus, les noyaux sous thalamiques, et les ganglions de la base (putamen, pallidum interne et externe). Les ganglions de la base sont une structure essentielle dans les tâches de synchronisation d'autant plus sur des mouvements auto-générés (Coull *et al*., 2011). Cependant, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le volume du striatum et la SMS lorsque le métronome est réintroduit.

IV.4.3.4. Conclusion, limites et perspectives

En conclusion cette étude propose une investigation de l'apprentissage d'une séquence rythmique lors d'une tâche de synchronisation sensori-motrice chez des enfants présentant ou non un TDC ainsi que de la rétention immédiate, différée et la réactivation de la séquence pratiquée. Nos résultats vont dans le sens d'une préservation de l'apprentissage d'une séquence rythmique chez les enfants présentant un TDC, encore plus en modalité auditive. Cependant cette modalité auditive entraîne une augmentation du nombre d'erreurs chez les enfants présentant un TDC seulement lors de la rétention immédiate, lorsque le métronome auditif (*vs* visuel) est retiré. En ce qui concerne la rétention différée, les enfants présentant un TDC réalisent toujours plus d'erreurs que les contrôles quelle que soit la modalité, ce qui suggère un déficit de rétention différé des enfants présentant un TDC. Finalement, les données de la réactivation montrent un gain de stabilité de la séquence et une diminution du nombre d'erreurs pour les deux groupes lorsque le métronome est réintroduit, ce qui suggère une préservation de la réactivation pour les enfants présentant un TDC et les enfants contrôles.

Une des limites de cette étude est la difficulté qu'ont eu les enfants à rappeler les deux séquences 2 heures après la pratique sans l'aide des métronomes. 5 enfants présentant un TDC (sur 12 enfants) et 7 enfants contrôles (sur 20 enfants) n'ont réussi à produire quelque chose. Ceci rend l'effectif pour cette tâche de rappel différé sans métronome très faible. Une tâche comprenant des évaluations sur plusieurs jours permettrait peut-être de mieux recueillir et analyser les données pour une meilleure compréhension de la mémoire procédurale des enfants présentant un TDC. L'absence de production motrice pour un grand nombre d'enfants lors du test de rappel différé sans métronome peut être expliqué par la théorie de l'interférence rétroactive (Schmidt & Young, 1987) qui suggère un effet néfaste d'un apprentissage secondaire pendant l'intervalle de rétention sur le rappel d'un apprentissage antérieur ou proactif qui désigne l'effet néfaste d'un apprentissage préalable sur le rappel d'un apprentissage ultérieur (Schmidt & Young, 1987). Deux séquences ont dû être apprises, l'une à la suite de l'autre et le phénomène d'interférence à peut être empêché la mémorisation des séquences et leur rappel après un intervalle de rétention. Une autre limite est que nous n'avons pas réalisé de tâche de discrimination perceptive, il aurait été intéressant de le contrôler.

Les résultats obtenus ne nous ont pas permis de révéler de corrélations entre le degré d'apprentissage et le volume du striatum ni même avec l'épaisseur corticale du cortex moteur et insulaire, structures pourtant impliquées dans des tâches de SMS. Le striatum est une structure importante dans l'apprentissage séquentiel d'autant plus à un stade d'apprentissage lent et d'automatisation (Doyon & Benali, 2005). Notre tâche n'a évalué que le stade d'apprentissage rapide, qui est un stade impliquant non pas spécialement le striatum mais aussi un ensemble de structures comme le cervelet, les régions corticales motrices, les régions pariétales, préfrontales et les zones limbiques. Pousser l'apprentissage jusqu'au stade d'apprentissage lent chez les enfants présentant un TDC permettrait certainement d'observer des corrélations entre leurs comportements moteurs et le volume du striatum. De plus, il se pourrait que des mesures, comme des mesures de connectivités structurelles vers et à partir du striatum, seraient plus appropriées pour trouver des relations entre le comportement observable et des indices cérébraux (Blecher *et al*., 2016). Nos résultats nous incitent à considérer comme nécessaire la poursuite des recherches sur le TDC sur des aspects impliquant davantage la mémoire procédurale.

Discussion générale

V. DISCUSSION GENERALE

Ce travail avait pour objectif d'étudier les capacités d'apprentissage procédural chez l'enfant présentant un TDC afin de pouvoir améliorer nos connaissances et notre compréhension dans un domaine encore peu exploré et aux résultats divergents. Nous avons abordé cette question au travers de quatre études mettant en jeu différentes tâches d'apprentissage. Nous avons également exploré les corrélats cérébraux sous-jacents à ces différentes tâches d'apprentissage par des analyses d'activations corticales mesurées en électroencéphalographie (étude 2) ainsi que des mesures anatomiques évaluées à partir de l'imagerie par résonance magnétique tels que le volume de structures sous-corticales ou l'épaisseur de structures corticales chez des enfants présentant un TDC comparativement à des enfants contrôles (études 3 et 4).
La question principale était de savoir si les enfants présentant un TDC ont un déficit général de l'apprentissage procédural et de la mémoire procédurale ou s'il y aurait chez ces enfants un déficit spécifique de l'apprentissage et de la mémoire de séquences motrices sous certaines conditions. La question secondaire était de savoir si ces résultats comportementaux peuvent être corrélés à des caractéristiques cérébrales fonctionnelles et structurelles.

Nos résultats montrent des différences au niveau comportemental et cérébral entre les enfants présentant un TDC et les enfants sans trouble du neuro développement en faveur non pas d'une incapacité mais bien d'une limitation des capacités d'apprentissage procédural chez les enfants présentant un TDC révélées dans certaines conditions expérimentales. A contrario, nos résultats suggèrent également que cette limitation peut être dépassée dans certaines circonstances. Les conditions expérimentales bénéfiques à l'apprentissage procédural et à la mémoire procédurale des enfants avec TDC ainsi que les corrélats cérébraux ont été discutés à la fin de chacune de nos études, nous en ferons ici une synthèse en précisant les limites et les perspectives.

V.1. Résultats principaux de l'apprentissage procédural

V.1.1. Les mouvements miroirs

Dans un premier temps, nous avons étudié l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle chez des adolescents présentant un TDC (étude 1 et étude 2). Les résultats de ces deux études montrent que, en comparaison aux adolescents contrôles, les adolescents présentant un TDC ont un apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle préservé, au regard de l'augmentation de la précision de la nouvelle coordination pendant la pratique (étude 1) et après la pratique (étude 2). Cependant, si l'on considère des variables comportementales autre que la précision, nous avons pu observer un comportement moteur atypique chez les adolescents présentant un TDC. En effet, comparés aux enfants au développement typique, les enfants présentant un TDC produisent davantage de tapes additionnelles (étude 1) et de mouvements miroirs (étude 2). L'étude des mouvements miroirs dans cette population avait déjà révélé des résultats similaires lors de tâches unimanuelles (Licari & Larkin, 2008 ; Licari *et al*., 2015) ou dans une tâche de switching passant d'une coordination bimanuelle à une coordination unimanuelle lors d'un signal (Tallet *et al*., 2013). Tallet *et al*. (2013) ont montré que les enfants présentant un TDC produisaient globalement plus de mouvements miroirs que les enfants contrôles lors du passage de la coordination bimanuelle à la coordination unimanuelle suggérant une difficulté à inhiber des mouvements non requis. Nos résultats vont également dans ce sens. Ils montrent non seulement, que les enfants présentant un TDC produisent plus de mouvements miroirs, et également qu'ils ne parviennent pas à diminuer ces mouvements malgré la pratique répétée de la nouvelle coordination bimanuelle. Nos résultats suggèrent donc que les enfants présentant un TDC disposeraient de difficultés à inhiber des mouvements non requis et qu'ils auraient également une incapacité à corriger ce déficit d'inhibition malgré la répétition. Une seule étude a analysé l'évolution du nombre de mouvements miroirs à travers la répétition (Tallet *et al*., 2013). Ils ont constaté que de manière comparable aux enfants contrôles, les enfants présentant un TDC montraient une diminution du nombre de mouvements miroirs au fur et à mesure des essais, indiquant un effet de la pratique de la tâche. Cette amélioration n'a pas été retrouvée dans nos résultats puisque le nombre plus élevé de mouvements miroirs dans la nouvelle coordination

chez les enfants présentant un TDC n'a pas diminué après la pratique. L'amélioration retrouvée dans l'étude de Tallet *et al*. (2013) peut se rapporter à la familiarisation de la tâche de switching puisqu'il est important de noter que dans cette étude il n'y avait aucune exigence d'apprentissage (puisqu'aucun feedback n'était communiqué). De plus, dans l'étude de Tallet *et al*. (2013), l'inhibition des mouvements miroirs était requise de manière explicite alors qu'elle était implicite dans l'étude 2 de ce travail. En effet, dans l'étude 2, le feedback renseignait de la précision et de la stabilité de la nouvelle coordination mais ne renseignait pas explicitement du nombre de mouvement miroirs[24]. Ainsi le caractère implicite ou explicite des tâches pourrait également expliquer la divergence des résultats concernant l'effet de la répétition.

En 2012, Blank *et al*. (2012) n'ont pas jugé nécessaire de recommander l'examen clinique de ces signes neurologiques doux dans le diagnostic du TDC, notant que ces mouvements miroirs ne sont pas spécifiques au diagnostic du TDC (Blank *et al*., 2012). Cependant, les résultats des recherches antérieures (Licari *et al*., 2006 ; Licari & Larkin, 2008 ; Tallet *et al*., 2013 ; Licari *et al*., 2015), confirmés par cette étude (Blais *et al*., 2017b), soulignent la nécessité d'examiner les mouvements miroirs dans cette population lors de travaux de recherche futurs.

V.1.2. Les erreurs : une variable à ne pas négliger

Forts de ce résultat, il nous a paru intéressant de continuer à explorer les erreurs comme variable d'intérêt dans nos autres études. Malgré la négligence de la plupart des études à considérer cette variable, l'ensemble de nos travaux montrent des résultats intéressants la concernant. Dans l'étude 1, le nombre d'erreurs correspondait à deux mouvements du même pouce alors qu'il était demandé une alternance des mouvements des pouces. Les résultats sur cette variable montrent que le nombre d'erreurs était plus élevé chez les adolescents présentant un TDC et ne diminuait pas avec la pratique. Dans l'étude 3, qui rappelons-le est une tâche de SRTT bimanuelle, le nombre d'erreurs correspondait au nombre de fois où la

[24] Il est à noter toutefois qu'un mouvement miroir pouvait être représenté dans le feedback par un point en haut de l'écran indiquant une phase relative entre les deux mains, proche de la phase relative de la coordination en phase. Cette information était donc présente dans le feedback mais non explicite en tant que tel.

réponse produite (parmi quatre réponses possibles) ne correspondait pas à la réponse requise. Les résultats ont montré un nombre très élevé d'erreurs chez les enfants présentant un TDC. Enfin dans l'étude 4, lors d'une tâche unimanuelle d'apprentissage d'une séquence rythmique suivant des stimulations auditives ou visuelles, le nombre d'erreurs correspondait aux tapes supplémentaires produites par rapport à la séquence rythmique requise. Les résultats ont montré que le nombre d'erreurs diminuait au fur et à mesure de la pratique pour les deux groupes d'enfants, uniquement dans la condition avec stimulations auditives (et pas dans la condition visuelle). Cette diminution du nombre d'erreurs avec la pratique n'a été retrouvée que dans la dernière étude pour la condition auditive. Ces données suggèrent que la modalité de l'information à apprendre est importante pour rendre compte de la diminution des erreurs avec la pratique répétée (pas de diminution des erreurs en présence d'informations visuelles dans l'étude 1, 2 et 3 *vs* diminution des erreurs en présence de stimulations auditive dans l'étude 4).

Une deuxième hypothèse pourrait venir des réponses motrices demandées lors des différentes tâches. Les résultats de la variable erreurs montrent que lors d'une tâche bimanuelle (étude 1, étude 2 et étude 3), le nombre d'erreurs et les mouvements miroirs ne diminuent pas avec la pratique alors que dans une tâche unimanuelle (étude 4) le nombre d'erreurs diminue avec la pratique chez les enfants avec et sans TDC, mais seulement en présence de stimulations auditives. Dans l'étude 4, il n'est pas possible de savoir si la diminution des erreurs est favorisée par les réponses unimanuelles ou par la modalité auditive. Il serait intéressant dans une tâche bimanuelle équivalente à celle de l'étude 2 (apprentissage de coordinations bimanuelles) de donner des indices auditifs afin de tester si la modalité auditive permet de réduire le nombre de mouvements miroirs dans une tâche bimanuelle.

V.1.3. Conditions favorisant l'apprentissage procédural chez les enfants présentant un TDC

Nous avons réussi à identifier les indices environnementaux favorisant l'apprentissage procédural chez les enfants présentant un TDC. En effet, lorsque nous avons fait varier la

nature des stimulations dans l'étude 3 (visuospatiale vs lettre) et dans l'étude 4 (auditif vs visuel), il est apparu que, sous certaines conditions, l'apprentissage procédural était préservé chez les enfants présentant un TDC.

V.1.3.1. Double information *vs* simple information

Dans l'étude 3, nous avons testé l'apprentissage moteur de séquences motrices par le biais d'une tâche de SRTT bimanuelle avec des indices visuospatiaux et/ou langagiers. Etant donné que les enfants présentant un TDC ont plus de difficultés de traitement d'informations visuospatiales que langagières, nous avions fait l'hypothèse d'un déficit d'apprentissage chez les enfants présentant un TDC d'autant plus pour une séquence visuospatiale comparée à une séquence visuospatiale+lettre combinée comparée à une séquence de lettre. De manière générale, nos résultats sont plutôt conformes aux hypothèses puisque les enfants présentant un TDC ont un déficit d'apprentissage dans la condition visuospatiale seule (et lettre seule).

Plusieurs études se posent la question d'un système multiple de l'apprentissage procédural puisqu'elles pointent des différences d'apprentissage avec une préservation ou une dégradation de l'apprentissage spécifiquement en fonction de la modalité de la tâche (par exemple le son, le verbal, le visuel) (Conway & Christiansen, 2006 ; Goschke *et al.,* 2001). L'observation d'atteintes sélectives d'apprentissage procédural moteur dans certaines conditions pourraient indiquer l'existence de sous-systèmes d'apprentissage dissociable au sein du système d'apprentissage procédural. Il semblerait que les apprentissages moteurs séquentiels ne constituent pas un seul sous-système d'apprentissage procédural (Doyon & Benali, 2005) mais comporteraient eux-mêmes des sous composantes selon la nature du matériel à apprendre (verbale *vs* visuospatiale).

Nous ne pouvons pas confirmer cette hypothèse de dissociation puisque nos résultats suggèrent que les deux systèmes (visuospatial et verbal) semblent atteints dans le TDC. Cependant les enfants présentant un TDC profiteraient de la double information (indices visuospatiaux et verbaux) pour apprendre la séquence.

V.1.3.2. Auditif *vs* Visuel

Les résultats de l'étude 4 ont montré que la modalité auditive favorisait l'apprentissage d'une séquence rythmique chez les enfants avec un TDC comparativement à une séquence visuelle. Pourtant nous avions fait l'hypothèse inverse. En effet nous avions prédit que les enfants présentant un TDC auraient un déficit d'apprentissage d'une séquence rythmique irrégulière, mesuré par une moindre augmentation de la précision et de la stabilité et une moindre diminution du nombre d'erreurs pendant la pratique de la séquence. De plus, étant donné l'implication du striatum, et notamment du putamen, dans la production d'une séquence rythmique avec des stimulations auditives (Witt *et al*., 2008), le déficit d'apprentissage des enfants présentant un TDC aurait dû être majoré pour la séquence rythmique auditive comparativement au visuel. Au contraire, les résultats ont montré que la modalité auditive favorisait l'apprentissage procédural de séquences rythmiques chez les enfants présentant un TDC, observé par plus d'augmentation de la précision en modalité auditive comparativement à la modalité visuelle, ainsi qu'un gain de stabilité et une diminution du nombre d'erreurs uniquement dans la modalité auditive dans les deux groupes. Il semblerait donc que la modalité auditive soit bénéfique à l'apprentissage procédural moteur chez les enfants présentant un TDC, tout comme chez les enfants contrôles. Mais nous allons voir que ce n'est pas le cas pour la mémoire procédurale.

V.2. Résultats principaux de la mémoire procédurale

La mémoire procédurale a été testée lors de la dernière étude (étude 4). Afin d'évaluer la rétention immédiate et la rétention différée, les séquences motrices pratiquées ont été testées lors d'un rappel immédiat et d'un rappel différé, sans la présence des stimulations externes. Pendant le rappel immédiat (quelques minutes après la pratique) et le rappel différé (deux heures après la pratique), les participants devaient exécuter la séquence de mémoire, sans métronome et sans feedback. Le retrait du métronome est un moyen unique d'évaluer l'encodage de la séquence motrice car il permet de déterminer dans quelle mesure la séquence mémorisée est dépendante des informations environnementales (métronome) ou est apprise en tant que séquence motrice et non perceptivo-motrice (Tallet *et al*., 2008 ; Tallet, 2012).

Nous avions fait l'hypothèse d'un déficit de mémoire procédurale pendant le rappel immédiat et le rappel différé chez les enfants présentant un TDC. Ce déficit aurait été objectivé par une dégradation de la précision et/ou de la stabilité et/ou une augmentation du nombre d'erreurs de la séquence lors du rappel immédiat par rapport au dernier bloc de pratique et lors du rappel différé par rapport au rappel immédiat. De plus, étant donné l'implication du striatum, et notamment du putamen, dans la production d'une séquence rythmique sans stimulation ou avec des stimulations auditives (Witt *et al*., 2008), le déficit de rétention (immédiate et différée) aurait dû être majorée pour la séquence rythmique auditive comparativement à la séquence rythmique visuelle chez les enfants présentant un TDC. Cette hypothèse a été validée, puisque les résultats lors du rappel immédiat montrent que la modalité auditive favorise l'augmentation du nombre d'erreurs en rétention immédiate chez les enfants présentant un TDC. De plus, cette augmentation du nombre d'erreurs dans la modalité auditive est maintenue en rétention différée ce qui suggère que cette modalité auditive altère la mémorisation de séquence rythmique chez les enfants présentant un TDC par rapport à la modalité visuelle.

De nombreux facteurs peuvent influencer l'apprentissage procédural et la mémoire procédurale comme l'âge des sujets, les stades d'apprentissage, le type de tâche effectuée (ainsi que la structure même de la séquence pour une tâche d'apprentissage de séquence) ou le caractère implicite ou explicite de la tâche (Orban *et al*., 2008). Dans le cas d'un apprentissage explicite, il faut noter que le feedback qui est donné au sujet revête une importance particulière. En effet, il a été montré qu'une omniprésence du feedback après chaque essai lors de la phase de pratique peut engendrer un effet néfaste sur le rappel du mouvement, appelé « effet de guidance » (Swinnen, 1996 ; Puttemans *et al*., 2004). Cet effet est interprété comme le signe d'une dépendance des individus à un guidage externe, conduisant à une diminution de la précision du mouvement lors du rappel, lorsque le feedback est retiré. Cependant, le feedback était présenté de la même manière dans la condition auditive et dans la condition visuelle donc cela ne peut expliquer la plus grande augmentation d'erreurs lors de la rétention immédiate de la séquence auditive lorsque le feedback est retiré. Une

explication plus probable est la dépendance au métronome auditif comparé au métronome visuel.

Une autre explication au bénéfice de l'information visuelle comparé à l'information auditive pour la rétention d'une séquence rythmique sans indices environnementaux, serait l'hypothèse de double codage, déjà évoqué dans la discussion de l'étude 4. Pendant la pratique, la modalité visuelle pourrait entraîner un double codage contrairement au simple codage de la modalité auditive, ce qui pourrait expliquer la persistance du comportement moteur (pas d'évolution du nombre d'erreurs) dans la modalité visuelle comparé à la modalité auditive chez les enfants présentant un TDC (Guttman *et al*., 2005). Les enfants présentant un TDC pourraient élaborer une représentation multimodale lors de la pratique dans la condition visuelle. Guttman *et al*. (2005) ont montré chez des adultes typiques qu'une structure temporelle représentée uniquement par l'entrée visuelle reçoit un codage automatique dans le domaine auditif permettant ainsi aux personnes «d'entendre» la structure temporelle visuelle. Ce double codage pour la modalité visuelle pourrait expliquer la mémorisation du comportement pratiqué dans cette modalité chez les enfants présentant un TDC, contrairement au simple codage de la modalité auditive. Cependant, aucune étude dans la littérature n'a testé l'effet du double codage chez les enfants présentant un TDC.

Lors de la dernière phase de cette étude, la phase de rappel différé avec métronome, le participant était invité à reproduire la séquence en présence du métronome. Cette phase permettait de voir si la présence du métronome réactivait la séquence motrice. L'un des résultats de la réactivation a montré que malgré le nombre plus élevé d'erreurs des enfants présentant un TDC comparés aux enfants contrôles en rappel différé sans métronome et avec métronome, ce nombre d'erreurs diminue lorsque le métronome est réintroduit, et ce pour les deux groupes d'enfants et quelle que soit la modalité du métronome.

La réactivation était donc bénéfique pour une séquence oubliée (auditive) mais aussi pour la séquence visuelle. En effet, malgré le manque global d'évolution de la stabilité et du nombre d'erreurs lors de la pratique et de la rétention (immédiate et différée) dans la condition

visuelle, la réintroduction du métronome visuel entraine (tout comme la réintroduction du métronome auditif) un gain de stabilité et une diminution du nombre d'erreurs. Ce résultat ne peut être attribué à un effet bénéfique du temps puisque nous n'avons pas retrouvé d'effet du délai (aucune évolution des variables entre la fin de pratique et le rappel différé avec métronome). Des travaux antérieurs sur le phénomène de consolidation montrent que le processus de consolidation mesuré par une stabilisation voire des gains de performance sans pratique supplémentaire (Krakauer & Shadmehr, 2006 ; Robertson *et al*., 2004 ; Stickgold & Walker, 2007) n'est visible qu'après un intervalle minimum de quatre heures (jusqu'à 24 heures pour la plupart des études) après la fin de pratique (voir revue de Krakauer & Shadmehr, 2006). Notre étude révèle que le simple passage du temps n'influence pas la mémorisation de la séquence visuelle. D'ailleurs les études sur la consolidation chez les enfants présentant un TDC sont très rares (Lejeune *et al*., 2015). Nos études ne permettent pas de parler de consolidation puisque nous sommes restés au stade de l'apprentissage rapide (Doyon & Benali 2005). A notre connaissance aucune étude n'a évalué l'apprentissage lent de séquences motrices (au sens de Doyon & Benali, 2005) chez des enfants présentant un TDC comparés aux enfants contrôles et il serait intéressant d'étudier cette question. Selon le modèle de Doyon & Benali (2005), l'apprentissage initial d'une séquence motrice dépendrait à la fois du striatum, du cervelet, des régions corticales motrices, pariétales, préfrontales et des zones limbiques alors que le striatum serait davantage spécialisé dans la consolidation et l'automatisation de la séquence. Par conséquent, si le TDC est due à un dysfonctionnement au niveau des ganglions de la base (dont le striatum) nous avançons l'hypothèse que comparés aux enfants contrôles, les enfants présentant un TDC rencontreraient davantage de difficultés pour consolider et automatiser une séquence motrice que pour en débuter l'apprentissage. Si ce résultat est avéré, le déficit de la mémoire procédurale pourrait expliquer certaines difficultés motrices largement étayée dans la littérature.

Seules deux études ont utilisé des tâches d'adaptation motrice pour tester de la consolidation dans la population d'enfants avec TDC comparé aux enfants contrôles. L'étude de Lejeune *et al*. (2015) a montré que, bien que la performance des enfants présentant un TDC soit restée inférieure à celle des enfants contrôles tout au long de l'apprentissage procédural,

l'amélioration des performances pendant la phase de consolidation était similaire dans les deux groupes (Lejeune *et al*., 2015). En utilisant une tâche de motricité fine, Zwicker, *et al*. (2011) ont des résultats allant dans le sens d'une préservation de la rétention chez les enfants avec TDC[25] (Zwicker *et al*., 2011). Ces deux tâches d'adaptation motrice n'ont pas l'air de révéler de déficit de rétention (Zwicker *et al*., 2011) et de consolidation (Lejeune *et al*., 2015) chez les enfants présentant un TDC. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre toutes les étapes de la mémoire procédurale des enfants présentant un TDC dans les tâches d'apprentissage séquentiel où les données manquent cruellement.

Pour résumé, l'amélioration de la performance lors de la réintroduction du métronome auditif et visuel pour les deux groupes peut être expliqué par deux phénomènes distincts. Concernant la modalité auditive, puisque son retrait et sa réintroduction engendre respectivement une dégradation puis une amélioration de la performance, cela suggère que la mémorisation (immédiate ou différée) d'une séquence motrice à l'aide d'information auditive nécessite la présence constante de l'information auditive pour les enfants présentant un TDC. Ainsi la dépendance à l'information auditive semble prédominante dans cette population. Une manière de l'éviter aurait été de réaliser des rappels sans métronome plus régulièrement pendant la pratique (tous les 3 essais de pratique par exemple). Concernant la modalité visuelle, son retrait n'implique pas d'augmentation du nombre d'erreurs chez les enfants présentant un TDC (comparé à la modalité auditive) et sa réintroduction engendre une amélioration de la performance. Nous pouvons faire l'hypothèse qu'un double codage acquis pendant la pratique de la séquence visuelle aurait permis la persistance du comportement moteur au retrait du métronome visuel et son amélioration lors de la réintroduction du métronome visuel. Ainsi l'hypothèse du double codage serait une piste explicative aux résultats que nous avons obtenus.

[25] Bien que les auteurs interprètent leurs résultats comme un déficit de rétention chez les enfants présentant un TDC en se basant sur des tailles d'effets et en occultant l'absence de significativité retrouvée lors de l'analyse de variance.

Finalement, les résultats du bénéfice de l'information auditive pour l'apprentissage mais de l'altération de la rétention dans la condition auditive mettent en avant une possible dissociation entre apprentissage et rétention dans cette population d'enfants avec TDC. En effet, l'apprentissage des enfants avec TDC (équivalent à l'apprentissage des enfants au développement typique) dans la condition auditive ne signifie pas la persistance de ce comportement moteur sans indices environnementaux. Finalement, si le rappel doit se faire sans information, alors la pratique avec une information visuelle serait plus appropriée.

V.3. Corrélats cérébraux de l'apprentissage procédural de séquences motrices et de la rétention

Le deuxième objectif de ce travail était d'explorer les soubassements corticaux et sous corticaux de l'apprentissage procédural moteur et de la mémoire procédurale chez les enfants présentant un TDC. Premièrement, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du transfert inter-hémisphérique pourrait expliquer les difficultés des enfants présentant un TDC à apprendre des mouvements bimanuels (Sigmundsson *et al*., 1999). Deuxièmement l'hypothèse d'une particularité structurelle du striatum et du cortex moteur, pariétal et insulaire pourrait être en lien avec le déficit d'apprentissage de séquences motrices retrouvé chez les enfants présentant un TDC (Gheysen *et al*., 2011).

Dans un premier temps nous avons exploré les corrélats cérébraux de l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle par des analyses d'activations corticales et de connectivité fonctionnelle cortico-corticale, mesurées en électroencéphalographie (étude 2). Les résultats suggèrent un transfert inter-hémisphérique atypique chez les adolescents présentant un TDC, reflété par une plus faible cohérence inter-hémisphérique comparés aux contrôles. De plus, la cohérence inter-hémisphérique ne change pas avec la pratique. Enfin, cette faible cohérence inter-hémisphérique est corrélée à un nombre élevé de mouvements miroirs. Dans l'ensemble, nos résultats fournissent de nouveaux éléments pour conforter l'hypothèse de Sigmundsson *et al*. (1999), suggérant que les enfants présentant un TDC auraient un déficit de transfert inter-hémisphérique (Sigmundsson *et al*., 1999). Ainsi et pour la première fois dans la littérature, ces résultats fournissent des preuves d'un transfert inter-hémisphérique atypique, en lien avec

un défaut d'inhibition des mouvements miroirs malgré la pratique d'une coordination bimanuelle dans le TDC. Ces résultats de connectivité fonctionnelle entre les deux hémisphères cérébraux amènent à se poser des questions quant à la connectivité structurelle du corps calleux chez les enfants présentant un TDC. Langevin *et al*. (2014) ont observé une connectivité structurelle réduite entre la région pariétale du corps calleux et les régions pariétales du cortex chez les enfants avec TDC comparativement aux contrôles (Langevin *et al*., 2014). De Guise et Lassonde (2001) ont montré le rôle important du corps calleux dans l'apprentissage d'une séquence motrice lors de la tâche de SRTT demandant une réponse bimanuelle. Elles ont montré que les enfants qui présentaient une immaturité callosale avaient des difficultés d'apprentissage de la séquence visuomotrice dans la condition bimanuelle mais pas dans la condition unimanuelle (De Guise & Lassonde, 2001). Des études pointent le lien entre les propriétés microstructurelles du corps calleux et la performance bimanuelle chez des volontaires sains (Johansen-Berg et al., 2007 ; Gooijers & Swinnen, 2014 pour revue). En terme d'apprentissage, Sisti *et al*. (2012) ont montré que la substance blanche des connexions inter-hémisphériques (fraction d'anisotropie du corps calleux antérieur) était corrélé à l'apprentissage de coordinations bimanuelles chez des adultes sains (Sisti *et al*., 2012). L'apprentissage moteur pourrait donc également être associé à l'intégrité du corps calleux (Sisti *et al*., 2012; Vien *et al*., 2016). Au vu de nos premiers résultats sur la connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique mesurée en EEG (Blais *et al*., 2017b), l'analyse de la connectivité structurelle du corps calleux pourrait certainement être une bonne piste pour expliquer le déficit d'apprentissage partiel retrouvé sous certaines conditions chez des enfants présentant un TDC.

Dans un second temps nous avons voulu explorer la relation entre les performances d'apprentissage procédural et les mesures cérébrales à partir de l'imagerie structurelle du cerveau des enfants présentant un TDC afin de repérer des neuromarqueurs prédictifs de l'apprentissage de séquences motrices des enfants. Plus particulièrement dans l'étude 3 et l'étude 4 nous avons testé le lien entre la mesure du volume du striatum et le degré d''apprentissage procédural. Les résultats obtenus sur l'apprentissage séquentiel avec la tâche

SRTT (étude 3) ou sur l'apprentissage de séquences rythmiques (étude 4), qui sont connue pour être particulièrement sensible au dysfonctionnement des ganglions de la base (Doyon *et al*., 1997, Mayor-Dubois *et al*., 2010 ; Middleton & Strick, 2000), ne nous ont pas permis de révéler de différence de volume du striatum entre les deux groupes, ni de corrélations entre le volume du striatum et le degré d'apprentissage. Pourtant nous avons retrouvé au niveau comportemental une augmentation du nombre d'erreurs dans la modalité auditive qui aurait pu être expliquée par des mesures striatales différentes (Witt *et al*., 2008). La principale explication que l'on pourrait apporter à nos résultats serait alors que les déficits comportementaux renverraient plus à un dysfonctionnement du réseau impliquant le striatum, plutôt que de la structure en elle-même. Il se pourrait que d'autres mesures, comme la connectivité structurelle ou fonctionnelle par exemple, seraient plus appropriées pour trouver des relations entre le comportement observable et des indices cérébraux. Nous pouvons émettre l'hypothèse que des différences de connectivité cortico-sous-corticales peuvent être trouvées dans des connexions vers et à partir du striatum en direction des régions dans lesquelles des activations fonctionnelles différentes dans le TDC ont été identifiés. Ces régions incluent le cortex moteur primaire (McLeod *et al*., 2014), le gyrus précentral (Reynolds *et al*., 2015), le gyrus frontal médial (Debrabant *et al*., 2013 ; Zwicker *et al*., 2011), le gyrus frontal supérieur (Licari *et al*., 2015 ; Zwicker *et al*., 2010) et le lobule pariétal inférieur (Kashiwagi *et al*., 2009).

À ce jour, il y a eu un nombre limité d'études qui ont examiné les différences microstructurelles cérébrales des enfants présentant ou non un TDC (Langevin *et al*., 2015; Caeyenberghs *et al*., 2016). Une étude sur l'épaisseur corticale a révélé que les enfants présentant un TDC avaient des différences structurelles localisées dans le lobe temporal (Langevin *et al*., 2015) et orbitofrontal (Langevin *et al*., 2015 ; Caeyenberghs *et al*., 2016). Pour chacune de nos études nous avons également investigué l'épaisseur corticale puisqu'elle fournit des indications sur la structure morphométrique de la substance grise (Langevin *et al*., 2015 ; Caeyenberghs *et al*., 2016 ; Reynolds *et al*., 2017). La structure cible dans l'étude 3 était le cortex pariétal pour son rôle dans les tâches requérant des compétences visuospatiales (Kravitz *et al*., 2013) et la structure cible dans l'étude 4 était le cortex insulaire pour son rôle

dans les tâches de synchronisation sensorimotrice (Kosillo & Smith, 2010 ; Rubia *et al*., 2000). Dans l'étude 3, aucune corrélation entre l'épaisseur corticale du cortex pariétal et des performances d'apprentissage n'a été retrouvé mais les résultats de l'étude 4 ont permis de mettre en évidence une corrélation significative entre les performances d'apprentissage dans la modalité auditive et l'épaisseur corticale du cortex insulaire. Plus précisément, l'augmentation du nombre d'erreurs des enfants présentant un TDC avec le retrait du métronome auditif est corrélée à l'épaisseur corticale du cortex insulaire. Plus les enfants présentant un TDC augmentent le nombre d'erreurs en rétention immédiate, plus l'épaisseur corticale du cortex insulaire des enfants est élevée. Etant donné que la maturation cérébrale se traduit par un affinement de l'épaisseur corticale au cours du développement typique (Sussman *et al*., 2016), on peut donc supposer l'existence d'un déficit ou d'un retard de maturation au sein de la population des enfants présentant un TDC qui serait à l'origine du déficit de rétention d'une séquence auditive. Toutefois, les nombreuses aires de Brodmann correspondant aux zones corticales étudiées (aires motrices, pariétales et insulaires) ne permettant pas de cibler finement les régions atypiques dans le TDC. De plus, le faible effectif de notre étude oblige à interpréter le résultat corrélationnel avec une extrême prudence.

Nous n'avons pas retrouvé de différence de groupe dans l'analyse de la substance grise par la mesure de l'épaisseur corticale dans nos études. Très récemment, Reynolds *et al*. (2017) ont relevé un volume relatif moindre chez les enfants présentant un TDC comparés aux enfants typiques du cortex prémoteur. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette réduction du volume de substance grise dans ces régions aurait un impact sur la planification motrice et le contrôle de l'action. Reynolds *et al*. (2017) ont utilisé l'analyse en « voxel-based morphometry » (VBM) permettant une comparaison entre 2 groupes de sujets de la concentration locale de *voxel* de la substance grise (Whitwell, 2009). Comparativement au calcul de l'épaisseur corticale, cette technique d'analyse VBM tient compte de la surface corticale et du plissement cortical et d'après Reynolds *et al*. (2017) a l'avantage de fournir une compréhension plus détaillée de la substance grise (Reynolds *et al*., 2017).

V.4. Conclusion générale

Ce travail de thèse a été mené afin d'approfondir et d'éclaircir la compréhension de l'apprentissage procédural et de la mémoire procédurale de séquences motrices chez des enfants présentant un TDC. La mise en œuvre de quatre études comprenant des tâches comportementales d'apprentissage variées a permis d'investiguer davantage ce domaine peu exploré et aux résultats divergents. Les corrélats cérébraux fonctionnels et structurels ont également été étudiés aux moyens d'enregistrements électroencéphalographiques et par imagerie par résonance magnétique.

Globalement, nos résultats semblent indiquer des atypismes comportementaux et cérébraux lors de tâches d'apprentissage, révélés par des variables spécifiques. De plus, certaines conditions expérimentales ont amélioré l'apprentissage procédural et la mémoire procédurale des enfants présentant un TDC.

Premièrement, nos résultats fournissent des preuves d'un transfert inter-hémisphérique atypique, en lien avec un défaut d'inhibition des mouvements miroirs malgré la pratique d'une coordination bimanuelle dans le TDC. Deuxièmement, la variation de la nature des stimulations (visuospatiale vs lettre) lors d'une tâche de temps de réaction sériel a permis de montrer une condition favorable à l'apprentissage procédural. Contrairement à l'information unimodale (visuospatiale ou lettre) nous avons montré que la condition combinée (visuospatiale et lettre) favorisait l'apprentissage procédural des enfants présentant un TDC. Troisièmement, nous avons montré que la modalité sensorielle (auditive ou visuelle) était d'une importance particulière chez les enfants présentant un TDC lors d'une tâche d'apprentissage de séquence rythmique. La modalité auditive a favorisé l'apprentissage de la séquence rythmique pour les enfants présentant ou non un TDC, mais a entrainé une augmentation du nombre d'erreurs sans indices environnementaux (retrait du métronome auditif) chez les enfants présentant un TDC. Cette augmentation du nombre d'erreurs dans la modalité auditive était maintenue dans le temps suggérant une altération de la mémorisation de séquence rythmique auditive chez les enfants présentant un TDC par rapport à la modalité visuelle. Ce résultat est en lien avec nos hypothèses. Nous n'avons pas retrouvé le lien attendu

avec un atypisme au niveau du striatum. Des perspectives sont engagées pour explorer plus en détail cette structure cérébrale et sa connectivité avec les régions corticales.
Les résultats de ces travaux de thèse amènent à prendre en considération à la fois toutes les variables observables mais aussi les indices environnementaux donnés aux enfants présentant un TDC pour réaliser une tâche. Ces conclusions peuvent trouver leur place dans les interventions de prise en charge de ces enfants présentant un TDC.

En dernier point, notons, parce qu'il nous parait important de le faire, l'effectif certes restreint d'enfants présentant un TDC dans nos deux dernières études mais cependant très bien caractérisé par un score au M-ABC inférieur au 5ème percentile et sans aucune comorbidité. Peu d'études respectent strictement les recommandations de Smits-Engelsman *et al*. (2015) d'inclure les enfants en deçà du 5ème percentile (Smits-Engelsman *et al*., 2015). Nous nous y sommes risqués, et, pendant 2 ans et quatre mois d'inclusion, seulement 12 enfants présentant un TDC ont pu être inclus dans l'étude. Un délai supplémentaire n'y aurait certainement rien changé. Il en ressort qu'étudier les enfants présentant strictement un TDC n'est pas chose facile : la fréquence de comorbidités a été un frein à l'inclusion des enfants mais renforce ainsi ces travaux de thèse centrés sur le TDC.

Références bibliographiques

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abercrombie, M. L. J., Lindon, R. L., & Tyson, M. C. (1964). Associated movements in normal and physically handicapped children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *6*, 573-580.

Ackermann, H., Daum, I., Schugens, M. M., & Grodd, W. (1996). Impaired procedural learning after damage to the left supplementary motor area. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 60*, 94-97.

Adams, I. L., Lust, J. M., Wilson, P. H., & Steenbergen, B. (2014). Compromised motor control in children with DCD: A deficit in the internal model? - A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 225-244.

Adams, J. A. (1971). A closed-loop theory of motor learning. *Journal of Motor Behavior*, *3*, 111-150.

Adams, R. D., & Victor, M. (2001). Disorders of motility. In M. Victor & A. Ropper (Eds.), *Adams and Victor's Principles of Neurology (7th ed.)* (pp. 45-133). New York: McGrawHill.

Albouy, G., Fogel, S., King, B. R., Laventure, S., Benali, H., Karni, A., ... Doyon, J. (2015). Maintaining vs. enhancing motor sequence memories: respective roles of striatal and hippocampal systems. *NeuroImage*, *108*, 423-434.

Albouy, G., King, B. R., Maquet, P., & Doyon, J. (2013). Hippocampus and striatum: Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*, *23*, 985-1004.

Albouy, G., Sterpenich, V., Balteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., ... Maquet, P. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron, 58*, 261-272.

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, *4*, 316-329.

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. In H. B. M. Uylings, C. G. Van Eden, J. P. C. De Bruin, M. A. Corner & M. G. P. Feenstra (Eds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 85, pp. 119-146). Amsterdam: Elsevier.

Alexander, G. E., DeLong M. R., & Strick P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9,* 357-381.

Alloway, T. P. (2011). A comparison of working memory profiles in children with ADHD and DCD. *Child Neuropsychology*, *17*, 483-494.

Alloway, T. P., & Archibald, L. (2008). Working memory and learning in children with developmental coordination disorder and specific language impairment. *Journal of Learning Disabilities, 41*, 251-262.

Alloway, T. P., & Temple, K. J. (2007). A comparison of working memory skills and learning in children with developmental coordination disorder and moderate learning difficulties. *Applied Cognitive Psychology, 21*, 473-487.

Alloway, T. P., Rajendran, G., & Archibald, L. M. (2009). Working memory in children with developmental disorders. *Journal of Learning Disabilities*, *42*, 372-382.

Ameratunga, D., Johnston, L., & Burns, Y. (2004). Goal-directed upper limb movements by children with and without DCD: a window into perceptuo–motor dysfunction? *Physiotherapy Research International*, *9*, 1-12.

American Psychiatric Association (1987). *DSM-III-R – Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed. rev.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2013). *DSM-5 – Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (2015). *DSM-5 – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson.

Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 189-220.

Anderson, J. R. (1987). Skill acquisition: Compilation of weak-method problem solutions. *Psychology Reviews, 94*, 192–210.

Anderson, J. R. (1995). *Learning and memory: An integrated approach*. New York: John Wiley & Sons.

Andres, F. G., Mima, T., Schulman, A. E., Dichgans, J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1999). Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain*, *122*, 855-870.

Armatas, C. A., Summers, J. J., & Bradshaw, J. L. (1996). Strength as a factor influencing mirror movements. *Human Movement Science*, *15*, 689-705.

Asonitou, K., Koutsouki, D., Kourtessis, T., & Charitou, S. (2012). Motor and cognitive performance differences between children with and without developmental coordination disorder (DCD). *Research in Developmental Diseases, 33*, 996-1005.

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Oxford: Academic Press.

Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews*, *22*, 229-244.

Avanzino, L., Pelosin, E., Vicario, C. M., Lagravinese, G., Abbruzzese, G., & Martino, D. (2016). Time processing and motor control in movement disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 631.

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences, 4*, 417-423.

Baddeley, A. D. (1993). *La mémoire humaine : théorie et pratique*. Grenoble: PUG.

Baddeley, A., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47-89). New-York: Academic Press.

Bastian, A. J. (2008). Understanding sensorimotor adaptation and learning for rehabilitation. *Current Opinion in Neurology*, *21*, 628-633.

Batey, C. A., Missiuna, C. A., Timmons, B. W., Hay, J. A., Faught, B. E., & Cairney, J. (2014). Self-efficacy toward physical activity and the physical activity behavior of children with and without Developmental Coordination Disorder. *Human Movement Science*, *36*, 258-271.

Beaulieu C. (2009). The biological basis of diffusion anisotropy. *In* H. Johansen-Berg, T. E. J. Behrens (Eds), *Diffusion MRI: from quantitative measurement to in vivo neuroanatomy (pp. 105–126)*. Amsterdam-Boston: Elsevier/Academic Press.

Beaunieux, H., Hubert, V., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic memory deficits slow down the dynamics of cognitive procedural learning in normal aging. *Memory, 17*, 197-207.

Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A. L., Rossi, S., ... Eustache, F. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory, 14*, 521-539.

Bengtsson, S. L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forsberg, H., & Ullén, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nature Neuroscience, 8*, 1148-1150.

Benton, A. (1979). Visuoperceptive, visuospatial, and visuoconstructive disorders. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical Neuropsychology* (pp. 186-232). New York: Oxford University Press.

Berens, P. (2009). CircStat: a MATLAB toolbox for circular statistics. *Journal of Statistical Software*, *31*, 1-21.

Bermudez, P., Lerch, J. P., Evans, A. C., & Zatorre, R. J. (2008). Neuroanatomical correlates of musicianship as revealed by cortical thickness and voxel-based morphometry. *Cerebral Cortex*, *19*, 1583-1596.

Bernardi, M., Leonard, H. C., Hill, E. L., & Henry, L. A. (2015). Brief Report: Response inhibition and processing speed in children with motor difficulties and developmental coordination disorder. *Child Neuropsychology*, 22, 627-634.

Bernier, J.-J., & Pietrulewicz, B. (1997). *La psychométrie : traité de mesure appliquée*. Montréal: Gaëtan Morin éditeur.

Bigot, J., Longcamp, M., Dal Maso, F., & Amarantini, D. (2011). A new statistical test based on the wavelet cross-spectrum to detect time-frequency dependence between non-stationary signals: application to the analysis of cortico-muscular interactions. *NeuroImage*, *55*, 1504-1518.

Biotteau, M., Chaix, Y., & Albaret, J. M. (2015). Procedural learning and automatization process in children with developmental coordination disorder and/or developmental dyslexia. *Human Movement Science*, *43*, 78-89.

Biotteau, M., Chaix, Y., & Albaret, J. M. (2016a). What do we really know about motor learning in children with Developmental Coordination Disorder? *Current Developmental Disorders Reports*, *3*, 152-160.

Biotteau, M., Chaix, Y., Blais, M., Tallet, J., Péran, P., & Albaret, J. M. (2016b). Neural signature of DCD: a critical review of MRI neuroimaging studies. *Frontiers in Neurology*, *7*, 227.

Bishop, D. V. (2010). Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS One*, *5*, e15112.

Blais, M., Albaret, J.-M., & Tallet, J. (2015). Is there a link between sensorimotor coordination and inter-manual coordination? Differential effects of auditory and/or visual rhythmic stimulations. *Experimental Brain Research*, *233*, 3261-3269. doi:10.1007/s00221-015-4394-6

Blais, M., Amarantini, D., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2017b). Atypical inter-hemispheric communication correlates with altered motor inhibition during learning of a new bimanual coordination pattern in developmental coordination disorder. *Developmental Science*. doi:10.1111/desc.12563

Blais, M., Baly, C., Biotteau, M., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Tallet, J. (2017a). Lack of motor inhibition as a marker of learning difficulties of bimanual coordination in teenagers with Developmental Coordination Disorder. *Developmental Neuropsychology*, *42*, 207-219. doi:10.1080/87565641.2017.1306526

Blais, M., Martin, E., Albaret, J.-M., & Tallet, J. (2014). Preservation of perceptual integration improves temporal stability of bimanual coordination in the elderly: an evidence of age-related brain plasticity. *Behavioural Brain Research*, *275*, 34-42.

Blank, R., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H., & Wilson, P. (2012). European academy for childhood disability (EACD): recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*, 54-93.

Blecher, T., Tal, I., & Ben-Shachar, M. (2016). White matter microstructural properties correlate with sensorimotor synchronization abilities. *NeuroImage*, *138*, 1-12.

Bo, J., & Lee, C.-M. (2013). Motor skill learning in children with Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities, 34*, 2047-2055.

Bo, J., Bastian, A. J., Kagerer, F. A., Contreras-Vidal, J. L., & Clark, J. E. (2008). Temporal variability in continuous versus discontinuous drawing for children with Developmental Coordination Disorder. *Neuroscience Letters*, *431*, 215-220.

Bo, J., Jennett, S., & Seidler, R. D. (2011). Working memory capacity correlates with implicit serial reaction time task performance. *Experimental Brain Research*, *214*, 73-81.

Boonstra, T. W., Daffertshofer, A., Breakspear, M., & Beek, P. J. (2007). Multivariate time-frequency analysis of electromagnetic brain activity during bimanual motor learning. *NeuroImage*, *36*, 370-377.

Boutin, A., Massen, C., & Heuer, H. (2013). Modality-specific organization in the representation of sensorimotor sequences. *Frontiers in Psychology*, *4*, 937.

Brawn, T. P., Fenn, K. M., Nusbaum, H. C., & Margoliash, D. (2010). Consolidating the effects of waking and sleep on motor-sequence learning. *Journal of Neuroscience*, *30*, 13977-13982.

Brookes, R. L., Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2007) Prisms throw light on developmental disorders. *Neuropsychologia, 45*, 1921-1930.

Brown-Lum, M., & Zwicker, J. G. (2015). Brain imaging increases our understanding of developmental coordination disorder: a review of literature and future directions. *Current Developmental Disorders Reports*, *2*, 131-140.

Buch, E. R., Young, S., & Contreras-Vidal, J. L. (2003). Visuomotor adaptation in normal aging. *Learning & Memory*, *10*, 55-63.

Bueti, D., Walsh, V., Frith, C., & Rees, G. (2008). Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*, 204-214.

Caeyenberghs, K., Taymans, T., Wilson, P. H., Vanderstraeten, G., Hosseini, H., & Waelvelde, H. (2016). Neural signature of developmental coordination disorder in the structural connectome independent of comorbid autism. *Developmental Science*, *19*, 599-612.

Cairney, J. (Ed.). (2015). *Developmental coordination disorder and its consequences*. Toronto: University of Toronto Press.

Cairney, J., Hay, J. A., Faught, B. E., & Hawes, R. (2005). Developmental coordination disorder and overweight and obesity in children aged 9-14 y. *International Journal of Obesity, 29*, 369-372.

Calvert, G. A. (2001). Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *11*, 1110-1123.

Cantin, N., Polatajko, H. J., Thach, W. T., & Jaglal, S. (2007). Developmental Coordination Disorder: Exploration of a cerebellar hypothesis. *Human Movement Science, 26*, 491-509.

Cantin, N., Ryan, J., & Polatajko, H. J. (2014). Impact of task difficulty and motor ability on visual-motor task performance of children with and without developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, *34*, 217-232.

Cauda, F., D'Agata, F., Sacco, K., Duca, S., Geminiani, G., & Vercelli, A. (2011). Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, *55*, 8-23.

Chang, Y. (2014). Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 35.

Chen, H. F., & Cohn, E. S. (2003). Social participation for children with developmental coordination disorder: conceptual, evaluation and intervention considerations. *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics, 23*, 61-78.

Chen, Y., Repp, B. H., & Patel, A. D. (2002). Spectral decomposition of variability in synchronization and continuation tapping: Comparisons between auditory and visual pacing and feedback conditions. *Human Movement Science*, *21*, 515-532.

Cherubini, A., Péran, P., Spoletini, I., Di Paola, M., Di Iulio, F., Hagberg, G. E., ... Sabatini, U. (2010). Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, *19*, 1273-1282.

Christian, K. M., & Thompson, R. F. (2003). Neural substrates of eyeblink conditioning: acquisition and retention. *Learning & Memory*, *10*, 427-455.

Clerget, E., Badets, A., Duque, J., & Olivier, E. (2011). Role of Broca's area in motor sequence programming: A cTBS study. *NeuroReport*, *22*, 965-969.

Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*, 207-210.

Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *31*, 555-562.

Contreras-Vidal, J. L., & Buch, E. R. (2003). Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Experimental Brain Research*, *150*, 25-32.

Conway, C. M., & Christiansen, M. H. (2006). Statistical learning within and between modalities pitting abstract against stimulus-specific representations. *Psychological Science, 17,* 905-912.

Costini, O., Roy, A., Remigereau, C., Faure, S., Fossoud, C., & Le Gall, D. (2017). Nature and specificity of gestural disorder in children with Developmental Coordination Disorder: A multiple case study. *Frontiers in Psychology*, *8*, 995.

Coull, J. T., Cheng, R. K., & Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 3-25.

Cousins, M., & Smyth, M. M. (2003). Developmental coordination impairments in adulthood. *Human Movement Science, 22*, 433-459.

Cratty, B. J. (1975). *Remedial motor activity for children*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger.

Cratty, B. J. (1994). *Clumsy child syndromes: description, evaluation and remediation*. Chur: Harwood Academic Publishers.

D'agati, E., Casarelli, L., Pitzianti, M. B., & Pasini, A. (2010). Overflow movements and white matter abnormalities in ADHD. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*, 441-445.

Dalla Bella, S., & Sowiński, J. (2015). Uncovering beat deafness: detecting rhythm disorders with synchronized finger tapping and perceptual timing tasks. *Journal of Visualized Experiments: JoVE,* (97), 51761. doi: 10.3791/51761

Daselaar, S. M., Rombouts, S. A., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of Aging*, *24*, 1013-1019.

Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, *72*, 443-454.

De Castelnau, P., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Zanone, P. G. (2007). Developmental coordination disorder pertains to a deficit in perceptuo-motor synchronization independent of attentional capacities. *Human Movement Science, 26*, 477-490.

De Castelnau, P., Albaret, J.-M., Chaix, Y., & Zanone, P. G. (2008). A study of EEG coherence in DCD children during motor synchronization task. *Human Movement Science*, *27*, 230-241.

De Castro Ferracioli, M., Hiraga, C. Y., & Pellegrini, A. M. (2014). Emergence and stability of interlimb coordination patterns in children with developmental coordination disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *35*, 348-356.

Debaere, F., Wenderoth, N., Sunaert, S., Van Hecke, P., & Swinnen, S. P. (2004). Changes in brain activation during the acquisition of a new bimanual coordination task. *Neuropsychologia*, *42*, 855-867.

Debas, K., Carrier, J., Barakat, M., Marrelec, G., Bellec, P., Tahar, A. H., ... Doyon, J. (2014). Off-line consolidation of motor sequence learning results in greater integration within a cortico-striatal functional network. *NeuroImage*, *99*, 50-58.

Debrabant, J., Gheysen, F., Caeyenberghs, K., Van Waelvelde, H., & Vingerhoets, G. (2013). Neural underpinnings of impaired predictive motor timing in children with Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *34*, 1478-1487.

Debrabant, J., Vingerhoets, G., Van Waelvelde, H., Leemans, A., Taymans, T., & Caeyenberghs, K. (2016). Brain connectomics of visual-motor deficits in children with developmental coordination disorder. *The Journal of Pediatrics*, *169*, 21-27.

De Guise, E., & Lassonde, M. (2001). Callosal contribution to procedural learning in children. *Developmental Neuropsychology*, *19*, 253-272.

Delignières, D. & Garsault, C. (2004). Une éducation pour la santé : inciter à la pratique. In D. Delignières et C. Garsault (Eds.), *Libres propos sur l'Education Physique* (pp. 65-96). Paris: Editions Revue EPS.

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*, 9-21.

Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, *34*, 1443-1449.

Deroost, N., Kerkofs, E., Coene, M., Wijnants, G. & Soetens, E. (2006) Learning sequence movements in a homogeneous sample of patients with Parkinson's disease. N*europsychologia, 44*, 1653-62

Desmurget, M., & Grafton, S. (2000). Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 423-431.

Dewey, D., Kaplan, B. J., Crawford, S. G., & Wilson, B. N. (2002). Developmental coordination disorder: associated problems in attention, learning, and psychosocial adjustment. *Human Movement Science*, *21*, 905-918.

Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, *3*, 277-283.

Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology, 15*, 161-167.

Doyon, J., Albouy, G., Vahdat, S., & King B., R. (2015). Neural correlates of motor skill acquisition and consolidation. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference, Vol. 3: Social cognitive neuroscience, cognitive neuroscience, clinical brain mapping* (pp. 493-500). London: Academic Press.

Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehéricy, S., & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioral Brain Research, 199*, 61-75.

Doyon, J., Gabitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *20*, 89-97.

Doyon, J., Owen, A.M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A.C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience, 8*, 637-648.

Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia, 41*, 252-262.

Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The consolidation and transformation of memory. *Neuron*, *88*, 20-32.

Duerden, E. G., Tannock, R., & Dockstader, C. (2012). Altered cortical morphology in sensorimotor processing regions in adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Research*, *1445*, 82-91.

Engel, A., Hijmans, B. S., Cerliani, L., Bangert, M., Nanetti, L., Keller, P. E., & Keysers, C. (2014). Inter-individual differences in audio-motor learning of piano melodies and white matter fiber tract architecture. *Human Brain Mapping*, *35*, 2483-2497.

Erickson, K. I., Boot, W. R., Basak, C., Neider, M. B., Prakash, R. S., Voss, M. W., ... Kramer, A. F. (2010). Striatal volume predicts level of video game skill acquisition. *Cerebral Cortex*, *20*, 2522-2530.

Ericsson, K. A., Krampe, R. T., & Tesch-Römer, C. (1993). The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychological Review*, *100*, 363-406.

Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology Review*, *18*, 53-69.

Eustache, F., & Faure, S. (2005). *Manuel de neuropsychologie*. Paris: Dunod.

Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016). The MNESIS model: memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, *87*, 96-109.

Famose, J. P. (1984). L'acte moteur d'un point de vue psychologique : introduction. In O. Jullien (Ed.), *L'éducateur sportif du 1er degré*. Paris: INSEP Publications et Eds Revue EPS.

Farmer, M., Echenne, B., & Bentourkia, M. H. (2016). Study of clinical characteristics in young subjects with Developmental coordination disorder. *Brain and Development*, *38*, 538-547.

Faught, B. E., Hay, J. A., Cairney, J., & Flouris, A. (2005). Increased risk for coronary vascular disease in children with developmental coordination disorder. *The Journal of Adolescent Health, 37*, 376-380.

Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *453*, 525-546.

Fine, E. J., Ionita, C. C., & Lohr, L. (2002). The history of the development of the cerebellar examination. *Seminars in Neurology, 22*(04), 375-384.

Fisher, N. I. (1995). *Statistical analysis of circular data*. Cambridge: Cambridge University Press.

Flaherty, A. W., & Graybiel, A. M. (1994). Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *Neuroscience, 14*, 599-610.

Flanagan, D. P., Alfonso, V. C., Mascolo, J. T., & Hale, J. B. (2010). The Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth edition in neuropsychological practice. In A. S. David (Ed.), *Handbook of pediatric neuropsychology* (pp. 397-414). New York, NY: Springer.

Flessas, J., & Lussier, F. (2003). *Epreuve verbale d'aptitudes cognitives*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Fogel, S., Vien, C., Karni, A., Benali, H., Carrier, J., & Doyon, J. (2017). Sleep spindles: a physiological marker of age-related changes in gray matter in brain regions supporting motor skill memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, *49*, 154-164.

Fraisse, P. (1948). Rythmes auditifs et rythmes visuels. *L'Année Psychologique*, *49*, 21-42.

Fraisse, P., Oléron, G., & Paillard, J. (1958). Sur les repères sensoriels qui permettent de contrôler les mouvements d'accompagnement de stimuli périodiques. *L'Année Psychologique*, *58*, 321-338.

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences, 9*, 474-480.

Fudge, J. L., Kunishio, K., Walsh, P., Richard, C., & Haber, S. N. (2002). Amygdaloid projections to ventromedial striatal subterritories in the primate. *Neuroscience, 110*, 257-275.

Gabay, Y., Schiff, R., & Vakil, E. (2012). Dissociation between the procedural learning of letter names and motor sequences in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, *50*, 2435-2441.

Gabriel, A., Stefaniak, N., Maillart, C., Schmitz, X., & Meulemans, T. (2012). Procedural visual learning in children with specific language impairment. *American Journal of Speech-Language Pathology*, *21*, 329-341.

Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *Journal of Neuroscience*, *23*, 9240-9245.

Gerloff, C., & Andres, F. G. (2002). Bimanual coordination and interhemispheric interaction. *Acta Psychologica*, *110*, 161-186.

Gerloff, C., Richard, J., Hadley, J., Schulman, A. E., Honda, M., & Hallett, M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain*, *121*, 1513-1531.

Getchell, N. (2006). Age and task-related differences in timing stability, consistency, and natural frequency of children's rhythmic, motor coordination. *Developmental Psychobiology*, *48*, 675-685.

Geuze, R. H. (2005). Postural control in children with developmental coordination disorder. *Neural Plasticity*, *12*, 183-196.

Geuze, R. H. (Ed.) (2005). *Le trouble de l'acquisition de la coordination. Évaluation et rééducation de la maladresse chez l'enfant*. Marseille: Solal.

Geuze, R. H., & Kalverboer, A. F. (1994). Tapping a rhythm: A problem of timing for children who are clumsy and dyslexic? *Adapted Physical Activity Quarterly*, *11*, 203-213.

Geuze, R. H., Jongmans, M. J., Schoemaker, M. M., & Smits-Engelsman, B. C. M. (2001). Clinical and research diagnostic criteria for Developmental Coordination Disorder. *Human Movement Science, 20*, 7-47

Gheysen, F., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2011). Impaired visuo-motor sequence learning in Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *32*, 749-756.

Gidley Larson, J. C., Mostofsky, S. H., Goldberg, M. C., Cutting, L. E., Denckla, M. B., & Mark Mahone, E. (2007). Effects of gender and age on motor exam in typically developing children. *Developmentral Neuropsychology, 32*, 543-562.

Gil, R. (2010). *Abrégé de neuropsychologie* (5e éd.). Paris: Masson.

Gisquet-Verrier, P. (2006). Bases structurales et anatomiques de la mémoire. *Epilepsies*, *18*, 21-29.

Gomez, A., & Sirigu, A. (2015). Developmental coordination disorder: core sensori-motor deficits, neurobiology and etiology. *Neuropsychologia*, *79*, 272-287.

Gooijers, J., & Swinnen, S. P. (2014). Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 43*, 1-19.

Gooijers, J., Caeyenberghs, K., Sisti, H. M., Geurts, M., Heitger, M. H., Leemans, A., & Swinnen, S. P. (2013). Diffusion tensor imaging metrics of the corpus callosum in relation to bimanual coordination: effect of task complexity and sensory feed-back. *Human. Brain Mapping*, *34*, 241-252.

Goschke, T., Friederici, A. D., Kotz, S. A., & Van Kampen, A. (2001). Procedural learning in broca's aphasia: dissociation between the implicit acquisition of spatio-motor and phoneme sequences. *Journal of Cognitive Neuroscience, 13*, 370-388.

Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*, 497-510.

Grahn, J. A., Henry, M. J., & McAuley, J. D. (2011). FMRI investigation of cross-modal interactions in beat perception: audition primes vision, but not vice versa. *NeuroImage*, *54*(2), 1231-1243.

Graybiel, A. M., & Grafton, S. T. (2015). The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *7*, a021691.

Gregory, M. D., Agam, Y., Selvadurai, C., Nagy, A., Vangel, M., Tucker, M., ... Manoach, D. S. (2014). Resting state connectivity immediately following learning correlates with subsequent sleep-dependent enhancement of motor task performance. *NeuroImage*, *102*, 666-673.

Gubbay, S. (1978). The management of developmental apraxia. *Developmental Medicine and Child Neurology, 20*, 643-646.

Guillevin, R., Menuel, C., Vallée, J. N., & Chiras, J. (2010). Imagerie par tenseur de diffusion : principes et applications. *Neurologie.com*, *2*, 100-104.

Guthrie E. (1952). *The psychology of learning* (rev. ed.). New York: Harper & Brothers.

Guttman, S. E., Gilroy, L. A., & Blake, R. (2005). Hearing what the eyes see: auditory encoding of visual temporal sequences. *Psychological Science*, *16*, 228-235.

Haaland, K. Y., & Harrington, D. L. (1989). Hemispheric control of the initial and corrective components of aiming movements. *Neuropsychologia, 27*, 961-969.

Habas, C. (2001). The cerebellum: from motor coordination to cognitive function. *Revue Neurologique*, *157*, 1471-1497.

Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *Journal of Physiology-Paris*, *99*, 414-424.

Hamzei, F., Glauche, V., Schwarzwald, R., & May, A. (2012). Dynamic gray matter changes within cortex and striatum after short motor skill training are associated with their increased functional interaction. *NeuroImage*, *59*, 3364-3372.

Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage, 67*, 283-297.

Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, *120*, 123-140.

Henderson, L., Rose, P., & Henderson, S. E. (1992). Reaction time and movement time in children with a developmental coordination disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 33*, 895-905.

Henderson, S. E., & Sugden, D. A. (1992). *Movement assessment battery for children*. Sidcup: The Psychological Corporation.

Henderson, S. E., Barnett, A., & Henderson, L. (1994). Visuospatial difficulties and clumsiness: on the interpretation of conjoined deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 35*, 961-969.

Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*, 217-222.

Hill, E. L. (2005). Cognitive explanations of the planning and organization of movement. In D. Sugden & M. Chambers (Eds.), *Children with developmental coordination disorder* (pp. 47-71). London: Whurr Publishers.

Hirsch, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology, 12*, 421-444.

Hochberg, Y. (1988). A Sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika, 75*, 800-802.

Houweling, S., Daffertshofer, A., Van Dijk, B. W., & Beek, P. J. (2008). Neural changes induced by learning a challenging perceptual-motor task. *NeuroImage, 41*, 1395-1407.

Howard Jr, J. H., & Howard, D. V. (1997). Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychology and Aging*, *12*, 634-656.

Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., Armatas, C. A., & Georgiou-Karistianis, N. (2004). Investigating the cortical origins of motor overflow. *Brain Research Reviews*, *46*, 315-327.

Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Danion, J.-M., ... Francis, E. (2007). The dynamic network subserving the three phases of cognitive procedural learning. *Human Brain Mapping, 28*(12), 1415-1429. doi: 10.1002/hbm.20354

Husain, M., & Nachev, P. (2007). Space and the parietal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*, 30-36.

Hyde, C. E., & Wilson, P. H. (2013). Impaired online control in children with developmental coordination disorder reflects developmental immaturity. *Developmental Neuropsychology*, *38*, 81-97.

Hyde, T. S., & Jenkins, J. J. (1973). Recall for words as a function of semantic, graphic, and syntactic orienting tasks. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *12*, 471-480.

Iglesias, J., Eriksson, J., Grize, F., Tomassini, M., & Villa, A. E. (2005). Dynamics of pruning in simulated large-scale spiking neural networks. *Biosystems*, *79*, 11-20.

Irani, F. (2011). Visual-spatial ability. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 2652-2654). New York: Springer.

Ivry, R. B., Spencer, R. M., Zelaznik, H. N., & Diedrichsen, J. (2002). The cerebellum and event timing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *978*, 302-317.

Jahanshahi, M., Jones, C. R., Dirnberger, G., & Frith, C. D. (2006). The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *Journal of Neuroscience*, *26*, 12266-12273.

Jäncke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Cognitive Brain Research*, *10*, 51-66.

Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. S. (2005). Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *NeuroImage*, *25*, 1031-1042.

Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. S. (2004). Brain networks underlying human timing behavior are influenced by prior context. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*, 6815-6820.

Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 370-375.

Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *NeuroImage*, *14*, S103-S109.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, *14*, 3775-3790.

Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, *62*, 782-790.

Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E., Smith, S. M., & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*, *36*, 16-21.

Johansen-Berg, H., Scholz, J., & Stagg, C. J. (2010). Relevance of structural brain connectivity to learning and recovery from stroke. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 146.

Jover, M., Schmitz, C., Centelles, L., Chabrol, B., & Assaiante, C. (2010). Anticipatory postural adjustments in a bimanual load-lifting task in teenager with developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology, 52,* 850-855.

Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology*, *77*, 1325-1337.

Kadesjo, B., & Gillberg, C. (1999). Developmental coordination disorder in Swedish 7-year-old children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *38*, 820-828.

Kagerer, F. A., Bo, J., Contreras-Vidal, J. L., & Clark, J. E. (2004). Visuomotor adaptation in children with developmental coordination disorder. *Motor Control, 8*, 450-460.

Kagerer, F. A., Contreras-Vidal, J. L., Bo, J., & Clark, J. E. (2006). Abrupt, but not gradual visuomotor distortion facilitates adaptation in children with Developmental Coordination Disorder. *Human Movement Science, 25*, 622-633.

Kandel, E. I. (2012). *Functional and stereotactic neurosurgery*. New York: Springer Science & Business Media.

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-Hill.

Kaplan, B. J., Wilson, B. N., Dewey, D., & Crawford, S. G. (1998). DCD may not be a discrete disorder. *Human Movement Science*, *17*, 471-490.

Kashiwagi, M., Iwaki, S., Narumi, Y., Tamai, H., & Suzuki, S. (2009). Parietal dysfunction in developmental coordination disorder: a functional MRI study. *NeuroReport*, *20*, 1319-1324.

Kato, M., & Konishi, Y. (2006). Auditory dominance in the error correction process: a synchronized tapping study. *Brain Research*, *1084*, 115-122.

Keele, S. W. (1968). Movement control in skilled motor performance. *Psychological Bulletin*, *70*, 387-403.

Kelly, A. C., & Garavan, H. (2004). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, *15*, 1089-1102.

Kelso, J. A. S. (1984). Phase transitions and critical behavior in human bimanual coordination. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *15*(6), R1000-R1004.

Keselman, H. J. (1994). Stepwise and simultaneous multiple comparison procedures of repeated-measures means. *Journal of Educational Statistics, 19*, 127-162.

King, B. R., Hoedlmoser, K., Hirschauer, F., Dolfen, N., & Albouy, G. (2017). Sleeping on the motor engram: the multifaceted nature of sleep-related motor memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *80*, 1-22.

Kirby, A., & Sugden, D. A. (2010). Developmental Coordination Disorder. *British Journal of Hospital Medicine, 71*, 571-575.

Kirby, A., Edwards, L., & Sugden, D. (2011). Emerging adulthood in developmental co-ordination disorder: parent and young adult perspectives. *Research in Developmental Disabilities*, *32*, 1351-1360.

Kosillo, Á., & Smith, A. T. (2010). The role of the human anterior insular cortex in time processing. *Brain Structure and Function*, *214*, 623-628.

Krakauer, J. W., & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends in Neurosciences*, *29*, 58-64.

Krause, V., Weber, J., & Pollok, B. (2014). The posterior parietal cortex (PPC) mediates anticipatory motor control. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *7*, 800-806.

Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (2013). The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*, 26-49.

Kühn, S., Romanowski, A., Schilling, C., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G. J., ... Dalley, J. W. (2012). Manual dexterity correlating with right lobule VI volume in right-handed 14-year-olds. *NeuroImage*, *59*, 1615-1621.

Künzle, H., & Akert, K. (1977). Efferent connections of cortical area 8 (frontal eye field) in macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *Comparative Neurology, 173*, 147-164.

Laforce, R. J., Doyon, J. (2001). Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. *Brain and Cognition, 45*, 189-211.

Lahab, A., Saltzman, E., & Schlaug, G. (2007). Action representation of sound: Audiomotor recognition network while listening to newly acquired actions. *Journal of Neuroscience, 27*, 208-214.

Lang, C. E., & Bastian, A. J. (2002). Cerebellar damage impairs automaticity of a recently practiced movement. *Journal of Neurophysiology*, *87*, 1336-1347.

Langevin, L. M., MacMaster, F. P., & Dewey, D. (2015). Distinct patterns of cortical thinning in concurrent motor and attention disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *57*, 257-264.

Langevin, L. M., MacMaster, F. P., Crawford, S., Lebel, C., & Dewey, D. (2014). Common white matter microstructure alterations in pediatric motor and attention disorders. *Journal of Pediatrics*, *164*, 1157-1164.

Lappe, C., Herholz, S. C., Trainor, L., & Pantev, C. (2008). Cortical plasticity induced by short-term unimodal and multimodal musical training. *Journal of Neuroscience, 28*, 9632-9639.

Laszlo, J. I., Bairstow, P. J., Bartrip, J., & Rolfe, U. T. (1988). Clumsiness or perceptuo-motor dysfunction? In A. M. Colley & J. R. Beech (Eds.), *Cognition and action in skilled behaviour* (pp. 293-309). Amsterdam: North-Holland.

Lazarus, J. A. C. (1994). Evidence of disinhibition in learning disabilities: The associated movement phenomenon. *Adapted Physical Activity Quarterly*, *11*, 57-70.

Lecocq, P. (1996). *Épreuve de compréhension syntaxico-sémantique*. Villeneuve-d'Ascq: Presses Universitaire du Septentrion

Lefavrais, P. (2005). *Test de l'Alouette, version révisée*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pélégrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 12566-12571.

Leisman, G., Braun-Benjamin, O., & Melillo, R. (2014). Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*, 16.

Lejeune, C., Catale, C., Willems, S., & Meulemans, T. (2013). Intact procedural motor sequence learning in developmental coordination disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *34*, 1974-1981.

Lejeune, C., Wansard, M., Geurten, M., & Meulemans, T. (2016). Procedural learning, consolidation, and transfer of a new skill in Developmental Coordination Disorder. *Child Neuropsychology*, *22*, 143-154.

Lemon, R. N. (2008). Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience, 31*, 195-218

Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*, 718-729.

Lewis, P. A., Wing, A. M., Pope, P. A., Praamstra, P., & Miall, R. C. (2004). Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping. *Neuropsychologia*, *42*, 1301-1312.

Licari, M. K., Billington, J., Reid, S. L., Wann, J. P., Elliott, C. M., Winsor, A. M., ... Bynevelt, M. (2015). Cortical functioning in children with developmental coordination disorder: a motor overflow study. *Experimental Brain Research*, *233*, 1703-1710.

Licari, M., & Larkin, D. (2008). Increased associated movements: influence of attention deficits and movement difficulties. *Human Movement Science*, *27*, 310-324.

Licari, M., Larkin, D., & Miyahara, M. (2006). The influence of developmental coordination disorder and attention deficits on associated movements in children. *Human Movement Science*, *25*, 90-99.

Lingam, R., Hunt, L., Golding, J., Jongmans, M., & Emond, A. (2009). Prevalence of Developmental Coordination Disorder using the DSM-IV at 7 years of age: A UK population-based study. *Pediatrics, 123*, 693-700.

Lohse, K. R., Wadden, K., Boyd, L. A., & Hodges, N. J. (2014). Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia*, *59*, 130-141.

Lundy-Ekman, L., Ivry, R., Keele, S., & Woollacott, M. (1991). Timing and force control deficits in clumsy children. *Journal of Cognitive Neuroscience, 3*, 367-376.

Lungu, O., Monchi, O., Albouy, G., Jubault, T., Ballarin, E., Burnod, Y., & Doyon, J. (2014). Striatal and hippocampal involvement in motor sequence chunking depends on the learning strategy. *PLoS One*, *9*, e103885.

Mackenzie, S. J., Getchell, N., Deutsch, K., Wilms-Floet, A., Clark, J. E., & Whitall, J. (2008). Multi-limb coordination and rhythmic variability under varying sensory availability conditions in children with DCD. *Human Movement Science*, *27*, 256-269.

Magalhães, L. C., Missiuna, C., & Wong, S. (2006). Terminology used in research reports of developmental coordination disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology, 48*(11), 937-941.

Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*, 4398-4403.

Mandich, A., Buckolz, E., & Polatajko, H. (2002). On the ability of children with developmental coordination disorder (DCD) to inhibit response initiation: The Simon effect. *Brain and Cognition*, *50*, 150-162.

Mandich, A., Buckolz, E., & Polatajko, H. (2003). Children with developmental coordination disorder (DCD) and their ability to disengage ongoing attentional focus: More on inhibitory function. *Brain and Cognition*, *51*, 346-356.

Marteniuk, R. G., MacKenzie, C. L., & Baba, D. M. (1984). Bimanual movement control: Information processing and interaction effects. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *36*, 335-365.

Martin, E., Blais, M., Albaret, J.-M., Pariente, J., & Tallet, J. (2017). Alteration of rhythmic unimanual tapping and anti-phase bimanual coordination in Alzheimer's disease: A sign of inter-hemispheric disconnection? *Human Movement Science*, *55*, 43-53.

Martin, N. C., Piek, J. P., & Hay, D. (2006). DCD and ADHD: a genetic study of their shared aetiology. *Human Movement Science*, *25*, 110-124.

Martin, T. A., Keating, J. G., Goodkin, H. P., Bastian, A. J., & Thach, W. T. (1996). Throwing while looking through prisms: I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, *119*, 1183-1198.

Mary, A., Wens, V., Op de Beeck, M., Leproult, R., De Tiège, X., & Peigneux, P. (2017). Age-related differences in practice-dependent resting-state functional connectivity related to motor sequence learning. *Human Brain Mapping*, *38*, 923-937.

Mayor-Dubois, C., Maeder, P., Zesiger, P., & Roulet-Perez, E. (2010). Visuo-motor and cognitive procedural learning in children with basal ganglia pathology. *Neuropsychologia*, *48*, 2009-2017.

Mayor-Dubois, C., Zesiger, P., Van der Linden, M., & Roulet-Perez, E. (2016). Procedural learning: A developmental study of motor sequence learning and probabilistic classification learning in school-aged children. *Child Neuropsychology*, *22*, 718-734.

Mayston, M. J., Harrison, L. M., & Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals of Neurology*, *45*, 583-594.

McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Stein, B. E., Coizet, V., & Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *28*, 401-407.

McLeod, K. R., Langevin, L. M., Dewey, D., & Goodyear, B. G. (2016). Atypical within-and between-hemisphere motor network functional connections in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*, *12*, 157-164.

McLeod, K. R., Langevin, L. M., Goodyear, B. G., & Dewey, D. (2014). Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 566-575.

Mechelli, A., Crinion, J. T., Noppeney, U., O'doherty, J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Price, C. J. (2004). Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*, *431*, 757.

Meulemans, T., Van der Linden, M., & Perruchet, P. (1998). Implicit sequence learning in children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *69*, 199-221.

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*, *31*, 236-250.

Missiuna, C., Moll, S., Law, M., King, S., & King, G. (2006). Mysteries and mazes: Parents' experiences of children with developmental coordination disorder. *Canadian Journal of Occupational Therapy*, *73*, 7-17.

Mosca, S. J., Langevin, L. M., Dewey, D., Innes, A. M., Lionel, A. C., Marshall, C. C., ... Bernier, F. P. (2016). Copy-number variations are enriched for neurodevelopmental genes in children with developmental coordination disorder. *Journal of Medical Genetics, 53*, 812-819. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103818

Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, *55*, 400-409.

Nambu, I., Hagura, N., Hirose, S., Wada, Y., Kawato, M., & Naito, E. (2015). Decoding sequential finger movements from preparatory activity in higher-order motor regions: a functional magnetic resonance imaging multi-voxel pattern analysis. *European Journal of Neuroscience*, *42*, 2851-2859.

Nemanich, S. T., & Earhart, G. M. (2015). How do age and nature of the motor task influence visuomotor adaptation? *Gait & Posture*, *42*, 564-568.

Nemmi, F., Sabatini, U., Rascol, O., & Péran, P. (2015). Parkinson's disease and local atrophy in subcortical nuclei: insight from shape analysis. *Neurobiology of Aging*, *36*, 424-433.

Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2007). Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends in Neurosciences*, *30*, 135-141.

Niedermeyer, E., & da Silva, F. L. (Eds.). (2005). *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology, 19*, 1-32.

O'Brien, J. C., Williams, H. G., Bundy, A., Lyons, J., & Mittal, A. (2008). Mechanisms that underlie coordination in children with developmental coordination disorder. *Journal of Motor Behavior*, *40*, 43-61.

O'Hare, A., & Khalid, S. (2002). The association of abnormal cerebellar function in children with developmental coordination disorder and reading difficulties. *Dyslexia, 8*, 234-248.

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9*, 97-113.

Orban, P., Lungu, O., & Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and developmental dyslexia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1145*, 151-172.

O'Reilly, J. X., Mesulam, M. M., & Nobre, A. C. (2008). The cerebellum predicts the timing of perceptual events. *Journal of Neuroscience*, *28*, 2252-2260.

Orton, S. T. (1937). *Reading, wrtiting and speech problems in children*. New-York: Norton.

Paivio, A. (1990). *Mental representations: A dual coding approach*. New York: Oxford University Press.

Pangelinan, M. M., Hatfield, B. D., & Clark, J. E. (2013). Differences in movement-related cortical activation patterns underlying motor performance in children with and without developmental coordination disorder. *Journal of Neurophysiology*, *109*, 3041-3050.

Pantev, C., Lappe, C., Herholz, S. C., Trainor, L. (2009). Auditory-somatosensory integration and cortical plasticity in musical training. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1169*, 143-150.

Parent, A., & Hazrati, L.N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research, 20*, 91-127.

Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Grafman, J., & Hallett, M. (1996). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental Brain Research*, *107*, 479-485.

Patel, A. D., Iversen, J. R., Chen, Y., & Repp, B. H. (2005). The influence of metricality and modality on synchronization with a beat. *Experimental Brain Research*, *163*, 226-238.

Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. (2011). A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*, *56*, 907-922.

Pearsall-Jones, J. G., Piek, J. P., Rigoli, D., Martin, N. C., & Levy, F. (2009). An investigation into etiological pathways of DCD and ADHD using a monozygotic twin design. *Twin Research and Human Genetics*, *12*, 381-391.

Peigneux, P., Maquet, P., Meulemans, T., Destrebecqz, A., Laureys, S., Degueldre, C., ... Van der Linden, M. (2000). Striatum forever, despite sequence learning variability: a random effect analysis of PET data. *Human Brain Mapping*, *10*, 179-194.

Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function*. New York: Macmillan.

Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *Neuroscience, 22*, 1397-1406.

Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, *226*, 579-591.

Péran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... Pierantozzi, M. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, *133*, 3423-3433.

Peters, L. H., Maathuis, C. G., & Hadders-Algra, M. (2013). Neural correlates of developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*, 59-64.

Pfurtscheller, G., & Da Silva, F. L. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, *110*, 1842-1857.

Piek, J. P., & Dyck, M. J. (2004). Sensory-motor deficits in children with developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorder and autistic disorder. *Human Movement Science*, *23*, 475-488.

Piek, J. P., Baynam, G. B., & Barrett, N. C. (2006). The relationship between fine and gross motor ability, self-perceptions and self-worth in children and adolescents. *Human Movement Science, 25*, 65-75.

Poldrack, R. A., Sabb, F. W., Foerde, K., Tom, S. M., Asarnow, R. F., Bookheimer, S. Y., & Knowlton, B. J. (2005). The neural correlates of motor skill automaticity. *Journal of Neuroscience, 25*, 5356-5364.

Pollok, B., Krause, V., Butz, M., & Schnitzler, A. (2009). Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Human Brain Mapping*, *30*, 1783-1790.

Pollok, B., Latz, D., Krause, V., Butz, M., & Schnitzler, A. (2014). Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience*, *275*, 47-53.

Pratt, M. L., Leonard, H. C., Adeyinka, H., & Hill, E. L. (2014). The effect of motor load on planning and inhibition in developmental coordination disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *35,* 1579-1587.

Purves, D., & Coquery, J. M. (2005). *Neurosciences*. Bruxelles: De Boeck.

Puttemans, V., Vangheluwe, S., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2004). Bimanual directional interference: the effect of normal versus augmented visual feedback on learning and transfer. *Motor Control, 8*, 33-50.

Puttemans, V., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2005). Changes in brain activation during the acquisition of a multifrequency bimanual coordination task: from the cognitive stage to advanced levels of automaticity. *Journal of Neuroscience*, *25*, 4270-4278.

Puyjarinet, F., Bégel, V., Lopez, R., Dellacherie, D., & Dalla Bella, S. (2017). Children and adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder cannot move to the beat. *Scientific Reports*, *7*, 11550.

Querne, L., Berquin, P., Vernier-Hauvette, M.-P., Fall, S., Deltour, L., Meyer, M.-E., & de Marco, G. (2008). Dysfunction of the attentional brain network in children with Developmental Coordination Disorder: A fMRI study. *Brain Research, 1244*, 89-102. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.066

Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed neural systems underlying the timing of movements. *Journal of Neuroscience*, *17*, 5528-5535.

Rasmussen, P., & Gillberg, C. (2000). Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 39*, 1424-1431.

Rathelot, J. A., Dum, R. P., & Strick, P. L. (2017). Posterior parietal cortex contains a command apparatus for hand movements. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*, 4255-4260.

Rauch, S. L., Whalen, P. J., Savage, C. R., Curran, T., Kendrick, A., Brown, H. D., ... Rosen, B. R. (1997). Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, *5*, 124-132.

Raynor, A. J. (1998). Fractionated reflex and reaction times in children with developmental coordination disorder. *Motor Control*, *2*, 114-124.

Raznahan, A., Lerch, J. P., Lee, N., Greenstein, D., Wallace, G. L., Stockman, M., ... Giedd, J. N. (2011). Patterns of coordinated anatomical change in human cortical development: a longitudinal neuroimaging study of maturational coupling. *Neuron*, *72*, 873-884.

Reber, A. S. (1993). *Implicit learning and tacit knowledge: An essay on the cognitive unconscious*. New York, NY: Oxford University Press.

Rémy, F., Wenderoth, N., Lipkens, K., & Swinnen, S. P. (2008). Acquisition of a new bimanual coordination pattern modulates the cerebral activations elicited by an intrinsic pattern: an fMRI study. *Cortex*, *44*, 482-493.

Repp, B. H. (2003). Rate limits in sensorimotor synchronization with auditory and visual sequences: The synchronization threshold and the benefits and costs of interval subdivision. *Journal of Motor Behavior*, *35*, 355-370.

Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychonomic Bulletin & Review*, *12*, 969-992.

Repp, B. H., & Penel, A. (2002). Auditory dominance in temporal processing: new evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *28*, 1085-1099.

Repp, B. H., & Penel, A. (2004). Rhythmic movement is attracted more strongly to auditory than to visual rhythms. *Psychological Research*, *68*, 252-270.

Repp, B. H., & Su, Y. H. (2013). Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006–2012). *Psychonomic Bulletin & Review*, *20*, 403-452.

Repp, B. H., London, J., & Keller, P. E. (2011). Perception–production relationships and phase correction in synchronization with two-interval rhythms. *Psychological Research*, *75*, 227-242.

Reynolds, J. E., Licari, M. K., Billington, J., Chen, Y., Aziz-Zadeh, L., Werner, J., ... Bynevelt, M. (2015). Mirror neuron activation in children with developmental coordination disorder: a functional MRI study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *47*, 309-319.

Reynolds, J. E., Licari, M. K., Reid, S. L., Elliott, C., Winsor, A. M., Bynevelt, M., & Billington, J. (2017). Reduced relative volume in motor and attention regions in developmental coordination disorder: A voxel-based morphometry study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *58*, 59-64.

Rigoli, D., Piek, J. P., Kane, R., & Oosterlaan, J. (2012). An examination of the relationship between motor coordination and executive functions in adolescents. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*, 1025-1031.

Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*, 576-582.

Robertson, E. M. (2007). The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *The Journal of Neuroscience*, *27*, 10073-10075.

Robertson, S. D. (2001). Development of bimanual skill: the search for stable patterns of coordination. *Journal of Motor Behavior*, *33*, 114-126.

Roche, R., Wilms-Floet, A. M., Clark, J. E., & Whitall, J. (2011). Auditory and visual information do not affect self-paced bilateral finger tapping in children with DCD. *Human Movement Science*, *30*, 658-671.

Romano, J. C., Howard Jr, J. H., & Howard, D. V. (2010). One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory*, *18*, 427-441.

Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C. R., Simmons, A., ... Bullmore, E. T. (2000). Functional frontalisation with age: mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *24*, 13-19.

Rueda-Delgado, L. M., Solesio-Jofre, E., Serrien, D. J., Mantini, D., Daffertshofer, A., & Swinnen, S. P. (2014). Understanding bimanual coordination across small time scales from an electrophysiological perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 614-635.

Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H., & Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *Journal of Neuroscience*, *17*, 9667-9674.

Saint-Cyr, J. A. (2003). Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*, 103-128.

Sami, S., Robertson, E. M., & Miall, R. C. (2014). The time course of task-specific memory consolidation effects in resting state networks. *Journal of Neuroscience*, *34*, 3982-3992.

Sanders, A. (1980). Stage analysis of reaction processes. In G. E. Stelmach & J. Requin (Eds.), *Tutorials in Motor Behaviour* (pp. 331-354). Amsterdam: North-Holland.

Sangster, C. A., Beninger, C., Polatajko, H. J., & Mandich, A. (2005). Cognitive strategy generation in children with developmental coordination disorder. *Canadian Journal of Occupational Therapy*, *72*, 67-77.

Savion-Lemieux, T., & Penhune, V. B. (2005). The effects of practice and delay on motor skill learning and retention. *Experimental Brain Research*, *161*, 423-431.

Schacter, D. L., & Tulving, E. (1996). Qu'en est-il de la notion de systèmes mnésiques en 1994? In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Systèmes de mémoire chez l'animal et chez l'homme* (pp. 15-48). Marseille: Solal.

Schmidt, R. A. (1975). A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychological Review*, *82*, 225-260.

Schmidt, R. A., & Young, D. E. (1987). Transfer of movement control in motor skill learning. In S. M. Cormier & J. D. Hagman (Eds.), *Transfer of learning*. *Contemporary research and applications* (pp. 47-79). San Diego: Academic Press.

Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nature Neuroscience*, *5*, 688-694.

Schoemaker, M. M., van der Wees, M., Flapper, B., Verheij-Jansen, N., Scholten-Jaegers, S., & Geuze, R. H. (2001). Perceptual skills of children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science, 20*(1-2), 111-133.

Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, *12*, 1370-1371.

Seger, C. A., & Spiering, B. J. (2011). A critical review of habit learning and the basal ganglia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*, 66.

Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S. G., Ugurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning. *Experimental Brain Research*, *165*, 114-124.

Selemon, L. D., & Goldman-Rakic, P. S. (1985). Longitudinal topographic and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *Neuroscience, 5*, 776-794.

Semjen, A., & Ivry, R. B. (2001). The coupled oscillator model of between-hand coordination in alternate-hand tapping: a reappraisal. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *27*, 251-265.

Serrien, D. J. (2008). Coordination constraints during bimanual versus unimanual performance conditions. *Neuropsychologia*, *46*, 419-425.

Serrien, D. J. (2009). Interactions between new and pre-existing dynamics in bimanual movement control. *Experimental Brain Research*, *197*, 269-278.

Serrien, D. J., & Brown, P. (2003). The integration of cortical and behavioural dynamics during initial learning of a motor task. *European Journal of Neuroscience*, *17*, 1098-1104.

Serrien, D. J., Cassidy, M. J., & Brown, P. (2003). The importance of the dominant hemisphere in the organization of bimanual movements. *Human Brain Mapping*, *18*, 296-305.

Serrien, D. J., Ivry, R. B., & Swinnen, S. P. (2006). Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*, 160-166.

Shadmehr, R., Smith, M. A., & Krakauer, J. W. (2010). Error correction, sensory prediction, and adaptation in motor control. *Annual Review of Neuroscience*, *33*, 89-108.

Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge University Press.

Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Giedd, J. N. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, *28*, 3586-3594.

Sigmundsson, H., Whiting, H. T. A., & Ingvaldsen, R. P. (1999). 'Putting your foot in it'! A window into clumsy behaviour. *Behavioural Brain Research*, *102*, 131-138.

Silva, P. A., & Ross, B. (1980). Gross motor development and delays in development in early childhood: Assessment and significance. *Journal of Human Movement Studies, 6*, 211-226.

Simon, H. A. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, *7*, 268-288.

Sisti, H. M., Geurts, M., Gooijers, J., Heitger, M. H., Caeyenberghs, K., Beets, I. A., ... Swinnen, S. P. (2012). Microstructural organization of corpus callosum projections to prefrontal cortex predicts bimanual motor learning. *Learning & Memory*, *19*, 351-357.

Sluming, V., Barrick, T., Howard, M., Cezayirli, E., Mayes, A., & Roberts, N. (2002). Voxel-based morphometry reveals increased gray matter density in Broca's area in male symphony orchestra musicians. *NeuroImage*, *17*, 1613-1622.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., ... Niazy, R. K. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, *23*, S208-S219.

Smits-Engelsman, B. C. M., Wilson, P. H., Westenberg, Y., & Duysens, J. (2003). Fine motor deficiencies in children with developmental coordination disorder and learning disabilities: An underlying open-loop control deficit. *Human Movement Science*, *22*, 495-513.

Smits-Engelsman, B. C., Jelsma, L. D., Ferguson, G. D., & Geuze, R. H. (2015). Motor learning: an analysis of 100 trials of a ski slalom game in children with and without developmental coordination disorder. *PloS one*, *10*, e0140470.

Smits-Engelsman, B., Schoemaker, M., Delabastita, T., Hoskens, J., & Geuze, R. (2015). Diagnostic criteria for DCD: Past and future. *Human Movement Science*, *42*, 293-306.

Smyth, M. M., & Anderson, H. I. (2000). Coping with clumsiness in the school playground: Social and physical play in children with coordination impairments. *British Journal of Developmental Psychology, 18*, 389-413.

Song, S., Sharma, N., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012). White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. *Cerebral Cortex*, *22*, 1671-1677.

Soppelsa, R., & Albaret, J.-M. (2004). *Manuel de la batterie d'évaluation du mouvement chez l'enfant (M-ABC)*. Paris: Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.

Sosnik, R. (2009). Motor Sequences. *Cognitive Psychology*, *19*, 1-32.

Sowiński, J., & Dalla Bella, S. (2013). Poor synchronization to the beat may result from deficient auditory-motor mapping. *Neuropsychologia*, *51*, 1952-1963.

Spencer, R. M., & Ivry, R. B. (2009). Sequence learning is preserved in individuals with cerebellar degeneration when the movements are directly cued. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*, 1302-1310.

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, *99*, 195-231.

Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*, 171-177.

Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*, *11*, 170-175.

Stambak, M., L'Hériteau, D., Auzias, M., Bergès, J., Ajuriaguerra, J. (1964). Les dyspraxies chez l'enfant. *La Psychiatrie de l'Enfant, 7*, 381-496.

Steele, C. J., & Penhune, V. B. (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *Journal of Neuroscience*, *30*, 8332-8341.

Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H., & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 289.

Stelmach, G. E. (1982). Information-processing framework for understanding human motor behaviour. In J. A. S. Kelso (Ed.), *Human Motor Behaviour: An introduction*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Stevens, M. C., Kiehl, K. A., Pearlson, G., & Calhoun, V. D. (2007). Functional neural circuits for mental timekeeping. *Human Brain Mapping*, *28*, 394-408.

Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, *8*, 331-343.

Sun, F. T., Miller, L. M., Rao, A. A., & D'Esposito, M. (2007). Functional connectivity of cortical networks involved in bimanual motor sequence learning. *Cerebral Cortex*, *17*, 1227-1234.

Sussman, D., Leung, R. C., Chakravarty, M. M., Lerch, J. P., & Taylor, M. J. (2016). The developing human brain: age-related changes in cortical, subcortical, and cerebellar anatomy. *Brain and Behavior*, *6*, e00457.

Swinnen, S. (1996). Information feedback for motor skill learning: a review. In H. N. Zelaznik (Ed.), *Advances in motor learning and control* (pp. 37-65). Champaign, IL: Human Kinetics.

Swinnen, S. P., Walter, C. B., Lee, T. D., & Serrien, D. J. (1993). Acquiring bimanual skills: contrasting forms of information feedback for interlimb decoupling. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *19*, 1328-1344.

Takada, M., Tokuno, H., Nambu, A., & Inase, M. (1998). Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus

overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Experimental Brain Research, 120*, 114-128.

Tallet, J. (2007). *Approche dynamique de la mémoire motrice humaine*. Thèse de Doctorat en Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. Toulouse: Université de Toulouse 3.

Tallet, J. (2012). Memory Dynamics. In M. Norbert, (Ed.). *Encyclopedia of learning science* (pp. 2166-2169). Seel: Springer.

Tallet, J., Albaret, J.-M., & Barral, J. (2013). Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without Developmental Coordination Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, *34,* 2523-2532.

Tallet, J., Kostrubiec, V., & Zanone, P. G. (2008). The role of stability in the dynamics of learning, memorizing, and forgetting new coordination patterns. *Journal of Motor Behavior*, *40*, 103-116.

Tamnes, C. K., Østby, Y., Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Fjell, A. M. (2010). Neuroanatomical correlates of executive functions in children and adolescents: a magnetic resonance imaging (MRI) study of cortical thickness. *Neuropsychologia*, *48*, 2496-2508.

Taubert, M., Mehnert, J., Pleger, B., & Villringer, A. (2016). Rapid and specific gray matter changes in M1 induced by balance training. *NeuroImage*, *133*, 399-407.

Thaut, M. H. (2003). Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *999*, 364-373.

Thomas, K. M., & Nelson, C. A. (2001). Serial reaction time learning in preschool-and school-age children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *79*, 364-387.

Thomas, K. M., Hunt, R. H., Vizueta, N., Sommer, T., Durston, S., Yang, Y., & Worden, M. S. (2004). Evidence of developmental differences in implicit sequence learning: an fMRI study of children and adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*, 1339-1351.

Tierney, A., & Kraus, N. (2013). The ability to move to a beat is linked to the consistency of neural responses to sound. *Journal of Neuroscience*, *33*, 14981-14988.

Timmann, D., & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report after two decades of research.

Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z. T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., ... Johansen-Berg, H. (2011). Structural and functional bases for individual differences in motor learning. *Human Brain Mapping*, *32*, 494-508.

Tsai, C. L., Chang, Y. K., Hung, T. M., Tseng, Y. T., & Chen, T. C. (2012). The neurophysiological performance of visuospatial working memory in children with developmental coordination disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *54*, 1114-1120.

Tsai, C. L., Pan, C. Y., Chang, Y. K., Wang, C. H., & Tseng, K. D. (2010). Deficits of visuospatial attention with reflexive orienting induced by eye-gazed cues in children with developmental coordination disorder in the lower extremities: an event-related potential study. *Research in Developmental Disabilities*, *31*, 642-655.

Tsai, C. L., Pan, C. Y., Cherng, R. J., Hsu, Y. W., & Chiu, H. H. (2009). Mechanisms of deficit of visuospatial attention shift in children with developmental coordination disorder: A neurophysiological measure of the endogenous Posner paradigm. *Brain and Cognition*, *71*, 246-258.

Tsai, C. L., Wilson, P. H., & Wu, S. K. (2008). Role of visual-perceptual skills (non-motor) in children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science, 27*, 649-664.

Tuller, B., & Kelso, J. A. S. (1989) Environmentally-specified patterns of movement coordination in normal and split-brain subjects. *Experimental Brain Research, 75*, 306–316

Tulving, E., & Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *5*, 381-391.

Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition, 92*, 231-270.

Vaivre-Douret, L. (2014). Developmental coordination disorders: State of art. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *44*, 13-23.

Van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, 519-534.

Van Waelvelde, H., De Weerdt, W., De Cock, P., & Smits-Engelsman, B. C. (2004). Association between visual perceptual deficits and motor deficits in children with developmental coordination disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *46*, 661-666.

Van Waelvelde, H., De Weerdt, W., De Cock, P., Janssens, L., Feys, H., & Smits-Engelman, B. (2006). Parameterization of movement execution in children with developmental coordination disorder. *Brain Cognition,* 60, 20-31.

Vandenbossche J., Deroost N., Soetens E. & Kerckhofs E. (2009). Does implicit learning in non-demented Parkinson's disease depend on the level of cognitive functioning? *Brain and Cognition, 69,* 194-199.

Vien, C., Boré, A., Lungu, O., Benali, H., Carrier, J., Fogel, S., & Doyon, J. (2016). Age-related white-matter correlates of motor sequence learning and consolidation. *Neurobiology of Aging*, *48*, 13-22.

Vinter, A., & Perruchet, P. (2000). Implicit learning in children is not related to age: Evidence from drawing behavior. *Child Development*, *71*, 1223-1240.

Volman, M. C. J., & Geuze, R. H. (1998). Relative phase stability of bimanual and visuomanual rhythmic coordination patterns in children with a developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, *17*, 541-572.

Volman, M. C. J., & Geuze, R. H. (2000). Temporal stability of rhythmic tapping "on" and "off the beat": A developmental study. *Psychological Research*, *63*, 62-69.

Volman, M. J. M., Laroy, M. E., & Jongmans, M. J. (2006). Rhythmic coordination of hand and foot in children with Developmental Coordination Disorder. *Child: care, health and development*, *32*, 693-702.

Walter, C. B., & Swinnen S. P. (1994). The formation and dissolution of "bad habits" during the acquisition of coordination. In: H. H. S. Swinnen, J. Massion & P. Casaer (Eds.); *Interlimb coordination: neural, dynamical and cognitive constraints* (pp. 491-513). New York: Academic Press.

Wechsler D. (2005). WISC IV. *Echelle d'intelligence de Wechsler pour adolescents et adolescents, quatrième édition*. Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Whitall, J., Chang, T. Y., Horn, C. L., Jung-Potter, J., McMenamin, S., Wilms-Floet, A., & Clark, J. E. (2008). Auditory-motor coupling of bilateral finger tapping in children with and without DCD compared to adults. *Human Movement Science*, *27*, 914-931.

Whitall, J., Getchell, N., McMenamin, S., Horn, C., Wilms-Floet, A., & Clark, J. E. (2006). Perception–action coupling in children with and without DCD: frequency locking between task-relevant auditory signals and motor responses in a dual-motor task. *Child: Care, Health and Development*, *32*, 679-692.

Whitwell, J. L. (2009). Voxel-based morphometry: an automated technique for assessing structural changes in the brain. *Journal of Neuroscience*, *29*, 9661-9664.

Wiesendanger, M. (1981). The pyramidal tract. Its structure and function. In A. L. Towe & E. S. Luschei (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology. Vol. 5, Motor Coordination* (pp. 401-491). New York: Plenum Press.

Wilkinson, L., Teo, J. T., Obeso, I., Rothwell, J. C., & Jahanshahi, M. (2010). The contribution of primary motor cortex is essential for probabilistic implicit sequence learning: evidence from theta burst magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*, 427-436.

Williams, H. G., Woollacott, M. H., & Ivry, R. (1992). Timing and motor control in clumsy children. *Journal of Motor Behavior*, *24*, 165-172.

Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, *105*, 558-584.

Willingham, D. B., & Koroshetz, W. J. (1993). Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. *Psychobiology*, *21*, 173-182.

Willingham, D. B., Salidis, J., & Gabrieli, J. D. (2002). Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *Journal of Neurophysiology*, *88*, 1451-1460.

Wilson, P. H., & McKenzie, B. E. (1998). Information processing deficits associated with developmental coordination disorder: A meta-analysis of research findings. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *39*, 829-840.

Wilson, P. H., Maruff, P., & Lum, J. (2003). Procedural learning in children with developmental coordination disorder. *Human Movement Science*, *22*, 515-526.

Wilson, P. H., Ruddock, S., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H., & Blank, R. (2013). Understanding performance deficits in developmental coordination disorder: a meta-analysis of recent research. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *55*, 217-228.

Wilson, P. H., Smits-Engelsman, B., Caeyenberghs, K., Steenbergen, B., Sugden, D., Clark, J., ... Blank, R. (2017). Cognitive and neuroimaging findings in developmental coordination disorder: new insights from a systematic review of recent research. *Developmental Medicine & Child Neurology, 59*(11), 1117-1129. doi: 10.1111/dmcn.13530

Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *NeuroImage*, *42*, 343-356.

Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., ... Smith, S. M. (2009). Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, *45*, S173-S186.

Wu, T., Kansaku, K., & Hallett, M. (2004). How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *Journal of Neurophysiology*, *91*, 1690-1698.

Wymbs, N. F., Bassett, D. S., Mucha, P. J., Porter, M. A., & Grafton, S. T. (2012). Differential recruitment of the sensorimotor putamen and frontoparietal cortex during motor chunking in humans. *Neuron*, *74*, 936-946.

Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia.*Movement Disorders*,*17*, S15-S21.

Yokoi, A., Arbuckle, S. A., & Diedrichsen, J. (2018). The role of human primary motor cortex in the production of skilled finger sequences. *Journal of Neuroscience*, *38*, 1430-1442.

Zanone, P.-G., & Kelso, J.A.S. (1992). Evolution of behavioral attractors with learning: Nonequilibrium phase-transitions. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *18*, 403-421.

Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, *15*, 528-536.

Zimerman, M., Wessel, M. J., Timmermann, J. E., Granström, S., Gerloff, C., Mautner, V. F., & Hummel, F. C. (2015). Impairment of procedural learning and motor intracortical inhibition in neurofibromatosis type 1 patients. *EBioMedicine*, *2*, 1430-1437.

Zwicker, J. G., Missiuna, C., & Boyd, L. A. (2009). Neural correlates of developmental coordination disorder: a review of hypotheses. *Journal of Child Neurology*, *24*, 1273-1281.

Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2010). Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics*, *126*, 678-686.

Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2011). Brain activation associated with motor skill practice in children with developmental coordination disorder: an fMRI study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*, 145-152.

Zwicker, J. G., Missiuna, C., Harris, S. R., & Boyd, L. A. (2012). Developmental coordination disorder: A review and update. *European Journal of Paediatric Neurology, 16*, 573-581.

Apprentissage procédural moteur et mémoire procédurale dans le Trouble Développemental de la Coordination : études comportementales, EEG et IRM

Mélody BLAIS

Directeurs: Jessica TALLET & Yves CHAIX

Résumé : Le Trouble Développemental de la Coordination (TDC) se caractérise par une altération des habiletés motrices. Si le déficit du contrôle moteur est univoque, les études testant un déficit d'apprentissage procédural moteur restent peu nombreuses et aboutissent à des résultats divergents. L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence les conditions dans lesquelles les enfants présentant un TDC manifestent ou non un déficit d'apprentissage procédural et de la mémoire procédurale. Quatre études ont été menées pour comparer l'apprentissage procédural moteur d'enfants présentant un TDC et d'enfants contrôles. Nous avons testé des tâches comportementales d'apprentissage variées telles que l'apprentissage d'une nouvelle coordination bimanuelle, l'apprentissage de séquences perceptivo-motrices et l'apprentissage de séquences motrices rythmiques dans différentes conditions. Nous avons investigué les corrélats cérébraux fonctionnels et structurels associés, en utilisant l'électroencéphalographie ou l'imagerie par résonance magnétique. Les résultats indiquent des différences comportementales et cérébrales lors de tâches d'apprentissage, révélées par des variables spécifiques. De plus, certaines conditions expérimentales ont amélioré l'apprentissage procédural et la mémoire procédurale des enfants présentant un TDC. Ces résultats amènent à penser que les conditions favorisant l'apprentissage et la mémoire procédurale des enfants présentant un TDC pourraient contribuer à une meilleure prise en charge.

Mots clés : Séquence motrice ; Coordination bimanuelle ; Mouvements miroirs ; SRTT ; Synchronisation ; Transfert inter-hémisphérique ; Striatum ; Rétention

---

Procedural motor learning and procedural memory in Developmental Coordination Disorder: behavioural, EEG and MRI studies.

Mélody BLAIS

Directors: Jessica TALLET & Yves CHAIX

Abstract: Developmental Coordination Disorder (DCD) is characterized by impaired motor skills. While the motor control deficit is unambiguous, studies testing motor procedural learning are few and lead to contradictory results. The main objective of this work is to understand the conditions under which children with DCD demonstrate a procedural learning and procedural memory deficits. Four studies were conducted to compare the motor procedural learning of children with and without DCD. We tested various learning behavioural tasks such as learning a new bimanual coordination, learning perceptual-motor sequences and learning rhythmic motor sequences in different conditions. We investigated the associated functional and structural brain correlates, using electroencephalography and magnetic resonance imaging. The results indicate some behavioural and brain differences during learning tasks, revealed by specific variables. In addition, some experimental conditions have improved the procedural learning and procedural memory of children with DCD. These results suggest that conditions in which procedural learning and memory of children with DCD are improved could contribute to better therapeutic interventions.

Keywords: Sequential learning; Bimanual coordination; Mirror movements; SRTT; Synchronization; Inter-hemispheric transfer; Striatum; Retention