



HAL
open science

Rôle du cervelet dans les troubles cognitifs de la sclérose en plaques

Amandine Moroso

► **To cite this version:**

Amandine Moroso. Rôle du cervelet dans les troubles cognitifs de la sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01417479

HAL Id: dumas-01417479

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01417479>

Submitted on 15 Dec 2016

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 de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3083

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'études spécialisées de Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2016

Par Amandine MOROSO

Née le 12 Janvier 1987 à Clermont-Ferrand

ROLE DU CERVELET DANS LES TROUBLES COGNITIFS DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET..... Président
Madame le Docteur Aurélie RUET Juge
Monsieur le Professeur Igor SIBON Juge
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS Juge

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3083

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Diplôme d'études spécialisées de Neurologie

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2016

Par Amandine MOROSO

Née le 12 Janvier 1987 à Clermont-Ferrand

ROLE DU CERVELET DANS LES TROUBLES COGNITIFS DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET..... Président
Madame le Docteur Aurélie RUET Juge
Monsieur le Professeur Igor SIBON Juge
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS Juge

RESUME

L'atteinte du cervelet est fréquente dans la sclérose en plaques (SEP). Certaines études cliniques, et d'imagerie morphologique et fonctionnelle ont permis d'établir un lien entre altérations cérébelleuses et dégradation cognitive chez les patients souffrant de la maladie. Cependant, le rôle particulier des lobules cérébelleux postérieurs, *substratum* anatomique de l'automatisation et de l'optimisation des processus cognitifs au sein de la boucle cortico-cérébelleuse, reste à préciser. Ce travail de thèse est axé sur quatre points principaux, résumant les études réalisées.

1. Tout d'abord, nous avons comparé le test des neufs trous, classiquement utilisé dans la littérature pour attester d'un syndrome cérébelleux fruste, aux performances de l'enregistrement oculomoteur dans un groupe de patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé (SCI), versus un groupe de sujets sains. Cette étude a permis de tester et valider un outil simple, rapide et fiable permettant un diagnostic précoce d'atteinte cérébelleuse.

2. L'application de cette technique a ensuite permis la caractérisation d'un profil cognitif spécifique aux patients cérébelleux. Ces derniers présentaient des atteintes plus marquées en mémoire de travail, fonctions exécutives et vitesse de traitement de l'information (VTI), par rapport au groupe des patients non cérébelleux et au groupe contrôle.

3. Nous avons ensuite étudié l'impact des modifications de volume de la substance grise des lobules postérieurs du cervelet sur le fonctionnement cognitif des patients à plusieurs stades de SEP. Une corrélation positive entre dégradation de la VTI et atrophie de substance grise au sein du lobule VI vermien a été mise en évidence.

4. Enfin, après l'exploration de l'atteinte macrostructurale, nous avons réalisé une dernière analyse par imagerie en tenseur de diffusion, ayant pour objectif de déterminer l'impact des altérations microstructurales présentes au sein des lobules postérieurs et pédoncules cérébelleux, sur les performances cognitives de ces patients.

Les résultats de ce travail de thèse permettraient, s'ils étaient confirmés, d'étendre les connaissances physiopathologiques de la maladie mais également d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en terme de rééducation fonctionnelle ciblée.

REMERCIEMENTS

« Le succès n'est pas la clé du bonheur, le bonheur est la clé du succès. Si vous aimez ce que vous faites, vous réussirez ». A. Schweitzer

Monsieur le Professeur Brochet,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie de votre soutien, votre disponibilité et votre confiance au cours de ces cinq années. Les connaissances que vous m'avez apportées sur le plan clinique et scientifique pendant mon internat et mon année de master ont permis d'aboutir à ce résultat. Je tiens à vous faire part de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Clavelou,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je suis heureuse que vous me fassiez cet honneur.

Je ne saurais que trop vous remercier pour la qualité de notre formation. Depuis nos plus jeunes années d'études, vous avez su nous transmettre votre passion pour la neurologie, ainsi que les connaissances et la rigueur qui nous ont permis d'accéder à une si riche spécialité.

Monsieur le Professeur Dousset,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de votre disponibilité et de vos commentaires précieux tout au long de ce travail. Soyez assuré de mon respect et ma gratitude.

Madame le Docteur Ruet,

Je te remercie de m'avoir aidée et soutenue, d'avoir été l'un des principaux garants de l'aspect scientifique de ce travail, qui m'a pourtant parfois paru insurmontable lorsque je me suis heurtée à la découverte du post-traitement d'imagerie. J'espère que le résultat est aujourd'hui à la hauteur de ce que tu avais imaginé. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre mon travail à tes côtés pendant encore deux années.

Monsieur le Professeur Tourdias,

Je te remercie pour ton aide indéfectible, ta disponibilité à toute épreuve, ta patience, la qualité de tes conseils et les solutions trouvées même lorsque nous ne pensions plus pouvoir sortir de l'impasse technique. Ton parcours professionnels et tes qualités humaines sont, pour moi, un modèle.

Monsieur le Professeur Sibon,

La qualité de notre formation repose en grande partie sur l'attention que vous nous portez, votre écoute, votre disponibilité. Vous avez su cultiver et attiser notre curiosité, aussi bien sur le plan clinique que scientifique, afin de nous permettre d'accéder aux subtilités d'une spécialité qui nous passionne tous un peu plus de jours en jours. Je vous suis infiniment reconnaissante pour les connaissances que vous nous avez apportées, mais surtout pour les clés que vous nous avez données, et qui nous permettent de les faire évoluer.

Monsieur le Docteur Ouallet,

Merci de m'avoir accueillie dans votre service et apporté les connaissances qui m'ont amenée à m'intéresser aux pathologies inflammatoires du système nerveux central. Votre disponibilité, votre humour et votre soutien sont précieux.

Madame le Docteur Deloire,

Merci infiniment de m'avoir soutenue et aidée depuis le début, sans toi cette année de master n'aurais pas pu aboutir. Merci d'accorder une place à toutes les idées bizarres que l'on peut avoir, tu t'organises toujours pour les rendre possibles. Et enfin, merci encore pour ta gentillesse, ton humour et ta disponibilité,

Aux médecins qui ont participé à ma formation, je vous remercie pour votre patience et votre disponibilité, ces quatre années d'internat se sont écoulées avec beaucoup de bonheur à vos côtés. **Au Docteur Duval,** parce que tu es mon modèle et mon soutien depuis que je suis arrivée. **Au Docteur Solé,** pour tout ce que tu m'as appris, pour avoir eu le courage et la patience de m'initier à l'EMG, pour ton humour (même à nos dépens...). **Au Docteur Renou, au Docteur Damon-Perrière, au Docteur Rouso,** je vous remercie tout particulièrement de m'avoir supportée et fait confiance, d'être toujours disponibles pour répondre à mes questions dans les moments de doute,

A Antoine, Brice, Cécile, Ivania, Sharmila et Olivier pour m'avoir aidée et fait avancer,

A Idoia, parce que ces cinq ans n'auraient pas été les mêmes sans toi, parce que tu n'es pas seulement ma co-interne mais mon amie, ma confidente, parce que tu es toujours là, parce qu'on voit les choses de la même façon, et que ça continuera comme ça,

A mes co-internes Paul, Thomas, Antoine(s), Benjamins(s), Sylvain, Alexandre, Marine, Romain, Lisa, Agathe, Julie et les autres, pour votre humour et votre gentillesse qui ont fait que nous avons vu filer à toute vitesse ces quatre années,

Aux équipes soignantes, pour m'avoir fait confiance, m'avoir entourée, merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre disponibilité,

A Fanny M., parce que tu as été un soutien précieux durant cette année de master à la fois sur le plan technique et sur le plan humain, pour ton humour, ton soutien et pour n'avoir jamais cédé à la tentation de baisser les bras, merci infiniment,

A Delphine pour ton aide dans tous les domaines, ta disponibilité, ta patience et tes valeurs humaines, désolée de t'avoir menti sur l'heure de la soutenance, c'était pour la bonne cause...

Au Docteur Coupé, à l'équipe du Docteur Guttmann, au Professeur Tison, au Docteur Rivaud-Peychoux, au Docteur Cubizolle, à Julie, Aurore et Laurence pour m'avoir aidée et enseigné les aspects techniques ayant permis de rendre possible et d'achever ce travail,

A l'équipe de l'UMS pour son accueil chaleureux et plein d'humour,

A mes parents, pour votre amour et votre soutien, pour les valeurs que vous nous avez inculquées, pour nous avoir appris à surmonter les obstacles, parce que les schémas conventionnels ont finalement peu d'importance. A ma belle-mère, Emilie et Stéphanie pour avoir su remettre cette stabilité dans nos vies,

A mes grands-parents, parce que vous avez été et êtes bien plus que ça, parce ce que vous êtes mon support, mes racines, parce que c'est grâce à vous que je suis arrivée jusque-là,

A ma sœur, parce que la distance ne change rien et parce qu'on est deux quoi qu'il puisse arriver,

A Amandine, je ne pourrais pas te dire ce que tu représentes pour moi, il n'y a pas de terme consacré pour toi. Simplement parce que la définition de l'amitié c'est ça,

A Clara, parce que rien n'est plus à démontrer après toutes ces années, parce que j'ai grandi avec toi et grâce à toi. **A Sophie et Pierre**, pour avoir pris le relai dans bien des situations depuis toujours, parce que vous êtes comme une famille pour moi...

A Greg, parce que tu es toujours à mes côtés, quoi qu'il arrive, depuis tant d'années,

A Anne-So, pour tous les moments passés ensemble, parce que notre trio de D4 nous a finalement amené là où on l'avait espéré, et parce que même avec un QI hors norme un chirurgien ne comprendra jamais pourquoi la PF centrale n'atteindra jamais que le massif facial inférieur...

A François, parce qu'on n'a pas besoin de se parler, qu'il nous suffit de chamallows pour se retrouver et qu'il n'y a rien à ajouter. **A Audrey**, pour ta délicatesse, ta présence rassurante, tes attentions, parce que la valeur d'une relation n'atteint pas le nombre des années, merci d'être à nos côtés,

A Marion, parce que la vie n'est pas un long fleuve tranquille et les prédictions n'ont aucune valeur, parce que tu râles mais que tu es toujours là, dans un coin, parce que la porte claquée n'est pas un synonyme de fin,

A Murielle, parce que la fraîcheur et la profondeur ne sont pas exclusifs mutuellement, parce que même dans tes moments de doute ce sont les autres qui passent en premier, parce que tu comprends sans juger,

A Albane et Louis, parce qu'il est plus difficile de dire aux autres ce dont ils ont besoin que ce qu'ils veulent entendre. Albane ta raison et ton affection inconditionnelles malgré notre persévérance irrationnelle, nous permettent de sortir un peu plus rapidement des mauvaises passes. Louis, ton soutien indéfectible restera éternellement scellé entre T12 et L2 (enfin j'espère...),

A Alex, merci pour toutes les discussions précieuses que l'on a pu avoir ensemble et pour tout ce que tu nous apportes à bien des niveaux,

A Olivier, parce que d'aussi mauvais conseils n'ont jamais été délivrés avec autant de bonnes intentions, merci pour les fous rires et les petites attentions qui en disent long,

A Florian, parce que l'humour n'est finalement pas un pansement dérisoire devant les difficultés, pour ta façon d'être toujours là sans en avoir l'air,

A Thomas et Elisa, pour tous les moments passés ensemble, parce que je ne comprends toujours rien au foot, mais que sur le plan musical on sait se retrouver,

A Amandine C, pas seulement pour ne jamais refuser les IRM nocturnes, merci pour ton intelligence, ta sensibilité et tout ce que tu me fais partager, avec la plus grande patience, malgré mes lacunes,

A Fanny S., Julien et Jérôme pour les fous rires durant cette année de come-back sur les bancs de l'amphi, et pour les questions non résolues... Parce que même si l'on était arrivés à comprendre comment on résume les 64 dimensions de ce qu'à reniflé le lapin en 2 dimensions, le dualisme interactionniste et l'épiphénoménaisme (Monde 1 = monde 1p + 1m; Monde 2 est produit par 1m) nous auraient de toute façon achevés, et parce que ça nous a quand même bien amusé...

Vous êtes ce que j'ai de plus cher. Merci.

Et enfin **à Vincent**, parce ce que tu es la pierre angulaire de ce travail et de tout le reste, je n'ai pas de mot pour pouvoir te dire ce que tu représentes, ce que tu m'as apporté, et le bonheur d'être à tes côtés. J'espère pouvoir un jour te rendre un fragment de tout ce que tu m'as donné,

A tes parents, tes grands-parents, Morgana, Alex et Nina pour leur accueil et la douceur dont ils ont su nous entourer.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	11
1.1. GENERALITES.....	11
1.1.1. EPIDEMIOLOGIE.....	11
1.1.2. APPROCHE CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE.....	11
1.1.3. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	13
1.1.4. THERAPEUTIQUE DE FOND	15
1.2. SCLEROSE EN PLAQUES ET COGNITION	16
1.2.1. CARACTERISTIQUES NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	16
1.2.2. SUBSTRATUM ANATOMIQUE DE L'ATTEINTE COGNITIVE	17
1.3. COGNITION ET CERVELET	18
1.3.1. ORGANISATION STRUCTURALE DU CERVELET.....	18
1.3.2. ASPECTS ANATOMO-FONCTIONNELS	21
1.3.3. LE CERVELET DANS LA SEP : UN ENJEU COGNITIF ?.....	24
1.4. APPORTS DE L'ENREGISTREMENT OCULOMOTEUR DANS LE DEPISTAGE DE L'ATTEINTE CEREBELLEUSE ET DES TROUBLES COGNITIFS	26
1.4.1. BASES NEURO-PHYSIOLOGIQUES ET METHODOLOGIE DE L'ENREGISTREMENT OCULOMOTEUR.....	26
1.4.2. TECHNIQUES DE DEPISTAGE D'UN SYNDROME CEREBELLEUX PAUCI-SYMPATOMATIQUE.....	29
1.4.3. COGNITION ET OCULOMOTRICITE DANS LA SEP	29
1.5. OBJECTIFS DE CE TRAVAIL DE THESE	30
2. EVALUATION CLINIQUE DU SYNDROME CEREBELLEUX DANS LES FORMES PRECOCES DE SEP : une alternative au test des neufs trous ?.....	31
2.1. RESUME.....	31
2.2. ARTICLE (en révision).....	32

3. PROFIL COGNITIF DES PATIENTS CEREBELLEUX DES LE STADE DE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLE	40
3.1. RESUME.....	40
3.2. ARTICLE (en révision).....	41
4. ANALYSE VOLUMETRIQUE DE LA SUBTANCE GRISE AU SEIN DES LOBULES POSTERIEURS DU CERVELET A DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE ET IMPLICATION COGNITIVE.....	53
4.1. RESUME.....	53
4.2. ARTICLE (en révision).....	54
5. ANALYSE MICROSTRUCTURALE DES LOBULES POSTERIEURS DU CERVELET A DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE ET IMPLICATION COGNITIVE	68
5.1. RESUME.....	68
5.2. ARTICLE (en préparation)	69
6. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION.....	87
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90
8. INDEX.....	97
8.1. LISTE DES ABBREVIATIONS.....	97
8.2. ANNEXES.....	98
8.2.1. ANNEXE 1 : PARADIGMES OCULOMOTEURS UTILISES	98
8.2.2. ANNEXE 2 : TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES	100

1. INTRODUCTION

1.1. GENERALITES

1.1.1. EPIDEMIOLOGIE

Cliniquement décrite pour la première fois par l'un des petit fils de Georges III d'Angleterre, Auguste d'Este (1794-1848), qui en était atteint, la sclérose en plaques (SEP) fut considérée comme une entité indépendante en 1868, grâce aux travaux de Jean-Martin Charcot. C'est à partir du siècle suivant que les caractéristiques épidémiologiques ainsi que la physiopathologie de la maladie ont été plus amplement étudiées. Ainsi, il est désormais admis que la SEP est une maladie démyélinisante, inflammatoire et dégénérative du système nerveux central. Il s'agit d'une pathologie fréquente, touchant 2,3 millions de personnes à travers le monde en 2013.¹ En France, en 2004, la prévalence estimée était de 94,7 pour 100 000 habitants (94,3-95,1).² Les symptômes inauguraux apparaissent généralement chez l'adulte jeune (entre 20 et 40 ans), de sexe féminin (sex-ratio variant entre 2,7 et 3,2 selon les études).^{3,4}

1.1.2. APPROCHE CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE

La SEP représente l'une des premières causes de handicap dans cette population. Ses manifestations cliniques sont multiples et variables, comprenant des atteintes sensitivo-motrices, visuelles, vestibulaires, cérébelleuses, dysautonomiques mais également cognitives.⁵

En 1996, quatre formes de la maladie ont été définies en fonction du phénotype clinique :

- la forme rémittente-récurrente (RR), la plus fréquente, représentant environ 80% des formes initiales, évoluant par poussées successives, sans évolution intercurrente;
- la forme secondairement progressive (SP), définie par une aggravation progressive du handicap à la suite d'une phase RR initiale;
- la forme primaire progressive (PP), caractérisée par une progression du handicap initial,
- et enfin, la forme progressive avec poussées surajoutées (PR).⁶

Cependant la transition d'une forme à l'autre était, jusqu'alors, uniquement fondée sur des éléments subjectifs et non sur des biomarqueurs robustes. Une nouvelle classification a donc vu le jour en 2013, prenant en considération l'activité inflammatoire clinique et en imagerie par résonance magnétique (IRM), ainsi que la progression de la maladie. Deux formes principales ont été définies : la forme récurrente-rémittente, séparée en deux sous-types (actif et inactif), et la forme progressive, divisée en quatre sous-types, en fonction du caractère évolutif actif et progressif.⁷ Par ailleurs, la définition du syndrome cliniquement isolé (SCI) a été précisée au cours de cette dernière révision. Il représente la première poussée clinique démyélinisante de la maladie. Trente à 70% des patients évolueront par la

suite vers une SEP cliniquement définie en fonction des paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie présentés.⁸

La démarche conduisant à établir le diagnostic de la maladie a évolué au cours du temps. Elle repose sur une base clinique, biologique et IRM, s'attachant à démontrer une dissémination spatio-temporelle de l'atteinte et à éliminer les diagnostics alternatifs.⁹⁻¹³ Ainsi, après deux poussées cliniques de la maladie documentées par deux lésions de siège différent, le diagnostic de SEP cliniquement définie peut être posé. La dernière révision de ces critères, dits de McDonald, en 2010, a permis d'envisager le diagnostic des formes RR après une unique poussée clinique en utilisant comme critère de dissémination spatiale la présence de plus d'une lésion démyélinisante visible en séquence T2 dans deux territoires différents parmi les régions périventriculaire, juxtacorticale, infratentorielle et médullaire (les lésions infratentorielles et médullaires considérées devant être asymptomatiques). La dissémination temporelle, quant à elle, est définie par la présence d'une nouvelle lésion en séquence T2 ou nouvelle lésion prenant le contraste après injection de gadolinium sur une séquence T1 par rapport à une IRM de référence, ou la présence concomitante d'une lésion asymptomatique rehaussée après injection de produit de contraste en séquence T1 et d'une lésion visible en séquence T2 non rehaussée sur une unique IRM. Concernant la forme progressive, celle-ci est définie par une progression clinique du handicap supérieure à un an associée à deux critères parmi les trois suivants : présence d'une lésion visible en séquence T2 dans les régions juxtacorticale, périventriculaire ou infratentorielle; lésion médullaire (les lésions infratentorielles et médullaires considérées devant également être asymptomatiques); inflammation documentée du liquide céphalo-rachidien (mise en évidence d'une synthèse intrathécale par présence de bande oligoclonales en isoélectrofocalisation ou élévation de l'index IgG).¹³ Ces éléments sont résumés dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Critères de Mc Donald 2010 (D'après Audoin et al.)

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatique(s) n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul	

1.1.3. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

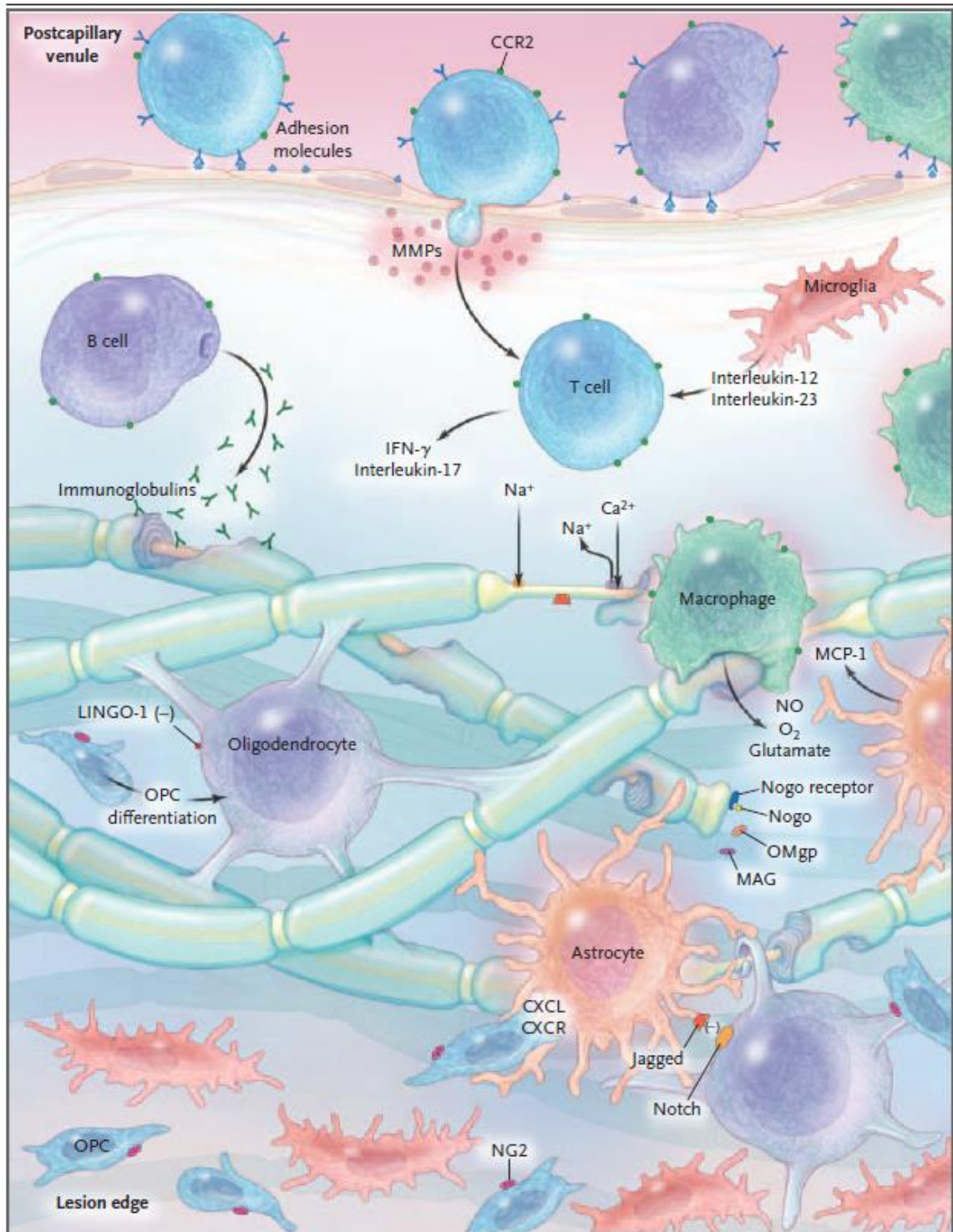
Sur le plan physiopathologique, le *primum movens* de la rupture de tolérance immunitaire à l'origine des processus inflammatoires et auto-immuns de la SEP reste largement inconnu. L'hypothèse principale actuelle permettant d'appréhender l'origine de la maladie repose sur deux processus simultanés mais de cinétique différente : un processus inflammatoire, prépondérant au début de la maladie, dans ses formes actives, et un processus neurodégénératif, d'apparition précoce mais d'évolution plus insidieuse, responsable de la constitution du handicap irréversible, prédominant dans les phases progressives. Historiquement décrites au sein de la substance blanche, il est aujourd'hui démontré que les altérations tissulaires atteignent également la substance grise.¹⁴

Sur le plan étiologique, l'étude des facteurs génétiques (HLA de classe I et II, gènes contrôlant la réponse immunitaire, codant la région bêta des récepteur des cellules T, CTLA4 par exemple)^{15,16} et environnementaux (EBV, vitamine D, tabac)^{17,18} a permis de mettre en évidence de nombreux co-

facteurs pouvant participer au développement de la pathologie en modulant par exemple l'expression cytokinique, modifiant la différenciation et l'activation lymphocytaires.

L'étude des modèles animaux a permis de caractériser la séquence physiopathologique permettant, en partie, d'expliquer la maladie. Schématiquement, la genèse d'une plaque démyélinisante débiterait par le passage de lymphocytes à travers la barrière hémato-encéphalique, facilitée par l'action des métalloprotéases surexprimées sur la membrane basale. Les lymphocytes T autoréactifs, activés, ayant pénétré au sein du système nerveux central, relargueraient, sous l'influence des interleukines-12 et 23 produites par les cellules microgliales, des cytokines et chimiokines spécifiques, de type Th1, pro-inflammatoire (et particulièrement l'interféron gamma et interleukine-17). Une rupture de la balance Th1/Th2 au profit de la voie Th1 étant caractéristique de la maladie. Cette modulation cytokinique serait ensuite à l'origine d'une cascade inflammatoire permettant l'entretien de l'activation de cellules microgliales et de macrophages, induisant eux même un recrutement lymphocytaire. Les lymphocytes B, une fois au sein du parenchyme sécrèteraient alors des anticorps dirigés contre des antigènes cibles de la myéline. Les macrophages, en présence du complément, seraient par ailleurs capables de phagocyter les complexes anticorps-antigènes formés dans les régions internodales, exposant l'axone à des radicaux libres, oxyde nitrique et glutamate. Un courant calcique entrant pourrait ensuite être généré, grâce à la redistribution des canaux sodiques au niveau des zones démyélinisées et à la mise en fonctionnement des pompes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ axonale, provoquant une entrée de calcium intracellulaire, aboutissant à la transection axonale et aux processus neurodégénératifs. En marge de ces phénomènes, une remyélinisation pourrait survenir à partir de précurseurs oligodendrocytaires. (Figure 1)¹⁴

Figure 1 : Mécanismes lésionnels à l'origine de la plaque démyélinisante (D'après Frohman et al.)



1.1.4. THERAPEUTIQUE DE FOND

En 2016, de nombreuses thérapeutiques de fond sont disponibles sur le marché français. Les traitements immunomodulateurs de première ligne utilisés principalement dans les formes RR sont représentés par les interférons, l'acétate de glatiramère, le diméthyl fumarate et le tériflunomide. Les traitements immunosuppresseurs de seconde ligne sont actuellement représentés par le natalizumab

et le fingolimod. La mitoxantrone, le rituximab, l'alemtuzumab et les autres immunosuppresseurs ne seront utilisés qu'après échec de toute autre thérapeutique médicamenteuse et après discussion collégiale.

Si l'efficacité de ces molécules sur le taux annualisé de poussées est bien démontrée, leur action sur le handicap à long terme reste à documenter. Par ailleurs, un effet sur le handicap cognitif n'est suggéré que pour le natalizumab et l'interféron bêta-1a.¹⁹⁻²²

Enfin, les possibilités thérapeutiques, bien qu'évoluant récemment, restent limitées pour les patients souffrant de formes progressives, notamment en l'absence d'activité inflammatoire clinique.

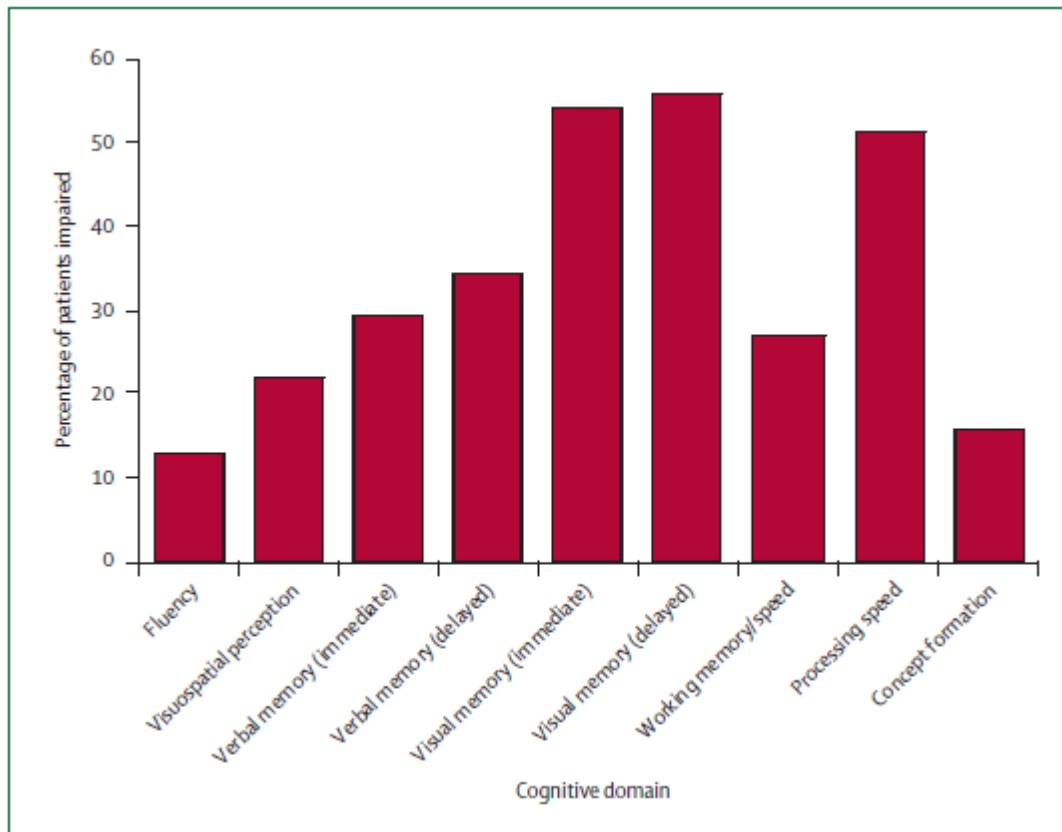
1.2. SCLEROSE EN PLAQUES ET COGNITION

1.2.1. CARACTERISTIQUES NEUROPSYCHOLOGIQUES

Il a été montré que l'atteinte cognitive de la sclérose en plaques est fréquente (43% à 70% des patients atteints selon les études),²³ invalidante, survient dès le début de la maladie,²⁴ et semble avoir un intérêt pronostique majeur. Après un SCI, 27% des patients présentent déjà une atteinte cognitive et jusqu'à 45 à 49% si l'on considère les trois premières années d'évolution de la maladie.²⁵⁻²⁸ Plusieurs facteurs pronostiques semblent influencer le développement de cette atteinte, notamment le sexe, le niveau d'éducation, la forme évolutive de la maladie, les comorbidités psychiatriques.¹⁹ Les atteintes cognitives les plus marquées dès les formes précoces concernent la vitesse de traitement de l'information (VTI), la mémoire épisodique, la mémoire de travail, les aspects les plus complexes de l'attention (attention sélective, divisée) puis les fonctions exécutives. La mémoire sémantique, le langage, les praxies, les gnosies et les fonctions attentionnelles simples sont habituellement préservées.²⁹ La *figure 2* représente la prévalence des atteintes cognitives par domaine chez les patients atteints de formes cliniquement définies de la maladie.^{23,30} Par ailleurs, il a été démontré que le sous-groupe des patients atteints d'une forme PP présentait des troubles cognitifs plus marqués et dans un champ de domaines cognitifs plus large que les patients souffrant de forme RR.³¹

Bien qu'ils soient prédictifs d'une mauvaise évolution à long terme et pourvoyeurs d'un handicap sévère,²⁵ ces troubles cognitifs sont souvent sous-estimés en raison d'obstacles techniques (validation des outils dans la langue du patient, bilans exhaustifs longs et nécessitant les compétences de neuropsychologues qualifiés difficilement accessibles en pratique courante...). De plus, la caractérisation précise du domaine cognitif imputé reste difficile en raison du manque de spécificité des tests cognitifs les plus sensibles.

Figure 2 : Fréquence de l'atteinte cognitive par domaine chez les patients atteints de SEP (D'après Chiaravalloti et al, données fournies par Benedict et al.)



1.2.2. SUBSTRATUM ANATOMIQUE DE L'ATTEINTE COGNITIVE

Le *substratum* anatomique de l'atteinte cognitive dans la SEP a été largement étudié par diverses techniques d'imagerie morphologique et fonctionnelle. Ces travaux corroborent le principe de déconnexion anatomo-fonctionnelle des aires associatives et structures sous-corticales, compensée au début de la maladie. Cependant, la phase de compensation s'épuise au fil de l'évolution, pour aboutir à une saturation responsable du handicap cognitif.^{32,33} Deux types d'atteintes cérébrales permettent d'expliquer l'atteinte cognitive retrouvée chez les patients atteints de SEP. Tout d'abord l'atteinte de la substance blanche, principalement représentée par les altérations de substance blanche d'apparence normale, mises en évidence par des études utilisant l'imagerie en tenseur de diffusion³⁴⁻³⁸ ou le ratio de transfert de magnétisation.^{24,39,40} Elles sont à l'origine de phénomènes de déconnexion des aires associatives corticales et des structures sous-corticales (thalamus, noyau caudé par exemple), impliquées dans les processus cognitifs. Les lésions elles-mêmes pourraient également participer *a minima* à cette déconnexion, contribuant au handicap cognitif. De très nombreuses études se sont attachées à le démontrer. Toutefois, les résultats obtenus sont hétérogènes et les effets observés modestes.⁴¹⁻⁴⁷

Parallèlement, la substance grise subit les mêmes effets lésionnels.^{48,49} Cependant, les résultats obtenus dans un certain nombre d'études révèlent une imputabilité plus importante des

anomalies de substance grise dans le handicap cognitif, notamment à un stade tardif. Actuellement, l'impact des lésions corticales est retenu comme un élément majeur.⁵⁰⁻⁵⁵ Une étude récente montre que le volume de lésions corticales pourrait augmenter le risque de handicap cognitif d'un odd ratio de 14,26 après ajustement sur le volume lésionnel de substance blanche, l'atrophie de la substance blanche et l'atrophie corticale.⁵⁵ L'analyse de l'atrophie corticale ainsi que celle des altérations de substance grise d'apparence normale prennent aussi une importance croissante dans la littérature, étant également corrélées aux défaillances cognitives.^{52,56,57} Le cervelet semble particulièrement sensible à ce type d'atteinte. Plusieurs études ont permis de démontrer une atrophie du cortex cérébelleux précoce et marquée, corrélée à une dysfonction cognitive.⁵⁸⁻⁶² Des travaux anatomopathologiques réalisés *post-mortem* chez des patients atteints de SEP ont confirmé une atteinte démyélinisante extensive associée à une inflammation méningée sous-piale, plus marquée que celle du cortex cérébral. Cette atteinte était indépendante des lésions observées au sein de la substance blanche et associée à une dégénérescence wallérienne importante.⁶³

1.3. COGNITION ET CERVELET

L'implication du cervelet dans les processus cognitifs est aujourd'hui largement démontrée. Depuis les années 1980, différents travaux ont permis de prouver que le cervelet présente une part associative située à la jonction entre lobes antérieur et postérieur, connectée au cortex préfrontal, temporal supérieur et pariétal via le thalamus et le pont.^{64,65}

1.3.1. ORGANISATION STRUCTURALE DU CERVELET

Sur le plan anatomique, le cervelet ne représente que 10% du volume encéphalique mais contient plus de la moitié de ses neurones. Il est relié au reste de l'encéphale par trois paires de pédoncules symétriques : les pédoncules supérieurs (voie de sortie de la majorité des projections axonales efférentes après relai par les noyaux cérébelleux profonds), moyens et inférieurs.

Il est constitué de trois lobes, séparés par deux fissures transverses : le lobe antérieur, le lobe postérieur et, à sa partie antéro-inférieure, le lobe flocculo-nodulaire. Dans le plan orthogonal, le cervelet est également divisé en trois parties : les hémisphères cérébelleux, latéraux et le vermis, médian. Ces lobes principaux sont subdivisés en dix lobules (numérotés de I à X) (*Figure 3*).

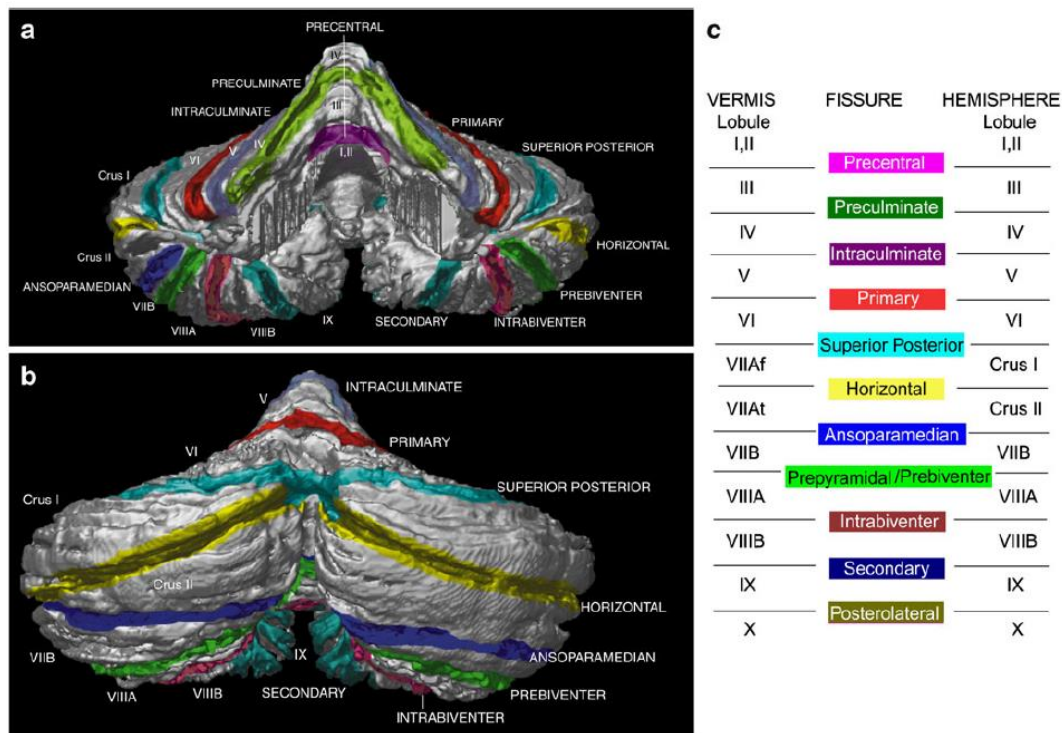
Sur le plan fonctionnel, l'ancienne nomenclature basée sur l'évolution phylogénétique, distingue trois régions :

- l'archéocervelet (ou vestibulocerebellum), comprend le lobe flocculo-nodulaire et reçoit les afférences vestibulaires et visuelles. Il projette ses efférences sur les noyaux vestibulaires, participant à l'équilibre mais s'intégrant également au système oculomoteur;
- le paléocervelet (ou spinocerebellum), constitué notamment du vermis, qui reçoit des afférences somato-sensorielles et projette, par l'intermédiaire des noyaux fastigiiaux, ses

efférences sur le tronc cérébral et le cortex permettant la mise en place de contrôles moteurs descendants. Le vermis interviendrait plutôt dans la posture et le contrôle des mouvements oculomoteurs. Par ailleurs, le paléocervelet comprend aussi la partie intermédiaire des hémisphères, qui, quant à elle, après relai dans les noyaux interposés, interviendrait dans les voies rubrospinales et corticospinales latérales, contrôlant la motricité des membres.

- Enfin, le néocervelet (ou cerebrocerebellum), comprenant la partie latérale des hémisphères, recevant et projetant ses afférences et efférences sur le cortex cérébral notamment associatif via les noyaux ventro-latéraux du thalamus, intervenant ainsi dans les fonctions cognitives. ^{66,67}

Figure 3 : Anatomie du cervelet (D'après Schmammann et al.)



D'un point de vue histologique, l'architecture du cervelet est une entité à part entière. Contrairement au cortex cérébral, toutes les régions cérébelleuses ont une architecture et une physiologie identique, ce qui suggère un mode de fonctionnement similaire, quelle que soit la fonction considérée. Le cortex cérébelleux comprend trois couches cellulaires. Tout d'abord, la couche granulaire, la plus profonde, où l'on retrouve de nombreux types d'interneurones ainsi que la terminaison des fibres mossues, l'un des deux principaux types de neurones afférents du cervelet (et notamment les afférences cognitives). Ensuite, la couche des cellules de Purkinje, cellules intégratrices principales, à l'origine des efférences du cervelet. Ces cellules envoient leurs prolongements dendritiques au niveau de la couche granulaire où elles font notamment synapse avec les fibres grimpantes, second type d'afférence cérébelleuse. Enfin, la couche des cellules moléculaires, contenant des interneurones inhibiteurs (cellules en corbeille et en étoile) et les axones des cellules granulaires, appelés fibres parallèles, orientés perpendiculairement aux prolongements axonaux des cellules de Purkinje.⁶⁷ (Figure 4)

1.3.2. ASPECTS ANATOMO-FONCTIONNELS

Schmahmann *et al.* ont suggéré que le cervelet permettrait de réguler la vitesse, la cohérence et la justesse des processus cognitifs. Il agirait comme un intégrateur permettant la facilitation, l'optimisation des performances cognitives et leur automatisation. L'atteinte cérébelleuse, par analogie au déficit moteur retrouvé dans les processus lésionnels, serait alors responsable d'une «dysmétrie des pensées». ^{68,69}

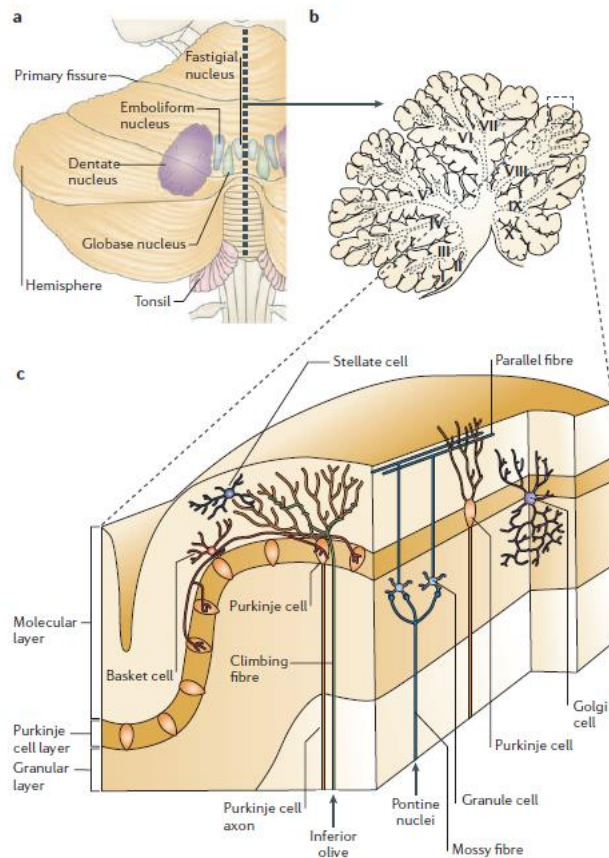
Les principaux domaines cognitifs contrôlés par le cervelet sont les capacités attentionnelles, la mémoire de travail, le langage, les fonctions exécutives et visuospatiales. ⁶⁸ Dans une cohorte de sujets sains, lors de tâches cognitives spécifiques, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), a permis de mettre en évidence une corrélation positive entre performances élevées lors de la réalisation d'une tâche cognitive de difficulté croissante et activation du cervelet. ⁶⁵ Par ailleurs, une cartographie cognitive particulière au cervelet a été retrouvée. Une activation de la partie supéro-postérieure gauche était observée lors de tâches attentionnelles. ⁷⁰ En parallèle, deux méta-analyses récentes soulignent que la mémoire de travail spatiale met plutôt en jeu les lobules VI (principalement le gauche en tâche spatiale) et Crus I. Les fonctions exécutives, bien que représentées dans tout le cervelet postérieur, semblent associées plus spécifiquement aux lobules VI droit, au Crus I et au Crus II de manière bilatérale. ^{71,72}

L'intégration des lobules postérieurs au sein d'un réseau associatif a été démontrée sur le plan anatomique et fonctionnel. ^{64,73} Les projections cortico-pontines restent les mieux étudiées. Sur le plan anatomique, l'utilisation de traceurs viraux transynaptiques antéro- et rétrogrades a permis de démontrer la connexion des lobules postérieurs du cervelet (notamment la partie hémisphérique latérale du Crus II et la partie vermienne des lobules VII et IX) avec les aires 46 et 9 du cortex dorsolatéral préfrontal principalement et les aires 5 et 7 du cortex pariétal postérieur, par l'intermédiaire de la partie antérieure des noyaux dentelés. ^{64,74-76} L'imagerie fonctionnelle a permis de confirmer largement ces connexions anatomiques chez le sujet sain, à la fois à l'état de repos et durant différentes tâches cognitives. ^{64,65,77,78}

Sur le plan microstructural, comme nous l'avons mentionné précédemment, l'organisation cytoarchitecturale du cervelet est uniforme et homogène, quel que soit le lobule concerné. Ce sont les afférences et efférences cérébelleuses qui donnent sa fonction à l'unité structurale. Ainsi, la modulation cognitive exercée par le cervelet s'organise comme figuré ci-dessous (*Figure 4*). Les cellules de Purkinje, cellules permettant l'intégration de l'information, reçoivent des afférences de deux principales structures :

- les noyaux pontiques, par l'intermédiaire des cellules moussues qui font synapse avec les fibres parallèles (prolongements axonaux des cellules granulaires). Celles-ci vont ensuite envoyer des projections aux cellules de Purkinje. A ce niveau, environ 200 000 fibres parallèles vont converger sur une unique cellule de Purkinje;
- et les olives inférieures, depuis lesquelles les fibres grimpantes vont atteindre la couche moléculaire pour rejoindre l'arbre dendritique des cellules de Purkinje. ^{73,79}

Figure 4 : Organisation cytoarchitecturale du cervelet à l'origine des processus cognitifs (D'après Ramnani et al.)



Par ailleurs, les modèles fonctionnels adaptés de ceux élaborés pour les fonctions motrices ont permis une meilleure appréhension et compréhension du réseau fonctionnel cognitif intégrant les lobules cérébelleux postérieurs. Le concept communément admis est le **modèle de contrôle interne direct**. Il repose sur le principe d'apprentissage par l'expérience. Selon cette théorie, à partir de l'expérimentation, une copie de l'information cognitive éfférente élaborée par le cortex préfrontal est encodée et comparée aux représentations semblant les plus adaptées au contexte. Ces représentations cognitives optimales seraient obtenues grâce à la correction continue, par feedback, des situations apprises. Sur le plan cellulaire, ce feedback reposerait sur la plasticité synaptique entre les fibres parallèles et l'arbre dendritique des cellules de Purkinje. Il serait soumis à un signal erreur transmis par les fibres grimpantes qui, grâce à une modification de leur fréquence de décharge pourrait à leur tour moduler la force de l'association synaptique des cellules de Purkinje aux fibres grimpantes, constituant donc un phénomène d'apprentissage.^{73,79} (Figure 5)

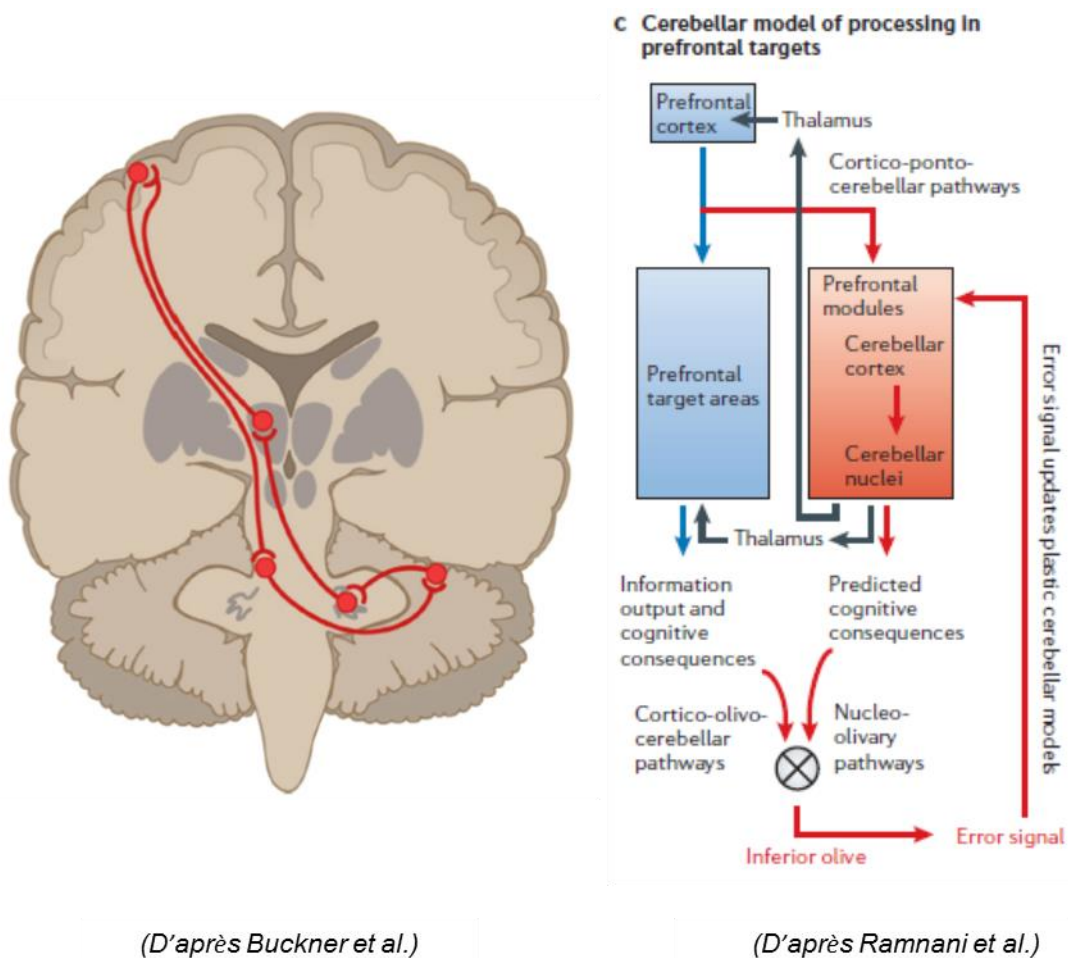
Ainsi, une représentation neuronale prédictive d'un couple afférence-efférence optimal pour la réponse souhaitée serait générée. Ce modèle suggérerait donc la présence de deux voies parallèles permettant la comparaison de la représentation générée par la voie effectrice directe et de la réponse optimale, à l'origine d'une correction comportementale, générée par le cervelet. Selon ce principe on pourrait alors distinguer :

- Une voie effectrice directe, siégeant dans le cortex associatif préfrontal et pariétal postérieur. Celle-ci élaborerait, à partir de ses afférences, une solution efférente directement sur ses propres cibles corticales associatives. Ce processus, très élaboré, a pour principal avantage d'être très flexible mais pour principal inconvénient sa lenteur de fonctionnement;

- Une voie parallèle d'optimisation et d'automatisation ne nécessitant pas une telle flexibilité mais permettant une grande réactivité. Ce concept est corroboré par l'étude de Bonnet *et al.* qui a permis de démontrer, lors de tâches cognitives de difficulté croissante, une corrélation entre hyperactivation du cervelet et diminution des temps de réaction des réponses des participants sains.⁶⁵

L'intérêt principal de ce fonctionnement en deux systèmes parallèles réside dans le fait que les processus automatisés de traitement de l'information prendraient place au sein des circuits cérébelleux, laissant le réseau direct du cortex préfrontal libre d'élaborer de nouveaux processus cognitifs non-routiniers. En revanche, contrairement aux circuits préfrontaux, le circuit parallèle impliquant le recrutement cérébelleux s'intègre dans un modèle de fonctionnement relativement peu flexible, ne permettant pas de généraliser un comportement à un contexte inconnu. Il permettrait seulement l'optimisation d'une conduite, d'un comportement, d'un phénomène cognitif dans une situation prédéfinie. En résumé, les circuits préfrontaux seraient capables d'adapter une règle apprise par l'expérience à un contexte alors que l'intégration cérébelleuse confondrait la règle et le contexte en une même représentation neuronale, ne permettant pas d'élaborer de nouvelles stratégies.^{73,79} (Figure 5)

Figure 5 : Organisation fonctionnelle de la boucle cortico-cérébelleuse



Les projections afférentes d'origine corticale font relai au niveau pontique ipsilatéral puis, après décussation, rejoignent le cortex controlatéral. Les projections efférentes, quant à elles, ont un premier relai synaptique au niveau du noyau dentelé puis décussent vers le thalamus ventrolatéral controlatéral pour enfin rejoindre le cortex associatif.

1.3.3. LE CERVELET DANS LA SEP : UN ENJEU COGNITIF ?

L'atteinte cérébelleuse est fréquente dans la SEP, souvent inaugurale de la maladie (jusqu'à un tiers des cas),⁸⁰ ou développée au cours de son évolution. Malgré des résultats débattus, il s'agirait d'un facteur de mauvais pronostic.⁸¹⁻⁸³ Les plaintes sont souvent représentées par des épisodes de vertige, de troubles de la marche ou de la coordination révélant une ataxie, un tremblement, une dysarthrie ou une gêne visuelle mal caractérisée par le patient. Sur le plan clinique, le diagnostic précoce d'une symptomatologie cérébelleuse reste difficile en raison, d'une part, du caractère assez tardif des signes objectifs et, d'autre part, de l'interaction avec d'autres déficits neurologiques potentiels (notamment moteurs et proprioceptifs). Au cours des divers essais cliniques, le syndrome cérébelleux est souvent validé par une dégradation des performances au test des neufs trous,⁸⁴ bien que cet exercice ne prenne pas en compte les précédentes limitations, et notamment l'atteinte proprioceptive.

La relation entre symptômes cérébelleux et atteinte cognitive, notamment VTI et mémoire de travail, a été confirmée dans la SEP.^{58,85,86}

L'impact des anomalies structurales cérébelleuses sur le handicap cognitif a fait l'objet d'une revue de la littérature récente.⁸⁷ Au niveau macroscopique, l'effet des lésions infratentorielles sur les fonctions cognitives ne semble pas être un facteur majeur de dégradation. Quelques études ont, néanmoins, retrouvé une corrélation significative entre volume lésionnel au sein de la substance blanche située en fosse postérieure et altérations de la VTI ainsi que de la mémoire de travail.^{58,62,88,89} L'association entre atrophie cérébelleuse, notamment atrophie de substance grise, et dysfonctionnements de la VTI et de la mémoire de travail est en revanche mise en avant de manière plus marquée. Cependant, le rôle spécifique des lobules postérieurs n'est souvent pas étudié indépendamment du reste du cervelet.^{60,59,90,61,62} Les altérations de substance grise mais surtout de substance blanche d'apparence normale semblent être le second mécanisme imputable.³⁸ L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI pour *diffusion tensor imaging* en anglais) a permis une exploration plus aboutie de ces anomalies.³⁸ Toutefois, si les anomalies microstructurales des pédoncules cérébelleux ont été bien étudiées et corrélées aux atteintes de VTI et apprentissage verbal,⁹¹ aucune étude ne s'est attachée à démontrer un lien entre altérations microstructurales des lobules postérieurs du cervelet et cognition.

Comme nous l'avons évoqué, le DTI a permis de démontrer une déconnexion anatomique de la boucle cortico-cérébelleuse, à travers l'atteinte des pédoncules cérébelleux. Certaines études en IRMf permettent d'envisager le versant fonctionnel de cette déconnexion entre les régions préfrontales et le cervelet chez des patients présentant une SEP.⁹² Bonnet *et al.* ont démontré au cours d'une tâche d'inhibition simple, qu'un groupe de patients souffrant de SEP présentait un défaut d'activation cérébelleuse associé à une hyperactivation du cortex préfrontal et médiofrontal, permettant la réalisation de la tâche cognitive normalement. Ce phénomène de compensation était limité en cas d'augmentation de la difficulté de l'exercice, témoignant d'une saturation du processus et conduisant donc à une dégradation des résultats du groupe patients par rapport à ceux retrouvés dans le groupe témoin. Toutefois, les études visant à étudier le fonctionnement du cervelet lors de tâches cognitives chez des patients présentant une SEP sont divergentes. Elles soulignent tantôt une hyperactivation des lobules cérébelleux précédemment décrits, synonyme de compensation cognitive, tantôt une hypoactivation, témoin du *substratum* lésionnel initial.⁹³⁻⁹⁶ La forme clinique de la maladie et son degré d'évolution semblent être l'un des points essentiels permettant d'expliquer les différences constatées.⁹⁷ Ainsi, Forn *et al.* ont démontré en 2012, au sein d'une population de patients ayant présenté un SCI, une activation du cervelet droit exclusivement chez les patients cognitivement atteints.⁹⁸

1.4. APPORTS DE L'ENREGISTREMENT OCULOMOTEUR DANS LE DEPISTAGE DE L'ATTEINTE CEREBELLEUSE ET DES TROUBLES COGNITIFS

Le système oculomoteur est un système complexe et particulièrement intéressant de par la diversité de ses connexions cortico-sous-corticales cérébrales et cérébelleuses. Carpenter *et al.* le décrivaient, déjà en 1994, comme un « microcosm of the brain ». L'étude de l'intégrité de ces connexions face à des troubles cognitifs en lien avec une atteinte cérébelleuse permettrait donc de mieux établir le rôle du « cervelet cognitif ».

1.4.1. BASES NEURO-PHYSIOLOGIQUES ET METHODOLOGIE DE L'ENREGISTREMENT OCULOMOTEUR

La saccade oculaire est le mouvement bref (50 millisecondes) et rapide permettant à l'œil de se diriger d'un point A à un point B afin de fixer l'image sur la fovéa. Pour qu'une saccade soit réalisée correctement, l'intégrité du système doit être respectée. Il existe deux catégories de saccades : les saccades réflexes, en réponse à un stimulus, et les saccades volontaires, générées dans un contexte particulier selon un objectif dirigé, nécessitant le recrutement des fonctions cognitives supérieures. En fonction du type de saccade réalisée, le réseau neuronal mis en jeu sera donc sensiblement différent.

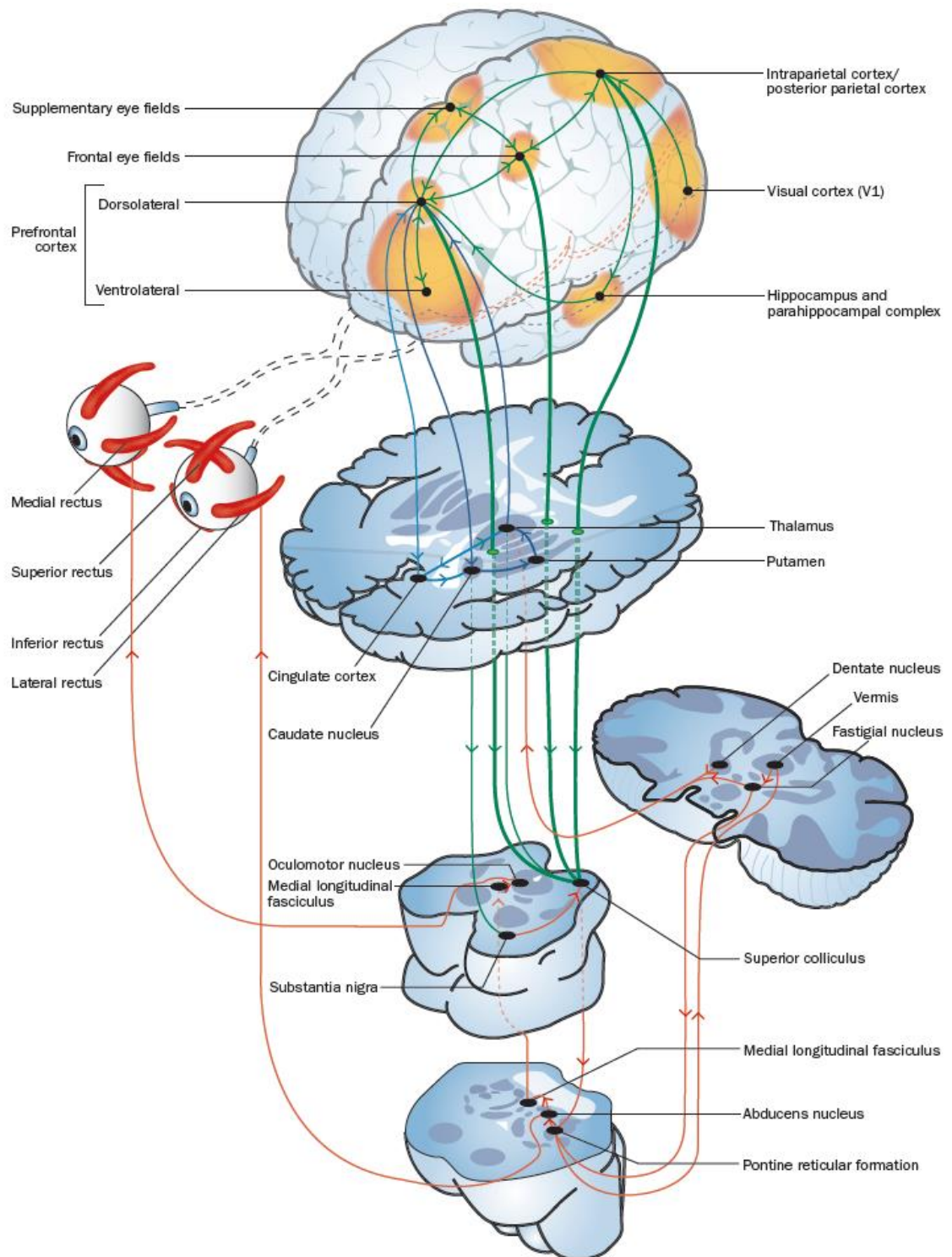
Schématiquement une saccade oculaire est générée selon la séquence suivante (*Figure 6*) :

- Le cortex dorso-latéral préfrontal, est connecté au cortex pariétal postérieur, limbique, et aux structures sous-corticales, notamment thalamiques, via le cortex orbito-frontal et préfrontal médial. Ce réseau neuronal permet l'intégration des afférences sensorielles et cognitives à l'origine de l'initiation de la saccade. Deux voies distinctes mais interconnectées vont ensuite permettre de générer les deux types de saccades selon deux processus différents.
- D'une part, une fois l'information intégrée au niveau du cortex associatif, elle est transmise aux zones corticales oculomotrices : le champ oculomoteur frontal (permettant de générer les saccades volontaires), le champ oculomoteur supplémentaire (impliqué dans l'organisation temporelle de la saccade). Elle est ensuite transmise aux ganglions de la base puis, directement ou indirectement aux colliculi supérieurs et au cervelet. Cette voie est celle des saccades volontaires, faisant intervenir une intentionnalité et donc des processus cognitifs aboutis.
- D'autre part, le cortex pariétal postérieur, après intégration des informations sensorielles transmises notamment par le cortex visuel, est capable de générer les saccades réflexes, par ses projections sur les colliculi supérieurs, via les ganglions de la base. Le cortex dorso-latéral préfrontal est capable d'inhiber cette voie grâce des projections corticales pariétales, rendant possible l'inhibition d'une saccade réflexe au profit d'une saccade volontaire.

Cependant, la réciprocité des connexions entre cortex pariétal et préfrontal suggère une innervation double de tout évènement, qu'il soit réflexe ou volontaire.

- Sur le plan moteur, l'inhibition par le striatum de l'action des neurones de la substance noire va permettre la levée d'inhibition des neurones tecto-réticulo-spinaux situés dans le colliculus supérieur. Ces neurones vont ainsi pouvoir inhiber les neurones pauseurs de la substance réticulée qui exercent une inhibition tonique sur les neurones excitateurs phasiques. Une fois cette dernière population neuronale désinhibée, le message de génération de la saccade est transmis aux nerfs et muscles effecteurs. Il est à noter que le cortex préfrontal peut également provoquer une levée d'inhibition directe des neurones pauseurs.

Figure 6 : Mécanisme à l'origine de la génération des saccades (D'après Fielding et al.)



L'enregistrement des saccades est une technique utilisée en recherche depuis plusieurs années. L'étude du système oculomoteur est une discipline principalement appliquée aux pathologies neuropsychiatriques (autisme, schizophrénie par exemple) et neurodégénératives (notamment aux syndromes parkinsoniens), peu développée en France. L'étude des saccades par *eye-tracking* va permettre, grâce à une caméra infrarouge enregistrant indépendamment chaque œil, la mise en

évidence d'anomalies morphologiques mais aussi fonctionnelles (modifications de latences et de vitesses par exemple) des mouvements oculaires. Plusieurs paradigmes sont utilisables, permettant non seulement l'étude fine des anomalies oculomotrices mais également des processus cognitifs impliqués dans leur contrôle.

1.4.2. TECHNIQUES DE DEPISTAGE D'UN SYNDROME CEREBELLEUX PAUCI-SYMPATOMATIQUE

Le cervelet (et plus particulièrement à travers le noyau fastigial et le vermis postérieur) tient une part cruciale dans le contrôle moteur des saccades oculaires.⁹⁹⁻¹⁰¹ En effet, tous les signaux pertinents (position des yeux, vitesse de déplacement de la cible ainsi que sa localisation précise) vont être transmis au cortex cérébelleux par les fibres moussues. Parallèlement, les fibres grimpantes vont apporter des renseignements sur l'erreur de distance à la cible en début et fin de mouvement.¹⁰² En cas de dommage cérébelleux, la correction de cette erreur devient impossible, provoquant une dysmétrie des saccades notamment. Par des procédés proches, un nystagmus et des intrusions saccadiques (ondes carrées principalement, mais présence possible de flutters oculaires et opsoclonus) sont également observés. Les méthodes d'*eye-tracking* vont permettre de détecter aisément ce type d'atteintes subtiles, parfois peu objectivables par un examen clinique standard, et de quantifier la dysmétrie des saccades produites.

1.4.3. COGNITION ET OCULOMOTRICITE DANS LA SEP

L'analyse des saccades reste, en matière de pathologie inflammatoire du SNC, confinée à de rares études, d'autant plus lorsqu'il s'agit de s'intéresser à son application dans le domaine cognitif. Elle permettrait pourtant de mettre en évidence de manière sensible et précoce, au moyen de paradigmes particuliers (saccades réflexes, visuo-guidées, mémorisées, antisaccades), différents types d'atteintes cognitives tout en s'amendant des difficultés liées au handicap sensori-moteur et culturelles lorsque les tests classiques n'ont pas de version adaptée à la langue du patient.¹⁰³⁻¹⁰⁸ Par ailleurs, les domaines cognitifs explorables sont multiples, comme le suggèrent les connexions anatomo-fonctionnelles existant entre les aires associatives et les centres de contrôle oculomoteur.

La réalisation de saccades réflexes nécessite des capacités attentionnelles préservées. Le principe des antisaccades repose sur l'inhibition d'une saccade réflexe et la genèse d'une saccade volontaire dans la direction opposée, mettant en jeu les fonctions exécutives. Enfin les saccades mémorisées nécessitent l'intégrité des réseaux à l'origine de la mémoire de travail.

La validité de ces paradigmes analysant saccades réflexes, visuo-guidées, mémorisées, antisaccades dans une population de patients atteints de SEP a été confirmée dans plusieurs travaux.^{109,110} Leur corrélation aux déficits cognitifs testés de manière classique par bilan neuropsychologique a également été démontrée. A titre d'exemple, quelques études, notamment dirigées par l'équipe de Fielding *et al.*^{103,104,106-108}, ont permis de mettre en évidence des corrélations

entre l'altération de tests neuropsychologiques comme le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) ou la *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) (permettant de tester la VTI, l'attention et la mémoire de travail) et l'altération des saccades volontaires et mémorisées chez des patients atteints de SEP. Toutefois aucune, à notre connaissance, n'établit de lien entre les différents types d'atteintes cognitives retrouvées dans la maladie d'une part et les lésions structurales cérébelleuses retrouvées à différents stades évolutifs d'autre part.

1.5. OBJECTIFS DE CE TRAVAIL DE THESE

Ce travail de thèse sera donc axé sur quatre points principaux, résumant les études réalisées.

1. Tout d'abord, nous avons comparé le test des neufs trous, classiquement utilisé dans la littérature pour attester d'un syndrome cérébelleux, aux performances de l'enregistrement oculomoteur dans un groupe de patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé, comparé à un groupe de sujets sains. Cette étude a permis de tester et valider un outil simple, rapide et fiable permettant un diagnostic précoce d'atteinte cérébelleuse.

2. Devant les résultats obtenus, nous avons utilisé cette technique afin de rechercher un profil cognitif spécifique aux patients cérébelleux par rapport au groupe des patients non cérébelleux et au groupe contrôle.

3. Puis, nous avons étudié l'impact des modifications de volume de la substance grise des lobules postérieurs du cervelet sur le fonctionnement cognitif des patients à plusieurs stades de SEP.

4. Enfin, après l'exploration de l'atteinte macrostructurale, nous avons réalisé une dernière analyse ayant pour objectif de déterminer l'impact des altérations microstructurales en imagerie par tenseur de diffusion dans cette même population afin d'explorer leur retentissement cognitif.

2. EVALUATION CLINIQUE DU SYNDROME CEREBELLEUX DANS LES FORMES PRECOCES DE SEP : une alternative au test des neufs trous ?

2.1. RESUME

Contexte : Le syndrome cérébelleux est fréquent et représente un marqueur de mauvais pronostic dans la SEP. Le test des neufs trous est couramment utilisé pour en objectiver les symptômes au niveau des membres supérieurs. Cependant, ce test manque de spécificité, prenant en compte aussi bien les déficits moteurs et proprioceptifs que l'ataxie cérébelleuse. L'enregistrement des saccades oculaires est un outil performant et fiable, permettant d'explorer les symptômes cérébelleux discrets. Ces caractéristiques en font un bon candidat à l'évaluation précoce des syndromes cérébelleux dès le premier épisode neurologique évocateur de SEP.

Objectifs : Comparer les performances du test des neufs trous chez des patients classés comme cérébelleux ou non-cérébelleux en fonction de leurs caractéristiques oculomotrices, après un SCI à haut risque de conversion vers une SEP, *versus* sujets sains.

Méthodes : Vingt-neuf patients et 13 sujets contrôles, appariés en âge, sexe et niveau d'éducation, ont été inclus dans notre étude. L'atteinte cérébelleuse était définie comme : 1) présence d'intrusions saccadiques (ondes carrées, flutter oculaire) et/ou 2) dysmétrie des saccades d'au moins 10% à l'enregistrement oculomoteur. Ces critères étaient comparés au temps de réalisation du test des neufs trous (secondes).

Résultats : Seize patients remplissaient les critères oculomoteurs de syndrome cérébelleux. La moyenne des scores au test des neufs trous était significativement augmentée dans le groupe SCI ($p < 0,01$) et dans le groupe des patients cérébelleux ($p < 0,05$) par rapport au groupe contrôle. Cependant, ce test ne permettait pas de différencier les groupes patients cérébelleux et non-cérébelleux.

Conclusion : Le test de neuf trous réalisé avec la main dominante permettait de différencier le groupe des patients, en particulier des patients cérébelleux, par rapport au groupe des sujets sains mais ne permettait pas de séparer les patients cérébelleux des patients non-cérébelleux en début de maladie. Si nos résultats étaient confirmés, ils seraient à prendre en considération dans les études cliniques à venir ayant pour objet la mise en évidence d'un syndrome cérébelleux dans les formes précoces de SEP.

2.2. ARTICLE (en révision)

CEREBELLAR ASSESSMENT IN EARLY MULTIPLE SCLEROSIS

Amandine Moroso, MSc,^{1,2,3} Aurélie Ruet, MD, PhD,^{1,2,3} Mathilde Deloire, PhD,¹ Delphine Lamargue-Hamel, PhD,^{2,3} Stéphanie Cubizolle,¹ Julie Charré-Morin,¹ Aurore Saubusse,¹ Bruno Brochet, MD.^{1,2,3}

KEY WORDS : Multiple sclerosis, cerebellum, Nine Hole Peg Test, eye movements

ABSTRACT

Background: Cerebellar impairment is frequent and predictive of disability in multiple sclerosis (MS). The Nine-Hole Peg Test (NHPT) is commonly used to assess cerebellar symptoms despite its lack of specificity for cerebellar ataxia. Eye-tracking is a reliable test for identifying subtle cerebellar symptoms and could be used in clinical trials, including those involving early MS patients.

Objective: To use eye-tracking to evaluate NHPT reliability in patients with clinically isolated syndrome (CIS) with a high risk of conversion to MS that was classified as cerebellar or non-cerebellar.

Methods: Twenty-nine patients and 13 matched healthy controls (HC) underwent an eye-tracking protocol. Cerebellar impairment was defined by registration of saccadic intrusions or at least 10% dysmetria in an oculomotor recording. These criteria were compared to NHPT performance.

Results: Sixteen patients fulfilled saccadic criteria for cerebellar impairment. NHPT performance was significantly increased in early MS patients ($p < 0.01$) and patients displaying cerebellar symptoms ($p < 0.05$) versus HC. However, NHPT performance did not differ between cerebellar and non-cerebellar groups.

Conclusion: NHPT performance with dominant hand could differentiate patients, particularly cerebellar patients, from HC, but it could not differentiate cerebellar from non-cerebellar patients who were classified according to saccadic criteria. These findings should be considered in future clinical trials involving early MS patients.

INTRODUCTION

Cerebellar impairment is frequent in multiple sclerosis (MS) and predictive of a negative outcome (1). The Nine Hole Peg Test (NHPT) is commonly used to measure finger dexterity (2). Studies validating the Multiple Sclerosis Functional Composite score (3,4) have assessed its usefulness in arm function and highlighted a positive correlation between the NHPT and cerebellar functional severity score (FSS C) ($r = 0.59$) (3). However, the NHPT presents many disadvantages, including a non-specificity for cerebellar symptoms. Indeed, it is used to evaluate motor deficits, spasticity, proprioceptive disorders, or bradykinesia in diseases and disorders such as stroke, Parkinson's disease, polyneuropathies, and rheumatological diseases. Erasmus and al. (5) demonstrated that the NHPT could discriminate patients from healthy controls (HC) and could discriminate patients with sensory deficits from those with cerebellar or motor impairments. However, it failed to differentiate patients with motor deficits from those with cerebellar deficits.

Cerebellar involvement in saccade accuracy through the posterior vermis and the fastigial nucleus has been largely demonstrated (6,7). Even if the cerebellum controls all types of saccades, dysmetria is a specific hallmark of cerebellar impairment, and saccadic intrusions and nystagmus are also associated with such impairments. Eye-tracking enables detection of subtle cerebellar symptoms that clinical examinations can miss, especially early in the disease course. Based on these considerations, our aim was to use eye-tracking to evaluate NHPT reliability in patients with clinically isolated syndrome (CIS) with a high risk of conversion to MS that was classified as cerebellar or non-cerebellar.

METHODS

Subjects

Twenty-nine patients and 13 HC over the age 16 years were recruited between November 2014 and December 2015 in Bordeaux Hospital University Center, France. Patients in the earliest stages of the disease were recruited in order to detect subtle cerebellar injuries. All of the patients had presented with a CIS compatible with a demyelinating inflammatory episode during the year before their inclusion in the study and had at least two clinically silent lesions with sizes of at least 3 mm on an initial T2-weighted brain or spinal MRI scan.

Subjects meeting any of the following criteria were excluded from the study: a prior documented neurological episode suggestive of MS; ongoing neurological or psychiatric disease; diagnosed chronic systemic disease; current dependence on alcohol or drugs; changes in medication dosage; initiation or cessation of a hypnotic, anxiolytic, or antidepressive treatment during the previous 15 days; MRI contraindications; or steroid treatment during the previous month.

Each subject gave his or her written informed consent, and the study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes).

Clinical assessment

Clinical assessments and scores for the French standardized version of the Expanded Disability Status Scale (8,9) (EDSS) were determined by experienced neurologists. In the NHPT (2), study participants performed two trials with each hand, and the mean time in seconds was calculated for the dominant and non-dominant hands. Results (in raw scores) were compared between patients classified as cerebellar or non-cerebellar according to their oculomotor status.

Eyetracker specifications

Horizontal eye movements were recorded using an infrared camera independently and simultaneously for each eye on Mobile EyeBrain Tracker EYEBRAIN T1® (e(ye)BRAIN, Ivry s/Seine, France) (binocular acquisition, 300 Hz; saccade accuracy = 0.5°). Stimuli were generated by MeyeParadigm® on a 22-inch monitor (1,920 × 1,080 resolution, 60 Hz refresh rate). Subjects were seated 60 cm from the screen with their heads stabilized by forehead and chin supports.

The eye-tracking system was calibrated at the beginning of the exam and before each memory-guided saccade paradigm. Calibration consisted of 250 ms of fixation at 12 points presented over the entire screen.

Eye tracking exams consisted of two trials in the reflexive saccades (gap) paradigm. At the beginning of a trial, a central target (green square on a black screen) was presented for 2,500 to 3,500 ms. The central target then disappeared, and following a 200-ms delay, a lateral target (white square) appeared randomly on the left or right side of the screen for 1,000 ms (with a visual angle of 22°). The central fixation target then reappeared, indicating the beginning of the next trial. One test consisted of 12 saccades.

Statistical analysis

The data were analyzed using the stats R package (version 3.1.3). A normal distribution was tested for all variables using the Shapiro–Wilk test.

Sex and education level were compared using Fisher's exact tests. Quantitative clinical data were compared between patients with and without cerebellar symptoms and HC using ANOVA or Kruskal–Wallis tests, depending on their distributions. Comparisons between patients and HC were performed with paired *t*-tests.

Eye-tracking data were extracted with MeyeAnalysis® software (provided with e(ye)BRAIN tracker, www.eye-brain.com). Cerebellar symptoms were assessed during reflexive saccades if patients presented saccadic intrusions or saccadic dysmetria over 10% of normal gain. Dysmetria was defined by a mean absolute value of (1-gain) >0.10.

Comparisons of mean NHPT scores between patients and HC were performed with unpaired *t*-tests or Mann–Whitney tests. ANOVA or Kruskal–Wallis tests were used to assess differences among cerebellar patients, non-cerebellar patients, and HC. Head-to-head comparisons were performed between groups with Tukey or Nemenyi tests when ANOVA or Kruskal–Wallis tests, respectively, showed significant results. A significance threshold of 0.05 was applied.

ROC curves were used to evaluate relationships between NHPT scores and the oculomotor criteria and to determine an NHPT cut-off score that discriminated patients from HC and cerebellar patients from non-cerebellar patients.

RESULTS

Population

Sixteen patients were classified as cerebellar and 13 as non-cerebellar according to their eye-tracking performance. The characteristics of the population are presented in Table 1. No significant differences in age, sex, educational level, disease duration, EDSS or relapse symptoms were encountered between groups.

Comparison of NHPT values between patients with and without cerebellar symptoms and HC (Table 2)

Significant differences in NHPT scores for the dominant hand were found between MS patients and HC, and between cerebellar patients and HC. No significant differences were established between cerebellar and non-cerebellar patients.

Prediction of clinical status using dominant hand NHPT scores

Figure 1 presents the results of the ROC analyses. Thresholds for NHPT scores with the dominant hand were defined according to the best sensitivity and specificity values. The cut-off score was 19 for discriminating patients from HC (sensitivity = 0.72; specificity = 0.77) and 18.8 for discriminating cerebellar patients from HC (sensitivity = 0.81; specificity = 0.69).

DISCUSSION

We demonstrated that when the NHPT was performed with the dominant hand, it could be used to differentiate patients, particularly cerebellar patients, from HC, but it could not differentiate between patients classified as cerebellar or non-cerebellar according to saccadic criteria.

The performance of the NHPT in screening for cerebellar symptoms has been proven. The NHPT has been validated in composite scores evaluating ataxia, such as the Composite Cerebellar Severity Score (CCFS) (10). A strong correlation between the NHPT and the scale for the assessment and rating of cerebellar ataxia (SARA) has been validated, and the capacity to discriminate between autosomal dominant cerebellar ataxia and autosomal dominant spastic paraplegia has also been validated. However, our results suggest that these validations and correlations are not established for patients with mild cerebellar impairment. In MS, the correlation between the NHPT and cerebellar disability is still debated (3,5). Imaging studies have been conducted in attempts to confirm the correlation between cerebellar injury and NHPT impairment, but these results are also debated. One of these studies established that NHPT results and the cerebellar functional severity score (C-FSS) were correlated with cerebellar grey matter volume ($R^2 = 0.59$) in patients who had experienced a CIS (11). In another study, Anderson et al. (12,13) demonstrated for the first time a correlation between cerebellar grey matter volume and NHPT results in all MS phenotypes. However, their second study showed that

abnormal fractional anisotropy in the superior cerebellar peduncles and cerebellar white matter volume were associated with NHPT results only in patients with primary progressive MS. Moreover, no correlation was confirmed between NHPT results and C-FSS, arguing for a late effect of cerebellar injury on NHPT results. Finally, our results also noted the lack of clinical pertinence of the estimated NHPT threshold. Indeed, the cut-off values for differentiating patients from HC and cerebellar patients from HC were similar and far from pathological values according to adult norms (2,14). Technical difficulties concerning NHPT validation were highlighted in a previous study, regardless of a good interrater reliability (14). The test-retest reliability was moderate, and a practice effect was also noted. Age, sex, and education level are other factors that have affected NHPT results (2,15).

In contrast, eye-tracking analysis is a sensitive test that enables detection of subtle cerebellar symptoms, even in patients who display no major ataxia. One can understand that the functional loop underlying eye movement control is widely explored, and only bilateral ophthalmoplegia could affect the interpretation of the results. Moreover, it is easily developed, quickly performed, and can be used to perform motor and cognitive assessments simultaneously.

Our study is not without limitations. Indeed, our cohort included few HC participants. Moreover, patients with brainstem injuries, and particularly those with pontine injuries, could have been misclassified as cerebellar patients rather than non-cerebellar patients. Nevertheless, considering the anatomical structures and physiological processes underlying cerebellar involvement in the control of eye movements, eye-tracking remains the most sensitive method for assessing early cerebellar dysfunction.

In conclusion, eye-tracking is a reliable test for cerebellar disability screening, and the NHPT may not accurately differentiate cerebellar from non-cerebellar patients in early MS. This finding should be considered in future clinical trials studying cerebellar impairment.

REFERENCES

1. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain J Neurol.* 1991 Apr;114 (Pt 2):1045–56.
2. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *OTJR Occup Particip Health.* 1985 Jan 1;5(1):24–38.
3. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain.* 1999 May 1;122(5):871–82.
4. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler.* 1999 Jan 8;5(4):244–50.

5. Erasmus L-P, Sarno S, Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W, König N. Measurement of ataxic symptoms with a graphic tablet: standard values in controls and validity in Multiple Sclerosis patients. *J Neurosci Methods*. 2001 Jul 15;108(1):25–37.
6. Leigh RJ, Kennard C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain J Neurol*. 2004 Mar;127(Pt 3):460–77.
7. Leigh RJ, Zee DS. Fourth edition. *The Neurology of Eye Movements*, New York: Oxford Press University; 2006.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Jan 11;33(11):1444–1444.
9. Brochet B. [Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Mar;165 Suppl 4:S173–9.
10. Montcel ST du, Charles P, Ribai P, Goizet C, Bayon AL, Labauge P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*. 2008 May 1;131(5):1352–61.
11. Henry RG, Shieh M, Okuda DT, Evangelista A, Gorno-Tempini ML, Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Nov;79(11):1236–44.
12. Anderson VM, Fisniku LK, Altmann DR, Thompson AJ, Miller DH. MRI measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Jul;15(7):811–7.
13. Anderson VM, Wheeler-Kingshott C a. M, Abdel-Aziz K, Miller DH, Toosy A, Thompson AJ, et al. A comprehensive assessment of cerebellar damage in multiple sclerosis using diffusion tractography and volumetric analysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 Sep;17(9):1079–87.
14. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult Norms for a Commercially Available Nine Hole Peg Test for Finger Dexterity. *Am J Occup Ther*. 2003 Sep 1;57(5):570–3.
15. Wang Y-C, Bohannon RW, Kapellusch J, Garg A, Gershon RC. Dexterity as measured with the 9-Hole Peg Test (9-HPT) across the age span. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther*. 2015 Mar;28(1):53–9; quiz 60.

TABLES

Table 1: Characteristics of the population

	HC (n=13)	Patients (n=29)	Cerebellar (n=16)	Non-cerebellar (n=13)
Mean age ±SD^a	39.15 ±10.99	36.34 ±11.71 ^{ns}	36.87 ±12.09 ^{ns}	36.08 ±12.15 ^{ns}
Sex female (%)^b	7 (56.85%)	21 (72.41%) ^{ns}	12 (75.00%) ^{ns}	9 (69.23%) ^{ns}
Disease duration (months) ±SD^c		7.68 ±6.59	8.73 ±6.64	7.85 ±6.83 ^{ns}
Median EDSS^c		1 (0 – 5)	1.5 (0 – 5)	1 (0 – 3) ^{ns}
First symptoms^b				
- Brainstem/Cerebellum (including cerebellar symptoms)		- 20.69% (10.34%)	- 25.00% (18.75%)	- 15.38% ^{ns} (0%) ^{ns}
- Optic neuritis		- 27.59%	- 25.00%	- 30.77% ^{ns}
- Myelitis		- 53.85%	- 43.75%	- 46.15% ^{ns}
- Cerebrum		- 6.90%	- 6.25%	- 7.69% ^{ns}

^a: Results for ANOVA between HC, cerebellar and non-cerebellar patients; ^b: Results for Fisher's exact test; ^c: Results for paired t test between cerebellar and non-cerebellar patients

Table 2: Comparisons between groups for NHPT values

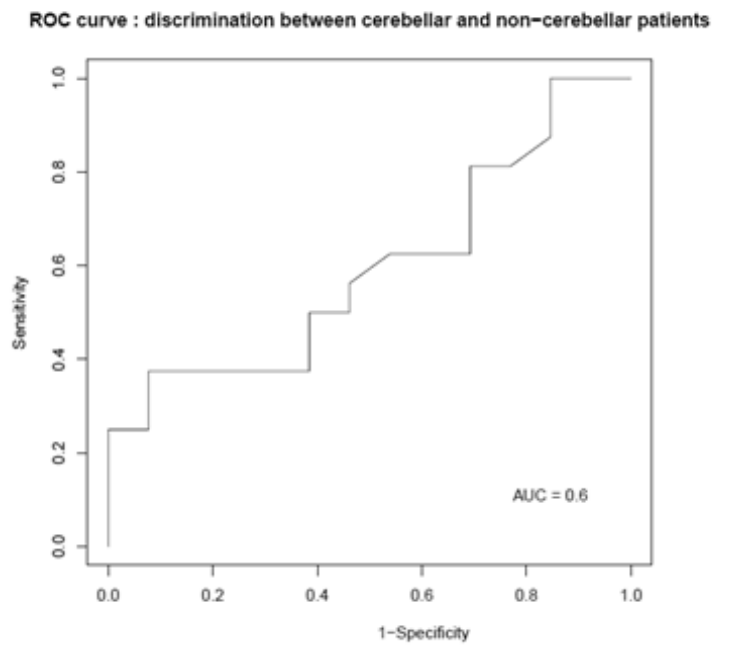
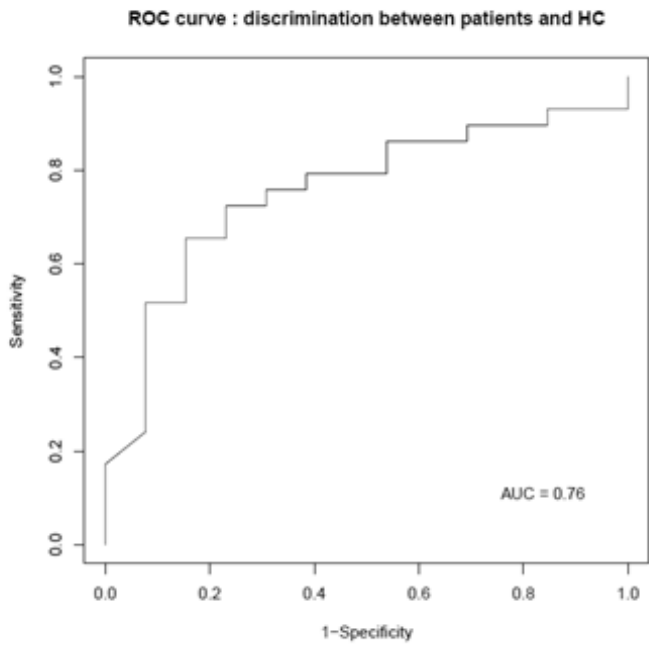
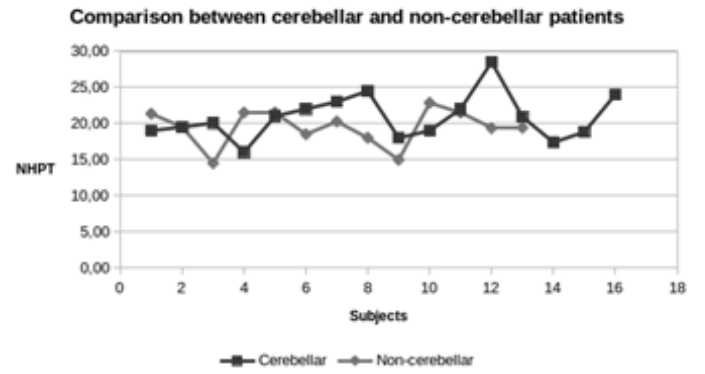
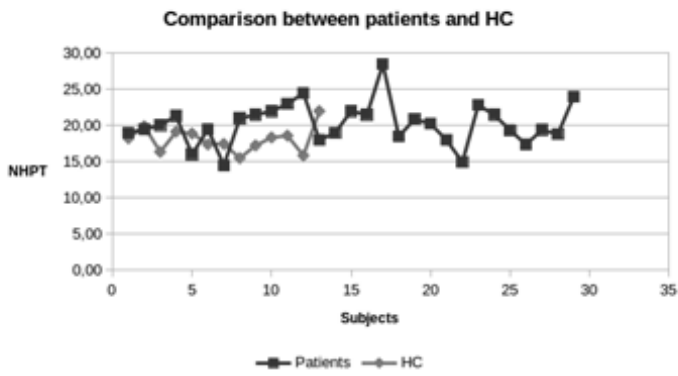
NHPT scores	HC (n=13)		Patients (n=29)		Cerebellar (n=16)		Non-Cerebellar (n=13)	
	DH	NDH	DH	NDH	DH	NDH	DH	NDH
Mean	18.07	19.33	20.23 [□]	20.43 ^{ns}	20.85 [†]	20.67 ^{ns}	19.47 ^{ns}	20.14 ^{ns}
±SD	±1.76	±1.55	±2.90	±2.66	±3.12	±2.72	±2.52	±2.67

[□]: Patients vs HC : p< 0.01; [†]: Cerebellar vs HC : p< 0.05;

DH: Dominant Hand; NDH: Non-Dominant Hand

FIGURES

Figure 1: Comparisons and ROC curves for discrimination between various subgroups



3. PROFIL COGNITIF DES PATIENTS CEREBELLEUX DES LE STADE DE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLE

3.1. RESUME

Contexte : Les altérations morphologiques cérébelleuses sont fréquentes dès le début de la maladie et seraient impliquées dans la présence de troubles cognitifs. Cependant, les symptômes cérébelleux sont difficilement objectivables à ce stade. L'enregistrement des saccades oculomotrices constitue une manière simple, précoce et fiable de détecter des anomalies subtiles. De plus, il s'agit d'un outil d'évaluation cognitive de plus en plus étudié et validé.

Objectifs : Comparer le profil cognitif de patients classés comme cérébelleux ou non-cérébelleux en fonction de leurs caractéristiques oculomotrices, dans l'année suivant un SCI à haut risque de conversion vers une SEP, *versus* sujets sains.

Méthodes : Vingt-huit patients et 12 sujets contrôles ont été inclus et ont bénéficié d'un enregistrement oculomoteur. L'atteinte cérébelleuse était définie comme précédemment. Trois paradigmes ont été utilisés, analysant : 1) les saccades réflexes, 2) les antisaccades, 3) les saccades mémorisées, évaluant respectivement l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de travail. Les paramètres obtenus à l'issue de l'enregistrement étaient comparés aux résultats des tests neuropsychologiques classiques.

Résultats : Seize patients remplissaient les critères oculomoteurs permettant de définir un syndrome cérébelleux. Les patients cérébelleux présentaient des latences allongées et un taux d'erreur supérieur lors de la réalisation de saccades mémorisées par rapport aux patients non-cérébelleux et sujets sains. Ces patients avaient également des performances altérées en mémoire de travail, fonctions exécutives et VTI par rapport au groupe des patients non-cérébelleux. Le z-score de VTI était corrélé négativement au taux d'erreur retrouvé au test des antisaccades dans le groupe des patients et au taux d'erreur des saccades réflexes et ratio de position finale des saccades mémorisées dans le groupe des patients cérébelleux. Le volume du cervelet des patients non-cérébelleux était statistiquement plus élevé que celui des patients cérébelleux, lui-même supérieur à celui des sujets sains.

Conclusion : L'enregistrement des saccades oculaires, et particulièrement le paradigme des saccades mémorisées, est un outil simple, rapide et fiable pour l'évaluation cognitive des patients dès les premiers stades de SEP. Par ailleurs, la méthode d'*eye-tracking* permet le diagnostic précoce de symptômes cérébelleux infracliniques. Chez les patients ayant présenté un SCI dans l'année précédente, la présence de symptômes cérébelleux est associée à un profil cognitif spécifique comprenant des anomalies de mémoire de travail, fonctions exécutives et VTI. Le gradient volumétrique de pseudo-atrophie cérébelleuse observé pourrait suggérer un profil neurodégénératif plus marqué chez les patients porteurs de symptômes cérébelleux subtils, expliquant à la fois une différence de profil cognitif et le caractère pronostique plus défavorable observé dans la littérature chez les patients cérébelleux par rapport aux patients non cérébelleux. ⁸¹⁻⁸³

3.2. ARTICLE (en révision)

EVIDENCE OF THE CEREBELLAR ROLE ON COGNITIVE PERFORMANCES IN CLINICALLY ISOLATED SYNDROMES OF THE TYPE OBSERVED IN MULTIPLE SCLEROSIS

Amandine Moroso, MSc,^{1,2,3} Aurélie Ruet, MD, PhD,^{1,2,3} Delphine Lamargue-Hamel, PhD^{2,3} Fanny Munsch,^{2,3} Mathilde Deloire, PhD,¹ Jean-Christophe Ouallet, MD, PhD,¹ Stéphanie Cubizolle,¹ Thomas Tourdias MD, PhD,^{1,2,3} Vincent Dousset, MD, PhD,^{1,2,3}, Bruno Brochet, MD.^{1,2,3}

ABSTRACT

Background: Cerebellar and cognitive dysfunction can occur early in clinically isolated syndrome (CIS). Eye tracking is a reliable tool for the evaluation of both subtle cerebellar symptoms and cognitive impairment.

Objectives: To investigate the early cognitive profile using neuropsychological and ocular motor (OM) testing in CIS patients with and without cerebellar dysfunction with OM testing compared to healthy subjects (HS).

Methods: Twenty-eight patients and 12 HS underwent OM and neuropsychological testing. Cerebellar impairment was defined by the registration of saccadic intrusions and/or at least 10% of dysmetria during ocular motor recording. Visually guided saccade (VGS), memory-guided saccade (MGS) and antisaccade (AS) paradigms were compared to neuropsychological assessments.

Results: The group of patients with cerebellar dysfunction (n=16) performed worse on MGS latencies and error rates, and had worse working memory, executive function and information processing speed (IPS) z scores than patients without cerebellar dysfunction. IPS was correlated with the AS error rate in all patients and with the VGS error rate and the MGS final eye position ratio in cerebellar patients.

Conclusion: Eye tracking is a sensitive tool to assess cognitive and cerebellar dysfunctions in CIS. In CIS patients, cerebellar impairment is associated with working memory, executive functions and IPS slowness.

INTRODUCTION

Cognitive impairment is frequent after a clinically isolated syndrome (CIS) of the type observed in multiple sclerosis (MS).^{1,2} Cognitive disability is a predictor of conversion from CIS to clinically definite MS³ and is associated with negative physical outcomes.⁴ The cerebellar role in cognition, particularly in information processing speed (IPS), attention, memory and executive functions, visual-spatial skills and language, has become of increasing interest in the past twenty years⁵ and has recently been examined in a few studies of MS.⁶⁻⁹ Structural cerebellar alterations, such as infratentorial lesions¹⁰⁻¹², grey matter atrophy^{13,14} or microstructural damages assessed by diffusion tensor imaging,^{15,16} have been associated with cognitive impairment in MS. However, the role of cerebellar dysfunction at the very early stage of MS, *i.e.*, CIS, is unknown.

Saccadic parameters reflect the overlap between ocular motor pathway and high order cognitive control through extensive networks including the prefrontal and parietal cortices, basal ganglia, thalami, superior colliculi, cerebellum and brainstem^{17,18}. Visually guided saccades (VGS), antisaccades (AS) and memory-guided saccades (MGS) have been examined in persons with CIS (PwCIS), MS (PwMS) and healthy subjects (HS).^{19,20} An increased error rate for all paradigms was reported in patients compared with HS, suggesting attentional and working memory impairment and a loss of inhibitory control, although the neuropsychological assessment did not capture such differences. Only the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) discriminates patients from controls. However, none of these studies focused on the link between subtle cerebellar symptoms and cognitive impairment assessed by eye tracking in early MS.

Independent from the cognitive signature described above, ocular motor analyses can provide information about subtle cerebellar symptoms, such as saccadic dysmetria, discrete nystagmus or saccadic intrusions, observed in patients exempted from ataxia and dizziness.^{21,22}

The main objective of this study was to investigate the early cognitive profile using neuropsychological testing and ocular motor tasks in PwCIS with and without cerebellar abnormalities in ocular motor testing compared to HS. A secondary aim was to explore associations between the cerebellar volume and cognitive profile depending on cerebellar status.

METHODS

Subjects

Twenty-eight patients over age 18 years old were prospectively recruited from November 2014 to December 2015 in Bordeaux University Hospital, France and provided written informed consent after study approval by the local ethics committee. All of the patients presented as CIS compatible with a demyelinating inflammatory attack that occurred within the year before inclusion and had at least two clinically silent lesions larger than 3 mm on their initial T2-weighted brain or spinal MRI scan.

Fifty-five HS underwent a neuropsychological assessment, 12 of whom had an MRI scan and ocular motor analysis.

Subjects were excluded if they had a history of a prior documented neurological episode suggestive of MS, visual acuity <4/10 in both eyes, bilateral ophthalmalgia, other ongoing neurological or psychiatric diseases, known chronic systemic diseases, current dependence on alcohol or drugs, a dosage change, stop or start of hypnotic or anxiolytic or antidepressive treatment within the last 15 days, MRI contra-indications or steroid treatment within one month.

The clinical assessment and Expanded Disability Status Scale (EDSS) were performed by experienced neurologists.

Neuropsychological assessment

Neuropsychological evaluations assessed attention, working memory, executive functions and IPS.

Each domain was evaluated with the following tests:

1. ***Attention:*** Test of Attentional Performance (TAP) subtests for visual scanning subtests, and visual and auditory divided attention. The number of accurate answers and, for divided attention, reaction time ratios of the double tasks to the simple tasks were also considered.
2. ***Working memory:*** The numerical span test (forward and backward) and Paced-Auditory Serial Addition Test–3 seconds (PASAT).
3. ***Executive functions:*** The Stroop test (using the difference between the denominator and the inhibition task scores) and the Word List Generation test (verbal fluency assessment).
4. ***IPS:*** The Computerised Speed Cognitive Test (CSCT)²³ (a computerized version of the Symbol Digit Modalities Test).

Z scores were calculated according to the formula: $(\text{patient's raw score} - \text{HS mean score} / \text{HS standard deviation (SD)})$ using the 55 HS as the control population. Cognitive impairment was defined as z scores below -1.5 in a domain.

Depression and anxiety levels were considered using Beck's Depression Inventory (BDI) and the State-Trait Anxiety Inventory for Adults, subtest State (STAI-S), respectively.

Eye-tracker specifications

Horizontal eye movements were recorded using an infrared camera independently and simultaneously for each eye on the Mobile EyeBrain Tracker EYEBRAIN T1® (e(ye)BRAIN, Ivry s/Seine, France) (binocular acquisition 300 Hz, saccade accuracy = 0.5°). Stimuli were generated by MeyeParadigm® on a 22-inch monitor, with a resolution of 1,920 x 1,080 and a refresh rate of 60 Hz. The subjects were seated 60 cm from the screen, with their heads stabilized by a forehead and chin support.

Calibration was performed at the beginning of the exam and before each memory-guided saccade paradigm and consisted of 250 milliseconds (ms) fixation on 13 points over the whole screen.

Three paradigms were repeated twice in a predetermined sequence and the values of the two trials were averaged.

During the reflexive saccades (gap) paradigm, a central target (a green square on a black screen) was shown with a delay of 2,500 to 3,500 ms. It disappeared for 200 ms and a lateral target (a white square) appeared randomly on the left or right side for 1,000 ms (with a visual angle of 22°). Then, the central fixation target reappeared, indicating the next trial. One test consisted of 12 saccades.

The antisaccades paradigm consisted of the same central fixation for 3,500 to 5,500 ms, followed by a gap of 200 ms. Finally, the subject was instructed to look as soon as possible in the opposite direction of the lateral target appearing randomly on the left or right side during 1,000 ms. Twelve saccades were repeated.

Lastly, memory-guided saccades (MGS) were elicited. The paradigm was defined as follows: a central fixation target (a red square) appeared for 1,000 to 2,000 ms. A lateral target (a grey square) flashed randomly and laterally for 250 ms. The subject was asked not to stare at this target but to remember its precise position and continue looking at the central point. A delay of 2,000 to 4,000 ms then occurred during which the central target remained alone. A go signal (a green square) for 500 ms indicated a saccade at the place where the grey target appeared previously. The response was recorded during a gap of 2,000 ms. Finally, a new central target (a green square) appeared (1,000 ms) and feedback were made at the initial grey target position (1,000 ms). Figure 1 presents the paradigm. A first training of five saccades was performed before the repetition of two recorded tests of 18 saccades each.

The oculomotor recording was used in two different ways. Eye tracking data were extracted with MeyeAnalysis® software (provided with e(ye)BRAIN tracker, www.eye-brain.com).

The cerebellar component of the eye-tracking test: First, cerebellar symptoms were assessed during visually guided saccades if patients presented with saccadic intrusions or saccadic dysmetria over 10% of normal gain. Dysmetria was defined by the mean of absolute value of (1-gain) >0.10.

The cognitive component of the eye-tracking tests: For gap paradigms, we considered the gain (saccade accuracy measured by the ratio of the amplitude of the first saccade to the amplitude of the target), the latency (the delay in ms between the target and saccadic initiation) in ms and the percentage of error. For antisaccades, the latency and error percentage were also analysed. Lastly, MGS were evaluated using the gain and latency for the response and feedback percentage of error (FEPR) and the final eye position ratio (the final eye position in response to feedback) (Figure 2).

MRI acquisition and volumetric analysis

MRI scans were performed on a 3T Achieva TX system (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8-channel phased array head coil. A morphological protocol consisted of 3DT1 weighted MR images acquired using magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) imaging (TR= 8.2 ms, TE= 3.5 ms, TI= 982 ms, $\alpha=7^\circ$, FOV= 256 mm, voxel size=1 mm³, 180 slices).

Cerebellar volumes, normalized for skull size in the Montreal Neurological Institute (MNI) space, were estimated from 3DT1 using BET and FAST (part of FSL 5.0, with the brain extraction tool (BET) options: -B "-f 0.3").

Analysis and statistics

All data were analysed with the R package 'stats' (version 3.1.3). All variables were found to be normally distributed with the Shapiro-Wilk test.

Sex and educational levels were compared using Fisher's exact test. Quantitative clinical and imaging data were compared between patients and HS with ANOVA or Kruskal-Wallis tests, depending on their distribution.

Z score comparisons between patients with cerebellar symptoms (C) and non-cerebellar patients (NC) were obtained with the paired t-test (or Mann-Whitney). A significance threshold of 0.05 was applied.

According to the variables' distributions, Spearman or Pearson correlations between the eye-tracking data and neuropsychological assessment in all patients (C and NC), and C and NC independently, were used and then adjusted for multiple comparisons with a Bonferroni correction ($p \leq 0.01$).

RESULTS

Subject characteristics and neuropsychological results

Twenty-eight patients were included in this study. Sixteen had saccadic endpoints evocative of cerebellar symptoms and 12 did not. No significant differences were found in terms of age, sex, educational level, EDSS, disease duration and treatments between cerebellar, non-cerebellar patients and HS. A first cerebellar episode was found exclusively in 3 patients, all of whom had saccadic dysmetria or intrusions. In contrast, brainstem symptoms were encountered in one patient classified as cerebellar and two patients in the non-cerebellar subgroup (Table 1).

From a neuropsychological point of view, CIS patients were slightly affected. The mean neuropsychological z scores did not differ between CIS patients and HS. However, cerebellar patients had a significantly different cognitive profile from non-cerebellar patients with more pronounced working memory, executive functioning and IPS dysfunction (Table 1).

Saccadic tasks

Only a reflexive saccade error rate differentiates patients with CIS from HS ($13.69\% \pm 10.76\%$ vs $7.99\% \pm 6.70$; $p < 0.05$)

Comparisons between cerebellar, non-cerebellar and HS are presented in Table 2. MGS latencies and error rate were significantly different between cerebellar and non-cerebellar patients.

Correlations

Significant correlations were assessed between classical neuropsychological assessment and ocular motor cognitive evaluation: 1) in PwCIS, the IPS z score was correlated with the antisaccade error rate ($r = -0.61$, $p < 0.01$); 2) in the cerebellar subgroup, IPS was associated both with MGS FEPR ($r = -0.71$, $p < 0.01$) and the reflexive saccades error rate ($r = -0.61$, $p < 0.01$). No correlations were found within the non-cerebellar subgroup.

Cerebellar volume analysis

The cerebellar volume was increased in patients in comparison with HS ($236.01 \text{ cc} \pm 84.74$ vs

174.35 cc \pm 15.02; $p < 0.001$) and was significantly lower in PwCIS with subtle cerebellar signs compared with patients without cerebellar symptoms (203.10 cc \pm 68.57 vs 279.90 cc \pm 86.13; $p < 0.001$).

DISCUSSION

Our study investigates the specific cognitive profile assessed by eye-tracking tests in PwCIS classified by the presence of subtle cerebellar signs.

In this sample of PwCIS, we observed a slight cognitive impairment as expected in this early stage of disease. The largest effect was observed for IPS, working memory and executive functions. Interestingly, by differentiating PwCIS according to the presence of subtle cerebellar signs, we identified a subgroup of patients with a specific cognitive pattern. IPS, working memory and executive function performances were significantly lower in PwCIS with cerebellar dysfunction. This finding confirmed the association previously reported between cognitive impairment and cerebellar dysfunction in MS^{7,24,11,9,8} and objectively highlighted such a role of the cerebellum in the very early disease stage, which has not been reported before. Several studies in relapsing-remitting (RR) MS have shown that patients with cerebellar symptoms had lower performances than patients without cerebellar symptoms and HS, specifically for IPS, working memory and executive function^{7,9,11,24}, but this demonstration is more difficult in CIS because the signs are typically subtle. We used the advantages of the sensitivity of eye tracking to address this issue in CIS patients.

Our results also confirmed the eye-tracking reliability and performances to detect and characterize early and subtle cognitive disability, even after a first neurological episode suggestive of MS. The reflexive saccade error rate was higher in PwCIS than in HS, arguing for attention and IPS dysfunction at the earliest stages of the disease and confirming previous results.^{19,20} We observed that the IPS z-score was significantly correlated with the antisaccade error rate in PwCIS, although no correlation between classic neuropsychological testing and saccadic parameters was found in CIS in previous studies. Correlations have already been observed in RRMS,^{25,26} between antisaccade and MGS error rates and PASAT performances, and between SDMT and MGS error rate and latencies.

The neuropsychological profile of cerebellar CIS patients observed with the standard evaluation was confirmed by the eye-tracking test. Working memory impairment related to cerebellar dysfunction was confirmed by MGS latencies and the error rate. The correlation between the IPS z score and the reflexive saccade error rate and MGS FEPR in the cerebellar group confirmed the association of the cognitive impairment with cerebellar dysfunction. The ocular motor assessment has been previously used to correlate cognitive dysfunction and cerebellar abnormalities on MRI in a cohort of 24 patients suffering from RR MS.²⁷ These authors found an association between the antisaccade error rate and microstructural alterations in the posterior lobules of the cerebellum.²⁷

These results suggest that cerebellar dysfunction may influence cognitive functioning at a very early disease stage, when other brain abnormalities, such as brain or grey matter atrophy, are not yet significantly associated with cognition.^{28,29} At the CIS stage, the only significant MRI abnormalities associated with cognitive performance are subtle diffuse damage of the white matter assessed by magnetisation transfer imaging^{30,31} or diffusion imaging.³² Surprisingly, in our study, PwCIS had a

greater cerebellar volume compared to HS, probably related to acute inflammation that predominates neurodegeneration in this stage. This pattern has recently been described for the cerebellar GM volume in a delay of three months following a CIS.³³ However, even if inflammation is reversible, it could also provide definitive axonal degeneration leading to secondary GM atrophy.³⁴ Moreover, a significant cerebellar volume gradient was observed. Non-cerebellar patients had greater cerebellar volume than cerebellar patients, suggesting a neurodegenerative process more pronounced in patients with cerebellar symptoms.

Despite a distinct cognitive profile in cerebellar patients, PwCIS had only mild cognitive impairment. Interestingly, on a functional point of view and regarding the whole brain processing, using a cognitive paradigm increased the complexity in early MS. It has been observed that normal performances were maintained thanks to frontal compensatory activations that parallel cerebellar deactivation in one hand and increased diffuse white matter assessed by magnetisation transfer imaging on the other hand.³⁵ Altogether, these results suggest that cerebellar dysfunction contributes to cognitive deficits very early in the disease course, through fronto-cerebellar disconnection.

The main limitation of this study is the relatively small sample size and our results should be confirmed in a larger study.

CONCLUSION

Eye tracking, and especially the MGS paradigm, is a sensitive and reliable tool for assessing cognitive dysfunctions in early MS and differentiates cerebellar from non-cerebellar patients. These techniques allowed us to demonstrate, for the first time, an association between subtle cerebellar signs and cognitive dysfunction in CIS, suggesting that the role for the cerebellum in maintaining normal cognition could be compromised in very early stages of the disease.

REFERENCES

1. Glanz, B. I. *et al.* Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 13, 1004–1010 (2007).
2. Amato, M. P. *et al.* Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 31, 211–214 (2010).
3. Zipoli, V. *et al.* Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult. Scler.* 16, 62–67 (2010).
4. Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M. & Brochet, B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult. Scler.* 16, 581–587 (2010).
5. Schmahmann, J. D. & Caplan, D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain.* 129, 290–292 (2006).
6. Weier, K. *et al.* The role of the cerebellum in multiple sclerosis. *Cerebellum* 14, 364–374 (2015).
7. Valentino, P. *et al.* Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult. Scler.* 15, 854–859 (2009).

8. Weier, K. *et al.* Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PloS One* 9, e86916 (2014).
9. Ruet, A. *et al.* Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 347, 246–250 (2014).
10. Archibald, C. J. *et al.* Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain* 127, 1526–1534 (2004).
11. Cerasa, A. *et al.* MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *J. Neurol.* 260, 1358–1366 (2013).
12. Weier, K. *et al.* Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 22, 599–607 (2016).
13. Morgen, K. *et al.* Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *NeuroImage* 30, 891–898 (2006).
14. van de Pavert, S. H. P. *et al.* DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87, 461–467 (2016).
15. Hulst, H. E. *et al.* Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology* 80, 1025–1032 (2013).
16. Romascano, D. *et al.* Multicontrast connectometry: A new tool to assess cerebellum alterations in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1609–1619 (2015).
17. Leigh, R. J. & Kennard, C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain* 127, 460–477 (2004).
18. Fielding, J. *et al.* Ocular motor signatures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 637–645 (2015).
19. Clough, M. *et al.* Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: inhibitory control. *J. Neurol.* 262, 1130–1137 (2015).
20. Clough, M. *et al.* Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: working memory. *J. Neurol.* 262, 1138–1147 (2015).
21. Iwamoto, Y. & Yoshida, K. Saccadic dysmetria following inactivation of the primate fastigial oculomotor region. *Neurosci. Lett.* 325, 211–215 (2002).
22. Leigh, R. J. & Zee, D. S. *The Neurology of Eye Movements.*
23. Ruet, A., Deloire, M. S. A., Charré-Morin, J., Hamel, D. & Brochet, B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 19, 1665–1672 (2013).
24. Cerasa, A. *et al.* Cerebellar-parietal dysfunctions in multiple sclerosis patients with cerebellar signs. *Exp. Neurol.* 237, 418–426 (2012).
25. Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L. & White, O. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. *J. Neurol. Sci.* 277, 32–36 (2009).
26. Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L., Clough, M. & White, O. Longitudinal assessment of antisaccades in patients with multiple sclerosis. *PloS One* 7, e30475 (2012).
27. Kolbe, S. C. *et al.* Inhibitory saccadic dysfunction is associated with cerebellar injury in multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 35, 2310–2319 (2014).

28. Audoin, B. *et al.* Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 690–695 (2010).
29. Uher, T. *et al.* Longitudinal MRI and neuropsychological assessment of patients with clinically isolated syndrome. *J. Neurol.* 261, 1735–1744 (2014).
30. Audoin, B. *et al.* Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 24, 216–228 (2005).
31. Khalil, M. *et al.* Cognitive impairment in relation to MRI metrics in patients with clinically isolated syndrome. *Mult. Scler.* 17, 173–180 (2011).
32. Audoin, B. *et al.* Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *NeuroImage* 36, 1324–1330 (2007).
33. Rocca, M. A. *et al.* Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology* 278, 841–853 (2016).
34. Geurts, J. J. G. & Barkhof, F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7, 841–851 (2008).
35. Bonnet, M. C. *et al.* Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology* 75, 1241–1248 (2010).

TABLES

Table 1: Characteristics of the population

	HS (n=12)	Patients (n=28)	Cerebellar (n=16)	Non-cerebellar (n=12)
Age	39.42 ± 11.44	36.68 ± 11.79	36.56 ± 11.75	36.83 ± 12.36
Sex♀	6 (50%)	21 (75%)	12 (75%)	9 (75%)
Educational level (years)	11 (92%)	19 (67.86%)	9 (56%)	10 (83%)
Median EDSS		1 (0 - 3.5)	1.5 (0 - 3.5)	1 (0 - 3)
Mean disease duration (months)		8.21 ± 6.68	8.38 ± 6.57	8.00 ± 7.11
Symptom location				
Cerebellum		3 (10.71%)	3 (18.75%)	0
Brainstem		3 (10.71%)	1 (6.25%)	2 (16.67%)
Optic neuritis		7 (25.00%)	4 (25.00%)	3 (25.00%)
Myelitis		13 (46.43%)	7 (43.75%)	6 (50.00%)
Cerebrum		2 (7.14%)	1 (6.25%)	1 (8.33%)
Treatment		12 (42.86%)	5 (31.25%)	7 (58.33%)
Mean BDI score	3.75 ± 2.90	11.48 ± 9.33**	13.53 ± 9.75**	8.92 ± 8.46
Mean STAI-S score	25.75 ± 6.00	36.70 ± 11.57**	38.53 ± 10.89**	34.42 ± 12.46
Attention z score (mean)		-0.16 ± 0.46	-0.12 ± 0.50	-0.22 ± 0.43
Working memory z score (mean)		-0.02 ± 0.85	-0.49 ± 0.63***	0.59 ± 0.74
Executive functions z score (mean)		-0.23 ± 0.67	-0.45 ± 0.59*	0.12 ± 0.66
IPS z score (mean)		-0.26 ± 0.99	-0.58 ± 0.66**	0.24 ± 0.74

Differences between groups (patients vs HS and cerebellar vs non-cerebellar patients): p>0.05; *: p≤0.05; **: p≤0.01; ***: p≤0.001

Table 2: Eye-tracking comparisons

	HS (n=12)	Cerebellar (n=16)	Non-cerebellar (n=12)
Visually guided			
Gain	0.95 ± 0.02	0.95 ± 0.06	0.97 ± 0.03
Latencies (ms)	182.16 ± 15.88	178.07 ± 25.08	188.80 ± 21.31
Error rate (%)	7.99 ± 6.70	11.98 ± 10.16	15.97 ± 11.56
Antisaccades			
Latencies (ms)	256.64 ± 37.71	269.83 ± 35.76	259.00 ± 40.96
Error rate (%)	15.28 ± 12.98	21.09 ± 9.80	12.50 ± 11.51
Memory-guided saccades			
Gain MGS	0.99 ± 0.05	0.98 ± 0.05	0.99 ± 0.04
Latencies MGS (ms)	485.43 ± 105.94	583.86 ± 192.04 *	437.12 ± 64.18
Gain FB	0.98 ± 0.03	0.98 ± 0.04	1.00 ± 0.03
Latencies FB (ms)	291.44 ± 79.22	284.38 ± 116.32	266.85 ± 70.89
FEPR	1.00 ± 0.08	1.05 ± 0.33	0.92 ± 0.07
Error rate (%)	31.95 ± 22.86	53.45 ± 27.48**	20.60 ± 18.71

Differences between cerebellar and non-cerebellar patients: *: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; ***: $p \leq 0.001$

FIGURES

Figure 1: Memory-guided saccades paradigm design

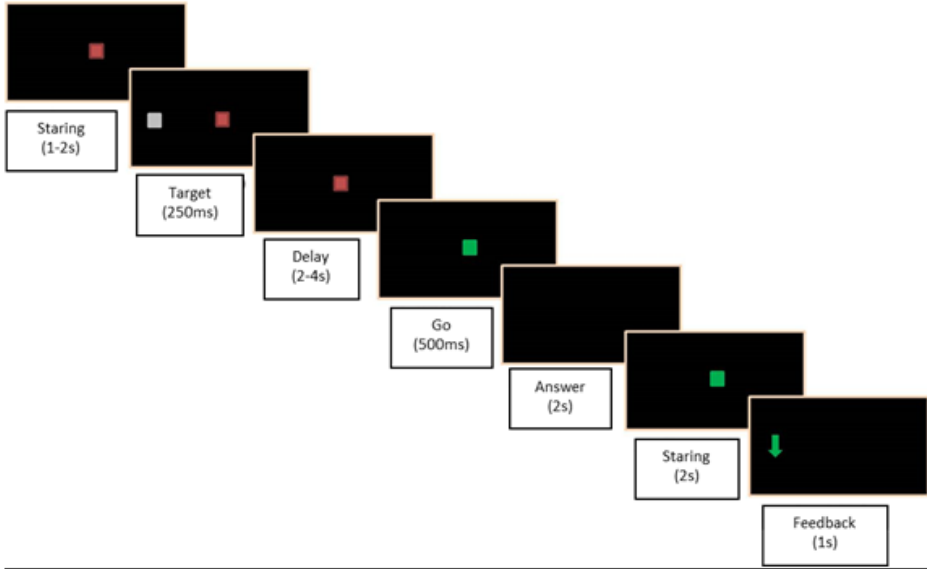
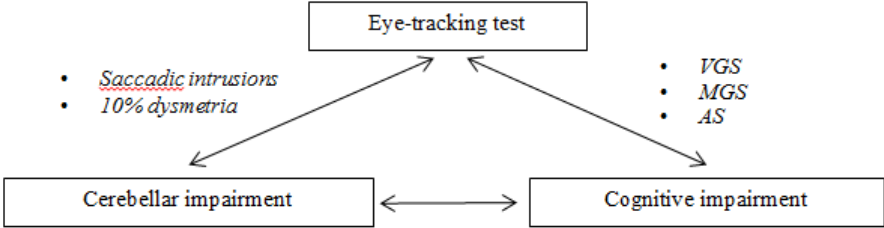


Figure 2: Eye-tracking modalities



4. ANALYSE VOLUMETRIQUE DE LA SUBSTANCE GRISE AU SEIN DES LOBULES POSTERIEURS DU CERVELET A DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE ET IMPLICATION COGNITIVE

4.1. RESUME

Contexte : Comme nous l'avons détaillé précédemment, les dommages cérébelleux, bien que subtils cliniquement sur le plan moteur, ont un impact cognitif dès les premiers stades de SEP. Ce handicap cognitif serait le résultat d'une déconnexion anatomo-fonctionnelle cortico-cérébelleuse et d'une dérégulation locale des processus d'activation des lobules cérébelleux postérieurs. Cependant, les altérations macrostructurales au sein de ces lobules, substrat anatomique de la cognition au sein du cervelet, ne sont pas connues. L'analyse volumétrique de la substance grise au sein de ces structures semble, notamment, d'un intérêt particulier.

Objectifs : Evaluer l'impact des altérations volumétriques de substance grise au sein des lobules VI à VIIIb du cervelet, sur la dégradation cognitive, notamment la VTI, des patients à différents stades de SEP (SCI et SEP cliniquement définie) *versus* sujets sains.

Méthodes : Soixante-neuf patients (37 après un SCI et 32 souffrant d'une SEP cliniquement définie) et 36 contrôles appariés en âge, sexe et niveau d'éducation ont bénéficié d'une IRM 3Tescas avec séquence 3D T1 Magnetization-Prepared RApid Gradient-Echo (MPRAGE) entre les mois de juin 2010 et décembre 2014. Le volume normalisé de substance grise au sein des lobules postérieurs du cervelet (VI à VIIIb) a été évalué, après segmentation automatique, grâce au logiciel SUIT version 3.0. Un bilan neuropsychologique complet permettait d'évaluer les quatre domaines cognitifs précédemment étudiés (attention, mémoire de travail, fonctions exécutives et VTI).

Résultats : Les volumes normalisés de substance grise au sein des lobules postérieurs du cervelet étaient significativement diminués dans le groupe SEP par rapport au groupe contrôle au niveau des lobules VI droit ($p < 0,001$), gauche ($p < 0,01$), Crus I gauche, VIIb droit et du cervelet entier ($p < 0,05$ pour chaque structure). Une diminution significative était également retrouvée par rapport au groupe SCI pour les lobules VI de manière bilatérale et Crus I gauche ($p < 0,05$). L'attention, la mémoire de travail et la VTI étaient altérées dans le groupe SEP en comparaison du groupe SCI. Chez les patients, le volume de substance grise dans le vermis VI ($R^2=0,36$; $p < 0,05$ en association avec l'âge et le volume lésionnel cérébral) était associé à une dégradation de la VTI.

Conclusion : Les altérations volumétriques de substance grise au niveau des lobules VI vermiens du cervelet étaient associées au z-score de VTI. Nos résultats suggèrent un impact spécifique des anomalies de substance grise du cervelet postérieur dans la déconnexion cortico-cérébelleuse, avec pour conséquence, une perte de l'automatisation des tâches cognitives dans la SEP à tous les stades.

4.2. ARTICLE (en révision)

POSTERIOR LOBULES OF THE CEREBELLUM AND INFORMATION PROCESSING SPEED AT VARIOUS STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS

Amandine Moroso, MSc,^{1,2,3} Aurélie Ruet, MD, PhD,^{1,2,3} Delphine Lamargue-Hamel, PhD^{1,3} Fanny Munsch, PhD^{1,3} Mathilde Deloire, PhD,² Pierrick Coupé, PhD,^{1,4} Jean-Christophe Ouallet, MD, PhD,² Vincent Planche, MSc,^{1,3} Nicolas Moscufo, PhD,⁵ Dominik S. Meier, PhD,⁵ Thomas Tourdias MD, PhD,^{1,2,3} Charles R.G. Guttmann, MD,⁵ Vincent Dousset, MD, PhD,^{1,2,3}, Bruno Brochet, MD.^{1,2,3}

ABSTRACT:

Background: Cerebellar damage has been implicated in information processing speed (IPS) impairment associated with multiple sclerosis (MS) that might result from functional disconnection in fronto-cerebellar loop. Structural alterations in individual posterior lobules, in which cognitive functioning seems preponderant, are still unknown. Our aim was to investigate the impact of grey matter (GM) volume alterations in lobules VI to VIIIb on IPS in persons with clinically isolated syndrome (PwCIS), MS (PwMS) and healthy subjects (HS).

Methods: Sixty-nine patients (37 PwCIS, 32 PwMS) and 36 HS underwent 3T magnetic resonance imaging including 3D T1 weighted MR images. Cerebellum lobules were segmented using SUIT 3.0 to estimate their normalized GM volume. Neuropsychological testing was performed to assess IPS and main cognitive functions.

Results: Normalized GM volumes were significantly different between PwMS and HS for the right ($p<0.001$) and left lobule VI ($p<0.01$), left Crus I, right VIIIb and entire cerebellum ($p<0.05$ for each comparison) and between PwMS and PwCIS for all lobules in subregions VI and left Crus I ($p<0.05$). IPS, attention, and working memory were impaired in PwMS compared to PwCIS. In the whole population of patients (PwMS and PwCIS) GM loss in Vermis VI ($R^2=0.36$; $p<0.05$ when considering age and T2 lesion volume as covariates) were associated with IPS impairment.

Conclusions: GM volume decrease in posterior lobules (especially Vermis VI) were associated with reduced IPS. Our results suggest a significant impact of posterior lobules pathology in cortico-cerebellar loop disruption resulting in automation and cognitive optimization lack in MS.

INTRODUCTION

The mechanisms involved in cognitive impairment (CI) of persons with multiple sclerosis (PwMS) are not fully understood.¹ CI affects several cognitive domains, including episodic memory, attention, working memory and executive functions.¹ Slowing of information processing speed (IPS) is the main cognitive dysfunction observed in MS even at early stages.² Magnetic resonance imaging (MRI) studies suggested that it may be related to distributed demyelinating and neurodegenerative alterations of brain networks.^{3,4} The cerebellum could be part of these networks and the involvement of cerebellar dysfunction in IPS impairment has been suggested.⁵ A role for the cerebellum in cognition in healthy subjects (HS) has been suggested by anatomical, clinical and imaging studies.⁶⁻⁸ The cortico-cerebellar loop connects posterior cerebellar hemispheres and dentate nuclei to prefrontal, superior temporal and lateral parietal cortices, via the thalamus and the pons.⁸ A precise cerebellar functional map has emerged from different functional MRI (fMRI) studies leading to the idea of dedicated cognitive lobules in the most posterior parts of the cerebellum.⁹ Cerebellar damage is common in MS and extensive demyelination has been described in the cerebellar cortex on post-mortem samples.¹⁰ Some studies showed an association between cognitive impairment, including IPS, and cerebellar symptoms in PwMS.^{5,11} An association between cerebellar atrophy, especially grey matter (GM) global atrophy, and IPS and working memory impairment have been shown in MS.¹²⁻¹⁵ Several fMRI studies in HS and in PwMS have shown that greater cerebellar activation correlates with faster cognitive performances in HS but not in PwMS and showed that the functional link between the cerebellum and frontal areas was impaired in MS patients.¹⁶⁻¹⁸ The decrease in cerebellar activation in PwMS has been interpreted as a failure of the cerebellum in facilitating rapid cognitive performances and may play a role in diminished IPS in MS.

Since the posterior cerebellar lobules that have been specifically implicated in cognition and are anatomically connected to the frontal areas implicated in cognitive networks, we hypothesized that posterior cerebellar GM damage could be responsible for cortico-cerebellar disconnection and thus lack of cognitive optimization and automation, and therefore IPS impairment. In pediatric MS the global volume of posterior lobules of the cerebellum have been correlated with cognition including IPS.¹⁵ Our study aimed to investigate the impact of GM volume alterations in individual lobules VI to VIIIb on cognitive outcome, especially IPS, in persons with clinically isolated syndrome (PwCIS), PwMS and HS.

METHODS

Subjects

Sixty nine patients (PwCIS or PwMS) and 69 HS, matched for age, sex and educational level were recruited between June 2010 and December 2014 at the Bordeaux University Hospital Center, France. All patients, as well as 36 out of 69 HS underwent an MRI scan and all study participants were evaluated with cognitive testing.

All PwCIS (n=37) were included within 6 months after their first neurological episode and presented at least two asymptomatic cerebral lesions on Fast Fluid-Attenuated Inversion-Recovery (FLAIR) images. For PwMS (n=32) the inclusion criteria were as follows: MS diagnosis according to McDonald's criteria,¹⁹ disease duration >6 months and ≤15 years and mild cognitive impairment defined as two scores beyond one standard deviation (SD) among a large neuropsychological battery. MS patients were treated according to current standards of clinical care.

Exclusion criteria were: age under 18 or over 55 years, history of other neurological or psychiatric disorder, inability to perform computerized tasks or MRI, MS attack in the two months preceding the screening, corticosteroid pulse therapy within two months preceding screening, severe cognitive deficits (Mini-Mental State Examination <27), depression (Beck Depression Inventory score (BDI) >27).

Clinical assessment, the French version of Expanded Disability Status Scale (EDSS)²⁰ and the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS)²¹ were determined by expert neurologists.

Standard protocol, approvals, registration, and patient consents

Each subject gave written informed consent. Patients were included from two different studies (REACTIV, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01207856, study concerning cognitively impaired PwMS, and SCI-COG, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01865357, analyzing cognitive impairment in PwCIS). Both studies were approved by the local ethics committee.

Neuropsychological assessment

Each cognitive domain was evaluated with the following tests (CIS and paired HS: *; MS and paired HS: **). Because PwCIS and PwMS were included in two different studies, a few tests, only for working memory and verbal fluency, differed between the two samples, and z scores for cognitive domains were calculated by comparisons with scores obtained in the control group. IPS tests were the same for all participants.

1. ***Attention:*** Test of Attentional Performance²² (TAP)^{*/**} consisting of subtests for accurate answers of visual scanning, and visual and auditory divided attention. For divided attention, the number of accurate answers and reaction time ratios of the double task (auditory and visual divided attention) to the simple task (auditory or visual divided attention) were considered,

2. ***Working Memory:*** Numerical span test (forward^{*/**} and backward^{*/**}) and Paced-Auditory Serial Addition Test–3 seconds²³ (PASAT)^{*} or working memory subtest of the TAP^{**},

3. ***Executive functions:*** Stroop test^{24*/**} (using the difference between the denomination part and the inhibition task scores) and Word List Generation test (verbal fluency assessment)^{*} or semantic verbal fluency (using animal category)^{**}.

4. IPS: Symbol Digit Modalities Test²⁵ (SDMT)^{*/**}

Depression and anxiety levels were assessed using the BDI, and State-Trait Anxiety Inventory for adults, subtest State (STAI-S), respectively.

MRI acquisition

MRI scans were performed on a 3T Achieva TX system (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8-channel phased array head coil. A morphological protocol consisted of: 3D T1 weighted MR images acquired using magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) imaging (TR= 8.2ms, TE= 3.5ms, TI= 982ms, $\alpha=7^\circ$, FOV= 256mm, voxel size=1mm³, 180 slices) and 2D multi-slice FLAIR images (TR= 11000ms, TE= 140ms, TI= 2800ms, FOV= 230mm, 45 axial slices, 3 mm thick).

Post processing and Image Analysis

Volumetric analysis

Total brain, GM and white matter (WM) volumes, normalized for skull size in the Montreal Neurological Institute (MNI) space, were estimated from 3DT1 MPRAGE images using SIENAX²⁶ (part of FSL 5.0, with brain extraction tool (BET) options: "-B -f 0.3"), taking into account FLAIR lesion masks for patients. A custom image processing pipeline was applied to automatically segment the WM lesions. A corrected Freesurfer parcellation was used on the T1-weighted MRI to obtain spatial priors for WM, GM and cerebro-spinal fluid (CSF).²⁷ A 2-channel Expectation-Maximization algorithm produced the final segmentation of WM lesions as outliers of the WM intensity distributions.²⁸ The output of the pipeline is a WM lesion probability map from which an expert user derived the final binary map by a lesion probability thresholding step using 3D Slicer v4.0.

For cerebellar volumes estimations, cerebellar GM and WM probability maps were obtained using BET and FAST (FSL 5.0). SUI toolbox 3.0 (SPM 8)²⁹ was used for cerebellar lobule segmentation. The software allows standardizing lobule size to drive a reliable segmentation independent of inter-individual variability, and set back the images in each patients' native space in order to calculate lobular volumes. Steps are described below (Figure 1):

1. The cerebellum was identified on brain on 3D-T1 MPRAGE images,
2. Cropped T1 weighted images underwent a non-linear registration to the SUI template,
3. The same non-linear registration was performed on WM/GM probability maps described above, using 7° B-spline interpolation in order for lobules of all subjects to be in a normalized coordinate space,

4. A reverse non-linear registration was performed for probability maps, a cerebellar lobule atlas (CerebellumSUIT) and a whole cerebellum atlas (Buckner) into each patient's native space in order to obtain total cerebellar and lobular volumes, as well as the volumes for their WM and GM compartments for each subject.

Using FSL 5.0, GM and WM probability maps were thresholded in order to include the whole cerebellar volume without any overlap between GM and WM and to create binarized label maps. Atlases previously registered in patients' native space were also binarized in order to differentially label each lobule. The total, GM and WM volumes were then calculated for the whole cerebellum, as well as for each lobule using MATLAB 2011b. All volumes were normalized for skull size, using the SIENAX scaling factor.

Lobules VI, Crus I, Crus II, VIIb, VIIIa and b were studied because of their known involvement in cognition. Vermis Crus I was excluded from analyses as some subjects were lacking reliable segmentation maps due to this structure's small size.

Statistical analysis

All data were analyzed with R package 'stats' (version 3.1.3). Normal distribution was tested for all variables with the Shapiro-Wilk test.

Sex and educational level were compared using the Chi² test. Quantitative clinical and imaging data were compared between PwCIS, PwMS and HS with ANOVA or Kruskal-Wallis tests depending on their distributions. For post hoc analyses, Tuckey or Nemenyi tests were used to compare two subgroups when ANOVA or Kruskal-Wallis tests respectively showed significant results.

Z scores were calculated according to the formula: $(\text{patient's raw score} - \text{HS mean score}) / \text{HS standard deviation (SD)}$ using our population of 69 HS. Cognitive domain impairment was defined by a z score below -1.5 in the given domain. Z score comparisons between PwMS and PwCIS were obtained with paired t-test (or Mann-Whitney). A significance threshold of 0.05 was applied.

According to the variables' distribution, Spearman or Pearson correlations between imaging and cognitive outcome in all patients (CIS and MS), and PwCIS and PwMS independently, were used and then adjusted for multiple comparisons using a Bonferroni-adjusted significance threshold of $p < 0.002$.

Linear regression analysis was used to predict cognitive outcome, including three hierarchical blocks 1) Clinical data (age and MSSS), 2) Cerebellar volumes (Lobule GM volumes and whole infratentorial T2-lesion volume), 3) Cerebral volumes (Cerebral WM, cerebral GM and cerebral T2-lesion volume). Dependent variable and residual normal distributions were checked using the Shapiro test and histogram analyses. Independent variables were entered in the model only if the related p value was below 0.10 in univariate analyses.

RESULTS

Demographics, Clinical data and Cognitive assessment

We included 37 PwCIS, 32 PwMS and 69 HS. There were no significant differences in sex, median age and educational level between groups, either when considering the whole HS group or only the HS subgroup that underwent MRI. Table 1 describes population demographics and clinical characteristics.

No PwCIS and 6.25 % of PwMS were impaired on attention compared with HS. Working memory impairment occurred in 5.41 % of PwCIS and 25 % of PwMS, executive functions impairment in 8.11 % of PwCIS and 15.63 % of PwMS, IPS slowness occurred in 13.51 % of PwCIS and 71.77 % of PwMS. Attention, working memory and IPS mean z scores were significantly decreased in PwMS versus PwCIS. No differences were detected for executive functions.

No correlation was found between cognitive assessment and anxiety, depression scales or MSSS.

Volumetric analysis

Table 2 shows that normalized cerebral and cerebellar volumes were significantly different between groups. The PwMS group developed significant GM atrophy in whole cerebellum, as well as the cerebrum. Interestingly, within the cerebellum, atrophy was observed in several sub-structures i.e. lobules VI, Left Crus I, Right Crus II and the Right VIIb. The PwCIS group had preserved GM volumes compared with HS.

Correlations between Cognitive outcomes and Imaging data

Results of univariate correlations between imaging data and cognitive outcomes and multiple linear regressions are presented in Table 3. In the whole group of patients (MS and CIS, n=69), normalized GM matter volumes in the whole cerebellum, vermis VI, and bilateral Crus II were significantly associated with IPS z scores, and a trend was also observed for all posterior lobules. No significant correlation was found between other cognitive domains and GM volume in posterior lobules.

According to multivariate analysis, the Right VIIb volume ($R^2=0.09$; $F=7.98$; $p<0.01$) was associated with working memory, while age, vermis VI GM volume and cerebral T2-lesion volume ($R^2=0.36$; $F=13.30$; $p<0.001$) were associated with IPS z scores. Infratentorial T2-lesion volume was correlated with executive functions. No model was significant to predict attentional outcome.

DISCUSSION

We found evidence that cerebellar atrophy in specific posterior cerebellar lobules has an impact on cognitive outcome in MS, specifically on IPS, even though global cerebellar atrophy did not show a significant independent correlation with cognition. Indeed, GM loss in vermis VI was associated with IPS impairment. This result supports our hypothesis that a lack of optimization and automation role of the posterior substructures of the cerebellum and especially vermis VI may induce IPS slowness. The correlation observed between right VIIIb GM volume decrease and working memory impairment is probably not clinically relevant due to the very low value of the R2 coefficient, but could reflect an effect of IPS impairment on working memory which has been previously discussed by others.³⁰

The mechanisms by which cerebellar damage could be associated with IPS impairment have been suggested by several fMRI studies.¹⁵⁻¹⁷ In HS, fMRI studies suggested that speeder cognitive performances are associated with greater activation in the cerebellum and disclosed functional connectivity between the cerebellum and the dorso-lateral prefrontal areas during cognitive tasks.³¹ The cerebellum may assume the most automatized parts of attentional requests which are needed to perform cognitive tasks in order to spare cortical regions. In early-RRMS, when patients showed normal performances in the easiest levels of the tasks and significantly longer reaction times (slow IPS) during the most demanding cognitive conditions, shorter reaction times were not associated with higher cerebellar activation but with an increase in medial prefrontal activation instead and the functional connectivity analysis showed a functional link between the dorso-lateral prefrontal cortex and medial prefrontal regions but not with the cerebellum.¹⁵ These results suggested that MS patients are unable to activate the typical cerebello-frontal network associated with the fastest responses in the task and that they activate a substitute compensatory network involving the medial prefrontal cortex.

Associative cerebellar processes are involved in selecting, optimizing and automating cognitive processes rather than integrating cognitive tasks, which is the prefrontal cortex' main role. In HS, although all posterior lobules are engaged, some preferential contribution of specific lobules in cognitive domains have been observed, such as the left supero-posterior cerebellum for attention,⁶ vermis VI and Crus I for working memory and vermis VI, bilateral Crus I/II and VIIIb for executive functions.⁷ For MS patients no such anatomical associations have been previously investigated. Our results highlighted the relation between specific posterior cerebellar GM alterations and IPS rather than a specific cognitive domain. It is, however possible that at later stages of the disease cerebellar pathology contributes more significantly to CI in other domains. We found that GM loss in vermis VI was more specifically associated with IPS impairment. Vermis VI involvement has been documented in implicit memory and sequence learning.³² A previous fMRI study showed vermis VI activation during serial reaction time task in dyslexic adults, supporting its role in IPS.³³

In our study the whole cerebellar volume correlated with cognitive scores in univariate analyses but not in the multivariate models, suggesting that the association was mainly driven by the volume of the posterior lobules. We observed preponderant GM atrophy in PwMS but not in PwCIS, in agreement with previous studies,^{34,35} whereas another study detected atrophy at this stage only when disease duration was not taken into account.³⁶ We observed a non-significant trend of an increase of GM

cerebellar volume in PwCIS in agreement with a longitudinal study showing a transient paradoxical increase in cerebellar GM volume in PwCIS possibly due to inflammation, preceding atrophy.³⁷ In RRMS a majority of studies tend to show cerebellar GM atrophy.^{12,13,34,35} In MS patients with cerebellar symptoms a specific pattern of fronto-temporal cortical atrophy, independent of cerebellar lesions has been described highlighting cortico-cerebellar disconnection in MS.³⁸

Our study is not without limitations. Volumetric analysis is challenging because of inter-individual variability. Moreover, thresholding at 0.5 was used to discriminate between GM and WM with a possible overestimation of cerebellar WM. However, we checked every segmentation output and, when necessary, manually corrected mismatches in GM and WM in the 3D-T1 sequences and these limitations did not have an impact on our results.

CONCLUSION

This study reinforces and extends the suggestion made by previous works of an important role for cerebellar damage in cognitive impairment at different stages of MS. For the first time, alterations in specific posterior lobules (especially Vermis VI) were associated with IPS impairment, suggesting an important role for alterations of these structures in this impairment due to a lack of cognitive automation and optimization through anatomical disconnection in the cortico-cerebellar loop.

REFERENCES

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139–51.
2. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(4):519–26.
3. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva J-P, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(3):216–28.
4. Deloire MSA, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(13):1161–7.
5. Ruet A, Hamel D, Deloire MSA, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):246–50.
6. Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E. Attentional Activation of the Cerebellum Independent of Motor Involvement. *Science.* 1997;275(5308):1940–3.
7. Keren-Happuch E, Chen S-HA, Ho M-HR, Desmond JE. A Meta-analysis of Cerebellar Contributions to Higher Cognition from PET and fMRI studies. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(2):593–615.

8. Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp.* 1996;4(3):174–98.
9. Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BTT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(5):2322–45.
10. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2007;17(1):38–44.
11. Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009;66(9):1139–43.
12. Weier K, Penner IK, Magon S, et al. Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PloS One.* 2014;9(1):e86916.
13. Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. The clinical impact of cerebellar grey matter pathology in multiple sclerosis. *PloS One.* 2014;9(5):e96193.
14. van de Pavert SHP, Muhlert N, Sethi V, et al. DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;87(5):461-7.
15. Weier K, Till C, Fonov V, et al. Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22(5):599-607.
16. Bonnet MC, Allard M, Dilharreguy B, Deloire M, Petry KG, Brochet B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(14):1241–8.
17. Genova HM, Hillary FG, Wylie G, Rypma B, Deluca J. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15(3):383–93.
18. Rocca MA, Bonnet MC, Meani A, et al. Differential cerebellar functional interactions during an interference task across multiple sclerosis phenotypes. *Radiology.* 2012;265(3):864–73.
19. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840–6.
20. Brochet B. [Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS]. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165 Suppl 4:S173–9.
21. Roxburgh RHR, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005;64(7):1144–51.
22. Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention. Würzelen: Psytest, 2009.
23. Rao SM, the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1990.
24. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess* 1975; 39, 386-388.
25. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.
26. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage.* 2002;17(1):479–89.

27. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–55.
28. Van Leemput K, Maes F, Vandermeulen D, Colchester A, Suetens P. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(8):677–88.
29. Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage*. 2006;33(1):127-38.
30. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(4):550–62.
31. Bonnet MC, Dilharreguy B, Allard M, Deloire MSA, Petry KG, Brochet B. Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: role of educational level. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(4):1133–43.
32. Chen SHA, Desmond JE. Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage*. 2005;24(2):332–8.
33. Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn Sci*. 1998;2(9):355–62.
34. Anderson VM, Fisniku LK, Altmann DR, Thompson AJ, Miller DH. MRI measures show significant cerebellar gray matter volume loss in multiple sclerosis and are associated with cerebellar dysfunction. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009;15(7):811–7.
35. Edwards SG, Gong QY, Liu C, et al. Infratentorial atrophy on magnetic resonance imaging and disability in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1999;122(2):291–301.
36. Calabrese M, Mattisi I, Rinaldi F, et al. Magnetic resonance evidence of cerebellar cortical pathology in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):401–4.
37. Rocca MA, Preziosa P, Mesaros S, et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology*. 2015;150532.
38. Cerasa A, Passamonti L, Valentino P, et al. Cerebellar-parietal dysfunctions in multiple sclerosis patients with cerebellar signs. *Exp Neurol*. 2012;237(2):418–26.

TABLES

Table 1: Characteristics of the population

	HS (n=69)	CIS (n=37)	MS (n=32)	
Age median (range) ^a	36 (21-60)	36 (19-59) ^{ns}	42 (29-50) ^{ns}	
Sex ♀ ^b	50 (72.46%)	29 (78.38%) ^{ns}	23 (71.88%) ^{ns}	
EDSS median (range) ^b	.	1.00 (0-6)	3.00 (0-8) ^{***}	
Disease duration mean (SD) in months ^c	.	4.25 (± 1.98)	106 .11 (± 61.44) ^{***}	
MSSS median (range) ^c	.	2.44 (0.67 – 9.74)	3.55 (0.21 – 9.09) ^{***}	
Educational level ^b	54 (78.26%)	25 (67.57%) ^{ns}	21 (65.62%) ^{ns}	
Attention mean z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.13 (± 0.44)	0	-0.33 (± 0.70) * 6.25
Working Memory mean z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.32 (± 0.73)	5.41	-0.97 (± 0.78) ** 25
EF mean z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.54 (± 0.69)	8.11	-0.75 (± 0.83) ^{ns} 15.3
IPS mean z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.57 (±1.06)	13.51	-2.11 (± 1.02) ^{***} 71.77

^a: Results for ANOVA between HS, CIS and MS; ^b: Results for Fisher's exact test; ^c: Results for paired t test between persons with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis.

Differences between groups: ^{ns}: not significant; p>0.05; *: p≤0.05; **: p≤0.01; ***: p≤0.001

EF: executive functions, IPS: information processing speed; SD: standard deviation.

Table 2: Comparisons of mean normalized volumes (cm³) between persons with clinically isolated syndromes (PwCIS), multiple sclerosis (PwMS) and healthy subjects (HS)

	HS (n=36)	PwCIS (n=37)	PwMS (n=32)	PwMS vs HS	PwMS vs PwCIS
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	p value	p value
Brain ^a	1 553.37 ± 112.01	1 550.03 ± 78.63	1 491.88 ± 79.32	<0.01	<0.01
Cerebral GM ^a	823.90 ± 60.76	820.03 ± 57.36	775.82 ± 52.41	<0.001	<0.01
Cerebral WM ^a	729.47 ± 54.61	730.00 ± 35.22	716.06 ± 39.93	ns	ns
Cerebral T2-WM lesion volume ^b	.	8.79 ± 14.39	22.77 ± 24.77	N/A	<0.001
Cerebellum ^a	180.98 ± 15.08	182.54 ± 15.75	173.41 ± 13.12	ns	<0.05
Cerebellar GM ^a	100.08 ± 12.58	99.30 ± 15.44	91.24 ± 14.66	<0.05	ns
Cerebellar WM ^a	64.31 ± 10.14	67.70 ± 14.05	65.90 ± 11.06	ns	ns
Infratentorial T2-lesion volume ^b	.	0.10 ± 0.19	0.17 ± 0.32	N/A	<0.05
LeftVI GM ^a	9.16 ± 1.27	9.02 ± 1.30	8.14 ± 1.48	<0.01	<0.05
VermisVI GM ^a	1.50 ± 0.28	1.55 ± 0.24	1.36 ± 0.29	ns	<0.05
RightVI GM ^a	8.43 ± 1.08	8.16 ± 1.03	7.42 ± 1.21	<0.001	<0.05
LeftCrusI GM ^a	13.26 ± 2.25	13.20 ± 2.70	11.72 ± 2.77	<0.05	<0.05
RightVIIb GM ^a	4.28 ± 1.02	4.16 ± 1.11	3.72 ± 0.76	<0.05	ns

ns : not significant; GM : grey matter, WM : white matter; SD: standard deviation.

^a: Results for ANOVA between HS, PwCIS and PwMS, with p values for post hoc analyses; ^b: Results for t tests between CIS and MS

No significant differences were found between PwCIS and HS groups

Table 3: Correlations and linear regression models between volume metrics and cognitive outcomes

<i>Cognitive domain</i>	MR parameters included in models	R univariate analyses	Adjusted R ² model
Working memory	Right VIIb	0.33 ^{ns}	0.09 [°]
Executive functions	IT T2-lesion volume	-0.33 ^{ns}	0.12 [°]
IPS	Age	-0.34 ^{ns}	0.36 [°]
	Cerebral GM	0.51 ^{***}	
	Cerebral T2-lesion volume	-0.55 ^{***}	
	Cerebellar GM	0.41 ^{**}	
	Vermis VI GM	0.47 ^{***}	
	Left Crus II GM	0.39 ^{**}	
	Right Crus II GM	0.40 ^{**}	

Univariate threshold for significance: *: $p \leq 0.002$; **: $p \leq 0.001$; ***: $p \leq 0.0001$ after Bonferroni correction;

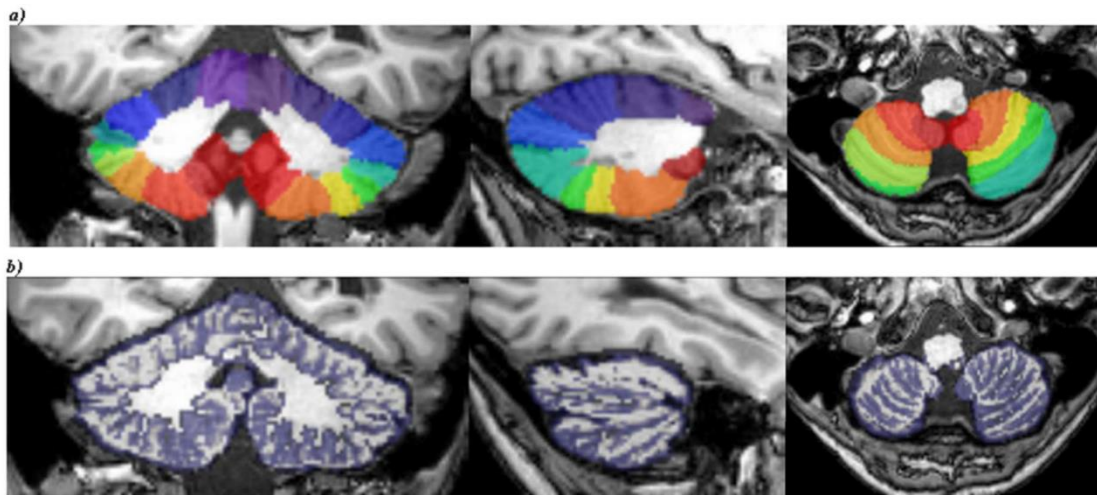
Multiple linear regression threshold for significance °: $p \leq 0.05$; °°: $p \leq 0.01$, significant independent variables are presented in bold type. Linear regression analysis included three hierarchical blocks 1) Clinical data (age and MSSS), 2) Cerebellar volumes (Lobule GM volumes and whole infratentorial lesion volume), 3) Cerebral volumes (Cerebral WM, cerebral GM and cerebral lesion volume).

MR: Magnetic resonance; IPS: information processing speed, GM: grey matter, IT: infra-tentorial

FIGURE:

Figure 1: SUI processing:

- a) Cerebellar segmentation and normalisation
- b) Grey matter mask resliced into SUI space



5. ANALYSE MICROSTRUCTURALE DES LOBULES POSTERIEURS DU CERVELET A DIFFERENTS STADES DE LA MALADIE ET IMPLICATION COGNITIVE

5.1. RESUME

Contexte : Devant les résultats obtenus sur l'aspect macrostructural de l'atteinte des lobules postérieurs du cervelet, nous nous sommes attachés à évaluer l'atteinte microstructurale retrouvée au sein de ces structures en imagerie en DTI, et à évaluer son impact cognitif.

Objectifs : Evaluer l'impact des altérations des paramètres de diffusivité : fraction d'anisotropie (FA) et diffusivité moyenne (MD pour *Mean Diffusivity* en anglais) au sein des lobules VI à VIIIb du cervelet, sur la dégradation cognitive des patients à différents stades de SEP (SCI et SEP cliniquement définie) *versus* sujets sains.

Méthodes : La cohorte précédemment décrite a bénéficié d'une IRM avec séquence de diffusion. Après reconstruction des cartes de FA et MD, nous avons effectué une segmentation des lobules cérébelleux postérieurs et calculé chaque paramètre au sein de régions d'intérêts disposées dans chaque lobule.

Résultats : La FA était diminuée de manière globale au sein du cervelet et plus particulièrement au niveau des lobules postérieurs et la MD était augmentée dans le cervelet dans sa globalité et plus spécifiquement au niveau du Crus II vermien, lobules VIIb et VIIIb dans le groupe SEP par rapport aux groupes SCI et contrôle. Chez les patients ayant présenté un SCI, les valeurs de FA avaient tendance à être supérieures à celles retrouvées chez les sujets sains. Les résultats de la régression linéaire multiple hiérarchique ont permis de mettre en évidence que la diminution de FA dans le lobule VI et le pédoncule cérébelleux supérieur gauches permettait d'expliquer 31% de la variance du z score de mémoire de travail. Les performances en mémoire de travail étaient également associées à la MD dans le vermis Crus II en analyse multivariée. De plus, la FA et la MD au sein des lobules VIII bilatéraux étaient corrélées au z score de VTI. L'altération microstructurale au niveau des pédoncules cérébelleux avait un impact sur tous les domaines cognitifs testés.

Conclusion : Les paramètres de diffusivité obtenus en DTI et révélateurs d'atteinte microstructurale des lobules postérieurs du cervelet étaient corrélés à l'atteinte cognitive globale dans la SEP, tout comme les atteintes retrouvées au sein des pédoncules cérébelleux. Ces corrélations sont peu évocatrices d'une cartographie bien établie des fonctions cognitives au sein des lobules cérébelleux postérieurs, hypothèse soulevée par certaines études antérieures. Les lobules cérébelleux postérieurs permettraient donc la régulation et l'automatisation cognitive selon le modèle de contrôle interne direct, sans intégration des processus à ce niveau.

5.2. ARTICLE (en préparation)

MICROSTRUCTURAL ANALYSES OF THE POSTERIOR CEREBELLAR LOBULES IN RELAPSING-ONSET MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR IMPLICATION IN COGNITIVE IMPAIRMENT

Amandine Moroso, MSc,^{1,2,3} Aurélie Ruet, MD, PhD,^{1,2,3} Delphine Lamargue-Hamel, PhD^{1,3} Fanny Munsch,^{1,3} Mathilde Deloire, PhD,² Pierrick Coupé, PhD,^{1,4} Jean-Christophe Ouallet, MD, PhD,² Vincent Planche, MSc,^{1,3} Thomas Tourdias MD, PhD,^{1,2,3} Vincent Dousset, MD, PhD,^{1,2,3}, Bruno Brochet, MD.^{1,2,3}

ABSTRACT

Background: The posterior cerebellar lobules seem to be the anatomical substrate of cognitive cerebellar processes, but their microstructural alterations in multiple sclerosis (MS) remain unclear.

Objectives: To correlate diffusion metrics in lobules VI to VIIIb in persons with clinically isolated syndrome (PwCIS) and in cognitively impaired persons with MS (CIPwMS), with their cognitive performances.

Methods: Sixty-nine patients (37 PwCIS, 32 CIPwMS) and 36 matched healthy subjects (HS) underwent 3T magnetic resonance imaging, including 3D T1-weighted and diffusion tensor imaging (DTI). Fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) were calculated within each lobule and in the cerebellar peduncles. We investigated the correlations between cognitive outcomes and the diffusion parameters of cerebellar sub-structures and performed multiple linear regression analysis to predict cognitive disability.

Results: FA was generally lower and MD was higher in the cerebellum and specifically in the vermis Crus II, lobules VIIb and VIIIb in CIPwMS compared with PwCIS and HS. In hierarchical regression analyses, 31 % of the working memory z score variance was explained by FA in the left lobule VI and in the left superior peduncle. Working memory was also associated with MD in the vermis CrusII. FA and MD metrics in the lobule VIII predicted part of the information processing speed (IPS) z scores.

Conclusion: DTI indicators of cerebellar microstructural damage were associated with cognitive deficits in MS. Our results suggested that cerebellar lobular alterations have an impact on attention, working memory and IPS.

INTRODUCTION

Diffusion tensor imaging (DTI) is a sensitive method for studying microstructural changes in the brain [1]. It has been used in recent years in several studies to obtain a better understanding of the cognitive impairment associated with multiple sclerosis (CIAMS) [2]. CIAMS is common and can affect persons with multiple sclerosis (PwMS) at all stages of the disease, including the early stages, such as clinically isolated syndrome (CIS) [3]. CIAMS implies several cognitive domains including episodic memory, attention, working memory and executive functions [3]. However, the slowness of the information processing speed (IPS) is the main cognitive dysfunction observed in MS even at the earlier stages and is associated with poor prognosis, significant consequences on employment status and decreased quality of life [4]. The pathogenic mechanisms underlying CIAMS are still not fully understood [2,3]. Magnetic resonance imaging (MRI) studies suggested that diffuse damage of the cerebral white matter (WM) affecting important cognitive networks [5,6] could play a role in the early stages, but a role for the involvement of grey matter (GM), including the thalami, has also been demonstrated [7]. It is now established that the cerebellum plays an important role in cognition in general [8]. In MS, cerebellar dysfunction is associated with cognitive deficits [9,10], particularly IPS [11]. MS is associated with cerebellar damage, and extensive demyelination has been observed in the cerebellar cortex [12]. An association between CIAMS and cerebellar GM atrophy [13,14] and lesion volume [10,15] has been reported. Several DTI studies of the brain reported abnormal DTI metrics such as fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) associated with CIAMS in the cerebellar peduncles or the cerebellar parenchyma. This association suggests an anatomical disconnection between the cerebral associative areas and the cerebellum [16-21]. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) confirmed the existence of a functional cortico-cerebellar disconnection associated with CIAMS [22] and provided evidence of the cognitive specificity of posterior cerebellar lobules in healthy subjects (HS) [23].

However, the association between specific alterations of the posterior lobule microstructure and specific cognitive outcomes has not been studied in CIS and MS. Our aim was to study the diffusion metrics in lobules VI to VIIIb in persons with CIS (PwCIS) according to the cognitive status, in PwMS with cognitive impairment (CIPwMS) and in HS as negative controls.

METHODS

Subjects

Sixty-nine patients (PwCIS and CIPwMS) and 69 HS matched for age, sex and educational level were recruited from June 2010 to December 2014 at the Bordeaux University Hospital Center, France. Out of 69 HS, 36 underwent an MRI scan and all 69 were evaluated with cognitive testing.

All PwCIS (n=37) were included within 6 months after their first neurological episode and presented at least two asymptomatic cerebral lesions larger than 3 mm on fast fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) images. For CIPwMS (n=32) the inclusion criteria were as follows: MS diagnosis according to McDonald's criteria (24), disease duration >6 months and ≤15 years and mild

cognitive impairment defined as two scores beyond one standard deviation (SD) among a large neuropsychological battery. MS patients were treated according to current standards of clinical care.

Exclusion criteria were as follows: age under 18 or over 55 years, history of other neurological or psychiatric disorders, inability to perform computerized tasks or MRI, MS attack in the two months preceding the screening, corticosteroid pulse therapy within two months preceding the screening, severe cognitive deficits (Mini-Mental State Examination <27), and depression (Beck Depression Inventory score (BDI) >27).

Expanded Disability Status Scale (EDSS) score were determined by expert neurologists.

Standard protocol, approvals, registration, and patient consents

Each subject provided written informed consent. Patients were included from two different studies (REACTIV, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01207856, study concerning cognitively impaired PwCIAMS, and SCI-COG, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01865357, analysing cognitive impairment in patients after a CIS). Both studies were approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes, Bordeaux).

Neuropsychological assessment

Neuropsychological evaluation assessed attention, working memory, executive functions and IPS. Because PwCIS and PwCIAMS were included in two different studies, some tests for working memory and verbal fluency differed between the two samples and z scores for cognitive domains were calculated by comparisons with scores obtained in the control group. Attention IPS and executive function tests were identical for all patients and HS.

Each domain was evaluated with the following tests (CIS: *; MS: **):

1. Attention: Test of Attentional Performance (TAP)^{*/**} consists of subtests for visual scanning (accurate answers) and visual and auditory divided attention. For divided attention, the number of accurate answers and reaction time ratios of the double task (auditory and visual divided attention) to the simple task (auditory or visual divided attention) were considered.

2. Working Memory: Numerical span test (forward^{*/**} and backward^{*/**}) and Paced-Auditory Serial Addition Test–3 seconds (PASAT)^{*} or working memory subtest of the TAP^{**}.

3. Executive functions: Stroop test^{*/**} (using the difference between the denomination part and the inhibition task scores) and Word List Generation test (verbal fluency assessment)^{*} or semantic verbal fluency (using animal category)^{**}.

4. IPS: Symbol Digit Modalities Test (SDMT)^{*/**}

Depression and anxiety symptoms were measured using Beck's Depression Inventory (BDI) and State-Trait Anxiety Inventory for adults, subtest State (STAI-S), respectively.

MRI acquisition

MRI scans were performed on a 3T Achieva TX system (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with an 8-channel coil. The morphological protocol consisted of 3D T1 weighted MR images acquired using the magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) imaging (TR= 8.20 ms, TE= 3.5 ms, TI= 982 ms, $\alpha=7^\circ$, FOV= 256 mm, voxel size=1 mm³, 180 slices) and Fast Fluid-Attenuated Inversion-Recovery (FLAIR) images (TR= 11000 ms, TE= 140 ms, TI= 2800 ms, FOV= 230 mm, 45 axial slices, 3-mm thick). The single-shot diffusion weighted EPI DTI sequence included 20 directions (TE= 60 ms, TR= 11676 ms, 75 slices, 1.6-mm thickness, $b=1000$ s/mm²).

Image processing and analysis

MRI processing: T1-weighted MRI images were processed using the pipeline of the volBrain system (<http://volbrain.upv.es>). This preprocessing pipeline consisted of a denoising step(25) and an affine registration(26) into the Montreal Neurological Institute (MNI) space.

DTI processing: Diffusion MRI images were processed using an in-house pipeline (dtiBrain). First, diffusion-weighted images were denoised(27) to improve the signal-to-noise ratio. Head displacement and distortions induced by eddy currents were then corrected by performing rigid registration of all diffusion-weighted images to the b₀ image. The direction table was updated with the estimated registration matrices. A non-rigid registration of diffusion-weighted images to the subject's T1-weighted images in the MNI space was used to compensate for EPI distortions. Finally, a diffusion tensor model was fit at each voxel using FSL 5.031 (fmrib.ox.ac.uk/fsl) to estimate the fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) maps.

Regions of interest:

- **Lobule segmentation:** The SUIT toolbox 3.0 (SPM 8) was used for cerebellar lobule segmentation.(28–30) The software enables the standardization of lobule size to drive a reliable segmentation by capturing inter-individual variability. First, cerebellums were isolated from brains on 3D T1w in the MNI space, and a non-linear registration of the cropped T1w images over the SUIT template using Dartel was performed.(31) FA and MD maps in the MNI space were transformed into the SUIT space using the deformation field estimated on the T1w images. Moreover, dedicated regions of interest (ROI) were defined in each cerebellar lobule from VI to VIIIb to avoid susceptibility artefacts at the border of the posteriorly located lobules that could artificially modify diffusivity parameters. To define these ROIs, spheres with a radius of 8 mm, adapted to

the lobular anatomy, were manually drawn on SUIT cerebellum atlas labels using MRICron, version 4.8.2014.(Fig 1B) ROIs were replicated for each patient's lobules to obtain a reproducible and representative sample of FA and MD values per lobule. (Fig 1)

- **Peduncle segmentation:** Finally, because the SUIT toolbox did not include cerebellar peduncle masks, a dedicated pipeline was developed to segment these structures. To do that, the JHU-ICBM-DTI-81 WM atlas was non-linearly registered (FNIRT, FSL 5.0) to the FA and MD maps in the MNI space. Therefore, diffusion metrics of superior (SCP), medium (MCP) and inferior cerebellar peduncles (ICP) were independently estimated within ROI determined by the JHU-ICBM-DTI-81 WM atlas (Fig 1C).

The average values of the diffusivity parameters were then calculated in each ROI in cerebellar lobules and peduncles.

Statistical analyses

All data were analysed with the R package 'stats' (version 3.1.3). The normal distribution was tested for all variables with the Shapiro-Wilk test.

Sex and educational level were compared using Chi-square tests. Quantitative clinical and imaging data were compared between PwCIS, PwCIAMS and HS with ANOVA or Kruskal-Wallis tests depending on their distributions. For post hoc analyses, Tukey's or Nemenyi tests were used to compare two subgroups when ANOVA or Kruskal-Wallis tests showed significant results.

Z scores were calculated according to the formula: $(\text{patient's raw score} - \text{HS mean score} / \text{HS standard deviation (SD)})$ from a population of 69 HS. Cognitive impairment was defined with z scores below -1.5 in a domain. Z score comparisons between PwCIAMS and PwCIS were obtained with the paired t-test (or Mann-Whitney U tests). A significance threshold of 0.05 was applied.

According to the variable distribution, Spearman or Pearson's correlations between imaging and cognitive outcome in all patients (CIS and MS) were used and then adjusted for multiple comparisons with Bonferroni correction ($p < 0.002$).

Linear regression analyses were used to predict cognitive outcome, including three hierarchical blocks: 1) clinical data (age, MSSS), 2) lobular data, and 3) peduncle data. Two prediction models were used (FA and MD models). The dependent variable and residual normal distributions were checked using the Shapiro test and histograms. Independent variables were entered in the models only if the p value was below 0.10 in univariate analyses.

RESULTS

Demographic, Clinical data and Cognitive assessment

We included 37 PwCIS, 32 CIPwMS and 69 HS. There were no differences for sex, median age and educational level between groups, either when considering the whole HS group or only the HS

subgroup that underwent MRI. Table 1 describes the population demographics and clinical characteristics.

The mean attention, working memory and IPS z scores were significantly decreased in CIPwMS versus PwCIS. No differences were detected for executive functions. Table 1 shows the z scores for the different cognitive domains for the two groups. IPS slowness occurred in 13.51 % of PwCIS and in 71.77 % of CIPwMS.

Depression scores were higher in CIS (BDI median score=9 [0-26]; $p<0.001$) and MS (14 [0-26]; $p<0.001$) compared to HS (4 [0-23]). Anxiety scores were increased in PwCIS (STAI-S median score=34 [20-64]; $p<0.001$) but not CIPwMS compared to HS. No correlation was found between cognitive assessment and anxiety or depression scales.

DTI metrics analyses

Significant differences in the DTI metrics between groups are described in Tables 2a and 2b.

No significant differences were found regarding diffusivity metrics between PwCIS and HS.

FA was reduced in a majority of cerebellar substructures in MS compared to CIS and to HS, especially on the right side (Table 2a). CIS patients tended to display slightly higher FA values, but this usually did not reach statistical significance.

MD was increased in the vermis Crus II, Left VIIIb, lobules VIIIb and cerebellar peduncles in CIPwMS compared to HS and to PwCIS.

Correlations between Cognitive outcome and Imaging data

Correlations between diffusion metrics and cognitive outcomes are listed in Tables 3a and b. For the entire patient group, working memory was positively correlated with the FA in the superior cerebellar peduncles, whereas the IPS was positively correlated with FA in the Left VI, Right VIIIa and right VIIIb, and with MD in the vermis Crus II.

The results from multiple hierarchical regression analyses are presented in Tables 4 and 5. FA in the left lobule VI and in the left superior peduncle explained 31% of the variance in the working memory z score. Working memory was also associated with MD in the vermis Crus II. FA in the left VI and right VIIIa also predicted some of the IPS z scores. The microstructure of cerebellar peduncles had an impact on cognitive outcome in almost all tested domains.

DISCUSSION

Our study highlights that microstructural alterations in the posterior cerebellar substructures that are associated with impairment in different cognitive domains in MS.

Microstructural alterations at different stages of MS

We observed that microstructural damages are detected by DTI in posterior lobules and cerebellar peduncles in the MS subgroup but not in CIS. A post-mortem study in MS patients found an association between DTI metrics (FA and MD) and myelin content and axonal count or gliosis to a lesser proportion [32]. Concordant with studies in supratentorial brain studies [16-18,33,34], FA was reduced in most of the cerebellar substructures in CIPwMS compared with PwCIS and HS. However, MD increased in some of them, concordant with FA reduction in peduncles, and dissociated from FA decrease in the vermis Crus II, Left VIIIb and Left VIIIb. This discordance has previously been shown in other diseases and is considered to suggest a secondary Wallerian degeneration with axonal loss accompanied by gliosis or extracellular matrix modifications [35,36]. This process may occur preferentially in regions where fibre tracts are crossing and cellularity is higher than it is in GM. Indeed, it has been observed that glial proliferation could decrease both MD and FA [37], highlighting a preponderance of tissue damage over tissue repair. On the contrary, an isolated increase in MD could exhibit fibre loss but an insufficient cellular reaction to alter directional anisotropy metrics.

In our cohort, FA in CIS tended to rise in comparison to HS. DTI studies in CIS yielded contradictory results, showing either an increase or a decrease of FA in WM and GM according to previous studies [38-40]. This phenomenon has already been described within structures including GM in MS and could be related to the stripping of selective dendrites or iron accumulation [36, 41-43]. More recently, in post-mortem samples undergoing DTI imaging and histological study, this phenomenon has been associated with tissue compaction related to neurodegeneration rather than microglial activation [44].

Involvement in cognitive impairment

Although some researchers studied the correlation between microstructural damages and CIAMS, none have analysed the particular involvement of these cerebellum sub-structures. Interestingly and contrary to some fMRI studies in HS [23], we found no evidence of a strict cognitive map arrangement that would link a specific lobule to a cognitive domain. Indeed, multivariate analysis demonstrated that the domain z score could be predicted by different substructure alterations depending on the diffusion parameter that is considered. For example, the attention z score was only correlated with MD in the right Crus I, working memory with FA in the left lobule VI and MD in the vermal Crus II and IPS was strongly correlated with FA in the left lobule VI and right VIIIa. However, our results corroborate fMRI studies showing that working memory should be supported by the lobules VI and VII, for example [19,45]. The lack of strict mapping is in agreement with Schmahmann's assumption that the posterior cerebellum "regulates the speed, capacity, consistency, and appropriateness of mental or cognitive processes" [8,46]. Indeed, clinical and fMRI studies previously showed a preferential association of IPS impairment with the cerebellum in MS [11,22].

Our results showed that cognitive z scores were not only predicted by microstructural alteration in posterior lobules but also in peduncles contributing to the disconnection between the supra-tentorial associative areas and the cerebellum.

Study limitations

Our study is not without limitations. First, infratentorial lesions have not been considered, although both grey and white matter lesions in the cerebellum could have an impact on cortico-cerebellar disconnection [47]. However, lesions impact DTI metrics, and their effect is therefore included within the variables. Second, in our analysis, ROIs included both grey and white matter. Therefore, the average diffusivity parameters reflected a nonlinear heterogeneous cerebellar anatomy with a risk of statistical bias. Indeed, cerebellar diffusion-weighted imaging is even more challenging than anatomical imaging because of the technical difficulties and anatomical heterogeneity (principally grey and white matter tangles).

CONCLUSION

In conclusion, we report the predictive value of DTI metrics in posterior cerebellar lobules and peduncles in cognitive outcome at different stages of MS. IPS and working memory seemed to be more significantly impacted than executive functions and attention, corroborating the idea of cerebellar cognitive regulation and optimization through the cortico-cerebellar loop rather than a cognitive substrate per se.

REFERENCES

1. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*. 2006 Sep 7;51(5):527–39.
2. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):302–17.
3. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1139–51.
4. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1501–8.
5. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):519–26.
6. Audoin B, Guye M, Reuter F, Au Duong M-V, Confort-Gouny S, Malikova I, et al. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *NeuroImage*. 2007 Jul 15;36(4):1324–30.

7. Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Jul 15;342(1–2):62–8.
8. Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain J Neurol*. 2006 Feb;129(Pt 2):290–2.
9. Valentino P, Cerasa A, Chiriacò C, Nisticò R, Pirritano D, Gioia M, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2009 Jul;15(7):854–9.
10. Weier K, Penner IK, Magon S, Amann M, Naegelin Y, Andelova M, et al. Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PloS One*. 2014;9(1):e86916.
11. Ruet A, Hamel D, Deloire MSA, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1–2):246–50.
12. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2007 Jan;17(1):38–44.
13. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, Wolters T, Melchior H, Blecker CR, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *NeuroImage*. 2006 Apr 15;30(3):891–8.
14. van de Pavert SHP, Muhler N, Sethi V, Wheeler-Kingshott CAM, Ridgway GR, Geurts JJG, et al. DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr 29;
15. Weier K, Till C, Fonov V, Yeh EA, Arnold DL, Banwell B, et al. Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015 Jul 22;1352458515595132.
16. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):969–75.
17. Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, et al. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage*. 2012 Feb 15;59(4):3713–22.
18. Hulst HE, Steenwijk MD, Versteeg A, Pouwels PJW, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, et al. Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1025–32.
19. Sbardella E, Petsas N, Tona F, Prosperini L, Raz E, Pace G, et al. Assessing the correlation between grey and white matter damage with motor and cognitive impairment in multiple sclerosis patients. *PloS One*. 2013;8(5):e63250.
20. Kolbe SC, Kilpatrick TJ, Mitchell PJ, White O, Egan GF, Fielding J. Inhibitory saccadic dysfunction is associated with cerebellar injury in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2013;n/a–n/a.

21. Bozzali M, Spanò B, Parker GJM, Giulietti G, Castelli M, Basile B, et al. Anatomical brain connectivity can assess cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2013 Aug;19(9):1161–8.
22. Bonnet MC, Allard M, Dilharreguy B, Deloire M, Petry KG, Brochet B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Oct 5;75(14):1241–8.
23. Keren-Happuch E, Chen S-HA, Ho M-HR, Desmond JE. A Meta-analysis of Cerebellar Contributions to Higher Cognition from PET and fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 2014 Feb;35(2):593–615.
24. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
25. Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Jan;31(1):192–203.
26. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*. 2011 Feb 1;54(3):2033–44.
27. J. V. Manjon, P. Coupé, L. Concha, A. Buades, D. L. Collins, M. Robles. Diffusion Weighted Image Denoising using overcomplete Local PCA. *PLoS ONE* 8(9): e73021. doi:10.1371/journal.pone.0073021.
28. <http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit.htm>.
29. Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *NeuroImage*. 2006 Oct 15;33(1):127–38.
30. Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *NeuroImage*. 2009 May 15;46(1):39–46.
31. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*. 2007 Oct 15;38(1):95–113.
32. Schmierer K, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage*. 2007 Apr 1;35(2):467–77.
33. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2009 Jan;132(Pt 1):239–49.
34. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno ML, Carpintiero S, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler*. 2008 Jan 4;14(3):364–9.
35. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix L, Virta A, et al. Water Diffusion Changes in Wallerian Degeneration and Their Dependence on White Matter Architecture. *NeuroImage*. 2001 Jun;13(6):1174–85.
36. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Parker GJ, Thompson AJ, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):926–33.

37. Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH, et al. Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1526–32.
38. Cappellani R, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Carl E, Ramasamy DP, et al. Diffusion tensor MRI alterations of subcortical deep gray matter in clinically isolated syndrome. *J Neurol Sci*. 2014 Mar 15;338(1–2):128–34.
39. Gallo A, Rovaris M, Riva R, et al. Diffusion-tensor magnetic resonance imaging detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2005 May 1;62(5):803–8.
40. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, Piattella MC, Lenzi D, Paolillo A, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2002 Jun;20(5):383–8.
41. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Richert ND, Ostuni JL, Ohayon JM, et al. Thalamic Involvement and Its Impact on Clinical Disability in Patients with Multiple Sclerosis: A Diffusion Tensor Imaging Study at 3T. *Am J Neuroradiol*. 2009 Jan 8;30(7):1380–6.
42. Hannoun S, Durand-Dubief F, Confavreux C, Ibarrola D, Streichenberger N, Cotton F, et al. Diffusion tensor-MRI evidence for extra-axonal neuronal degeneration in caudate and thalamic nuclei of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Aug;33(7):1363–8.
43. Cavallari M, Ceccarelli A, Wang G-Y, Moscufo N, Hannoun S, Matulis CR, et al. Microstructural changes in the striatum and their impact on motor and neuropsychological performance in patients with multiple sclerosis. *PloS One*. 2014;9(7):e101199.
44. Jonkman LE, Klaver R, Fleysheer L, Inglese M, Geurts JJ. The substrate of increased cortical FA in MS: A 7T post-mortem MRI and histopathology study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2016 Mar 4;
45. Hayter AL, Langdon DW, Ramnani N. Cerebellar contributions to working memory. *NeuroImage*. 2007 Jul 1;36(3):943–54.
46. Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(3):174–98.
47. Clausi S, Bozzali M, Leggio MG, Di Paola M, Hagberg GE, Caltagirone C, et al. Quantification of gray matter changes in the cerebral cortex after isolated cerebellar damage: a voxel-based morphometry study. *Neuroscience*. 2009 Sep 1;162(3):827–35.

TABLES

Table 1: Characteristics of the population

	HS (n=69)	CIS (n=37)	MS (n=32)	
Median age (range) ^a	36 (21-60)	36 (19-59) ^{ns}	42 (29-50) ^{ns}	
Sex: % of women ^b	50 (72.46%)	29 (78.38%) ^{ns}	23 (71.88%) ^{ns}	
Median EDSS (range) ^b	.	1.00 (0-6)	3.00 (0-8) ^{***}	
Mean disease duration (SD) in months ^c	.	4.25 (± 1.98)	106.11 (± 61.44) ^{***}	
Median MSSS (range) ^c	.	2.44 (0.67 – 9.74)	3.55 (0.21 – 9.09) ^{***}	
Educational level ^b	54 (78.26%)	25 (67.57%) ^{ns}	21 (65.62%) ^{ns}	
Mean attention z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.13 (± 0.44)	0	-0.33 (± 0.70) [*] 6.25
Mean working memory z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.32 (± 0.73)	5.41	-0.97 (± 0.78) ^{**} 25
Mean EF z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.54 (± 0.69)	8.11	-0.75 (± 0.83) ^{ns} 15.3
Mean IPS z score (SD)/ % impaired ^c	.	-0.57 (±1.06)	13.51	-2.11 (± 1.02) ^{***} 71.77

^a: Results for ANOVA between HS, CIS and MS; ^b: Results for Fisher's exact test; ^c: Results for paired t tests between CIS and MS patients.

Differences between groups: ^{ns}: not significant; p>0.05; ^{*}: p≤0.05; ^{**}: p≤0.01; ^{***}: p≤0.001

EF: Executive functions, IPS: Information Processing Speed

Table 2a: Comparisons of FA between CIS, MS and HC

	HS (n=36)	CIS (n=37)	MS (n=32)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
	Median (range) \square	Median (range) \square	Median (range) \square
Left VI	0.23 ± 0.03	0.23 ^{c**} ± 0.03	0.20 ^{b**} ± 0.03
Vermis VI	0.12 ± 0.02	0.14 ^{a** c***} ± 0.02	0.12 ± 0.02
Right VI	0.19 ± 0.03	0.19 ^{c*} ± 0.03	0.17 ± 0.04
Left Crus I	0.23 ± 0.04	0.23 ^{c*} ± 0.04	0.21 ^{b*} ± 0.03
Right Crus I	0.19 ± 0.03	0.19 ^{c**} ± 0.03	0.16 ^{b*} ± 0.03
Vermis VIIIb \square	0.16 (0.11 – 0.31)	0.17 ^{c**} (0.11 – 0.26)	0.15 (0.11 – 0.23)
Right VIIIb	0.18 ± 0.03	0.20 ^{c*} ± 0.02	0.17 ± 0.03
Vermis VIIIa	0.17 ± 0.03	0.19 ^{c*} ± 0.04	0.17 ± 0.02
Right VIIIa	0.18 ± 0.03	0.20 ^{a*} ± 0.04	0.18 ± 0.03
Right VIIIb	0.16 ± 0.03	0.18 ^{c*} ± 0.04	0.16 ± 0.04
SCPL	0.55 ± 0.03	0.55 ^{c***} ± 0.03	0.52 ^{b**} ± 0.03
SCPR \square	0.55 (0.46 – 0.59)	0.53 ^{c**} (0.49 – 0.63)	0.52 ^{b**} (0.42 – 0.56)
MCP	0.48 ± 0.02	0.48 ^{c***} ± 0.02	0.46 ^{b***} ± 0.03
ICPL	0.47 ± 0.03	0.48 ^{c***} ± 0.03	0.45 ^{b*} ± 0.04
ICPR	0.47 ± 0.03	0.46 ^{c*} ± 0.03	0.44 ^{b**} ± 0.03)

a. Comparison between CIS and HC; b. Comparison between MS and HC; c. Comparison between CIS and MS

Differences between groups: *: p≤0.05; **: p≤0.01; ***: p≤0.001

\square Kruskal-Wallis test used because of non-linear distribution

SCPL: Superior cerebellar peduncle, left and right (SCPR); MCP: Medium cerebellar peduncle; ICPL: Inferior cerebellar peduncle, left and right (ICPR)

Table 2b: Comparisons in MD between CIS, MS and HC

	HS (n=36)	CIS (n=37)	MS (n=32)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
	Median (range) \square	Median (range) \square	Median (range) \square
Vermis Crus II	1.21E-03 ± 8.91E-05	1.18E-03 ^{c***} ± 1.21E-04	1.30E-03 ^{b**} ± 1.65E-04
Left VIIb \square	1.08E-03 (8.93E-04 – 1.61E-03)	1.07E-03 ^{c*} (8.82E-04 – 1.36E-03)	1.13E-03 ^{b*} (7.61E-04 – 1.50E-03)
Left VIIIb	1.22E-03 ± 1.83E-04	1.27E-03 ± 1.92E-04	1.40E-03 ^{b*} ± 2.70E-04
Vermis VIIIb	1.13E-03 ± 1.29E-4	1.11E-03 ^{c*} ± 1.24E-04	1.20E-03 ± 1.56E-04
Right VIIIb \square	1.06E-03 (6.42E-04 – 1.24E-03)	1.07E-03 (8.37E-04 – 1.31E-03)	1.13E-03 ^{b*} (8.80E-04 – 1.38E-03)
SCPL	1.42E-03 ± 9.01E-05	1.40E-03 ^{c***} ± 9.05E-05	1.54E-03 ^{b***} ± 1.67E-04
SCPR	1.42E-03 ± 1.04E-04	1.40E-03 ^{c***} ± 9.49E-05	1.53E-03 ^{b**} ± 1.91E-04
MCP	1.06E-03 ± 3.96E-05	1.06E-03 ^{c***} ± 3.46E-05	1.11E-03 ^{b***} ± 6.27E-05
ICPL \square	1.03E-03 (9.38E-04 – 1.13E-03)	1.03E-03 ^{c*} (9.57E-04 – 1.13E-03)	1.08E-03 ^{b**} (1.01E-03 – 1.27E-03)
ICPR	1.02E-03 ± 3.02E-05	1.03E-03 ^{c**} ± 3.09E-05	1.07E-03 ^{b***} ± 4.82E-05

a. Comparison between CIS and HS; b. Comparison between MS and HC; c. Comparison between CIS and MS

Differences between groups: *: $p \leq 0.05$; **: $p \leq 0.01$; ***: $p \leq 0.001$

\square Kruskal-Wallis test used because of non-linear distribution

SCPL: superior cerebellar peduncle, left, SCPR: superior cerebellar peduncle, right (SCPR); MCP: medium cerebellar peduncle; ICPL: inferior cerebellar peduncle, left; SCPR: inferior cerebellar peduncle, right

Table 3a: Correlations between FA and cognitive outcome

	Patients (n=69)
<u>Working memory</u>	
SCPL	0.54***
SCPR	0.47***
<u>IPS</u>	
Left VI	0.47***
Right VIIIa	0.42**
Right VIIIb	0.43**
MCP	0.47***
ICPL	0.39*

Table 3b: Correlations between MD and cognitive outcome

	Patients (n=69)
<u>IPS</u>	
Vermis Crus II	-0.45**
SCPL	-0.41**
MCP	-0.38*

SCPL: Superior cerebellar peduncle, left and right (SCPR); MCP: Medium cerebellar peduncle; ICPL: Inferior cerebellar peduncle, left and right (SCPR)

Table 4: Multivariate analysis Model 1 – Cognitive prediction and FA analysis

	Estimate (B)	Standard Error	P value	Adjusted R2
Attention				
				None
Working Memory				
Intercept	-8.43	1.47	3.39E-7	0.31
Left VI	5.63	2.75	0.05	
SCPL	12.27	2.79	4.45E-5	
Executive functions				
Intercept	-4.45	1.37	0.002	0.10
SCPR	7.13	2.57	0.007	
IPS				
Intercept	-10.75	2.22	9.93E-6	0.31
Left VI	11.54	4.83	0.02	
Right VIIIa	11.15	4.45	0.02	
SCPR	9.03	4.07	0.03	

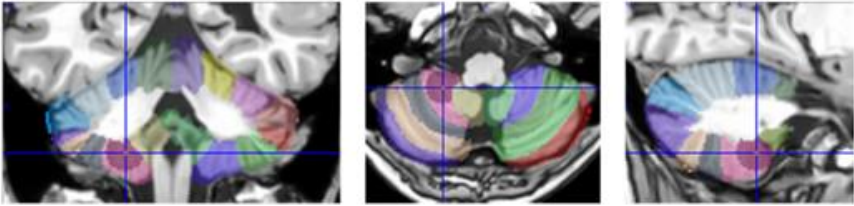
Table 5: Multivariate analysis Model 2 – Cognitive prediction and MD analysis

	Estimate (B)	Standard Error	P value	Adjusted R2
Attention				
Intercept	1.45	0.58	0.02	0.11
Right Crus I	-1635.62	570.94	0.006	
Working Memory				
Intercept	3.75	1.03	0.0006	0.21
Vermis CrusII	-1660.84	804.76	0.04	
SCPR	6237.24	2532.75	0.02	
SCPL	-7812.16	2562.06	0.003	
Executive functions				
Intercept	5.61	1.63	0.001	0.18
ICPL	-5927.83	1540.53	0.0003	
IPS				
Intercept	1.16E1	2.92	0.0002	0.27
Age	-4.75E-2	1.52E-2	0.003	
MCP	-1.02.E4	2.63E3	0.0003	

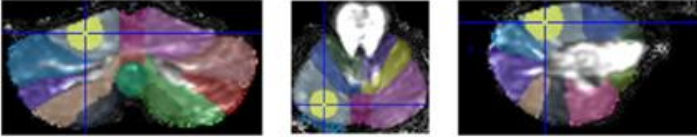
FIGURES:

Figure 1: Image processing

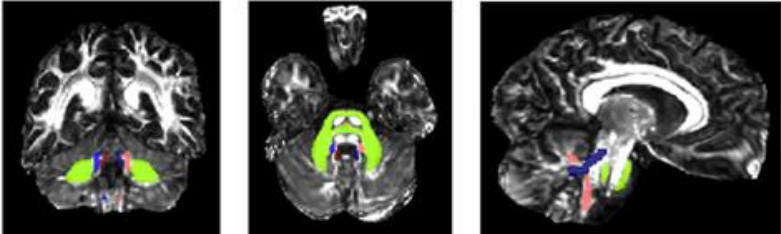
(A) Cropping and non linear-registration T1w images over the SUI template and ROI delineation



(B) Registration of the diffusivity map using the transformation estimated with the T1w, diffusivity estimation into ROI



(C) Non-linear registration of diffusivity maps and estimation within ROI determined by the JHU-ICBM-DTI-81 WM atlas



6. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

La SEP est une maladie invalidante sur le plan moteur mais également sur le plan cognitif. L'installation insidieuse de ce dernier type de handicap aboutit à des conséquences sociales extrêmement péjoratives pour les patients qui en sont atteints, avec notamment une dégradation de la qualité de vie, parfois une perte d'emploi, ainsi qu'un retentissement social et familial majeur.^{25,111} Actuellement, si le handicap physique à long terme tend à être amélioré par les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs, le pronostic cognitif, quant à lui, ne semble que peu modifié.²¹ Une meilleure caractérisation à la fois neuropsychologique et physiopathologique de l'atteinte cognitive des patients atteints de SEP semble donc indispensable à une prise en charge optimale et plus particulièrement sur le plan de la rééducation fonctionnelle.

Le rôle du cervelet dans la régulation, l'optimisation et l'automatisation des processus cognitifs fait l'objet d'un nombre croissant d'études.^{68,71,72} Les lobules postérieurs du cervelet sont le *substratum* anatomique de la cognition au sein de cette structure. La déconnexion cortico-cérébelleuse est connue pour être l'une des causes de dégradation des performances cognitives dans la SEP lorsque le processus de compensation par le cortex préfrontal et médiofrontal semble dépassé.⁹² Toutefois, si quelques études ont permis de mettre en relation symptômes cérébelleux à des stades assez avancés de la maladie et dégradation des performances dans certains domaines cognitifs, les stades très précoces de la maladie n'ont pas été étudiés.^{58,85,112} Ceci est justifié notamment par la mise en défaut des tests de dépistage des symptômes lorsque ceux-ci sont frustes. L'enregistrement des saccades oculaires nous a permis de pallier à ce problème.

Ce travail de thèse s'est donc attaché à explorer le profil cognitif des patients présentant une atteinte cérébelleuse subtile aux stades précoces de la maladie et à caractériser des altérations macro- et microstructurales des lobules postérieurs du cervelet dans les troubles cognitifs retrouvés à différents stades de la SEP.

Dans un premier temps, nous avons étudié une nouvelle méthode de détection du syndrome cérébelleux infraclinique chez les patients inclus dans l'année suivant un premier épisode neurologique démyélinisant. Ce travail a permis de démontrer que le test des neufs trous était mis à défaut lorsqu'il était comparé à l'enregistrement d'une dysmétrie ou à la présence d'intrusions saccadiques pour différencier les patients cérébelleux des patients non-cérébelleux.

Nous avons ensuite utilisé cette technique afin de mieux définir le profil cognitif des patients cérébelleux après une première poussée. Les anomalies de mémoire de travail, fonctions exécutives et VTI étaient prépondérantes dans ce groupe. Ces caractéristiques ont été révélées grâce au bilan neuropsychologique classiquement réalisé mais également grâce à l'utilisation de paradigmes d'enregistrement oculomoteur permettant de tester ces divers domaines cognitifs. Nos résultats ont confirmé ceux de la littérature^{107,108} et ont également permis d'établir des corrélations entre les deux techniques qui ne sont habituellement retrouvées qu'à des stades plus avancés de la maladie.^{109,110,113}

Dans un troisième temps, nous avons étudié les altérations morphologiques macrostructurales et microstructurales des lobules postérieurs du cervelet à différents stades de la maladie afin de

déterminer leurs conséquences sur le plan cognitif. Une augmentation du volume cérébelleux était retrouvée chez les patients après un SCI. Cette pseudo-hypertrophie a récemment été décrite dans la substance grise dans les trois mois après la survenue d'un SCI.¹¹⁴ Cependant, cette hypertrophie était plus prononcée chez les patients non-cérébelleux que chez les patients cérébelleux suggérant une possible susceptibilité précoce aux processus neurodégénératifs dans ce dernier groupe. Cette constatation concorde avec les études neuro-pathologiques disponibles retrouvant une prépondérance de la démyélinisation au sein du cortex cérébelleux par rapport au reste du cortex cérébral, associée à un œdème axonal et une destruction des cellules de Purkinje dans la SEP.⁶³ Cette sensibilité du cortex cérébelleux pourrait, chez des patients montrant des atteintes infracliniques précoces, être à l'origine d'un profil neurodégénératif particulier¹¹⁵ et être responsable d'une atrophie précoce de la substance grise dans les lobules postérieurs du cervelet.⁴⁸ Ces altérations structurales pourraient donc expliquer le pattern cognitif particulier des patients cérébelleux par rapport aux patients non cérébelleux.

Les altérations volumétriques de substances grises ont ensuite été explorées à des stades plus tardifs de la maladie. Nous avons confirmé l'atrophie cérébelleuse postérieure aux stades de SEP cliniquement définie. De plus, nous avons mis en évidence une corrélation positive entre dégradation des z-scores de VTI et volume de substance grise eu sein du vermis VI (en association avec l'âge et le volume lésionnel cérébral). Ces données sont nouvelles en ce qui concerne la SEP mais confirment celles retrouvées dans d'autres types de pathologies.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Sur le plan microstructural, notre dernière étude est l'une des premières à s'intéresser aux lobules postérieurs du cervelet mais une altération globale du cervelet et des pédoncules cérébelleux a déjà été démontrée grâce à l'imagerie en DTI.^{38,36,37,91} Un profil différent d'atteinte de la FA et de la MD était observé entre les patients ayant présenté un SCI et les patients souffrant d'une SEP cliniquement définie. Cependant, dans le groupe patients, les altérations microstructurales des lobules postérieurs du cervelet (de manière plus globale que les résultats obtenus pour les analyses volumétriques mais avec une certaine prédominance pour les lobules VI, Crus I et II et VIII) étaient corrélées aux dégradations de performances cognitives dans les différents domaines testés. Nos résultats montraient que les altérations retrouvées au sein des pédoncules cérébelleux étaient également associées aux performances attentionnelles, de mémoire de travail, fonctions exécutives et de vitesse de traitement de l'information.

Ces anomalies structurales focalisées expliquent probablement la déconnexion anatomo-structurale sous-jacente au dysfonctionnement de la boucle cortico-cérébelleuse retrouvée dans la SEP lors d'analyses en IRMf.^{92,97}

En conclusion, notre travail a permis de démontrer le profil cognitif particulier des patients présentant un syndrome cérébelleux dès la première poussée de la maladie par rapport aux patients non cérébelleux, prédominant sur la mémoire de travail, les fonctions exécutives et la VTI. Ces particularités pourraient être causées par un profil d'atteinte structurale propre, résultant d'une susceptibilité à un processus neurodégénératif précoce du cervelet. Par ailleurs, l'atteinte

microstructurale diffuse des lobules postérieurs et pédoncules cérébelleux était associée aux atteintes cognitives de manière globale, sans cartographie cognitive spécifique comme peuvent le montrer certaines études en IRMf chez le sujet sain ou cérébro-lésé.^{71,72} Concernant l'atteinte macrostructurale de substance grise, les altérations du lobule VI vermien était corrélée positivement aux z-scores de VTI. Ces altérations, en cas de confirmation de nos résultats pourraient permettre d'expliquer la déconnexion cortico-cérébelleuse participant au handicap cognitif des patients atteints de SEP quel que soit le stade de la maladie.

En pratique clinique, nos résultats pourraient permettre d'élaborer des techniques de rééducation fonctionnelle axées de manière plus spécifique, en fonction de l'atteinte clinique des patients, voire d'envisager des techniques de stimulation déjà étudiées dans d'autres types de pathologies atteignant le cervelet.¹¹⁹

7. **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Browne, P. *et al.* Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* **83**, 1022–1024 (2014).
2. Fromont, A. *et al.* Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J. Neurol.* **133**, 1889–1899 (2010).
3. Westerlind, H. *et al.* New data identify an increasing sex ratio of multiple sclerosis in Sweden. *Mult. Scler. J.* **20**, 1578–1583 (2014).
4. Orton, S.-M. *et al.* Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* **5**, 932–936 (2006).
5. Compston, A. & Coles, A. Multiple sclerosis. *The Lancet* **372**, 1502–1517 (2008).
6. Lublin, F. D. & Reingold, S. C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* **46**, 907–911 (1996).
7. Lublin, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* **83**, 278–286 (2014).
8. Miller, D. H., Chard, D. T. & Ciccarelli, O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* **11**, 157–169 (2012).
9. Schumacher, G. A. *et al.* PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **122**, 552–568 (1965).
10. Poser, C. M. *et al.* New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* **13**, 227–231 (1983).
11. McDonald, W. I. *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **50**, 121–127 (2001).
12. Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. *Ann. Neurol.* **58**, 840–846 (2005).
13. Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
14. Frohman, E. M., Racke, M. K. & Raine, C. S. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N. Engl. J. Med.* **354**, 942–955 (2006).
15. Dymont, D. A., Ebers, G. C. & Dessa Sadovnick, A. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **3**, 104–110 (2004).
16. Bashinskaya, V. V., Kulakova, O. G., Boyko, A. N., Favorov, A. V. & Favorova, O. O. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum. Genet.* **134**, 1143–1162 (2015).
17. Ebers, G. C. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **7**, 268–277 (2008).
18. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P. A. & Tzoulaki, I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol.* **14**, 263–273 (2015).

19. Benedict, R. H. B. & Zivadinov, R. Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 332–342 (2011).
20. Penner, I.-K. *et al.* Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **18**, 1466–1471 (2012).
21. Amato, M. P. *et al.* Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J. Neurol.* **260**, 1452–1468 (2013).
22. Roy, S., Benedict, R. H. B., Drake, A. S. & Weinstock-Guttman, B. Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* **30**, 209–225 (2016).
23. Chiaravalloti, N. D. & DeLuca, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **7**, 1139–1151 (2008).
24. Deloire, M. S. A. *et al.* Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **76**, 519–526 (2005).
25. Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M. & Brochet, B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **16**, 581–587 (2010).
26. Feuillet, L. *et al.* Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of. *Mult. Scler.* **13**, 124–127 (2007).
27. Reuter, F. *et al.* Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 1157–1159 (2011).
28. Zipoli, V. *et al.* Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **16**, 62–67 (2010).
29. Amato, M. P. *et al.* Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **31**, S211-214 (2010).
30. Benedict, R. H. B. *et al.* Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* **12**, 549–558 (2006).
31. Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D. & Brochet, B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* **80**, 1501–1508 (2013).
32. DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H. & Morrow, S. A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathol.* **25**, 79–98 (2015).
33. Rocca, M. A. *et al.* Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **14**, 302–317 (2015).
34. Benedict, R. H. B. *et al.* Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in. *Mult. Scler.* **13**, 722–730 (2007).
35. Dineen, R. A. *et al.* Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* **132**, 239–249 (2009).
36. Mesaros, S. *et al.* Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* **78**, 969–975 (2012).
37. Yu, H. J. *et al.* Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *NeuroImage* **59**, 3713–3722 (2012).

38. Hulst, H. E. *et al.* Cognitive impairment in MS: impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology* **80**, 1025–1032 (2013).
39. Audoin, B. *et al.* Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* **24**, 216–228 (2005).
40. Deloire, M. S. A. *et al.* MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* **76**, 1161–1167 (2011).
41. Benedict, R. H. B. *et al.* Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch. Neurol.* **61**, 226–230 (2004).
42. Lazeron, R. H. C. *et al.* Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **11**, 524–531 (2005).
43. Summers, M. *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **79**, 955–958 (2008).
44. Summers, M. *et al.* Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **14**, 197–204 (2008).
45. Sepulcre, J. *et al.* Brain pathways of verbal working memory: A lesion–function correlation study. *NeuroImage* **47**, 773–778 (2009).
46. Kincses, Z. T. *et al.* Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **17**, 681–689 (2011).
47. Reuter, F. *et al.* Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **17**, 755–758 (2011).
48. Geurts, J. J. G. & Barkhof, F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **7**, 841–851 (2008).
49. Geurts, J. J. G., Calabrese, M., Fisher, E. & Rudick, R. A. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* **11**, 1082–1092 (2012).
50. Rovaris, M. *et al.* Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **21**, 402–408 (2000).
51. Roosendaal, S. D. *et al.* Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **15**, 708–714 (2009).
52. Calabrese, M. *et al.* Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* **66**, 1144–1150 (2009).
53. Nelson, F. *et al.* Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **17**, 1122–1129 (2011).
54. Nielsen, A. S. *et al.* Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS. *Neurology* **81**, 641–649 (2013).
55. Harrison, D. M. *et al.* Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* **72**, 1004–1012 (2015).

56. Benedict, R. H. B., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B. & Zivadinov, R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **80**, 201–206 (2009).
57. Roosendaal, S. D. *et al.* Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **17**, 1098–1106 (2011).
58. Weier, K. *et al.* Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PloS One* **9**, e86916 (2014).
59. Damasceno, A., Damasceno, B. P. & Cendes, F. The clinical impact of cerebellar grey matter pathology in multiple sclerosis. *PloS One* **9**, e96193 (2014).
60. Morgen, K. *et al.* Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing–remitting MS. *NeuroImage* **30**, 891–898 (2006).
61. van de Pavert, S. H. P. *et al.* DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis: partners in crime? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 461–467 (2016).
62. Weier, K. *et al.* Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **22**, 599–607 (2016).
63. Kutzelnigg, A. *et al.* Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol. Zurich Switz.* **17**, 38–44 (2007).
64. Buckner, R. L. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* **80**, 807–815 (2013).
65. Bonnet, M. C. *et al.* Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: role of educational level. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 1133–1143 (2009).
66. Schmahmann, J. D. *et al.* Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *NeuroImage* **10**, 233–260 (1999).
67. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J. *Principles of Neural Science, Fifth Edition.*
68. Schmahmann, J. D. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp.* **4**, 174–198 (1996).
69. Habas, C. Functional imaging and the cerebellum: recent developments and challenges. Editorial. *Cerebellum Lond. Engl.* **11**, 311–313 (2012).
70. Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C. & Courchesne, E. Attentional Activation of the Cerebellum Independent of Motor Involvement. *Science* **275**, 1940–1943 (1997).
71. Stoodley, C. J. & Schmahmann, J. D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **46**, 831–844 (2010).
72. Keren-Happuch, E., Chen, S.-H. A., Ho, M.-H. R. & Desmond, J. E. A Meta-analysis of Cerebellar Contributions to Higher Cognition from PET and fMRI studies. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 593–615 (2014).
73. Ramnani, N. The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 511–522 (2006).

74. Schmahmann, J. D. & Pandya, D. N. Prefrontal cortex projections to the basilar pons in rhesus monkey: implications for the cerebellar contribution to higher function. *Neurosci. Lett.* **199**, 175–178 (1995).
75. Schmahmann, J. D. & Pandya, D. N. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **17**, 438–458 (1997).
76. Middleton, F. A. & Strick, P. L. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **21**, 700–712 (2001).
77. Allen, G. *et al.* Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *NeuroImage* **28**, 39–48 (2005).
78. Ramnani, N. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum Lond. Engl.* **11**, 366–383 (2012).
79. Ito, M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 304–313 (2008).
80. Tintore, M. *et al.* Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* **75**, 1933–1938 (2010).
81. Weinshenker, B. G. *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain J. Neurol.* **114 (Pt 2)**, 1045–1056 (1991).
82. Amato, M. P., Ponziani, G., Bartolozzi, M. L. & Siracusa, G. A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. *J. Neurol. Sci.* **168**, 96–106 (1999).
83. Degenhardt, A., Ramagopalan, S. V., Scalfari, A. & Ebers, G. C. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat. Rev. Neurol.* **5**, 672–682 (2009).
84. Mathiowetz, V., Weber, K., Kashman, N. & Volland, G. Adult Norms for the Nine Hole Peg Test of Finger Dexterity. *OTJR Occup. Particip. Health* **5**, 24–38 (1985).
85. Ruet, A. *et al.* Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **347**, 246–250 (2014).
86. Valentino, P. *et al.* Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult. Scler.* **15**, 854–859 (2009).
87. Weier, K. *et al.* The role of the cerebellum in multiple sclerosis. *Cerebellum Lond. Engl.* **14**, 364–374 (2015).
88. Archibald, C. J. *et al.* Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain J. Neurol.* **127**, 1526–1534 (2004).
89. Cerasa, A. *et al.* MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *J. Neurol.* **260**, 1358–1366 (2013).
90. Weier, K. *et al.* Cerebellar Abnormalities Contribute to Disability Including Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* **9**, e86916 (2014).
91. Preziosa, P. *et al.* Relationship between Damage to the Cerebellar Peduncles and Clinical Disability in Multiple Sclerosis. *Radiology* **271**, 822–830 (2014).

92. Bonnet, M. C. *et al.* Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology* **75**, 1241–1248 (2010).
93. Li, Y. *et al.* Differential cerebellar activation on functional magnetic resonance imaging during working memory performance in persons with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **85**, 635–639 (2004).
94. Wishart, H. A. *et al.* Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* **62**, 234–238 (2004).
95. Cerasa, A. *et al.* Cerebellar-parietal dysfunctions in multiple sclerosis patients with cerebellar signs. *Exp. Neurol.* **237**, 418–426 (2012).
96. Loitfelder, M. *et al.* Abnormalities of resting state functional connectivity are related to sustained attention deficits in MS. *PLoS One* **7**, e42862 (2012).
97. Rocca, M. A. *et al.* Impaired functional integration in multiple sclerosis: a graph theory study. *Brain Struct. Funct.* **221**, 115–131 (2014).
98. Forn, C. *et al.* Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **18**, 153–163 (2012).
99. Iwamoto, Y. & Yoshida, K. Saccadic dysmetria following inactivation of the primate fastigial oculomotor region. *Neurosci. Lett.* **325**, 211–215 (2002).
100. Leigh, R. J. & Kennard, C. Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain J. Neurol.* **127**, 460–477 (2004).
101. Leigh, R. J. & Zee, D. S. *The Neurology of Eye Movements*,. (2015).
102. Ramat, S., Leigh, R. J., Zee, D. S. & Optican, L. M. What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain J. Neurol.* **130**, 10–35 (2007).
103. Hutton, S. B. Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain Cogn.* **68**, 327–340 (2008).
104. White, O. B. & Fielding, J. Cognition and Eye Movements: Assessment of Cerebral Dysfunction. *J. Neuroophthalmol.* **32**, 266–273 (2012).
105. Kolbe, S. C. *et al.* Inhibitory saccadic dysfunction is associated with cerebellar injury in multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* **35**, 2310–2319 (2014).
106. Clough, M. *et al.* Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: inhibitory control. *J. Neurol.* **262**, 1130–1137 (2015).
107. Clough, M. *et al.* Ocular motor measures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis II: working memory. *J. Neurol.* **262**, 1138–1147 (2015).
108. Fielding, J. *et al.* Ocular motor signatures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **11**, 637–645 (2015).
109. Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L. & White, O. Multiple sclerosis: Cognition and saccadic eye movements. *J. Neurol. Sci.* **277**, 32–36 (2009).
110. Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L. & White, O. Antisaccade performance in patients with multiple sclerosis. *Cortex* **45**, 900–903 (2009).
111. Ruet, A. *et al.* Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J. Neurol.* **260**, 776–784 (2013).

112. Valentino, P. *et al.* Cognitive deficits in multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **15**, 854–859 (2009).
113. Fielding, J., Kilpatrick, T., Millist, L., Clough, M. & White, O. Longitudinal assessment of antisaccades in patients with multiple sclerosis. *PloS One* **7**, e30475 (2012).
114. Rocca, M. A. *et al.* Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology* **278**, 841–853 (2016).
115. Lucchinetti, C. F. *et al.* Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2188–2197 (2011).
116. Chen, S. H. A. & Desmond, J. E. Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *NeuroImage* **24**, 332–338 (2005).
117. Desmond, J. E. & Fiez, J. A. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cogn. Sci.* **2**, 355–362 (1998).
118. Menghini, D., Hagberg, G. E., Caltagirone, C., Petrosini, L. & Vicari, S. Implicit learning deficits in dyslexic adults: An fMRI study. *NeuroImage* **33**, 1218–1226 (2006).
119. Grimaldi, G. *et al.* Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. *Cerebellum Lond. Engl.* **13**, 121–138 (2014).

8. INDEX

8.1. LISTE DES ABBREVIATIONS

DTI : *Diffusion tensor imaging* ou imagerie en tenseur de diffusion

FA : Fraction d'anisotropie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

MD : *Mean diffusivity* ou diffusivité moyenne

NHPT : *Nine hole peg test* ou test des neufs trous

PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*

PET : Tomographie par émission de positrons

PP : Primaire progressive

RR : Rémittente-rémanente

SB : Substance blanche

SCI : Syndrome cliniquement isolé

SDMT : *Symbol Digit Modalities Test*

SEP : Sclérose en plaques

SG : Substance grise

SP : Secondairement progressive

VTI : Vitesse de traitement de l'information

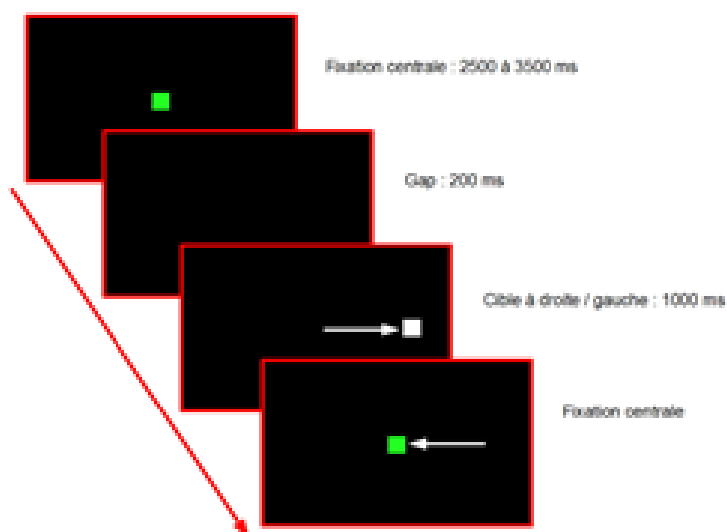
8.2. ANNEXES

8.2.1. ANNEXE 1 : PARADIGMES OCULOMOTEURS UTILISES

SACCADES VOLONTAIRES OU « GAP » PARADIGME ET PROCESSUS ATTENTIONNEL

Fixation d'un point central, disparition puis réapparition latérale engendrant une saccade horizontale. (Six saccades gauches et six droites randomisées, deux séries).

Mesure du gain, latences et nombre d'anticipations (erreurs).

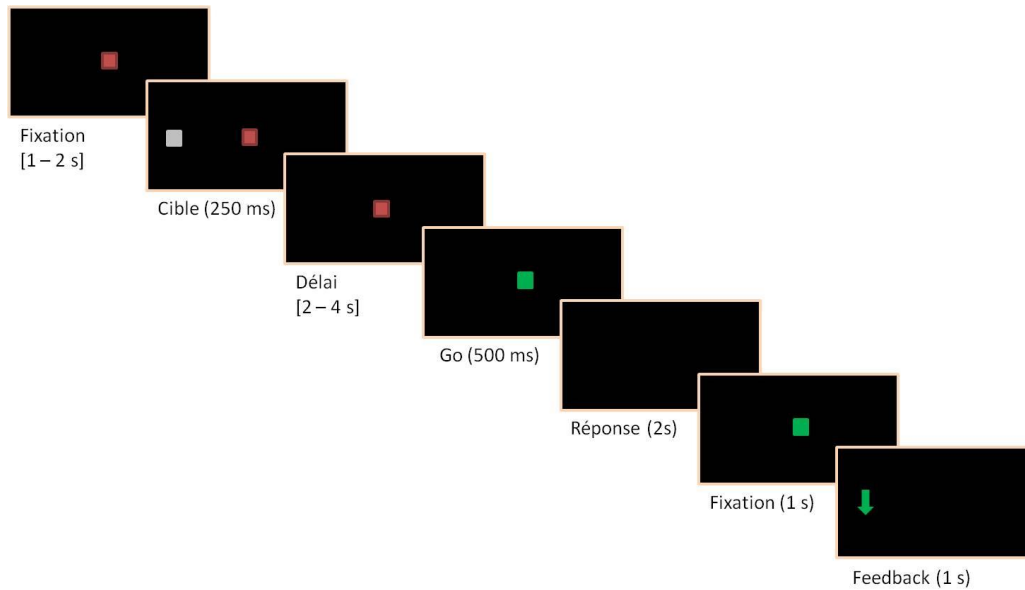


SACCADES MEMORISEES ET MEMOIRE DE TRAVAIL

Fixation d'une cible centrale puis apparition de la cible périphérique à mémoriser alors que la cible centrale reste fixée. Signal Go puis phase de réponse. Nouvelle fixation centrale puis feedback.

Réalisation d'un entraînement de trois saccades puis deux séries de 18 saccades.

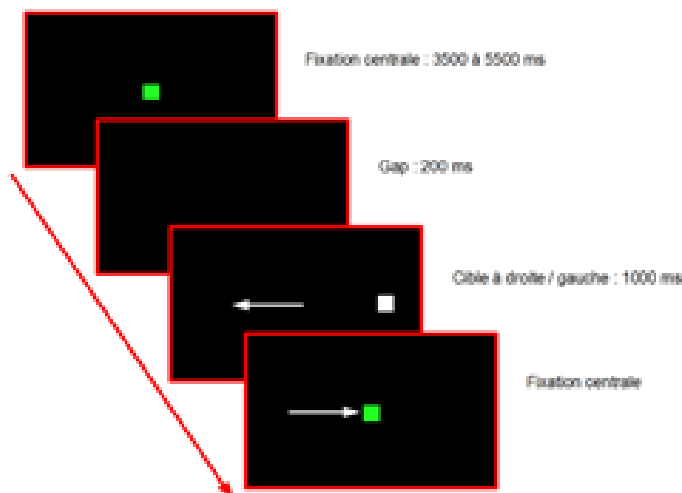
Mesure de la latence, du nombre d'anticipation et nombre de saccades non réalisées correctement (soit nombre d'erreurs) et rapport gain vers cible/feedback.



ANTISACCADES ET FONCTIONS EXECUTIVES

Présentation d'une cible centrale, selon une durée variable, disparition puis apparition d'une cible en périphérie. Le patient doit regarder dans la direction opposée dès son apparition. (Six saccades gauches et six droites randomisées, deux séries).

Mesure de latence et pourcentage d'erreur.



8.2.2. ANNEXE 2 : TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

ATTENTION	MEMOIRE DE TRAVAIL	FONCTIONS EXECUTIVES	VITESSE DE TRAITEMENT DE L'INFORMATION
TEST OF ATTENTIONAL PERFORMANCE (TAP) *° (ZIMMERMAN AND FIMM, 2009) (REPONSES CORRECTES D'ALERTE, BALAYAGE VISUEL, RATIO D'ATTENTION DIVISEE)	PACED AUDITORY SERIAL ADDITION TASK (PASAT) (GRONWALL, 1977) * OU N-BACK°, EMPANS NUMERIQUES *° (ENVERS ET ENDROIT) (Lezak, 2004)	STROOP TEST *° (STROOP, 1935) (DIFFÉRENCE INHIBITION ET DÉNOMINATION) WORD LIST GENERATION TEST * (WLG) OU FLUENCE VERBALE ° (CATÉGORIES ANIMAUX)	SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST *° (SDMT) (SMITH ET AL., 1982)

* tests utilisés pour le protocole SCI-COG (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01865357); ° tests utilisés pour le protocole REACTIV (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01207856)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME :

L'atteinte du cervelet est fréquente dans la sclérose en plaques (SEP). Certaines études cliniques, et d'imagerie morphologique et fonctionnelle ont permis d'établir un lien entre altérations cérébelleuses et dégradation cognitive chez les patients souffrant de la maladie. Cependant, le rôle particulier des lobules cérébelleux postérieurs, *substratum* anatomique de l'automatisation et de l'optimisation des processus cognitifs au sein de la boucle cortico-cérébelleuse, reste à préciser. Ce travail de thèse est axé sur quatre points principaux, résumant les études réalisées.

1. Tout d'abord, nous avons comparé le test des neufs trous, classiquement utilisé dans la littérature pour attester d'un syndrome cérébelleux fruste, aux performances de l'enregistrement oculomoteur dans un groupe de patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé (SCI), versus un groupe de sujets sains. Cette étude a permis de tester et valider un outil simple, rapide et fiable permettant un diagnostic précoce d'atteinte cérébelleuse.

2. L'application de cette technique a ensuite permis la caractérisation d'un profil cognitif spécifique aux patients cérébelleux. Ces derniers présentaient des atteintes plus marquées en mémoire de travail, fonctions exécutives et vitesse de traitement de l'information (VTI), par rapport au groupe des patients non cérébelleux et au groupe des sujets contrôles.

3. Nous avons ensuite étudié l'impact des modifications de volume de la substance grise des lobules postérieurs du cervelet sur le fonctionnement cognitif des patients à plusieurs stades de SEP. Une corrélation positive entre dégradation de la VTI et atrophie de substance grise au sein du lobule VI vermien a été mise en évidence.

4. Enfin, après l'exploration de l'atteinte macrostructurale, nous avons réalisé une dernière analyse par imagerie en tenseur de diffusion, ayant pour objectif de déterminer l'impact des altérations microstructurales présentes au sein des lobules postérieurs et pédoncules cérébelleux, sur les performances cognitives de ces patients.

Les résultats de ce travail de thèse permettraient, s'ils étaient confirmés, d'étendre les connaissances physiopathologiques de la maladie mais également d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques, notamment en terme de rééducation fonctionnelle ciblée.

DISCIPLINE : Neurologie

MOTS-CLES : Sclérose en plaques, Cervelet, Cognition, Saccades oculaires

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES
146 rue Léo Saignat CS 61292
33 076 Bordeaux CEDEX