



**HAL**  
open science

# Étude de la physiopathologie de la symptomatologie motrice et non motrice du myoclonus dystonia : le rôle du cervelet

Clément Tarrano

► **To cite this version:**

Clément Tarrano. Étude de la physiopathologie de la symptomatologie motrice et non motrice du myoclonus dystonia : le rôle du cervelet. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS462 . tel-04926593

**HAL Id: tel-04926593**

**<https://theses.hal.science/tel-04926593v1>**

Submitted on 3 Feb 2025

**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.

# Sorbonne Université

École doctorale Cerveau Cognition Comportement

*Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse,*

*Équipe « Contrôle moteur normal et anormal : désordres moteurs et thérapeutiques  
expérimentales : MOV'IT » Pr Emmanuel Roze, Pr Pierre Pouget*

## **Étude de la physiopathologie de la symptomatologie motrice et non motrice du myoclonus dystonia**

*Le rôle du cervelet*

Par Clément Tarrano

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Yulia Worbe

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2024

Devant un jury composé de :

Agathe	Roubertie	PU-PH	Rapporteuse
Pierre	Burbaud	PU-PH	Rapporteur
Jessica	Dubois	Directrice de Recherche	Examinatrice
Léon	Tremblay	Directeur de Recherche	Examinateur
Marie	Vidailhet	PU-PH	Présidente
Daniela	Popa	Directrice de Recherche	Invitée
Emmanuel	Flamand-Roze	PU-PH	Co-encadrant
Yulia	Worbe	PU-PH	Directrice de thèse



# Remerciements

Je tiens avant tout à remercier le professeur Yulia Worbe pour son encadrement tout au long de ce travail de thèse. Yulia m'a donné le goût de la recherche et du monde fascinant des neurosciences depuis mon Master. Elle m'a guidé à travers les différentes étapes de ce projet, en me conseillant et en partageant avec moi sa passion et ses connaissances, sans compter son temps. Au-delà de cette thèse, je tiens particulièrement à remercier Yulia pour sa générosité, sa confiance et son engagement, qui ont construit un lien fort au cours de cette merveilleuse aventure scientifique et humaine, fondement de projets passionnants à venir.

Je remercie les membres du jury pour leur temps et leur intérêt pour mon travail de thèse ainsi que pour leur présence lors de ma soutenance. Je remercie notamment les professeurs Agathe Roubertie et Pierre Burbaud d'avoir accepté d'être rapporteurs et les docteurs Jessica Dubois et Léon Tremblay d'être examinateurs. Je suis également très reconnaissant envers les docteurs Daniela Popa et Léon Tremblay pour leur accompagnement et leurs précieux conseils en tant que membres de mon comité de suivi de thèse.

Je remercie le professeur Marie Vidailhet pour tout ce qu'elle m'a appris, sa bienveillance, son soutien et ses précieux conseils tout au long de ces années. Je tiens particulièrement à exprimer ma profonde gratitude envers Marie pour l'énergie qu'elle a déployée à chaque fois qu'elle pouvait m'aider. Je la remercie également de m'avoir fait confiance et d'avoir tout mis en œuvre pour que je me sente pleinement épanoui au sein de cette formidable équipe.

Je remercie le professeur Emmanuel Flamand-Roze pour ce qu'il m'a apporté depuis le début de mon aventure à la Salpêtrière. Emmanuel m'a transmis sa passion pour les mouvements anormaux grâce à son enseignement captivant. Il a toujours été là pour m'aider, me soutenir et me conseiller, tant sur le plan professionnel que personnel. Je lui suis profondément reconnaissant pour cette humanité dont il a toujours fait preuve à mon égard, qui est à la base d'une complicité qui m'est chère.

Je remercie Cécile pour ses précieux conseils, notamment en neuro-imagerie, ainsi que pour la bonne humeur et l'énergie qu'elle transmet toujours. Je remercie également Jean-Charles pour sa disponibilité et son aide au cours de ma thèse. Enfin, je les remercie tous les deux pour leur soutien lors des journées Amedyst, parfois mouvementées.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de l'équipe de recherche qui m'ont soutenu et qui ont toujours été disponibles lorsque j'en avais besoin. Merci notamment à Pierre,

Charlotte, Prasanthi, Naoual, Magalie, Julia, Farid et au professeur Stéphane Lehericy. Je remercie également Lina, Julie, Justine et Tèrese-Marie, Thomas, Quentin pour tous les bons moments passés ensemble au cours de ces trois années de thèse.

Je remercie l'équipe du CIC pour son soutien dans mon projet. Je tiens particulièrement à remercier Manon pour son aide précieuse, sa gentillesse et son humour. Merci également à Vanessa pour sa disponibilité et les conseils qu'elle m'a donnés.

Je remercie également les membres de l'équipe clinique Margaux, Cendrine, Cécile, Aurélie, Elodie, Louise-Laure, Florence, Vincent, David et Andreas pour votre aide dans le recrutement des patients et les moments partagés ensemble durant ma thèse. Je remercie le professeur Emmanuelle Bourdieu-Apartis pour ses conseils, sa confiance et son aide au recrutement des sujets.

Enfin, plus personnellement, merci à Alice et Lucie pour votre amour et votre soutien tout au long de cette aventure. Merci également à ma famille de m'avoir encouragé et d'avoir été présente pour moi depuis toujours. Je vous suis à tous éternellement reconnaissant car sans vous, rien n'aurait été possible.

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des publications .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations et acronymes .....</b>	<b>7</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>9</b>
<b>Première partie : cadre théorique de la thèse .....</b>	<b>11</b>
<b>Chapitre 1 : Le myoclonus dystonia.....</b>	<b>13</b>
<b>A. Cadre nosologique du myoclonus dystonia .....</b>	<b>13</b>
1) Généralités sur les syndromes dystoniques .....	13
2) Modèle physiopathologique actuel de la dystonie.....	14
<b>B. Connaissances cliniques sur le myoclonus dystonia .....</b>	<b>16</b>
1) Étiologie du myoclonus dystonia .....	16
2) Les symptômes moteurs.....	16
3) Les symptômes non moteurs .....	17
4) Les traitements.....	18
<b>C. Connaissances physiopathologiques du myoclonus dystonia .....</b>	<b>21</b>
1) Connaissances précliniques .....	21
2) Données électrophysiologiques .....	25
3) Données de neuroimagerie .....	28
<b>Chapitre 2 : Les fonctions motrices et non motrices du cervelet .....</b>	<b>31</b>
<b>A. Organisation du cervelet.....</b>	<b>31</b>
1) Anatomie du cervelet .....	31
2) Organisation fonctionnelle du cervelet .....	34
<b>B. Afférences et efférences cérébelleuses .....</b>	<b>36</b>
1) Le système vestibulo-cérébelleux.....	36
2) Le système spino-cérébelleux.....	37
3) Le système ponto-cérébelleux.....	38
4) Les voies subthalamo-ponto-cérébelleuses et cérébello-thalamo-striatales .....	39
<b>C. Les boucles cérébelleuses.....</b>	<b>40</b>
1) La boucle cérébelleuse sensorimotrice .....	41
2) Connexions aux réseaux non moteurs.....	45
3) Physiologie cérébelleuse – le modèle « direct » .....	48
<b>D. Les fonctions cérébelleuses.....</b>	<b>51</b>
1) Des fonctions motrices au contrôle de notre environnement .....	51
2) Les fonctions non motrices cérébelleuses.....	56
<b>E. Les symptômes moteurs liés aux dysfonctions cérébelleuses.....</b>	<b>64</b>
1) Le syndrome cérébelleux « ataxique » .....	64
2) Syndromes moteurs complexes .....	64

<b>F. Les symptômes non moteurs liés aux dysfonctions cérébelleuses .....</b>	<b>65</b>
1) Symptômes cognitifs liés aux atteintes cérébelleuses .....	65
2) Symptômes émotionnels liés aux dysfonctions cérébelleuses.....	67
3) Le CCAS .....	68
4) Le CCAS développemental.....	68
<b>Chapitre 3 : Investigations in vivo du système nerveux central par l'imagerie par résonance magnétique.....</b>	<b>71</b>
<b>A. Bases du fonctionnement de l'IRM.....</b>	<b>71</b>
<b>B. L'imagerie structurale .....</b>	<b>74</b>
1) L'IRM anatomique .....	74
2) L'IRM de diffusion.....	77
3) Analyses statistiques en imagerie structurale .....	81
<b>C. L'imagerie fonctionnelle par IRM.....</b>	<b>82</b>
1) Principe général.....	82
2) IRM fonctionnelle d'activation .....	83
3) IRM fonctionnelle de repos .....	84
4) Exemples de méthodes d'analyses en IRM fonctionnelle .....	84
<b>Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses.....</b>	<b>87</b>
<b>Deuxième partie : Travaux de thèse .....</b>	<b>91</b>
<b>Chapitre 5 : Étude préliminaire .....</b>	<b>93</b>
<b>A. Préambule à l'étude.....</b>	<b>95</b>
<b>B. Méthodes.....</b>	<b>96</b>
<b>C. Résultats .....</b>	<b>99</b>
<b>D. Conclusion .....</b>	<b>101</b>
<b>Chapitre 6 : Première étude.....</b>	<b>103</b>
<b>A. Préambule à l'étude.....</b>	<b>104</b>
<b>B. Étude en cours de processus de révision.....</b>	<b>106</b>
<b>C. Conclusion.....</b>	<b>131</b>
<b>Chapitre 7 : Deuxième étude .....</b>	<b>133</b>
<b>A. Préambule à l'étude.....</b>	<b>134</b>
<b>B. Étude publiée dans Brain Communications.....</b>	<b>136</b>
<b>C. Conclusion.....</b>	<b>152</b>
<b>Chapitre 8 : Troisième étude.....</b>	<b>155</b>
<b>A. Préambule à l'étude.....</b>	<b>156</b>
<b>B. Étude en cours de processus de révision.....</b>	<b>158</b>
<b>C. Conclusion.....</b>	<b>180</b>
<b>Troisième partie : Perspectives, limitations et conclusions de ce travail .....</b>	<b>181</b>
<b>Chapitre 9 : Discussion générale .....</b>	<b>183</b>
<b>A. Limitations.....</b>	<b>185</b>
1) Utilisation d'une méthodologie corrélative.....	185

2) Échantillon restreint de sujets .....	186
<b>B. Modèle physiopathologique.....</b>	<b>187</b>
<b>C. Le rôle du réseau de la saillance .....</b>	<b>188</b>
<b>D. Perspectives.....</b>	<b>191</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>193</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>194</b>
<b>Liste des annexes.....</b>	<b>217</b>
<b><i>Annexe 1. Supplementary data - Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex.</i></b> .....	<b>219</b>
<b><i>Annexe 2. Supplementary data - Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in myoclonus-dystonia.</i></b> .....	<b>239</b>
<b><i>Annexe 3. Supplementary data - Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in MYC/DYT-SGCE.</i></b> .....	<b>243</b>
<b>Table des illustrations .....</b>	<b>251</b>
<b>Table des tableaux .....</b>	<b>253</b>





# Résumé

## **Étude de la physiopathologie de la symptomatologie motrice et non motrice du myoclonus dystonia : le rôle du cervelet**

Le myoclonus dystonia est une pathologie génétique se manifestant dès l'enfance par des mouvements anormaux, combinant des contractions prolongées appelées dystonies et des secousses musculaires nommées myoclonies. Outre ces troubles moteurs, il existe une prévalence élevée de troubles psychiatriques et de difficultés cognitives chez les patients. L'origine des symptômes moteurs semble résider dans une dysfonction du cervelet via son influence sur le réseau sensorimoteur. Cependant, étant donné le rôle du cervelet dans la régulation des processus cognitifs et émotionnels, il est envisageable que sa dysfonction contribue à l'ensemble des symptômes moteurs et non moteurs dans le myoclonus dystonia.

L'objectif de cette thèse est d'explorer le rôle du cervelet et de ses connexions au sein des différents réseaux dans lesquels il est impliqué, influençant ainsi les perturbations des fonctions motrices et non motrices dans le myoclonus dystonia. Pour atteindre cet objectif, trois études complémentaires ont été menées chez des patients atteints de myoclonus dystonia, comparativement à des sujets contrôles.

La première étude examine, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle au repos et par une approche guidée par les données, la connectivité fonctionnelle du cervelet chez les patients, à la fois dans le réseau sensorimoteur et dans les principaux réseaux cérébraux non moteurs. Les résultats de cette recherche suggèrent que le cervelet module de manière anormale l'activité corticale à travers ces différents réseaux dans le myoclonus dystonia.

La deuxième étude se concentre sur une fonction cognitive spécifique, le sens d'agentivité, à travers une approche comportementale et de neuroimagerie multimodale. Les résultats indiquent une altération de cette fonction cognitive associée à une dysfonction cérébelleuse dans le myoclonus dystonia.

La troisième étude explore la nature et la localisation des anomalies au sein des boucles reliant le cervelet et le cortex cérébral, en se concentrant sur la boucle sensorimotrice déjà reconnue comme dysfonctionnelle. Nous utilisons l'imagerie de diffusion et les modèles du NODDI

(neurite orientation dispersion and density imaging) et du tenseur de diffusion. Chez les patients, il existe une complexité anormalement élevée de neurites dans le cortex cérébelleux, ainsi qu'une association entre le phénotype moteur et la densité d'axones présents dans les afférences cérébelleuses.

Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent que dans le myoclonus dystonia, le cervelet constitue une structure de convergence dysfonctionnelle, exerçant une modulation anormale sur le cortex, dans différents réseaux impliqués dans des fonctions motrices, cognitives et émotionnelles. Ces interactions contribueraient à la complexité du phénotype moteur et non moteur de cette pathologie.

# Abstract

Myoclonus dystonia is a genetic disorder that manifests in childhood through abnormal movements, combining prolonged contractions defined as dystonia and muscle jerks identified as myoclonus. Besides these motor disorders, there is a high prevalence of psychiatric disorders and cognitive difficulties in patients. The origin of the motor symptoms seems to lie in a dysfunction of the cerebellum and its influence on the sensorimotor network. However, given the established physiological role of the cerebellum in regulating cognitive and emotional processes, it is conceivable that its dysfunction contributes to both motor and non-motor symptoms in myoclonus dystonia.

The objective of this thesis is to explore the role of the cerebellum and its connections within the various networks it participates in, influencing the disturbances of motor and non-motor functions in myoclonus dystonia. To achieve this objective, three complementary studies were conducted in patients with myoclonus dystonia, compared to control subjects.

The first study explored, using resting-state functional imaging and a data-driven approach, the functional connectivity of the cerebellum in patients, both in the sensorimotor network and in the main non-motor brain networks. The results of this research suggest that the cerebellum abnormally modulates cortical activity across these different networks in myoclonus dystonia.

The second study focuses on a specific cognitive function, the sense of agency, through a behavioral and multimodal neuroimaging approach. The results indicate an impairment of this cognitive function associated with cerebellar dysfunction in myoclonus dystonia.

The third study explores the nature and location of abnormalities within the loops linking the cerebellum and the cerebral cortex, focusing on the sensorimotor loop already recognized as dysfunctional. We use diffusion imaging and models of NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) and diffusion tensor imaging. In patients, there is an abnormally high complexity of neurites in the cerebellar cortex, as well as an association between the motor phenotype and the density of axons present in the cerebellar afferents.

Overall, these works suggest that in myoclonus dystonia, the cerebellum constitutes a dysfunctional hub, exerting abnormal modulation on the cortex, in different networks involved in motor, cognitive, and emotional functions. These interactions contribute to the complexity of the motor and non-motor phenotype of this disorder.

## Liste des publications

### **Article publié dans une revue internationale à comité de lecture**

Tarrano C, Galléa C, Delorme C, et al. Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in myoclonus-dystonia. *Brain Commun.* 2024;6(2):fcae105.

### **Articles en cours de révision dans une revue internationale à comité de lecture**

Tarrano C, Galléa C, Delorme C, et al. Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex. *Scientific Reports.*

Tarrano C, Zito G, Galléa C et al. Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in myoclonus dystonia. *European Journal of Neurology.*



## Liste des abréviations et acronymes

<b>AAL</b>	Automated anatomical atlas
<b>AD</b>	Diffusivité axiale
<b>AICA</b>	Artère cérébelleuse antéro-inférieure
<b>AMS (/SMA)</b>	Aire motrice supplémentaire (Supplementary motor area)
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>BDI</b>	Echelle de dépression de Beck
<b>BOLD</b>	Blood-oxygen-level dependent
<b>CCAS</b>	Syndrome cérébelleux cognitif et affectif
<b>CM</b>	Centro-médian
<b>CPP</b>	Comité de protection des personnes
<b>CRISPR/Cas9</b>	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9
<b>CSF</b>	Liquide cérebrospinal
<b>DCM</b>	Dynamic Causal Modelling
<b>DCN</b>	Noyau dentelé du cervelet
<b>tDCS</b>	Stimulation transcrânienne à courant direct continu
<b>DTI</b>	Imagerie du tenseur de diffusion
<b>DWI</b>	Imagerie de diffusion
<b>ESPT</b>	Etat de stress post-traumatique
<b>FA</b>	Fraction d'anisotropie
<b>FDR</b>	False discovery rate
<b>FW</b>	Eau libre
<b>FWE</b>	Family-Wise Error
<b>GABA</b>	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>GLM</b>	Modèle linéaire généralisé
<b>GM</b>	Substance grise
<b>Gpe/Gpi</b>	Globus pallidus externe/interne
<b>HV</b>	Volontaires sains
<b>IRI</b>	Interpersonal Reactivity Index
<b>IRM (MRI)</b>	Imagerie par résonance magnétique (Magnetic resonance imaging)
<b>ISOVF</b>	Volume fraction of Gaussian isotropic diffusion
<b>KO</b>	Knock-out
<b>LTD</b>	Dépression à long terme (long term depression)
<b>LTP</b>	Potentialisation à long terme (long term potentiation)
<b>MD</b>	Diffusivité moyenne
<b>MINI</b>	Mini International Neuropsychiatric Interview
<b>MOCA</b>	Montreal Cognitive Assessment
<b>MSN</b>	Neurones épineux de taille moyenne (Medium spiny neurons)
<b>NDI</b>	Neurite density index
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NODDI</b>	Neurite orientation dispersion and density imaging



<b>STN (NST)</b>	Noyau sous-thalamique (Subthalamic nucleus)
<b>ODI</b>	Orientation dispersion index
<b>PEB</b>	Parametric Empirical Bayes
<b>TEP (PET)</b>	Tomographie par émission de positons (Positron emission tomography)
<b>PICA</b>	Artère cérébelleuse postéro-inférieure
<b>PMd/v</b>	Cortex prémoteur ventral/dorsal
<b>iPSC</b>	Cellules souches pluripotentes induites
<b>PSS14</b>	Perceived Stress Scale 14
<b>RD</b>	Diffusivité radiale
<b>RNA</b>	Acide ribonucléique
<b>ROI</b>	Région d'intérêt
<b>SBM</b>	Surface-based morphometry
<b>SCA</b>	Ataxie spino-cérébelleuse
<b>SGCE</b>	Epsilon-Sarcoglycan
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TDAH</b>	Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
<b>TMS</b>	Stimulation magnétique transcrânienne
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>TOC</b>	Trouble obsessionnel compulsif
<b>UCT</b>	Universal Transform Theory
<b>VA</b>	Ventral antérieur
<b>VBM</b>	Voxel-based morphometry
<b>VIM</b>	Noyau ventral intermédiaire du thalamus
<b>VL</b>	Noyau ventro-latéral du thalamus
<b>VM</b>	Noyau ventro-médian du thalamus
<b>WAIS</b>	Échelle de l'intelligence de Wechsler (/Wechsler Adult Intelligence Scale)
<b>WM</b>	Substance blanche

## Introduction générale

La dystonie est une pathologie caractérisée par la présence de contractions musculaires involontaires conduisant à des postures anormales et à des mouvements anormaux, présents notamment durant l'exécution de mouvements. Le myoclonus dystonia est une forme rare de dystonie liée à la mutation du gène de l'épsilon-sarcoglycane. Elle débute dans l'enfance et s'associe à des secousses musculaires appelées myoclonies. Il existe, en plus de ce phénotype moteur, une prévalence anormalement élevée de symptômes psychiatriques impliquant notamment des troubles anxieux, de la dépression ou encore des troubles obsessionnels compulsifs. Certains auteurs ont également rapporté une plainte cognitive fréquente chez ces patients, associée à des troubles des fonctions exécutives. La physiopathologie du myoclonus dystonia est mal comprise. La mutation s'exprime particulièrement au niveau du cervelet et des anomalies structurelles et fonctionnelles du cervelet ont été décrites dans des modèles animaux et chez l'homme. D'autres anomalies touchant le cortex cérébral et les ganglions de la base sont également décrites et seraient possiblement secondaires à la dysfonction primaire du cervelet, même si cela reste débattu.

Le cervelet est connu depuis longtemps pour son rôle dans le contrôle moteur englobant la motricité oculaire, la marche et la coordination des mouvements. Le développement de troubles moteurs en lien avec une lésion du cervelet est décrit depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle. Cependant, de plus récentes observations ont mis en évidence la présence de symptômes cognitifs ou affectifs chez des patients atteints de lésions touchant spécifiquement la partie postérieure du cervelet. La découverte de ces cas a permis de reconsidérer le rôle du cervelet comme étant impliqué dans de nombreux processus cérébraux. Les études réalisées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ont confirmé cette idée et ont permis de démontrer que le cervelet est une structure de convergence à la croisée de multiples réseaux cérébraux. Plus récemment encore, le cervelet est apparu comme potentiellement impliqué dans les processus de maturation du cortex cérébral, remettant en question l'idée selon laquelle cette structure est uniquement réservée à l'optimisation des signaux produits par le cortex. Le rôle du cervelet a suscité un vif intérêt chez de nombreux chercheurs au cours de la dernière décennie, notamment dans le contexte de pathologies complexes du développement telles que la schizophrénie ou l'autisme.

Ensemble, ces données suggèrent que le cervelet pourrait jouer un rôle clé à la fois dans le phénotype moteur et non moteur du myoclonus dystonia. Cette thèse vise à étudier le rôle du cervelet au sein des réseaux impliqués dans les fonctions motrices, cognitives et émotionnelles dans le myoclonus dystonia.

Dans une première partie, je présenterai le syndrome myoclonus dystonia ainsi qu'une revue des connaissances actuelles concernant sa physiopathologie. Ensuite, j'exposerai les concepts généraux relatifs au fonctionnement du cervelet et décrirai son rôle dans les processus moteurs et non moteurs. Je donnerai ensuite un état des connaissances actuelles sur l'implication du cervelet dans l'émergence de pathologies motrices complexes telles que la dystonie et de troubles cognitifs ou émotionnels. Enfin, cette introduction exposera les bases méthodologiques des techniques d'acquisition et d'analyse en imagerie par résonance magnétique qui ont été utilisées dans les différents travaux inclus dans cette thèse. En conclusion de cette partie introductive, nous exposerons nos objectifs et nos hypothèses de travail.

Dans la deuxième partie j'exposerai mes travaux de thèse autour de trois études conduites sur une cohorte de 20 patients avec myoclonus dystonia et 25 volontaires sains. Les participants ont réalisé des tâches comportementales ainsi qu'une étude en imagerie par résonance magnétique comportant de l'imagerie anatomique, de la connectivité structurelle et de la connectivité fonctionnelle de repos.

Enfin, une discussion générale autour de ces résultats sera présentée dans une troisième partie.

## **Première partie : cadre théorique de la thèse**



# Chapitre 1 : Le myoclonus dystonia

## A. Cadre nosologique du myoclonus dystonia

### 1) Généralités sur les syndromes dystoniques

La dystonie est une pathologie du mouvement caractérisée par des contractions musculaires involontaires soutenues ou intermittentes, qui entraînent des mouvements anormaux répétitifs ou des postures anormales. La dystonie est souvent initiée par l'action volontaire, mais la contraction musculaire est disproportionnée par rapport aux mouvements souhaités, propagée à des muscles ne participant habituellement pas à ce mouvement (Albanese et al. 2013).

La dystonie peut être secondaire à un mécanisme lésionnel fixé (comme un accident vasculaire ou une tumeur) ou évolutif tel qu'un processus neurodégénératif. Les lésions touchant les ganglions de la base et le cervelet sont plus spécifiquement associées à l'émergence du phénotype dystonie (Corp et al. 2022). À l'inverse, les formes non secondaires à une lésion peuvent être liées à une mutation monogénique ou encore être idiopathiques (sans cause connue) (Balint et al. 2018). Dans ces formes non lésionnelles, l'âge de début et les caractéristiques sémiologiques telles que la distribution de la dystonie ou la coexistence d'autres mouvements anormaux différencient les formes génétiques et idiopathiques.

Les dystonies liées à une mutation monogénique sont classiquement de début précoce (enfance ou adolescence), généralisées et d'autres mouvements anormaux tels que des myoclonies, de la chorée ou un parkinsonisme peuvent s'y associer selon la mutation impliquée. On parle parfois de « syndromes dystoniques plus » (Phukan et al. 2011). À l'inverse, les dystonies idiopathiques sont généralement focales, intéressant le plus souvent la région cervicale et débutent habituellement après la 4<sup>ème</sup> décennie (Balint et al. 2018).

Le même terme dystonie regroupe donc un ensemble de syndromes hétérogènes, qui présentent des caractéristiques cliniques communes mais dont la physiopathologie varie.

## 2) Modèle physiopathologique actuel de la dystonie

Sur le plan physiopathologique, la dystonie était historiquement considérée comme une pathologie des ganglions de la base (Ambika Tewari, Fremont, et Khodakhah 2017). Cette notion repose sur le rôle des ganglions de la base dans la régulation de l'équilibre entre facilitation et inhibition des mouvements via leurs voies directe et indirecte, qui seront décrites au chapitre II (Balint et al. 2018). De plus, la dystonie peut se manifester dans la maladie de Parkinson (parfois comme symptôme inaugural), être liée à des anomalies génétiques du métabolisme de la dopamine (réversibles sous traitement par L-Dopa), ou encore être secondaire à des lésions des ganglions de la base, comme mentionné précédemment (Ambika Tewari, Fremont, et Khodakhah 2017). Enfin, cette idée a été récemment renforcée par l'amélioration de certaines formes de dystonie grâce à la stimulation cérébrale à haute fréquence des ganglions de la base (notamment du pallidum interne), qui sera abordée plus loin (Ambika Tewari, Fremont, et Khodakhah 2017).

Cette vision a été récemment remise en question par la mise en évidence de connexions entre les ganglions de la base et le cervelet (détaillées dans le chapitre II) (Bostan et Strick 2018), ainsi que par une série d'expérimentations qui ont suivi. Particulièrement, il a été observé, dans un modèle murin de dystonie liée à une mutation du gène *ATPIA3* (par injection d'ouabaïne mimant la dysfonction de la pompe sodique), qu'une dysfonction sélective du cervelet ou des ganglions de la base pouvait provoquer la dystonie. Cependant, dans le premier cas, l'interruption de la connexion entre le cervelet et le striatum (par lésion sélective du noyau intralaminaire thalamique) permettait de lever la dystonie (Calderon et al. 2011). Il a ensuite été démontré dans ce même modèle murin qu'une modulation cérébelleuse aberrante du striatum engendrait une activité anormale de ce dernier (décharges sous forme de bouffées), associée au phénotype dystonique (Chen et al. 2014). D'autres auteurs ont utilisé des modèles de dystonie liée à la mutation du gène *TOR1A* (la plus fréquente des dystonies monogéniques (Balint et al. 2018)). Dans un modèle murin, l'inactivation de la protéine Torsin-1A (par shRNA) dans le cervelet était suffisante pour produire le phénotype dystonie contrairement à son inactivation dans les ganglions de la base (Fremont et al. 2017). Chez l'homme, dans cette même forme de dystonie, des anomalies structurelles au niveau des voies de sortie du cervelet ont été observées, corrélées avec la sévérité clinique (Argyelan et al. 2009). Ces travaux suggèrent que, dans certaines formes de dystonie, la dysfonction des ganglions de la base

pourrait être secondaire à des signaux aberrants provenant du cervelet et de ses connexions à la moelle (Kaji, Bhatia, et Graybiel 2018).

En plus de ces dysfonctions sous-corticales, des anomalies ont été identifiées au niveau du cortex sensorimoteur. En effet, des anomalies de la neurotransmission cérébrale GABAergique (Garibotto et al. 2011), un défaut d'inhibition intracorticale (Hallett 2011; Gallea et al. 2018) et une plasticité cérébrale inadaptée (augmentation de la potentialisation à long terme – *LTP-like*) (Quartarone 2003) ont été rapportés. Au niveau du cortex moteur, ces anomalies favoriseraient des associations anormales, recrutant des muscles normalement non impliqués et distants de la séquence motrice (Balint et al. 2018). Dans les aires somatosensorielles (et probablement associatives), les signaux anormaux provenant des ganglions de la base et du cervelet (via le thalamus) arrivent sur un cortex dysfonctionnel, perturbant le traitement de l'information sensorielle et contribuant ainsi à aggraver la perte de sélectivité des représentations motrices et les symptômes (Conte et al. 2019).

La dystonie est désormais vue comme résultant d'une dysfonction complexe d'un réseau incluant le cortex sensorimoteur, les ganglions de la base, le thalamus et le cervelet (Balint et al. 2018; Conte et al. 2019). Cependant, bien que ce cadre théorique s'applique globalement aux syndromes dystoniques, il est vraisemblable que des différences physiopathologiques existent en raison de l'hétérogénéité de ces syndromes (Balint et al. 2018).

En ce qui concerne les mouvements anormaux accompagnant certains syndromes dystoniques (les « syndromes dystoniques plus »), les mécanismes sous-jacents dépendent de la mutation impliquée. Certains de ces mécanismes sont bien compris comme dans la dystonie liée à une mutation du gène *GCHI*, qui perturbe la synthèse de la tétrahydrobioptérine, cofacteur de la tyrosine hydroxylase. Cette perturbation compromet la synthèse de la L-dopa, le précurseur de la dopamine, pouvant ainsi induire un parkinsonisme (Weng, Wang, et Wu 2018). Dans ce chapitre, nous décrirons le syndrome myoclonus-dystonia lié à une mutation du gène *SGCE*, qui associe des myoclonies d'origine sous-corticale à la dystonie. Bien que la physiopathologie des myoclonies associées à cette pathologie reste largement inconnue, nous présenterons les travaux soutenant l'implication du cervelet et des ganglions de la base dans leur survenue (E. Roze, Apartis, Clot, Dorison, Thobois, Guyant-Marechal, Tranchant, Damier, Doummar, Bahi-Buisson, André-Obadia, et al. 2008; Roze, Lang, et Vidailhet 2018).



## **B. Connaissances cliniques sur le myoclonus dystonia**

### **1) Étiologie du myoclonus dystonia**

Le myoclonus dystonia est une forme de dystonie généralisée majoritairement liée à des mutations du gène de l'épsilon-sarcoglycane (*SGCE*). La transmission de la mutation se fait selon un mode autosomique dominant dit à empreinte maternelle. Cela signifie que le gène *SGCE* muté peut être transmis par les deux parents mais que si la mutation est héritée de la mère, elle ne s'exprime pas et l'enfant n'est pas malade. De ce fait, la transmission paternelle de la maladie est quasi exclusive (Guettard et al. 2008). La pathologie est rare avec une prévalence mal connue située autour de 2 patients pour 1 000 000 personnes en Europe (Rachad et al. 2017).

### **2) Les symptômes moteurs**

Les patients atteints de myoclonus dystonia présentent une dystonie généralement modérée touchant surtout la région cervicale et les membres supérieurs (notamment lors de l'écriture) (Peall et al. 2014; E. Roze, Apartis, Clot, Dorison, Thobois, Guyant-Marechal, Tranchant, Damier, Doummar, Bahi-Buisson, Andre-Obadia, et al. 2008) et épargnant classiquement la face, la région laryngée et le tronc (Zutt et al. 2016). En plus de la dystonie, les sujets présentent des secousses musculaires brèves appelées myoclonies dans la quasi-totalité des cas. Les myoclonies sont diffuses mais prédominent également sur la partie supérieure du corps (Kinugawa et al. 2009; E. Roze, Apartis, Clot, Dorison, Thobois, Guyant-Marechal, Tranchant, Damier, Doummar, Bahi-Buisson, Andre-Obadia, et al. 2008). Ces myoclonies sont décrites comme d'origine sous-corticale en raison de l'absence d'éléments électrophysiologiques évocateurs d'une origine corticale tels qu'une excitabilité corticale anormale (potentiel évoqué sensitif géant, reflex C) ou un potentiel cortical pré-myoclonique (E. Roze, Apartis, Clot, Dorison, Thobois, Guyant-Marechal, Tranchant, Damier, Doummar, Bahi-Buisson, Andre-Obadia, et al. 2008) comme cela se voit par exemple dans les myoclonies d'origine épileptique (Zutt et al. 2018). La ou les structures sous-corticales qui sous-tendent leur émergence ne sont en revanche pas connues. Les symptômes moteurs, et plus particulièrement les myoclonies, sont aggravés par les mouvements volontaires et les émotions et sont améliorés par la prise aiguë d'alcool (Roze, Lang, et Vidailhet 2018; Menozzi et al. 2019; Phukan et al. 2011).

La maladie débute habituellement dans l'enfance avant 10 ans (Peall et al. 2014) avec des myoclonies dans la plupart des cas (>70%) (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Dans les 15-30% de cas où la pathologie débute par la dystonie, le phénotype peut évoluer au cours de la trajectoire développementale pour certains patients avec une amélioration progressive de la dystonie laissant les secousses myocloniques au premier plan (Correa-Vela et al. 2022), suggérant que les mécanismes impliqués dans la pathologie et dans la maturation du système nerveux pourraient être intriqués (Sperandeo et al. 2022; Peall, Owen, et Hall 2024). À l'âge adulte, même si les deux types de symptômes coexistent chez une grande majorité de patients (Peall et al. 2014), les myoclonies conditionnent généralement la sévérité motrice de la pathologie (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Cette sévérité reste alors habituellement plutôt stable et peu évolutive avec l'avancée dans l'âge occasionnant un handicap moteur très variable (de paucisymptomatique à sévère) selon les patients (Roze, Lang, et Vidailhet 2018; Timmers et al. 2020).

### **3) Les symptômes non moteurs**

En plus des symptômes moteurs, il existe également dans une prévalence augmentée de comorbidités psychiatriques dans le myoclonus dystonia. En effet, dans une étude portant sur 132 patients avec un syndrome myoclonus dystonia lié à une mutation dans le gène *SGCE*, Peall et al. montraient que deux tiers des patients présentent au moins un trouble psychiatrique parmi lesquels la phobie spécifique (33% des patients) et la phobie sociale (31%) étaient les comorbidités les plus fréquentes suivies des troubles de l'humeur (30%), de l'alcoolodépendance (24%) et des troubles obsessionnels compulsifs (21%) (Peall et al. 2016). Ces comorbidités psychiatriques font partie intégrante du phénotype (Peall et al. 2013) et ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients (Timmers et al. 2019). Concernant l'alcoolodépendance, dans la mesure où il existe une amélioration notable des signes moteurs liée à la prise d'alcool, certains auteurs suggèrent que cette comorbidité serait surtout secondaire à des comportements d'automédication inadaptés (Hess et al. 2007). Par ailleurs, contrairement aux signes moteurs qui restent relativement stables lors de l'avancée dans l'âge, la prévalence des troubles psychiatriques tend à augmenter, notamment la dépression et les troubles paniques deviennent plus fréquents entre la 5<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> décennie de la vie (Timmers et al. 2020). Cela semble plus lié à la maladie qu'au seul fait du vieillissement car leur survenue diminue habituellement pour des niveaux d'âge similaires dans la population générale (Lenze et Wetherell 2011).

Bien que cela ait été exploré dans une moindre mesure, des anomalies cognitives ont également été décrites dans le myoclonus dystonia. Chez les enfants et les adolescents, les patients présentent des performances moindres en fluences verbales sémantiques et un déficit de reconnaissance des émotions, faisant partie de la cognition sociale (Coenen et al. 2021). Chez les adultes, en plus d'une performance diminuée dans les fluences verbales sémantiques, il a été montré qu'il existait une atteinte modérée des fonctions exécutives (partie B du TMT et séquences lettres-chiffre de la WAIS). Ces difficultés s'associaient à une plainte cognitive plus importante chez les patients que chez les sujets non malades. Enfin, ces performances cognitives ne corrélaient pas avec la sévérité des troubles psychiatriques et seules les performances exécutives étaient modestement corrélées à la sévérité des myoclonies (van Tricht et al. 2012).

Cette symptomatologie non motrice suggère un dysfonctionnement des circuits cérébraux impliqués dans le traitement des informations cognitives, motivationnelles et émotionnelles. L'absence de corrélation entre la sévérité des symptômes moteurs, cognitifs et émotionnels laisse également penser que ces circuits peuvent être atteints de manière différentielle.

#### **4) Les traitements**

Sur le plan thérapeutique, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la pathologie. La prise en charge repose donc sur le traitement des différents symptômes (Roze, Lang, et Vidailhet 2018).

Presque aucun traitement pharmacologique n'a été évalué dans cette indication spécifique (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Seule une étude randomisée en double aveugle contre placebo a montré une efficacité du Zonisamide sur la sévérité des myoclonies et de la dystonie dans le myoclonus dystonia (Hainque et al. 2016). Cette molécule, habituellement utilisée comme traitement antiépileptique, a de multiples effets tels qu'une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants et des canaux calciques de type T ou encore une modulation de la transmission GABAergique, dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique (Biton 2007; Hainque et al. 2016). Notamment en raison de ses multiples effets, le mécanisme d'action du Zonisamide sur les symptômes du myoclonus dystonia reste mal compris. Cependant, les canaux calciques (type T et voltage-dépendants) sont abondamment exprimés dans les cellules de Purkinje du cervelet, les noyaux cérébelleux profonds, les

ganglions de la base (y compris le GPi) et le thalamus ventral. Le blocage de ces canaux supprime la sommation des potentiels post-synaptiques excitateurs et pourrait expliquer l'action du zonisamide sur les signes moteurs du myoclonus dystonia (Fearon et al. 2020). En dehors de cette molécule, les benzodiazépines ou les anticholinergiques sont parfois proposés sans réelle preuve d'efficacité. Enfin certains rapports anecdotiques rapportent une efficacité du zolpidem, de la carbamazépine, de l'oxybate de sodium, de l'amantadine, de la tetrabénazine mais aussi de la L-dopa (Hainque et al. 2016; Fearon et al. 2020). Enfin, la toxine botulinique peut également être proposée pour décontracter certains groupes musculaires précis, notamment dans la région cervicale (Menozzi et al. 2019).

Le traitement neurochirurgical par stimulation cérébrale profonde reste à ce jour l'option la plus efficace pour traiter les symptômes moteurs du myoclonus dystonia (Kosutzka et al. 2019). Cette technique vise à implanter des électrodes cérébrales, généralement positionnées dans la partie sensori-motrice des globus pallidus internes (GPi), reliées à un boîtier générateur situé en position pectorale ou abdominale. Des alternatives moins courantes visent à implanter les électrodes dans les noyaux sous-thalamiques (Fan et al. 2021) ou encore dans les noyaux ventraux intermédiaires (VIM) du thalamus (Gruber et al. 2010).

Les effets de la stimulation cérébrale profonde du GPi sont mal compris mais les mécanismes d'action supposés sont les suivants (Franz, Richter, et Köhling 2023) :

- une réduction des entrées excitatrices en provenance du cortex moteur et du thalamus (noyau ventral) sur les neurones épineux moyens striataux (1 sur la figure 1)

- une diminution de la puissance thêta du GPi (2 sur la figure 1)

- une augmentation des afférences excitatrice originaire du cortex moteur (couches IV-VI) et du noyau dentelé du cervelet (3 sur la figure 1) sur le GPi, ayant pour conséquence hypothétiques une augmentation des afférences excitatrices du GPi sur les interneurons inhibiteurs corticaux (couche I) qui diminuent à leur tour l'activité des neurones pyramidaux dans les couches II/III. Il en résulterait donc une diminution de l'excitabilité du cortex moteur. Il est en revanche à noter que l'influx inhibiteur des GPi vers les neurones des noyaux thalamiques moteurs ventraux semble être quantitativement inchangé.

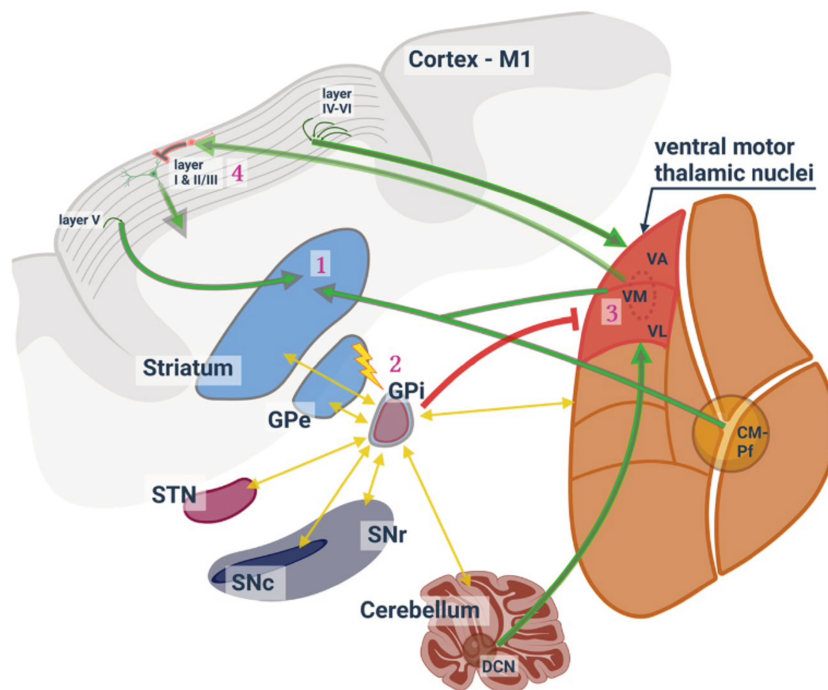


Figure 1. Résumé des effets supposés de la stimulation cérébrale profonde du Globus pallidus interne. Les flèches jaunes indiquent les connexions réciproques entre les régions de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale. Les flèches vertes indiquent les connexions dont l'effet est renforcé par la stimulation cérébrale profonde. Les flèches vertes indiquent les connexions dont l'effet est quantitativement inchangé. Abréviations : M1, cortex moteur primaire ; STN, noyau sous-thalamique ; GPe/GPi, globus pallidus externe/interne ; SNr/SNc, substance noire pars reticulata/compacta ; VA, noyau thalamique antérieur ventral ; VL, noyau thalamique ventrolatéral ; VM, noyau thalamique ventromédial ; VA-VL-VM font partie des noyaux thalamiques moteurs ventraux (en rouge) ; CM-Pf, complexe médian du thalamus/parafasciculaire ; DCN, noyau dentelé du cervelet. Issue de (Franz, Richter, et Köhling 2023)

La prise en charge des symptômes non moteurs dans le myoclonus dystonia est très mal documentée en dépit de leur impact notable sur la qualité de vie des patients (Timmers et al. 2019). En effet, aucune thérapie n'a fait preuve d'une étude d'efficacité dans cette affection (Fearon et al. 2020). Le traitement pharmacologique est symptomatique et repose sur des psychotropes sélectionnés de manière empirique et analogue à ce qui est proposé dans d'autres affections neuropsychiatriques (Fearon et al. 2020). Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine semblent être les plus fréquemment utilisés en première intention (Fearon et al. 2020). Par ailleurs, il est important de noter que beaucoup de ces molécules peuvent avoir un effet délétère sur les symptômes moteurs, en aggravant notamment les myoclonies (Janssen,

Bloem, et Van De Warrenburg 2017). Enfin, la prise en charge des signes non moteurs peut aussi s'appuyer sur des méthodes non médicamenteuses comme la psychothérapie (Roze, Lang, et Vidailhet 2018).

## **C. Connaissances physiopathologiques du myoclonus dystonia**

### **1) Connaissances précliniques**

#### **a) Données de biologie moléculaire**

Le gène *SGCE* est situé sur le chromosome 7q21-q31 (Nygaard et al. 1999) et contient 12 exons codant différentes isoformes de la protéine SGCE selon l'épissage alternatif employé (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). Plus de 100 mutations pathologiques ont été identifiées comme causales du myoclonus dystonia. La plupart sont des mutations tronquantes menant à une perte de fonction de la protéine en altérant le plus souvent son domaine extracellulaire. Des mutations faux-sens à l'origine de protéines anormales secondairement dégradées ou encore des variants affectant l'épissage sont également décrits (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). Enfin, des délétions génomiques concernant le gène *SGCE* peuvent également induire un syndrome myoclonus dystonia, parfois accompagné d'autres symptômes (comme une dysmorphie ou une surdité) lorsque la délétion est grande et implique des gènes voisins. Enfin, la disomie uniparentale maternelle du chromosome 7, empêchant l'expression du gène *SGCE* en raison de l'absence de l'allèle paternel non méthylé, peut dans certains cas occasionner tableau associant des myoclonies et une dystonie. Des signes additionnels sont alors aussi classiquement présents, comme un retard de croissance intra-utérin et postnatal, une macrocéphalie, une asymétrie corporelle et des difficultés alimentaires (ou syndrome de Silver-Russell) (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). À noter qu'aucune corrélation entre le génotype et le phénotype n'a été montrée à ce jour dans le syndrome myoclonus dystonia (Vanegas et al. 2020; Grünewald et al. 2008).

La protéine de l' $\epsilon$ -sarcoglycane (SGCE) appartient à la famille des protéines sarcoglycanes qui est composée de six membres ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ) (A. Waite et al. 2009). Deux principales isoformes sont décrites,  $\epsilon$ -SG1 qui est ubiquitaire et  $\epsilon$ -SG2 qui est spécifiquement exprimée dans le cerveau. En effet, l'isoforme  $\epsilon$ -SG2 est liée à l'expression de l'exon 11b, qui n'est exprimé qu'au niveau du cerveau (Ritz et al. 2011). Une troisième isoforme à expression

spécifiquement cérébrale  $\epsilon$ -SG3 est décrite et serait liée à l'expression de l'exon 11c mais son existence reste incertaine (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021).  $\epsilon$ -SG1 et  $\epsilon$ -SG2 sont respectivement composées de 437 et 451 acides aminés. Ce sont des protéines transmembranaires comportant un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). Les deux isoformes sont exprimées dans l'ensemble du cerveau avec des expressions marquées dans le bulbe olfactif, les hippocampes, le cortex cérébral et le cervelet. Concernant l'isoforme  $\epsilon$ -SG2, elle s'exprime majoritairement dans les cellules de Purkinje et les neurones des noyaux dentelés (Ritz et al. 2011; Nishiyama et al. 2004). Ces deux isoformes se trouvent particulièrement exprimées au niveau des régions synaptiques mais pourraient y jouer un rôle différent avec une expression potentiellement plus importante d' $\epsilon$ -SG1 au niveau post-synaptique (ainsi qu' $\epsilon$ -SG3) alors que  $\epsilon$ -SG2 serait plutôt située sur la membrane présynaptique (Nishiyama et al. 2004).

Les protéines sarcoglycanes forment dans différents tissus (principalement les muscles striés et lisses) une sous-partie d'un vaste complexe de protéines membranaires appelé « complexe des protéines associées à la dystrophine » (A. J. Waite et al. 2016; A. Waite et al. 2009). Les sacroglycanes s'y associent pour former des structures hétérotétramériques. Dans le muscle, des tétramères formés des sarcoglycanes  $\alpha\beta\gamma\delta$  et  $\epsilon\beta\gamma\delta$  sont décrits mais leur rôle reste mal compris (J. Berger 2016; A. J. Waite et al. 2016). Ils pourraient participer à maintenir l'homéostasie du métabolisme calcique et à protéger le muscle des stress mécaniques par leurs connexions à la matrice extracellulaire et au cytosquelette (Menozzi et al. 2019; Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). Par ailleurs, une atteinte de ces complexes protéiques sarcoglycanes est à l'origine de différentes dystrophies musculaires (Cazurro-Gutiérrez et al. 2021). Dans le cerveau, de tels complexes protéiques existeraient et seraient formés des tétramères  $\epsilon\beta\delta\zeta$  sarcoglycanes associés à la dystrophine Dp71 (A. J. Waite et al. 2016). Le rôle des tétramères sarcoglycanes dans le cerveau est inconnu, mais le complexe qu'ils forment avec la dystrophine pourrait participer au clustering post-synaptique et à la stabilisation des synapses inhibitrices GABAergiques dans le cervelet et l'hippocampe (A. Waite et al. 2009). Pendant le neurodéveloppement, il est aussi possible que ces complexes, liés à d'autres molécules comme l' $\alpha$ -dystroglycane jouent un rôle de récepteur pour la matrice extracellulaire et soient impliqués dans des processus comme la migration neuronale corticale et cérébelleuse (A. Waite et al. 2009). En revanche, il n'est pas certain que l'atteinte de ces tétramères cause directement le myoclonus dystonia. En effet, les mutations touchant les autres sarcoglycanes impliquées dans le tétramère (patients avec dystrophie) n'entraient pas ce syndrome (A. Waite et al. 2009). Une

explication est que les mutations occasionnant les dystrophies musculaires (affectant les sarcoglycanes  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$ ) n'empêchent pas l'association des sarcoglycanes  $\epsilon$  et  $\zeta$ , ce qui permettrait de maintenir une certaine fonctionnalité résiduelle (A. J. Waite et al. 2016). Une autre explication possible est que l' $\epsilon$ -sarcoglycane forme un autre complexe que la structure tétramérique  $\epsilon\beta\delta\zeta$  sarcoglycanes ou ait dans le cerveau un rôle indépendant de cette structure mais critique (A. Waite et al. 2009).

En somme, les isoformes de SGCE à expression cérébrale sont largement exprimées dans le cerveau, notamment dans les cellules de Purkinje et les neurones des noyaux dentelés cérébelleux, où elles joueraient un rôle important dans l'homéostasie de la transmission GABAergique.

## **b) Modèles cellulaires**

Une première étude s'est intéressée à des neurones striataux épineux de taille moyenne (medium spiny neurons - MSN) obtenus à partir de cellules souches pluripotentes induites (induced pluripotent stem cell - iPSC) dérivées de patients avec un syndrome myoclonus dystonia lié à une mutation *SGCE* (Kutschenko et al. 2021). Il existait dans ces cellules mutées des anomalies de l'homéostasie calcique avec un taux basal plus élevé de calcium intracellulaire et moins de mouvements calciques spontanés en imagerie calcique. Les mouvements de calcium intracellulaire déclenchés par l'apport d'acétylcholine et de glycine étaient plus importants dans les cellules mutées (mais pas de différence d'effet pour le GABA et le glutamate). L'effet du Vérapamil (bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants) sur les pics de calcium induits par l'apport de KCl était diminué. Par ailleurs, l'enregistrement de ces neurones par patch-clamp suggérait une excitabilité anormale avec des potentiels d'action évoqués de plus grande amplitude et plus de microcourants postsynaptiques. Enfin, il existait une réduction de la densité des récepteurs synaptiques GABAergiques et une tendance (non significative) à une plus grande complexité neuritique de ces neurones.

Une deuxième étude s'est intéressée aux cellules excitatrices corticales glutamatergiques avec mutation *SGCE* obtenues à partir i) de cellules souches embryonnaires éditées avec CRISPR/Cas9 et ii) de cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients (Sperandeo et al. 2022). Ces cellules présentaient une excitabilité intrinsèque accrue indiquée



par une activité globale augmentée en étude par imagerie calcique, une activité électrique augmentée en enregistrement par microélectrodes et une tendance augmentée à générer des potentiels d'action de grande amplitude en enregistrement des cellules entières par patch-clamp. L'examen de la morphologie de ces cellules montrait une architecture d'arborisation dendritique plus complexe ainsi que des segments initiaux d'axone plus longs. Ces segments initiaux d'axones sont riches en canaux ioniques et reçoivent les interneurons GABAergiques inhibiteurs. Il est à noter que ces anomalies d'arborisation dendritique sont également observées dans d'autres pathologies neurodéveloppementales monogéniques, caractérisées par un retard mental et/ou des troubles du spectre autistique (ex. : *SYNGAP1*, *FMRI*) ou encore par une schizophrénie (ex. : *SETD1A*) (Peall, Owen, et Hall 2024). Enfin, il existait aussi une perturbation des molécules d'adhésion synaptique avec des niveaux plus élevés de neurexine-1 présynaptique et des niveaux plus bas de neuroligine-4 postsynaptique dans les lignées porteuses de la mutation *SGCE*. La neuroglinine-4 est par ailleurs particulièrement impliquée dans la physiopathologie des troubles autistiques (Peall, Owen, et Hall 2024).

Il existe donc dans ces deux lignées cellulaires (c.à.d. MSN et cellules corticales glutamatergiques), des anomalies de l'homéostasie calcique, associées à une excitabilité anormalement élevée. Sur le plan morphologique, ces deux lignées comportent une arborisation anormalement complexe de leurs neurites et des modifications des structures impliquées dans l'homéostasie synaptique et la transmission GABAergique. Plusieurs de ces anomalies sont notamment partagées avec d'autres pathologies développementales à expression psychiatrique.

### **c) Modèles animaux**

Les souris porteuses hétérozygotes d'un gène *Sgce* knock-out (KO) d'origine paternelle présentent des secousses d'allure myoclonique, des troubles de l'équilibre et de la coordination (« beam-walking test »), un phénotype de type anxieux (« open-field test ») et dépressif (« tail suspension test ») (Yokoi et al. 2006). En revanche ces modèles n'ont pas permis de mettre en évidence de phénotype évocateur de dystonie. Les études les plus anciennes réalisées sur ces souris knock-out pour *SGCE* se sont principalement focalisées sur le striatum compte tenu de son implication longtemps supposée comme prédominante dans la physiopathologie de la dystonie (Berardelli 1998). Au niveau du striatum, il a été retrouvé chez ces souris des taux plus élevés de dopamine et de ses métabolites (acides 3,4-dihydroxyphénylacétique et homovanillique) mais des taux normaux de sérotonine (Yokoi et al. 2006). Il a également été montré une diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques D2 contrastant avec une

épargne des récepteurs D1 (L. Zhang et al. 2012). Au niveau des neurones épineux de taille moyenne (MSN), il a été rapporté des anomalies de plasticité liées à la « long-term depression » (LTD) des synapses glutamatergiques cortico-striatales (Maltese et al. 2017). Il a aussi été décrit dans ces neurones des anomalies de l'enveloppe nucléaire (Yokoi et al. 2012). En revanche lorsque l'inactivation du gène *Sgce* est sélectivement restreinte aux neurones striataux épineux de taille moyenne (MSN), ceux-ci ne présentent pas d'anomalies nucléaires et les souris présentent des troubles de la coordination sans myoclonie (Yokoi et al. 2012). Cela suggère que l'expression de la mutation dans le striatum n'explique pas à elle seule le phénotype.

D'autres auteurs se sont intéressés plus spécifiquement au cervelet compte tenu notamment du fait que la protéine SGCE y est majoritairement exprimée (Ritz et al. 2011; J. Xiao et al. 2017). Dans un modèle murin plus récent, les auteurs inactivent de manière aiguë *Sgce* chez des souris adultes au moyen de « short hairpin RNA » (shRNA) évitant ainsi tout phénomène compensatoire acquis par les souris mutés. De manière analogue à ce qui était décrit avec les souris knock-out pour *Sgce* dans les MSN, lorsque l'inactivation de *Sgce* par shRNA est réalisée de manière sélective dans le striatum et le globus pallidus interne, les souris ne présentent qu'une gêne motrice modérée sans les symptômes typiques de la maladie (dystonie et secousses myocloniques). En revanche lorsque l'inactivation intéresse sélectivement le cervelet (cortex et noyaux profonds), les souris développent des postures d'allure dystonique et des secousses d'allure myoclonique. De plus ces symptômes sont améliorés par la prise d'éthanol de manière analogue à ce qui est décrit chez les patients. Ces résultats suggèrent un rôle critique du cervelet dans la physiopathologie du myoclonus dystonia (Washburn et al. 2019).

En résumé, ces modèles animaux montrent que, même si la dysfonction de SGCE dans le striatum est associée à des anomalies de plasticité et de transmission dopaminergique, elle n'est pas suffisante pour provoquer le phénotype moteur du myoclonus-dystonia. En revanche, la dysfonction cérébelleuse joue un rôle déterminant dans l'apparition de ce phénotype.

## **2) Données électrophysiologiques**

En électrophysiologie, une méthode classique d'étude des propriétés des neurones corticaux est la stimulation corticale par application d'un champ magnétique sur la surface du scalp (ou stimulations magnétiques transcrâniennes - TMS). Lorsque celle-ci est réalisée à l'aplomb du cortex moteur primaire, elle peut induire une contraction des muscles

controlatéraux à l'hémisphère cérébral stimulé. L'amplitude de cette réponse motrice ainsi que la puissance de la stimulation cérébrale nécessaire pour l'induire peuvent être mesurées pour étudier l'excitabilité du cortex moteur. Par cette méthode, il a été montré une diminution du seuil d'excitabilité corticale motrice chez les patients avec myoclonus dystonia (T. Popa et al. 2014). Néanmoins cela ne concernait qu'une condition particulière où les sujets réalisaient une contraction volontaire du muscle enregistrée lors de l'application du pulse (« active motor threshold »). De plus, seule l'application de stimulations biphasiques était susceptible de révéler cette différence d'excitabilité et non les monophasiques. Enfin, ces résultats n'avaient pas été trouvés par d'autres auteurs ayant réalisé antérieurement une expérimentation similaire (S. M. A. van der Salm et al. 2009).

Par ailleurs, des stimulations répétitives d'un nerf périphérique (comme le nerf médian) combinées à des stimulations magnétiques transcrâniennes subséquentes du cortex moteur primaire permettent d'induire une plasticité au niveau de M1 (« rapid paired associative stimulation ») reposant principalement sur des mécanismes de potentialisation à long terme (« LTP »). Cette manœuvre entraînait chez les patients et les sujets sains une augmentation de l'excitabilité de M1 mais celle-ci persistait de manière plus prolongée chez les patients (T. Popa et al. 2014).

Deux études que nous avons menées visaient à investiguer la capacité à discriminer des stimuli subséquents comme étant asynchrones. Nous avons trouvé que les patients avaient une capacité diminuée pour discriminer les stimuli tactiles (Tarrano, Lamy, et al. 2020) et avaient besoin d'accumuler plus d'évidences visuelles pour donner leur réponse (Tarrano, Wattiez, et al. 2020). Ces processus de discriminations sensorielles ont été décrits comme anormaux dans d'autres types de dystonie (cervicale ou crampe de l'écrivain notamment) et reflètent une dysfonction d'un réseau où les ganglions de la base intègrent les informations sensorielles entrantes en provenance des colliculi supérieurs, du thalamus et du cervelet. Ces informations sensorielles temporelles arrivent ensuite au cortex primaire (sensitif ou visuel) qui affine le seuil perçu grâce à l'activité des interneurons corticaux inhibiteurs (Conte et al. 2017). Des auteurs se sont intéressés à l'étude électrophysiologique des interneurons GABAergiques corticaux et n'ont pas mis en évidence d'anomalie d'inhibition à ce niveau dans le myoclonus dystonia (T. Popa et al. 2014; S. M. A. van der Salm et al. 2009). Néanmoins, les interneurons étudiés dans ces études étaient localisés dans le cortex moteur primaire et nous avons trouvé en IRM structurelle un amincissement du cortex visuel primaire chez les patients qui corrélait avec des

anomalies sensibles visuelles plus importantes et une plus grande sévérité des symptômes moteurs (Tarrano, Wattiez, et al. 2020). Ces résultats suggéraient que le cortex visuel pouvait jouer un rôle pathologique dans l'intégration visuomotrice dans le myoclonus dystonia.

En dehors des données sur le fonctionnement cortical, une étude s'est intéressée à l'activité des neurones du pallidum interne de patients ayant été traités par stimulation cérébrale profonde. Les patients avec myoclonus dystonia étaient comparés à des patients atteints d'autres formes de dystonie généralisée (sans précision sur la mutation). La fréquence des bouffées était augmentée, leur durée moyenne était diminuée, et les intervalles entre elles étaient raccourcis. Enfin, plus ces bouffées étaient courtes, plus la sévérité des myoclonies et de la dystonie (préopératoires) était importante (Welter et al. 2015).

Une autre étude s'est intéressée à tester l'apprentissage cérébelleux par un réflexe de clignement conditionné (« classical eyeblink conditioning »). Ils ont aussi analysé de manière comparative le fonctionnement des ganglions de la base et de la boucle qu'ils forment avec le pont et le bulbe en utilisant le cycle de récupération du réflexe de clignement R2 (« blink reflex R2-recovery cycle »). Les patients présentaient une réduction de clignements conditionnés alors que les cycles de récupération du réflexe de clignement R2 étaient comparables entre les groupes. De manière intéressante l'administration d'alcool, qui potentialise la transmission GABAergique, améliorait la symptomatologie des patients mais aussi leur capacité d'apprentissage cérébelleux (Weissbach et al. 2017). Cette étude suggère un rôle important de la dysfonction cérébelleuse dans le myoclonus dystonia et souligne le rôle de la transmission GABAergique dans cette dysfonction.

En somme, ces études électrophysiologiques menées chez l'homme révèlent des anomalies diffuses du fonctionnement neural, affectant le cortex moteur et sensoriel, les ganglions de la base et le cervelet. Ces anomalies sous-tendent des défauts d'apprentissage et d'intégration sensorimotrice. Les anomalies d'excitabilité corticale, le défaut de transmission GABAergique et la dysfonction cérébelleuse semblent corroborer les observations précliniques. Une plasticité inadaptée au niveau du cortex et des ganglions de la base, modifiant le comportement neuronal de ces structures, pourrait également contribuer à la pathologie. Enfin, il est possible que certaines de ces anomalies soient secondaires à des signaux anormaux émanant de structures plus spécifiquement atteintes par l'anomalie de SGCE.

### 3) Données de neuroimagerie

Sur le plan structurel, une étude utilisant l'IRM morphométrique (« voxel-based morphometry ») de la substance grise a montré une corrélation indiquant que plus les patients avaient une dystonie sévère (mesurée par l'échelle de Burke-Fahn-Marsden), plus le signal de la substance grise des putamens était important (R. J. Beukers et al. 2011). Les auteurs concluaient que ces modifications de signal de la substance grise peuvent correspondre soit à des anomalies primaires des putamens qui sous-tendent l'émergence des symptômes, ou alors à des modifications structurelles secondaires à l'hyperactivité motrice et liées à des phénomènes de plasticité. En dehors de ces résultats corrélatifs, il n'existait en revanche pas de différence dans les mesures réalisées dans la substance grise entre les patients et les volontaires sains. Il est à souligner que dans cette étude, la correction pour les comparaisons multiples a été restreinte à un faible nombre de voxels centrés sur les putamens.

Dans l'étude que nous avons menée visant à étudier la capacité à discriminer les stimuli visuels (Tarrano, Wattiez, et al. 2020), en plus de l'amincissement du cortex visuel primaire précédemment décrit, nous avons également mis en évidence dans la myoclonus dystonia, en comparaison avec les sujets contrôles, une augmentation du signal de la substance grise en voxel-based morphometry (VBM) du cervelet V et VI. De plus, une sévérité importante de myoclonies était corrélée à une épaisseur corticale réduite du cortex visuel primaire et à un signal plus important des putamens en VBM.

Au niveau de la substance blanche, il a été montré en IRM morphométrique par VBM une augmentation du signal de la substance blanche dans la région sous thalamique du tronc cérébral (Meer et al. 2012). Il existait également dans cette même région une augmentation de la fraction d'anisotropie et une diminution de la diffusivité moyenne. Les auteurs supposaient que ces modifications structurelles pouvaient refléter une augmentation du nombre d'axones alignés dans cette région secondaire à un mécanisme de plasticité. Il existait aussi une diminution de la diffusivité moyenne dans le cortex sensorimoteur primaire, également interprétée comme liée à des phénomènes de plasticité cérébrale. La relation entre ces modifications structurelles et la symptomatologie des patients n'avait pas été testée.

Sur le plan fonctionnel, dans une étude utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle d'activation au cours d'une tâche motrice simple de pianotage digital unilatéral, il a été montré chez les patients une augmentation de l'activation du cortex pariétal inférieur

controlatéral aux mouvements et du cortex prémoteur et sensorimoteur primaire homolatéral aux mouvements. Il existait aussi une augmentation de l'activation du cervelet moteur homolatéral aux mouvements (Richard J. Beukers et al. 2010).

Une autre étude a comparé le métabolisme au repos entre des patients avec myoclonus dystonia et des volontaires sains ainsi qu'avec d'autres types de dystonie (DYT-*THAPI*, dystonie sensible à la dopa et dystonie post-hypoxie), en utilisant l'imagerie métabolique par PET au [18F]-fluorodeoxyglucose (Carbon et al. 2013). Comparativement aux sujets contrôles, les patients avec myoclonus dystonia présentaient une augmentation du métabolisme dans la partie inférieure du pont, dans le thalamus postérieur et dans le lobule V du cervelet. Il existait aussi une diminution du métabolisme dans le cortex préfrontal ventro-médial. Les patients avec myoclonus dystonia présentaient également un hypermétabolisme des noyaux profonds du cervelet (partagé avec les patients présentant une dystonie secondaire à une hypoxie), qui était interprété par les auteurs comme possiblement secondaire à une levée du tonus GABAergique des cellules de Purkinje.

En dehors des aspects moteurs, une étude s'est intéressée au fonctionnement cérébral chez des sujets avec un syndrome associant des myoclonies et de la dystonie (porteurs et non porteurs de la mutation dans *SGCE*) au cours d'une tâche cognitive d'inhibition ("Go/No go" task) réalisée au cours d'une IRM fonctionnelle d'activation (Sandra M.A. van der Salm et al. 2013). Dans ce type de tâche, le sujet voit apparaître sur un écran un stimulus (dit « GO ») après lequel il doit appuyer sur un bouton. Mais de temps en temps (environ 10% des essais), le stimulus diffère sensiblement (dit « STOP ») et le sujet ne doit alors rien faire. Quatre types de réponses sont ainsi possibles : (i) une réponse correcte où le sujet appuie après un stimulus « GO », (ii) une réponse correcte où le sujet n'appuie pas après un stimulus « STOP », (iii) une réponse incorrecte où le sujet n'appuie pas après un stimulus « GO », (iv) une réponse incorrecte où le sujet appuie après un stimulus « STOP ». Les patients avec des myoclonies et une dystonie présentaient un nombre plus important d'absence de réponse après un stimulus « GO ». Lors de ce type d'erreurs, il existait chez les patients une augmentation de l'activité du thalamus ventral antérieur et du cortex préfrontal dorsolatéral. Les sujets avec une mutation dans *SGCE* présentaient plus spécifiquement dans tous les types de réponses une hyperactivation du cervelet antérieur. Ils présentaient aussi une hyperactivation du putamen uniquement lors des essais où ils ne répondaient pas après un stimulus « STOP ». À noter que dans une tâche assez similaire, un défaut d'inhibition proactive avait aussi été montré chez ces

patients. L'inhibition proactive correspond à l'influence de plusieurs essais consécutifs GO ou STOP sur la diminution du temps de réponse ou la facilitation du processus inhibiteur. Les sujets n'avaient en revanche pas de défaut d'inhibition réactive, à savoir la capacité à interrompre un programme moteur déjà débuté (Atkinson-Clement et al. 2020). Une récente méta-analyse a révélé que seule l'inhibition proactive impliquait le cervelet et ses communications avec le cortex frontal et pariétal (Clark, King, et Turner 2020). Il existerait donc aussi des perturbations des processus cognitifs inhibiteurs, impliquant le fonctionnement cortical, des ganglions de la base et du cervelet.

En conclusion, le cervelet se distingue comme la structure la plus fréquemment identifiée comme anormale à travers ces études d'imagerie, tant sur le plan morphologique que fonctionnel. L'activité d'autres régions, telles que le cortex préfrontal, moteur et associatif, semble également affectée par la pathologie. Enfin, les anomalies impliquant les ganglions de la base apparaissent de manière moins constante dans ces différentes études.

# Chapitre 2 : Les fonctions motrices et non motrices du cervelet

## A. Organisation du cervelet

### 1) Anatomie du cervelet

#### Organisation macroscopique

Le cervelet est situé dans la fosse postérieure. Il est constitué de deux hémisphères cérébelleux connectés par le vermis en position médiane. Chaque hémisphère est divisé en trois lobes principaux : le lobe antérieur, le lobe postérieur et le lobe flocculo-nodulaire. Ces lobes sont eux-mêmes subdivisés en différents lobules associés à leur vermis correspondant (Haines et Mihailoff 2018). Le lobe antérieur comprend les lobules I à V. Le lobe postérieur comprend les lobules VI, Crus I et II et VII à IX. Enfin, le lobe flocculo-nodulaire comprend le lobule X (Voogd et Glickstein 1998).

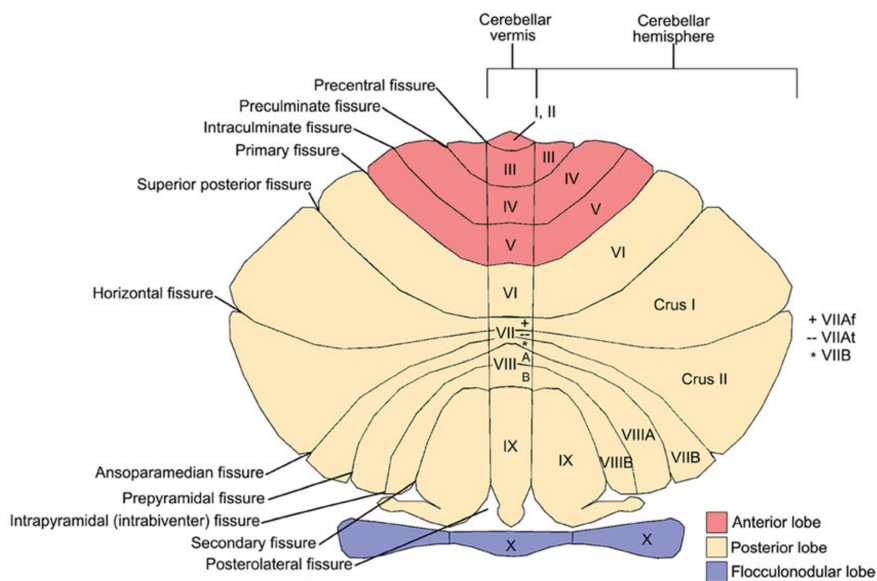


Figure 2. Anatomie du cervelet.  
Issue de (D'Mello et Stoodley 2015)



Comme le cerveau, le cervelet est formé d'un cortex à sa surface composé de substance grise d'où arrivent et partent les fibres de substance blanche. Il existe également des noyaux profonds de substance grise situés en position paramédiane dans chacun des hémisphères cérébelleux. Du plus médian au plus latéral, on trouve le noyau fastigial, les noyaux interposés (interpositus) formés du noyau globuleux et du noyau emboliforme et le noyau dentelé (Voogd et Glickstein 1998; Haines et Mihailoff 2018).

### Organisation microscopique

Le cortex cérébelleux est formé de trois couches, organisées de la profondeur vers la surface (Haines et Mihailoff 2018) :

-la couche granulaire constituée de trois types de neurones :

(i) les cellules granulaires dont les axones se dirigent vers la couche moléculaire où ils prennent une orientation parallèle à la surface corticale, formant ainsi les fibres parallèles. Ces fibres parallèles établissent des synapses glutamatergiques avec les dendrites des cellules de Purkinje, des cellules de Golgi, des cellules à corbeille et des cellules étoilées de la couche moléculaire (Consalez et al. 2021).

(ii) les cellules de Golgi dont les dendrites pénètrent dans la couche moléculaire alors que les axones restent dans la couche granulaire où ils forment des synapses GABAergiques avec les cellules granulaires (Komuro et al. 2013).

(iii) les cellules unipolaires à brosse dont les dendrites sont au contact des axones des cellules de Golgi et des axones des fibres moussues (qui représentent une partie des afférences cérébelleuses – décrites plus loin). Leurs axones forment des synapses glutamatergiques avec les dendrites des cellules granuleuses (et avec d'autres cellules unipolaires à brosse). Ces cellules se rencontrent surtout dans le lobe flocculo-nodulaire (Haines et Mihailoff 2018).

-la couche des cellules de Purkinje : Elle contient les corps cellulaires des cellules de Purkinje, dont le grand axe est perpendiculaire à la surface du cortex cérébelleux. Leurs arbres dendritiques, orientés vers la surface, s'insèrent dans la couche moléculaire. À l'autre extrémité du corps cellulaire, leurs axones, qui constituent les seules voies efférentes du cervelet,

traversent la couche granulaire et terminent sur les noyaux cérébelleux, sur lesquels ils exercent un tonus GABAergique (Zang et De Schutter 2021).

-la couche moléculaire : contient les fibres parallèles (issues des cellules granulaires), les dendrites des cellules de Purkinje, les dendrites des cellules de Golgi et les axones des fibres grimpances (qui représentent une partie des afférences cérébelleuses – décrites plus loin). Cette couche contient aussi des cellules à corbeille et des cellules étoilées. Ces cellules reçoivent des signaux glutamatergiques des fibres parallèles et exercent un tonus GABAergique sur leurs cibles, qui sont principalement les cellules de Purkinje (Bazzigaluppi et al. 2013).

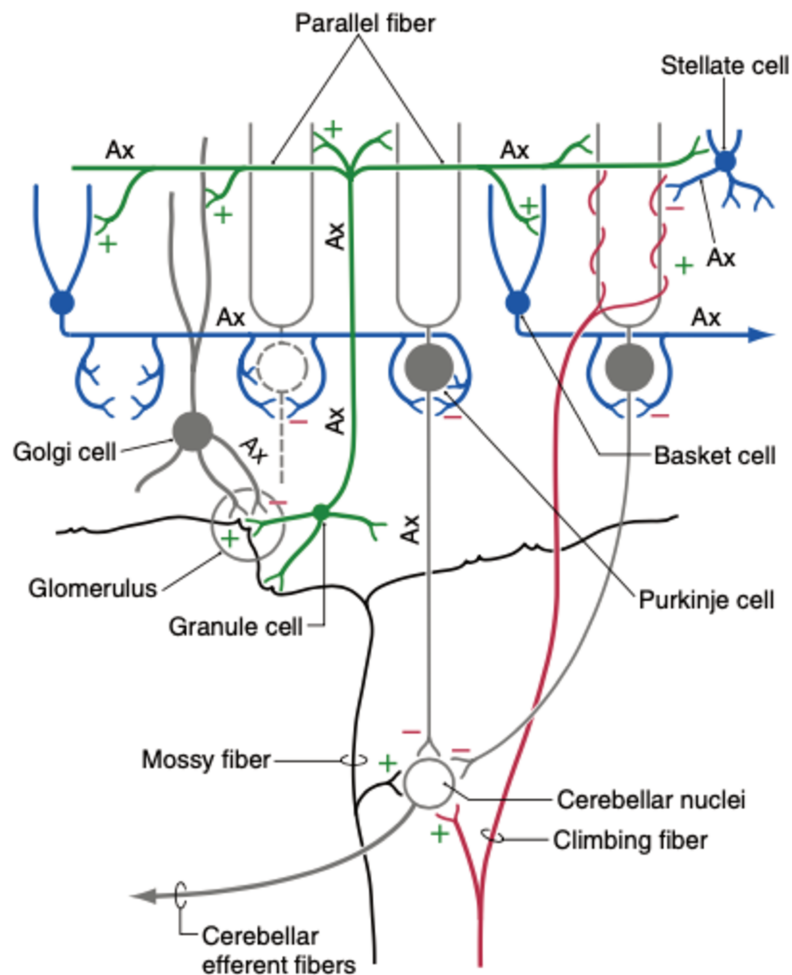


Figure 3. Schéma fonctionnel des connexions cérébelleuses.

Les synapses excitatrices et inhibitrices sont respectivement indiquées par les signes + et -. Issue de (Haines et Mihailoff 2018). Ax = Axone

## 2) Organisation fonctionnelle du cervelet

Les afférences du cervelet sont composées de deux principaux types de fibres :

-Les fibres moussues : proviennent des noyaux profonds cérébelleux (faisceau nucléo-cortical), de la moelle épinière (faisceau spino-cérébelleux) et du tronc cérébral (faisceau ponto-cérébelleux). Leurs axones se terminent par des zones élargies appelées « rosette », au niveau desquelles de nombreuses synapses glutamatergiques sont présentes. Ces axones sont dirigés vers le cortex cérébelleux et envoient des collatérales vers les noyaux cérébelleux profonds. Les synapses se font soit sur les noyaux profonds du cervelet soit au niveau du cortex sur les cellules granuleuses, de Golgi ou unipolaires à brosse (R. Chris Miall 2016; Consalez et al. 2021).

-Les fibres grimpantes proviennent du noyau olivaire inférieur (faisceau olivo-cérébelleux). Leurs axones envoient des collatérales vers les noyaux profonds du cervelet et terminent leur course sur la partie proximale des cellules de Purkinje. Le neurotransmetteur est l'aspartate (ou le glutamate) qui va avoir un effet excitateur sur les noyaux profonds et les cellules de Purkinje (R. Chris Miall 2016).

Le signal de sortie du cervelet est celui provenant des noyaux profonds. Schématiquement, ce signal varie de manière dynamique dans le temps et est la résultante de la balance entre deux voies : (i) une voie composée des projections excitatrices des fibres moussues et grimpantes sur les noyaux profonds et (ii) une voie indirecte résultant de l'effet des fibres grimpantes et moussues sur les cellules de Purkinje ayant pour principal effet une inhibition des noyaux profonds (Haines et Mihailoff 2018).

Concernant cette voie indirecte inhibitrice passant par les cellules de Purkinje, les fibres moussues et grimpantes vont jouer un rôle différent. En effet, chaque cellule grimpante va avoir de nombreux contacts synaptiques avec une unique cellule de Purkinje. L'activation de la cellule grimpante va alors avoir un effet majeur à l'origine d'une décharge prolongée de la cellule de Purkinje appelée « complex spike ». En revanche, les fibres moussues vont projeter sur les fibres granuleuses qui vont, via les fibres parallèles, chacune former des synapses avec de nombreuses cellules de Purkinje. L'excitation des fibres moussues va entraîner des décharges plus courtes des cellules de Purkinje appelées « simple spikes ». Les cellules de Golgi, à corbeille, étoilées ou unipolaires à brosse vont former dans cette voie des boucles de

rétrocontrôle inhibiteur participant à la régulation de ce système. Le fonctionnement exact de ce système reste mal connu mais l'idée générale est qu'il existe au niveau des cellules de Purkinje une activité de base plus ou moins soutenue (dépendant de l'effet des fibres moussues) de « simple spike » qui peut à son tour être modulée par l'activation des fibres grimpantes (Haines et Mihailoff 2018).

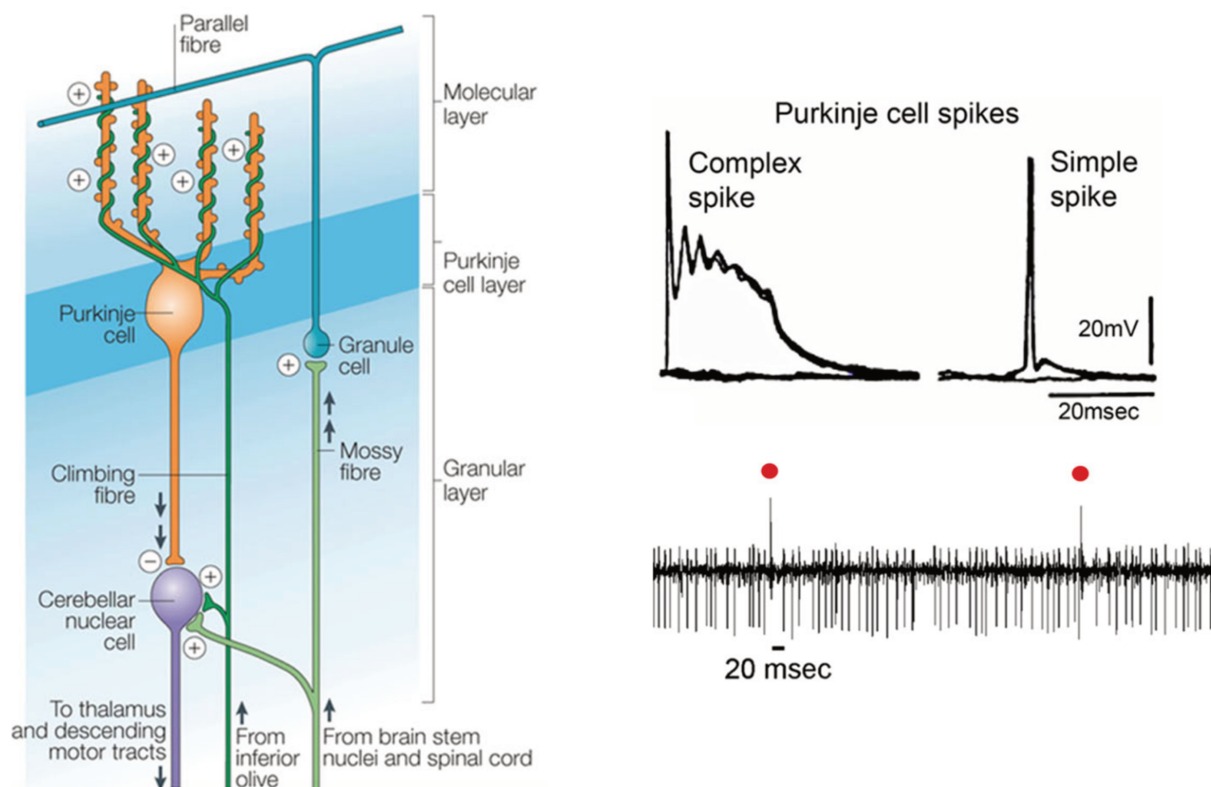


Figure 4. Organisation et effets des fibres afférentes du cervelet.

A gauche : l'organisation des afférences cérébelleuses (les + indiquent les synapses excitatrices, les - indiquent les synapses inhibitrices). A droite : les effets des activations des cellules de Purkinje par les fibres grimpantes (« Complex spike ») et moussues (« Simple spike ») et dessous l'enregistrement d'une cellule de Purkinje avec les trains de Simple spikes et la survenue événementielle de Complex Spikes indiqués par les points rouges. Adapté de (Streng, Popa, et Ebner 2018)

Enfin, en plus des afférences formées par les fibres grimpantes et moussues, des fibres monoaminergiques et peptidergiques qui proviennent de structures comme le locus coeruleus (noradrénergiques), le noyau du raphé (sérotoninergiques) ou encore de l'hypothalamus (histaminergiques) projettent sur le cervelet. Leurs axones envoient des collatérales vers les

noyaux profonds du cervelet et vers le cortex cérébelleux où elles ont globalement pour effet de diminuer l'excitabilité des cellules de Purkinje (Kim et al. 2021; Snell et al. 2022; Haines et Mihailoff 2018).

## **B. Afférences et efférences cérébelleuses**

Il existe de nombreuses voies reliant le cervelet et le reste du système nerveux qui passent toutes par le tronc cérébral. Schématiquement, ces connexions peuvent être regroupées en différents systèmes fonctionnels (Haines et Mihailoff 2018; Bostan et Strick 2018).

### **1) Le système vestibulo-cerebelleux**

Ce système est composé du noyau fastigial et du lobe flocculo-nodulaire du cervelet. Le système vestibulo-cerebelleux reçoit des afférences provenant du ganglion et du noyau vestibulaire homolatéral. Ce système est ainsi particulièrement impliqué dans la régulation de la position de la tête et du corps dans l'espace ainsi que dans la coordination du mouvement des yeux lors des mouvements de tête. Le système vestibulo-cerebelleux reçoit également des afférences du noyau olivaire controlatéral (fibres olivo-cerebelleuses) et du pont controlatéral (fibres ponto-cérébelleuses). Ces fibres convoient des informations visuelles et concernant la motricité oculaire provenant de multiples noyaux du diencephale et du tronc cérébral. Ces fibres afférentes forment des synapses glutamatergiques avec le noyau fastigial et le lobe flocculo-nodulaire. Les cellules de Purkinje (GABAergiques) du lobe flocculo-nodulaire projettent alors sur le noyau fastigial et aussi directement sur le noyau vestibulaire homolatéral. Le noyau fastigial projette alors à son tour des efférences glutamatergiques sur les noyaux vestibulaires mais aussi sur les noyaux réticulaires homolatéraux et controlatéraux. Les noyaux vestibulaires et réticulaires sont à leur tour à l'origine des faisceaux vestibulo-spinaux et réticulo-spinaux impliqués dans l'adaptation posturale et l'équilibre (Haines et Mihailoff 2018).

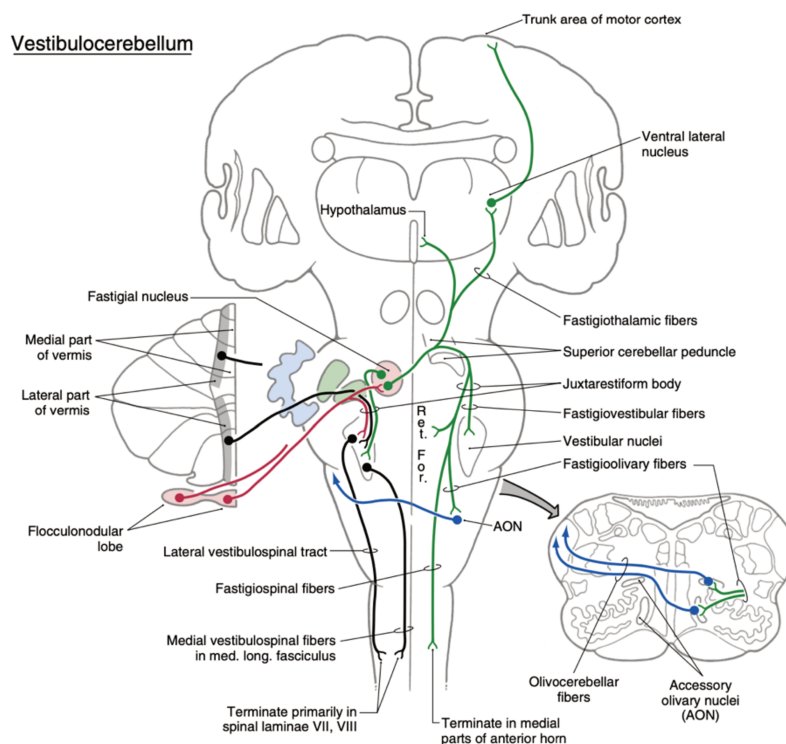


Figure 5. Le système vestibulo-cérébelleux.  
Issue de (Haines et Mihailoff 2018)

## 2) Le système spino-cérébelleux

Ce système est composé de la région paravermienne appelée « zone intermédiaire », du vermis et des noyaux interposés. Il se connecte à la moelle épinière. Les fibres provenant de la moelle épinière forment une synapse glutamatergique avec le système spino-cérébelleux homolatéral. Elles contiennent des informations sensorielles concernant la position des membres et les mouvements. En plus de ces afférences spinales, le cortex spino-cérébelleux reçoit des afférences des noyaux controlatéraux olivaires accessoires, vestibulaires, pontins et réticulaires. Le noyau interposé donne des efférences glutamatergiques dirigées vers le noyau rouge et le thalamus ventrolatéral postérieur controlatéraux (ainsi que vers la formation réticulée et l'olive inférieure controlatérales). Le thalamus projette à son tour vers le cortex moteur, qui est la principale origine du faisceau cortico-spinal, tandis que le noyau rouge est à l'origine du faisceau rubro-spinal. A noter que, comme indiqué ci-dessus, ce système possède des afférences provenant du noyau vestibulaire et du noyau réticulaire controlatéraux. De plus,

le vermis ainsi que certaines fibres spino-cérébelleuses projettent sur le noyau fastigial qui projette lui-même en retour de manière bilatérale sur les noyaux vestibulaires et réticulaires. Il existe donc de multiples interactions entre le système vestibulo-cérébelleux et spino-cérébelleux impliquant notamment le vermis. Ces systèmes, via les nombreuses voies descendantes qu'ils contrôlent, ont pour finalité une régulation optimale du tonus musculaire impliqué dans le maintien de l'équilibre et de la posture (Haines et Mihailoff 2018).

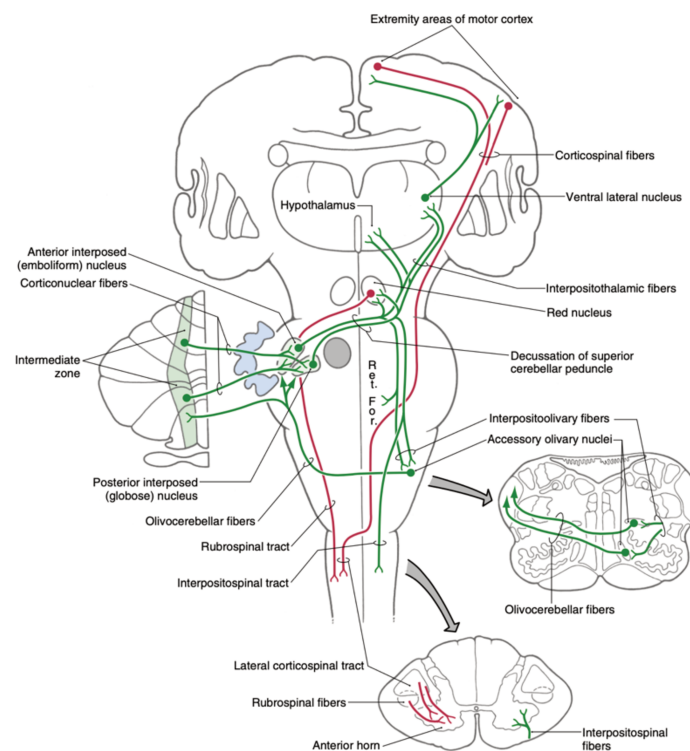


Figure 6. Le système spino-cérébelleux.  
Issue de (Haines et Mihailoff 2018)

### **3) Le système ponto-cérébelleux**

Ce système est composé du cortex latéral des hémisphères cérébelleux ainsi que des noyaux dentelés. Le cortex cérébelleux et le noyau dentelé reçoivent des afférences provenant des noyaux olivaires inférieurs (fibres grimpantes) et pontiques (fibres moussues) controlatéraux. Les noyaux pontiques reçoivent eux-mêmes des fibres glutamatergiques provenant du cortex cérébral homolatéral. Comme vu précédemment, à l'intérieur du cervelet,

les cellules de Purkinje du cortex cérébelleux envoient des projections GABAergiques vers le noyau dentelé. Enfin les efférences cérébelleuses glutamatergiques provenant du noyau dentelé projettent sur le thalamus (noyau ventrolatéral postérieur pour les informations sensorimotrices), sur le noyau rouge et sur le noyau olivaire. Le thalamus projette à son tour sur le cortex formant ainsi une boucle cortico-ponto-cérébello-thalamo-corticale (Kelly et Strick 2003). Le noyau rouge projette sur le noyau olivaire formant également une boucle cérébello-rubro-olivo-cérébelleuse (Kennedy 1979). Au sein du réseau moteur, ce système va être impliqué dans la bonne coordination des différents muscles engagés dans un mouvement. Il va ajuster la commande motrice en adaptant tout particulièrement le gain, la durée et le « timing » des contractions musculaires (Haines et Mihailoff 2018).

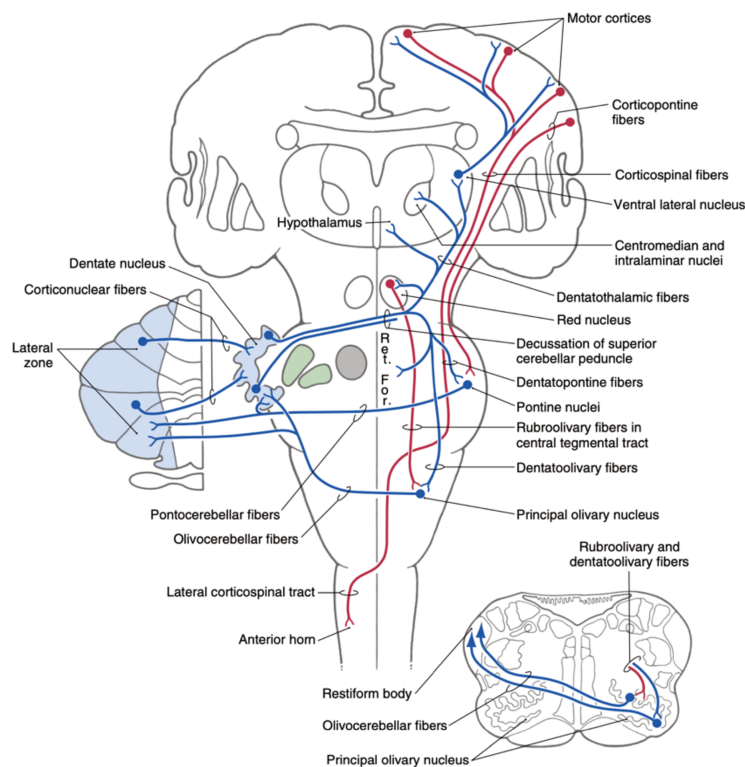


Figure 7. Le système ponto-cérébelleux.  
Issue de (Haines et Mihailoff 2018)

#### **4) Les voies subthalamo-ponto-cérébelleuses et cérébello-thalamo-striatales**

Ce système, plus récemment mis en évidence, connecte de manière réciproque le réseau des ganglions de la base et le cervelet. Ces connexions se font par une première voie composée d'efférences glutamatergiques partant des noyaux profonds du cervelet (surtout le dentelé) et à



destination du noyau intralaminaire (incluant les noyaux central latéral, central médian et parafasciculaire) du thalamus (Bostan et Strick 2018; Gornati et al. 2018). Puis des neurones glutamatergiques en provenance du noyau intralaminaire projettent sur les neurones striataux épineux de taille moyenne (medium spiny neurons - MSN) exprimant les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 ainsi que sur les interneurons cholinergiques positionnés entre les MSN. La deuxième voie est composée de neurones en provenance du noyau sous-thalamique (NST) et à destination des noyaux pontiques (et possiblement pédonculopontin) (Bostan et Strick 2018). La nature exacte de ces projections reste incertaine mais serait probablement glutamatergique avec un effet majoritairement excitateur sur les noyaux pontiques. Cependant, un effet inhibiteur étant parfois aussi rapporté, il est possible que ces projections fassent aussi synapses avec des interneurons GABAergiques dans les noyaux pontiques. Les noyaux pontiques projettent ensuite sur le cervelet via les fibres moussues comme décrit ci-dessus (Bhuvanansundaram, Krzyspiak, et Khodakhah 2022). Ces connexions entre le réseau des ganglions de la base et le cervelet permettent un échange réciproque d'informations dans le but d'optimiser nos comportements moteurs, cognitifs ou encore affectifs (Bostan et Strick 2018). Le rôle de ces connexions sera discuté plus en détails au cours des différentes parties de cette thèse.

### **C. Les boucles cérébelleuses**

Sur le plan fonctionnel, le cerveau est organisé en un certain nombre de réseaux cérébraux dans lesquels différentes régions échangent continuellement des informations via les connexions qui les relient (Van Den Heuvel et Hulshoff Pol 2010). Ces réseaux vont être plus ou moins engagés dans différentes fonctions cérébrales comme les fonctions sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles (Martino et Magioncalda 2022). Nous allons voir dans cette partie que le cervelet est connecté de manière extensive à de nombreux réseaux cérébraux.

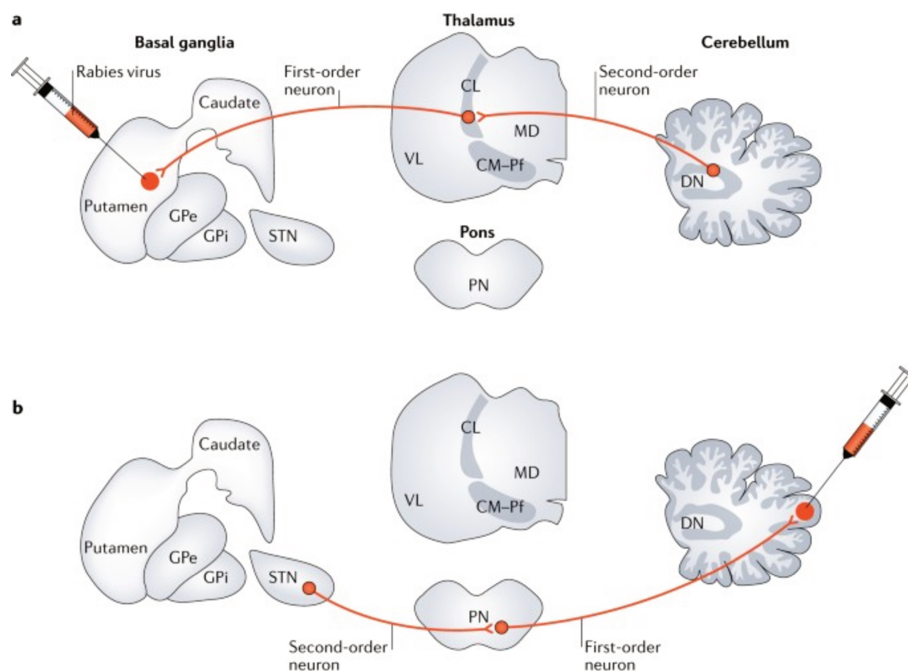
## 1) La boucle cérébelleuse sensorimotrice

Le rôle du cervelet au sein de ce réseau sensorimoteur a été étudié depuis longtemps et, pour cette raison, le cervelet est souvent considéré comme une structure avant tout rattachée aux processus moteurs (Manto et al. 2012).

Dans ce réseau sensorimoteur, la partie antérieure du cervelet (lobule I à V) ainsi que les lobules VI et VIII (Stoodley, Valera, et Schmahmann 2012) sont connectés à différentes structures corticales et sous-corticales, formant la boucle cérébelleuse sensorimotrice.

### Le cortex sensorimoteur

Le cervelet va être connecté à différentes structures corticales parmi lesquelles se trouvent (Bernard et al. 2012) :



La voie cérébello-thalamo-striatale (a) et la voie subthalamo-ponto-cérébelleuse (b). Les sites d'injections correspondent aux points d'inoculation des traceurs rétrogrades (virus de la rage) ayant permis de mettre en évidence ces voies. Issue de (Bostan et Strick 2018).

GPe/GPi = Globus pallidus externe/interne ; STN = noyau sous-thalamique ; VL = noyau ventro-latéral ; CL = noyau central latéral ; CM-Pf = noyau central médian-parafasciculaire ; MD = noyau médial dorsal ; DN = noyau dentelé ; PN = noyaux pontins

- Le cortex moteur primaire (M1) qui est l'effecteur de la commande motrice. Les différentes parties du corps y sont représentées selon une cartographie somatotopique (Catani 2017). M1 est connecté aux cortex prémoteurs (AMS, cortex prémoteur dorsal et ventral) et pariétaux (Guye et al. 2003). M1 reçoit les programmes moteurs élaborés dans les autres territoires corticaux et envoie à la moelle épinière les commandes motrices descendantes correspondantes via les fibres cortico-spinales (J. P. Seo et Jang 2013).

- Le cortex prémoteur est divisé en une partie dorsale (PMd) et une partie ventrale (PMv). Chez l'homme et le primate, le PMd est impliqué dans la sélection des comportements moteurs déclenchés par un objet et dans le guidage visuel des mouvements dirigés vers un objet. Le PMv (avec le cortex pariétal) transforme la représentation des propriétés géométriques d'un objet en commandes motrices nécessaires pour le saisir. Ce système comprend aussi les « neurones miroirs » qui constituent un ensemble de neurones s'activant lors de l'observation de gestes effectués par autrui (Rizzolatti et Fabbri-Destro 2008). Le cortex prémoteur est connecté à M1, aux aires préfrontales et pariétales (Chouinard 2006; Kantak et al. 2012).

- L'aire motrice supplémentaire (AMS) est impliquée dans le paramétrage de la séquence d'un mouvement complexe ou la coordination d'un mouvement bimanuel (Roland et al., 1980). Sa partie la plus antérieure (ou pre-SMA) serait plus impliquée dans les aspects cognitifs relatifs à l'action tels que sa sélection (notamment via des connexions avec le cortex préfrontal dorso-latéral), le contrôle (interruption/changement) du programme moteur ou l'apprentissage d'une séquence motrice en réponse à un contexte. L'AMS est connectée au cortex prémoteur, à M1, au cortex préfrontal et pariétal (Nachev, Kennard, et Husain 2008; Haggard 2008).

- Le cortex somato-sensoriel primaire (S1) traite les informations somesthésiques selon une organisation somatotopique. S1 est connecté à M1 et les projections entre ces deux régions jouent un rôle dans l'apprentissage et le contrôle moteur (Edwards et al. 2019).

- Le cortex pariétal postérieur n'est pas directement inclus dans le cortex sensorimoteur (Thomas Yeo et al. 2011). Cependant, il est fortement impliqué dans les processus d'intégration sensori-motrice et est connecté au cervelet (Christensen et al. 2014). Il est connecté aux aires sensorielles primaires (S1) mais aussi au cortex visuel primaire (Galletti et al. 2003). Grâce à ces informations sensorielles multimodales qu'il reçoit et transmet aux cortex, prémoteur et

moteur, il joue un rôle important dans les processus de planification et de contrôle des mouvements (Haggard 2008).

Le cervelet est fortement connecté à ces différentes structures corticales du réseau sensorimoteur. Plus précisément, les informations motrices et somatosensorielles provenant des cortex moteur, prémoteur, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex somato-sensoriel primaire atteignent principalement les lobules V et VI (Strick, Dum, et Fiez 2009; Christensen et al. 2014). Les informations visuelles et corticales provenant du cortex pariétal postérieur atteignent le lobule VIII et possiblement les lobules IXA, Crus I et II. La sortie cérébelleuse provenant des noyaux interposés antérieurs et dentelé dorsal atteint le cortex moteur, tandis que la sortie des noyaux interposés postérieurs et dentelé ventral atteint le cortex pariétal postérieur. Les fibres commissurales connectent les cortex pariétaux postérieurs des deux hémisphères. Les voies corticocorticales connectent également le cortex moteur/somatosensoriel et le cortex pariétal postérieur dans le même hémisphère (Christensen et al. 2014).

#### Les ganglions de la base

Les ganglions de la base comprennent plusieurs structures sous-corticales interconnectées. Ils comprennent le striatum formé par le noyau caudé et le putamen, le globus pallidus (subdivisé en un segment interne – GPi – et un segment externe – GPe), le noyau sous-thalamique (STN) et la substance noire (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012).

Dans le striatum, le putamen post-commissural est la principale structure d'entrée sensorimotrice des ganglions de la base et reçoit des afférences provenant du cortex cérébral sensorimoteur et du thalamus (Alia Tewari, Jog, et Jog 2016). Le striatum est composé de neurones de projections GABAergiques appelés neurones épineux de taille moyenne (medium spiny neurons - MSN). Ces neurones peuvent exprimer des récepteurs à la dopamine de type D1 (D1R) ou de type D2 (D2R). La substance noire (*pars compacta*) envoie des projections dopaminergiques sur ces MSN. La dopamine a tendance à activer les MSN porteurs de récepteurs D1R et à inhiber ceux exprimant les récepteurs D2R. Elle permet donc de réguler l'activation des deux populations de MSN (Fazl et Fleisher 2018).

En aval du striatum, deux voies parallèles permettent de réguler le contrôle moteur :

- La voie « directe » : dans cette voie, les MSN striataux spécifiquement porteurs de D1R vont inhiber le GPi. Cette inhibition lève l'activité inhibitrice du GPi sur le

thalamus qui a un effet excitateur sur le cortex moteur. Cette voie favorise ainsi le mouvement (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012).

- La voie « indirecte » : dans cette voie, les MSN striataux spécifiquement porteurs de D2R vont inhiber le GPe. Le GPe lève ainsi son inhibition sur le STN. Le STN alors excité augmente alors son influence excitatrice sur le GPi. Le GPi augmente alors son l'inhibition sur le thalamus et diminue l'excitation du cortex moteur. Cette voie limite le mouvement (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012).

La dopamine permet donc d'équilibrer la balance entre la voie directe et indirecte et ainsi régule l'excitabilité du système moteur (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012; Fazl et Fleisher 2018).

À noter qu'il existe une troisième voie dite « hyperdirecte » faite de projections glutamatergiques en provenance du cortex moteur et à destination du STN (limite le mouvement) (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012; Fazl et Fleisher 2018).

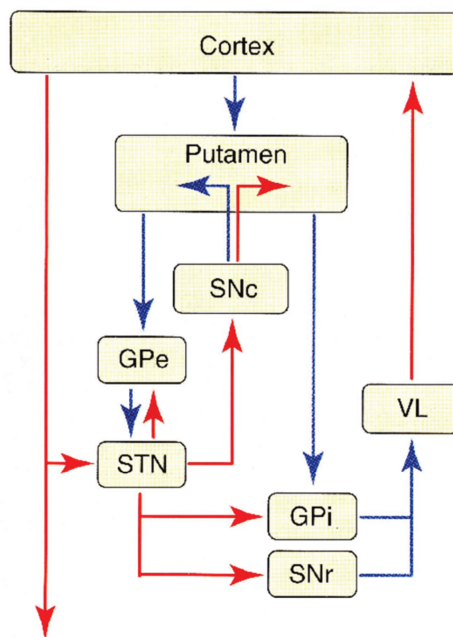


Figure 9. Le circuit des ganglions de la base.

En rouge les connexions glutamatergiques (excitatrices), en bleu les connexions GABAergiques (inhibitrices). SNc : Substance noire *pars compacta* ; GPe/GPi : Globus pallidus externe/interne ; SNr : Substance noire *pars reticulata* ; VL : thalamus Ventral latéral. Adapté de (Mallet, Welter, et Yelnik, s. d.)

Les ganglions de la base forment une boucle avec le cortex sensorimoteur de manière similaire au cervelet (Lanciego, Luquin, et Obeso 2012). Ils sont impliqués dans la régulation de l'activité des régions corticales motrices lors des processus d'apprentissage, de sélection et d'initiation de l'action et la spécificité de leur fonctionnement repose sur la récompense liée à l'action (ou « apprentissage par renforcement ») (Luppino et al. 1993; Nachev, Kennard, et Husain 2008; Haggard 2008; Klaus, Alves Da Silva, et Costa 2019; Takahashi et al. 2021; Todorov et al. 2019). Toutefois, de récents travaux ont montré que le cervelet traiterait aussi des signaux de récompense (Wagner et al. 2017).

Par ailleurs, comme nous l'avons vu le cervelet et les ganglions de la base communiquent et s'influencent réciproquement (Bostan et Strick 2018; L. Xiao et al. 2018; Contreras-López et al. 2023). Dans une étude récente chez la souris, l'inhibition de la voie cerebello-thalamo-striatale perturbait la capacité de la souris à atteindre un joystick par le mouvement mais aussi, elle perturbait de manière spécifique les mouvements séquentiels (répétitifs d'avant en arrière) réalisés avec le joystick et nécessitant un entraînement de la souris. Elle ne perturbait en revanche pas les mouvements unidirectionnels simples réalisés avec le joystick. Ainsi, cette connexion semble impliquée dans des processus d'adaptation cinétique des mouvements complexes appris (Contreras-López et al. 2023). D'autres auteurs ont montré que l'inhibition de cette voie, notamment via l'effet de ses projections sur les interneurons cholinergiques striataux, entraîne des difficultés chez la souris à effectuer une tâche de changement de stratégie comportementale basée sur la récompense (L. Xiao et al. 2018). Enfin, le rôle de la voie qui relie le noyau subthalamique au cervelet via les noyaux pontiques n'est pas connu (Bhuvanansundaram, Krzyspiak, et Khodakhah 2022).

En résumé, au sein du réseau sensorimoteur, le cervelet antérieur forme une première boucle avec le cortex sensorimoteur et une seconde boucle avec les ganglions de la base, qui interagissent également avec le cortex sensorimoteur. Le rôle précis des interactions entre ces différents systèmes reste encore à définir.

## **2) Connexions aux réseaux non moteurs**

En dehors de ses connexions avec le réseau sensorimoteur, le cervelet reçoit et émet des projections en provenance ou à destination de nombreuses aires corticales via les relais

thalamiques et pontiques (Kelly et Strick 2003). Cela a notamment été montré à partir d'études utilisant des virus à diffusion transneuronaux chez le macaque (Strick, Dum, et Fiez 2009). Ainsi, le cervelet est connecté avec de nombreux réseaux cérébraux, ce qui a pu être mis en évidence chez l'homme en IRM fonctionnelle de repos (Buckner et al. 2011).

En effet, ces études ont mis en évidence que le cervelet pouvait schématiquement se diviser en différents groupes de régions cérébelleuses (avec chevauchement) (Figure 10) (Guell et Schmahmann 2020) :

- Le premier groupe est connecté aux régions sensorimotrices et comme déjà présenté, il concerne les lobules I à VI (cervelet antérieur principalement) et VIII.

- Un deuxième groupe est connecté aux régions impliquées dans les fonctions attentionnelles et exécutives. Il concerne le système d'attention vers les stimuli également appelé réseau de la saillance (ou attentionnel ventral (Uddin, Yeo, et Spreng 2019)) qui comporte principalement les régions corticales de la jonction temporo-pariétale, cingulaires antérieures et à la jonction insula antérieure/gyrus frontal inférieur (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Vossel, Geng, et Fink 2014). Ce groupe est également connecté au réseau attentionnel dorsal impliqué dans l'attention portée vers un but et centré sur le sillon intrapariétal et le champ oculomoteur frontal (frontal eye-field) (Vossel, Geng, et Fink 2014). Enfin, ce groupe est connecté au réseau fronto-pariétal, formé des cortex préfrontal dorso-latéral et pariétal postérieur, impliqués dans le traitement exécutif (V. Menon 2011). Les régions cérébelleuses impliquées dans ce groupe sont les lobules VI, Crus I, Crus II–VIIB et lobules IX-X

- Un troisième groupe est connecté aux régions impliquées lorsque le cerveau n'est pas engagé dans un processus requérant une attention particulière. Ces régions corticales forment un vaste réseau, connu sous le nom de réseau du mode par défaut, qui inclut notamment le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal médian, le lobe temporal médial et le gyrus angulaire. Les régions cérébelleuses impliquées sont les lobules Crus I, Crus II et les lobules IX-X.

- Enfin, un groupe de régions moins bien défini, incluant le vermis et les lobules IX, X et Crus I, Crus II, est connecté aux régions limbiques comme le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur.

De cette manière, le cervelet va interagir avec le cortex cérébral en formant des boucles parallèles impliquées dans de nombreuses fonctions sensorimotrices, cognitives ou encore émotionnelles.

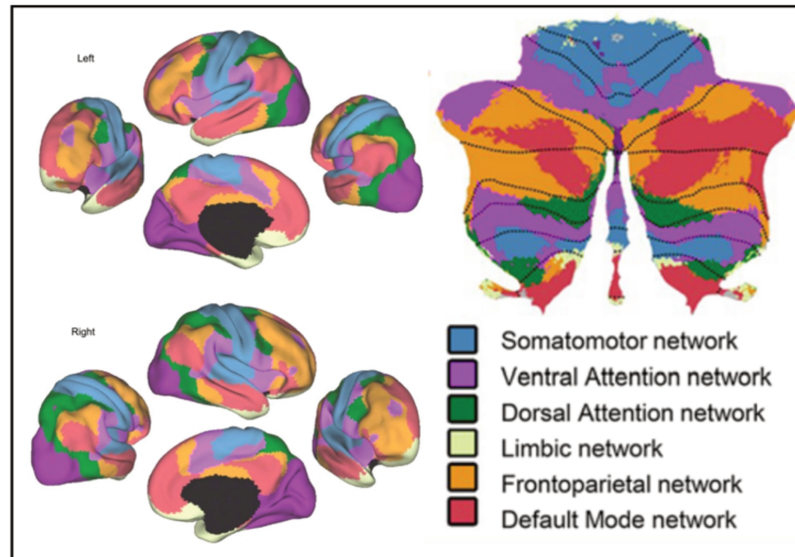


Figure 10. Organisation fonctionnelle cérébelleuse.

A gauche, les principaux réseaux cérébraux identifiables en connectivité fonctionnelle de repos. Issue de (Thomas Yeo et al. 2011). A droite, les régions cérébelleuses connectées à ces réseaux cérébraux.

Issue de (Buckner et al. 2011).

Enfin, comme nous l'avons précédemment décrit pour le réseau sensorimoteur, les ganglions de la base vont eux aussi être connectés à de nombreuses aires corticales impliquées dans des processus variés. On distingue schématiquement trois boucles fonctionnelles, une boucle sensorimotrice que nous avons décrite, une boucle associative connectée aux aires fronto-parietales exécutives et une boucle limbique connectée aux régions préfrontales orbitofrontales, cingulaires antérieures et aux amygdales (Jahanshahi et al. 2015). Ainsi, à l'instar de ce qui a été décrit pour le réseau sensorimoteur, l'organisation fonctionnelle des circuits impliqués dans la cognition ou les émotions pourrait faire intervenir des boucles entre le cortex, le cervelet et les ganglions de la base (Pierce et Péron 2020; Bostan et Strick 2018).



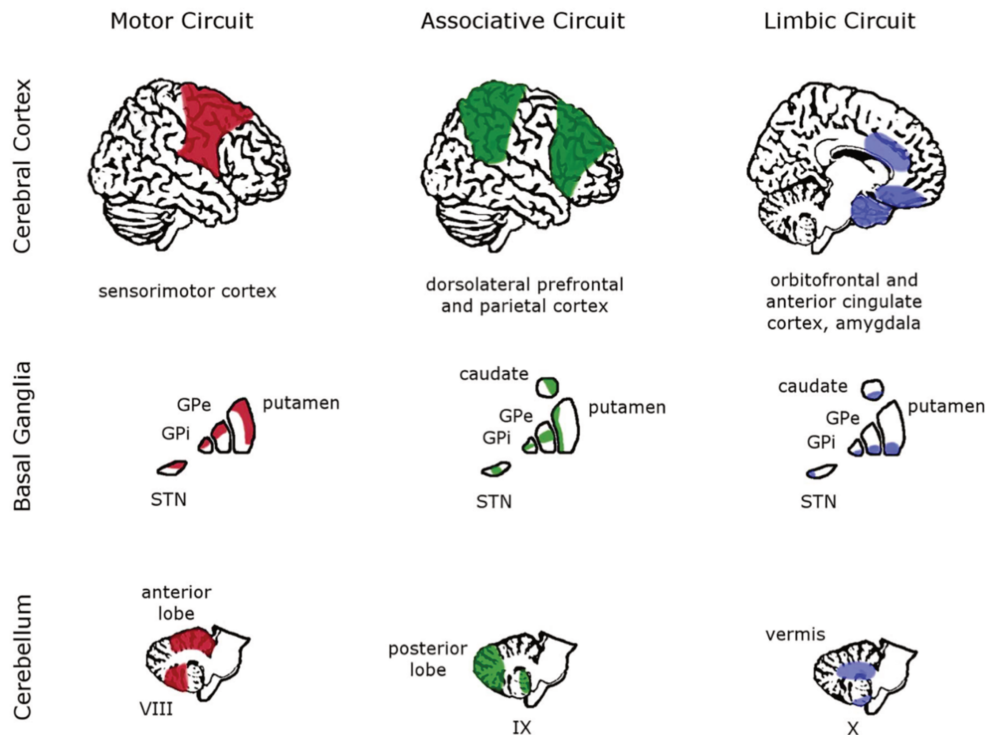


Figure 11. Organisation de la boucle motrice, associative et limbique impliquant le cortex, les ganglions de la base et le cervelet.

GPe = Globus Pallidus externe ; GPi = Globus Pallidus interne ; STN = noyau sous-thalamique. Issue de (Pierce et Péron 2020).

### 3) Physiologie cérébelleuse – le modèle « direct »

Le fonctionnement du cervelet a été premièrement décrit au sein du réseau sensorimoteur (Proville et al. 2014; Henschke et Pakan 2023; Kilteni et Ehrsson 2020; Manto et al. 2012). Une étude pionnière menée chez des singes habitués à suivre une cible en mouvement a notamment montré que l'inactivation temporaire du cervelet avait pour effet de réduire la précision des mouvements correctifs. Ces mouvements de correction n'étaient alors plus dépendants des signaux prédictifs (antérieurs au résultat de l'action) comme la vitesse de la cible mais se basaient sur des signaux postdictifs (postérieurs au résultat) tels que les retours sensoriels. Ces résultats montrent que le cervelet ajuste les mouvements en utilisant des indices antérieurs au résultat de l'action et mémorisés (R.C. Miall, Weir, et Stein 1987). Cette idée est à la base de la conception actuelle du fonctionnement cérébelleux, reposant sur des mécanismes prédictifs (R. C. Miall et al. 1993). En effet, d'un point de vue mécanistique, le cervelet reçoit en permanence une copie de la commande motrice (appelée copie efférente) en provenance du cortex moteur via les fibres moussues. À partir de cette copie, il utilise un modèle interne, dit

« direct », lui permettant de prédire les conséquences sensorielles de l'action. Cette prédiction est alors comparée aux retours sensoriels consécutifs à l'action au niveau du noyau olivaire (d'autres sites comparateurs de plus haut niveau comme le cortex pariétal sont possibles). En cas de discordance entre la prédiction et les retours sensoriels, un signal d'erreur est envoyé via les fibres grimpantes au cervelet pour adapter le modèle interne et au cortex pour corriger la commande motrice (Tolu et al. 2020; Welniarz, Worbe, et Gallea 2021). Cette adaptation basée sur nos retours sensoriels est appelée « apprentissage supervisé » (Todorov et al. 2019). Cet apprentissage supervisé va permettre au cervelet de guider notre système moteur dans de nombreuses fonctions essentielles, nous permettant de réagir de manière optimale avec notre environnement.

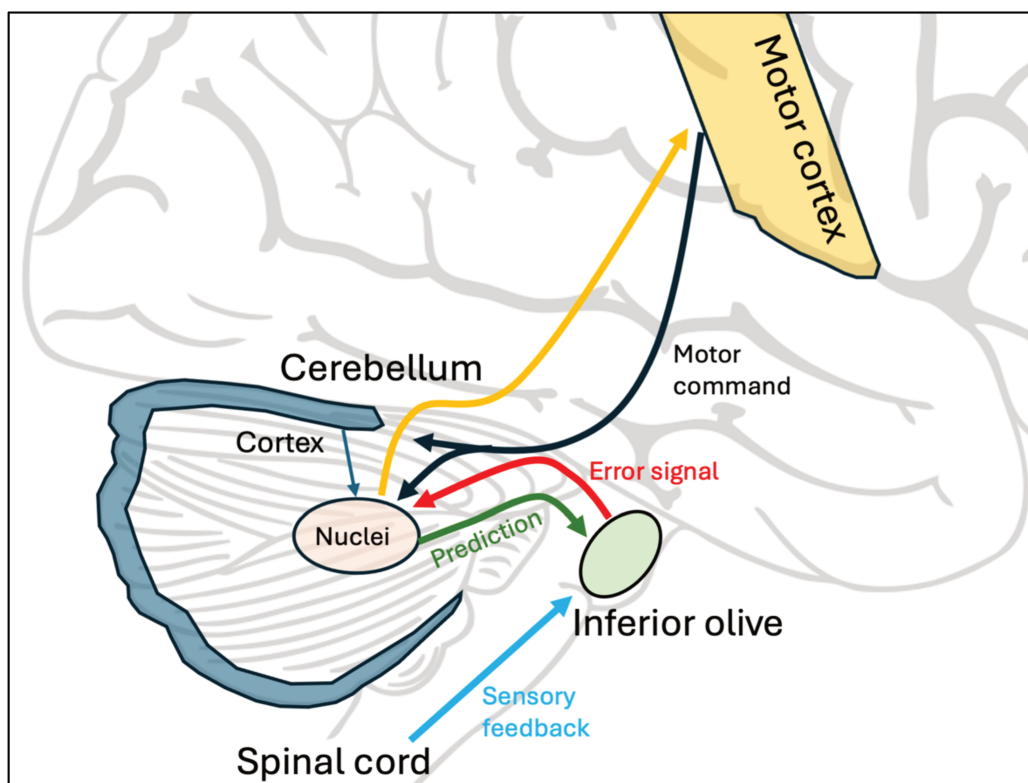


Figure 12. Organisation du modèle direct cérébelleux.

Adapté de (Manto 2010).

Par ailleurs, comme nous l'avons vu, le cervelet est connecté de manière extensive avec des régions non motrices du cortex et des ganglions de la base selon une organisation analogue à celle observée dans le circuit sensorimoteur (Bostan et Strick 2018; Pierce et Péron 2020). D'autre part, la microarchitecture du cortex cérébelleux ainsi que son organisation fonctionnelle et ses connexions avec les noyaux profonds est très homogène (Jeremy D. Schmahmann 2019).

Pour ces raisons est née l'hypothèse de la « Transformation Cérébelleuse Universelle » ('Universal Cerebellar Transform theory' - UCT) selon laquelle, si le cervelet permet de moduler la cinétique, le rythme, la force et la précision des mouvements, il peut de la même manière réguler la vitesse, la cohérence et la pertinence des processus mentaux cognitifs ou affectifs (Jeremy D. Schmahmann 1991). Ainsi, de manière analogue à ce qui a été décrit pour les fonctions motrices, en utilisant son modèle direct prédictif, le cervelet participerait à la réalisation de nombreuses fonctions non motrices (Ito 2008; Welniarz, Worbe, et Gallea 2021; Sokolov, Miall, et Ivry 2017).

Sur le plan expérimental, la contribution du traitement prédictif cérébelleux a été directement mise en évidence au cours de processus moteurs et non moteurs (L. S. Popa et Ebner 2019). En effet, il a par exemple été montré en IRMf que, dans les fonctions langagières, le cervelet postérieur s'active particulièrement dans les situations où la fin d'une phrase peut être anticipée à partir de son début (Moberget et al. 2014; Lesage, Hansen, et Miall 2017). D'autres auteurs se sont intéressés aux mouvements oculaires réalisés alors que des participants écoutaient des phrases. Lorsque la phrase avait un contenu prévisible (par exemple, « Le garçon va manger le... »), les participants regardaient une image d'un gâteau, le seul objet comestible de l'affichage, en anticipation du début de la phrase. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (TMS) ou à courant direct cathodale (tDCS) sur le cervelet postérieur droit diminuait cette anticipation lors des phrases prédictives et n'avait pas d'effet dans les phrases non prédictives (Lesage et al. 2012; R.C. Miall et al. 2016). De manière intéressante, la tDCS anodale renforçait à l'inverse les capacités de prédiction (R.C. Miall et al. 2016). Récemment, il a été mis en évidence à partir d'un modèle de réseau neuronal artificiel cérébelleux que le cervelet permettrait de prédire les mots futurs et aussi de reconnaître la syntaxe (Ohmae et Ohmae 2024). D'autres évidences en faveur de l'importance des signaux prédictifs cérébelleux dans les fonctions cognitives ont aussi été observées à partir de travaux menés sur la cognition sociale. Il a été montré en IRMf que le cervelet s'activait au cours de paradigmes où les sujets devaient anticiper la fin d'un scénario social (Berthoz 2002; Völlm et al. 2006). Enfin, sur le plan émotionnel, peu de travaux se sont spécifiquement intéressés au rôle du traitement prédictif cérébelleux. Une étude utilisant un paradigme d'apprentissage conditionné de la peur en IRMf a néanmoins montré que le cervelet jouait un rôle dans le traitement des prédictions et des erreurs de prédiction dans ce contexte (Ernst et al. 2019).

## **D. Les fonctions cérébelleuses**

### **1) Des fonctions motrices au contrôle de notre environnement**

Tel que nous l'avons décrit, le cervelet participe à l'ajustement de la commande motrice. Ces ajustements vont être impliqués dans de nombreux processus moteurs tels que l'adaptation de la force de préhension et la coordination des gestes. D'autres fonctions motrices complexes comme l'articulation ou l'oculomotricité vont également mettre en jeu la boucle sensorimotrice (Manto et al. 2012).

Plus particulièrement, le cervelet joue un rôle important dans l'adaptation de la composante temporelle des signaux moteurs (Ivry 1997; Parr et al. 2021). Notamment, il a été montré que l'activation de la voie cerebello-thalamo-corticale entraîne une courte excitation suivie d'une inhibition prolongée probablement via des projections de cette voie sur des interneurons inhibiteurs. Ce pattern d'activation-inhibition se fait de manière sensiblement échelonnée à travers le cortex cérébral. Lors du mouvement, ce mécanisme permettrait de dicter le sens de la propagation de l'activation des neurones corticaux et la fenêtre de tir précise des neurones des différentes aires motrices et prémotrices (Nashef et al. 2018; 2021). Ce système permet notamment de recruter efficacement les muscles spécifiques et améliore ainsi le timing de l'enchaînement séquentiel des parties de la commande motrice (Nashef et al. 2018).

Au-delà d'uniquement ajuster le guidage moteur, le cervelet joue aussi un rôle essentiel dans notre contrôle sur notre environnement et la régulation de nos comportements moteurs (Fuentes et Bastian 2007). De manière non exhaustive, seront abordées dans cette partie certaines fonctions de haut niveau du cervelet sensorimoteur, essentielles au contrôle moteur et en lien avec les travaux présentés dans le cadre de ce travail de thèse.

#### Apprentissage, initiation et monitoring des comportements moteurs

La capacité à réagir de manière adaptée à notre environnement repose notamment sur notre aptitude à produire des réponses motrices adéquates face aux stimuli auxquels nous sommes exposés. Le cervelet joue un rôle clé dans l'apprentissage de cette association entre un stimulus et une réponse motrice. Cette fonction est appelée apprentissage moteur associatif ou

conditionnement moteur classique (Zhao, Zeng, et Qiao 2021). Un paradigme expérimental illustratif de cet apprentissage moteur associatif est celui du réflexe de clignement conditionné (« eyeblink conditioning »). La procédure consiste généralement à associer de manière subséquente un stimulus, souvent auditif (stimulus conditionné), avec un stimulus non conditionné déclenchant le clignement des yeux (par exemple, une légère insufflation d'air sur la cornée). Les sujets naïfs produisent initialement une réponse réflexe après les stimuli non conditionnés. Après l'application de plusieurs paires de stimulus conditionné – stimulus non conditionné, un apprentissage se fait de telle sorte qu'un clignement se produit après le stimulus conditionné mais avant le stimulus non conditionné, on parle de réponse conditionnée. L'ampleur de l'apprentissage est généralement mesurée par le pourcentage de réponses conditionnées par rapport au nombre de paires de stimulus conditionné – stimulus non conditionné appliquées. Il a été montré que le cervelet, notamment le lobule VI, jouait un rôle primordial dans ce type d'apprentissage moteur associatif (Manto et al. 2012; De Zeeuw et Ten Brinke 2015). De la même manière, lorsqu'un stimulus conditionné n'est plus suivi de stimulus non conditionné, le taux de réponses conditionnées va progressivement décroître, on parle « d'extinction » (Ernst et al. 2019). Ce système dynamique qui lie des éléments contextuels à une réponse motrice adaptée est essentiel pour une interaction optimale avec notre environnement.

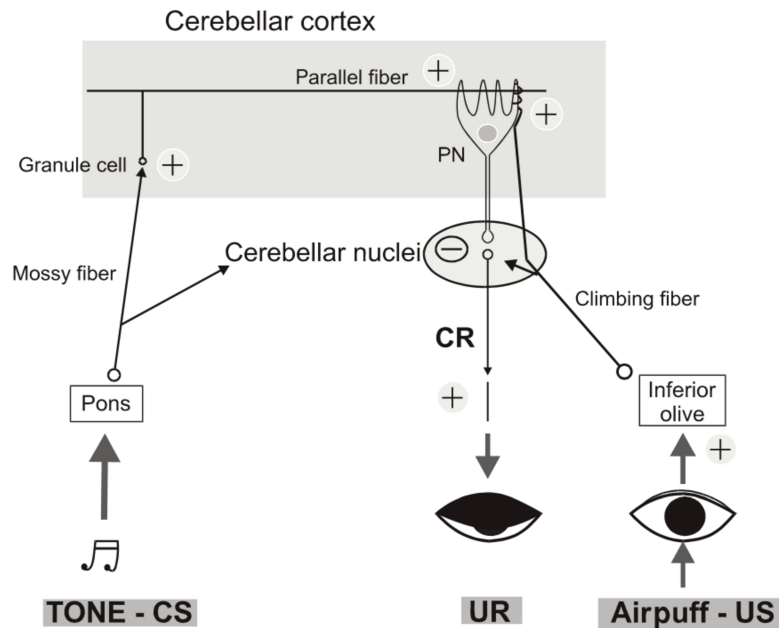


Figure 13. Le circuit de « l'eyeblink conditioning ».

Le stimulus conditionné (son) arrive sur les noyaux pontins. Le stimulus non conditionné (insufflation d'air), est transmis par le noyau trijumeau simultanément à l'olive inférieure et au noyau facial, qui produit la réponse réflexe de clignement. Les fibres moussues issues des noyaux pontins véhiculent les informations du stimulus conditionné, tandis que les fibres grimpantes de l'olive inférieure apportent les informations du stimulus non conditionné au cervelet. Des modifications de l'excitabilité impliquant des phénomènes de plasticité neuronales se produisent dans le cortex et les noyaux cérébelleux. Ces mécanismes permettent au noyau interposé d'activer les neurones responsables du clignement lors de l'exposition au stimulus conditionné, c'est la réponse conditionnée. CS = stimulus conditionné ; US = stimulus non conditionné ; CR = réponse conditionnée ; UR = réponse non conditionnée. Issue de (Manto 2010).

Par ailleurs, dans nos interactions avec notre environnement, le système sensorimoteur doit utiliser des séquences de programmes moteurs, c'est-à-dire des suites de commandes motrices simples, élaborées pour traiter des situations complexes. Dans ces contextes, des structures corticales telles que l'aire motrice supplémentaire (SMA) et sa portion antérieure (pre-SMA) jouent un rôle crucial. Elles sont responsables de l'encodage, de l'apprentissage et, si nécessaire, de l'interruption ou de la modification des séquences de mouvements en fonction des conditions imposées par l'environnement (Nachev, Kennard, et Husain 2008). Via ses connexions avec ces régions prémotrices et motrices, le cervelet joue un rôle essentiel dans ces mécanismes (Hatakenaka et al. 2012; Peterburs et Desmond 2016; Schubert et al. 2021; Picazio et al. 2020; Fermin et al. 2016). Il a notamment été démontré que la régulation cérébelleuse de l'activité des régions prémotrices est essentielle à l'initiation des séquences motrices (Dacre et

al. 2021). Le cervelet participe donc à l'apprentissage des réponses motrices simples et complexes aux stimuli externes (environnementaux) et régule le bon déroulement de ces réponses, que ce soit lors de leur initiation ou de leur réalisation. De plus, dans des situations où l'action n'est pas faite en réponse à un stimulus, mais est auto-générée ou nécessite un haut niveau de sélection (abstraction) entre plusieurs options (Haggard 2008; Badre et D'Esposito 2009), les aires corticales préfrontales impliquées dans le contrôle exécutif ou les processus motivationnels peuvent moduler l'activité du système sensorimoteur (Badre et D'Esposito 2009). Via ces connexions avec les différents systèmes (sensorimoteur, associatif et limbique), le cervelet peut participer à des processus de préparation de l'action et être également inclus dans des processus de haut niveau, tels que la prise de décision dans le but d'obtenir un état désiré (Deverett et Oostland 2023).

### Le sens d'agentivité

Le lien entre l'action, ses effets et l'obtention de l'état désiré est le fondement de notre sentiment de contrôle sur notre environnement (Haggard 2008). Ce sentiment fait référence à une fonction cognitive de haut niveau, appelée sens d'agentivité (Haggard et Chambon 2012). Cette fonction, bien que largement implicite, est fondamentale dans notre interaction avec le milieu extérieur (Haggard 2017). Un exemple simple illustre l'importance et le rôle du sens d'agentivité : dans l'obscurité, si une personne tend la main pour allumer la lumière, même de manière très automatique, et que la main ne touche pas l'interrupteur, ou que la lumière ne s'allume pas (ou que quelqu'un d'autre allume la lumière juste avant elle avec un autre interrupteur), elle va ressentir un conflit ou entre le résultat voulu et réel de l'action. Dans ce scénario, le sentiment d'agentivité est perdu, c'est-à-dire que le sentiment de contrôler l'environnement est soudainement interrompu (Haggard 2017). Ce système agit donc comme une veille sur nos actions afin de s'assurer que nous gardons le contrôle sur notre environnement. Ainsi, le sens d'agentivité contribue au contrôle moteur en nous aidant à adapter nos comportements lorsque le contrôle nous échappe (Wen et al. 2021; Wen et Imamizu 2022).

La relation causale entre l'intention, la performance et les conséquences de l'action va être importante dans la construction du sens d'agentivité (Synofzik, Vosgerau, et Newen 2008). Plus précisément, le sens d'agentivité se construit premièrement à partir d'indices dits « de bas niveau » (ou « bottom-up ») (Synofzik, Vosgerau, et Newen 2008). Cette composante de bas niveau fait référence au « modèle du comparateur » qui vérifie la cohérence entre la prédiction

des retours sensoriels attendus par la réalisation de l'action (construite en amont de son exécution) et les retours sensoriels obtenus après l'exécution de l'action (Haggard 2017). Comme nous l'avons vu, le rôle du cervelet, par l'intermédiaire de son modèle direct, est de formuler ce type de prédictions et de les ajuster si nécessaire grâce à ses capacités d'apprentissage (Blakemore, Frith, et Wolpert 2001). Le cervelet joue ainsi un rôle dans la construction du sens d'agentivité par sa capacité à établir des liens adaptatifs entre les actions et leurs conséquences (Welniarz, Worbe, et Gallea 2021). Cette composante de bas niveau, parfois appelée « sentiment d'agentivité », reste largement non accessible à la conscience (J. W. Moore et al. 2012). Par ailleurs, des indices relatifs au contexte, aux croyances, à l'intention (incluant des aspects motivationnels), ainsi qu'à des facteurs métacognitifs tels que la perception de la performance vont former la composante de haut niveau (ou « top-down ») du sens d'agentivité (Wen et Imamizu 2022). Ces composantes de bas et de haut niveaux sont intégrées et il en résulte une expérience consciente du contrôle de l'action appelée « jugement d'agentivité » (Synofzik, Vosgerau, et Newen 2008; Metcalfe et Greene 2007).

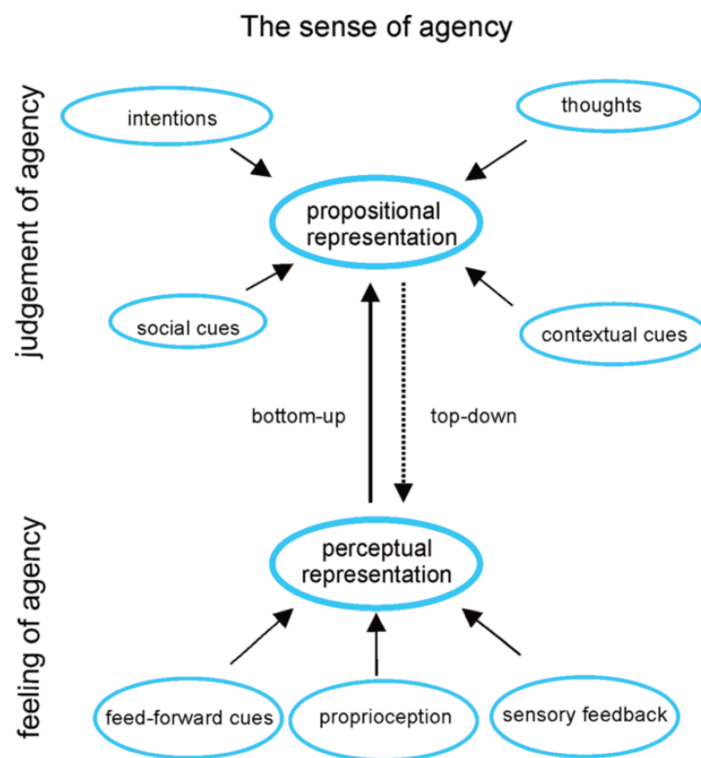


Figure 14. Modèle intégratif du sens d'agentivité.

Les éléments de bas niveau, relatifs au modèle du comparateur sont intégrés avec des indices de haut niveau relatifs au contexte, aux croyances, à l'intention ou encore la métacognition. Issue de (Synofzik, Vosgerau, et Newen 2008).



Sur le plan expérimental, il est possible de mesurer le sens d'agentivité. Schématiquement, deux approches sont possibles :

-La première approche dite « implicite » se base sur des mesures psychométriques objectives décrites comme reflétant le sens d'agentivité. Les paradigmes les plus classiques utilisent un biais dans l'évaluation subjective du moment de survenue d'une action volontaire et de son intention (tâche de Libet) ou de son effet (tâche du « liage intentionnel ») (James W. Moore et Obhi 2012). Ces mesures implicites vont essentiellement impliquer les processus prédictifs inconscients de bas-niveau liés à l'apprentissage associatif entre les actions et leurs effets (James W. Moore et Obhi 2012; J. W. Moore et al. 2012).

- La deuxième est une approche dite « explicite », où le sujet donne ouvertement son sentiment de causalité sur l'action. Ce sentiment conscient correspond au « jugement d'agentivité » mentionné ci-dessus et repose donc sur l'intégration des composantes de bas et de haut niveaux d'agentivité (Synofzik, Vosgerau, et Newen 2008; J. W. Moore et al. 2012).

Enfin, sur le plan neuronal, en plus du cervelet, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a permis d'identifier d'autres régions cérébrales associées au sentiment d'agentivité. Ces études ont principalement utilisé des paradigmes testant le modèle du comparateur en induisant des distorsions entre les retours sensoriels prédits et obtenus (Wen et Imamizu 2022). La SMA ainsi que sa portion antérieure (preSMA) et la jonction temporo-pariétale (particulièrement le gyrus angulaire), ont tendance à s'activer dans de telles situations. A l'inverse, d'autres études ont mis en évidence que l'activité de l'insula et du précuneus augmente dans les situations de congruence entre l'action sont résultat (David, Newen, et Vogeley 2008; Wen et Imamizu 2022). Les ganglions de la base joueraient également un rôle dans les mécanismes prédictifs des résultats d'actions basés sur la récompense (Miele et al. 2011; Schultz 2016; Saito et al. 2017). En revanche, les facteurs cognitifs affectant l'inférence causale sur le contrôle du mouvement restent largement inconnus, probablement en raison de la difficulté à les contrôler expérimentalement (Wen et Imamizu 2022).

## **2) Les fonctions non motrices cérébelleuses**

La connectivité entre le cervelet et des régions corticales impliquées dans des fonctions de haut niveau suggère qu'il pourrait être engagé lors des processus cognitifs et émotionnels.

### Le traitement cognitif cérébelleux

Comme nous l'avons vu à travers l'exemple du sens d'agentivité, le cervelet, via son modèle interne direct, peut participer à des fonctions de plus haut niveau que le simple guidage de nos mouvements. Le cervelet peut notamment participer à la régulation de processus cognitifs via ses signaux prédictifs (Clausi et al. 2019; Jeremy D. Schmahmann et al. 2019; Malatesta et al. 2023; Jeremy D. Schmahmann 2019). Cette idée est soutenue à la fois par des cas de déficits cognitifs observés chez des patients atteints de lésions cérébelleuses (décrits plus loin dans ce chapitre) et par de nombreuses études expérimentales menées chez l'animal et l'homme, comme illustré dans le tableau 1. Il ressort de ces observations que le cervelet est impliqué dans les fonctions mnésiques (mémoires de travail, sémantique et épisodique), exécutives telles que la flexibilité ou la planification, dans le langage (production et compréhension), dans la cognition spatiale et la cognition sociale, incluant les processus d'inférences sur les intentions d'autrui (« théorie de l'esprit »), leurs états émotionnels et le comportement adéquat à adopter (ou empathie).

Tableau 1. Études investiguant le rôle du cervelet dans les fonctions cognitives

Étude	Population	Fonction testée	Méthode	Résultats/Conclusions
<b>Mémoire</b>				
<u>Guillaumin, Dahhaoui, and Caston 1991</u>	Animaux (rats)	Consolidation de la mémoire	Cérébellectomie après avoir conditionné ou non les rats à un stimulus nociceptif.	Le cervelet est impliqué dans les processus mnésiques de consolidation mais pas dans le stockage.
<u>Andreasen et al. 1999</u>	Homme	Mémoire épisodique	Tâche de rappel d'un souvenir épisodique pendant une acquisition en <sup>15</sup> O H <sub>2</sub> O-PET	Activations dans le cervelet latéral droit (lobule VI droit et Crus I et II bilatéraux)
<u>Gatti, Vecchi, and Mazzoni 2021</u>	Homme	Mémoire sémantique	Tâche de Deese-Roediger-McDermott avant et après une séance de TMS cérébelleuse	La TMS cérébelleuse a sélectivement affecté la capacité des participants à discriminer les leures.
<b>Fonctions exécutives</b>				
<u>Lie et al. 2006</u>	Homme	Mémoire de travail, Formation de concepts, Résolution de problèmes, Flexibilité mentale	Tâche du « Wisconsin Card Sorting Test » en IRMf. Tâche organisée en plusieurs conditions permettant d'individualiser l'étude de processus cognitifs spécifiques.	Activation du cervelet dans les contrastes testant les processus de mémoire de travail, de formation de concepts, résolution de problèmes, flexibilité mentale (lobules VIII et Crus I-II droits)
<u>Stoodley, Valera, and Schmahmann 2012</u>	Homme	Mémoire de travail	Tâche de 2-back en IRMf	Activation bilatérale des lobules cérébelleux VI et VII
<u>Deverett et al. 2019</u>	Animaux (souris)	Prise de décisions, mémoire de travail.	Manipulation optogénétique des cellules de Purkinje pendant l'accumulation de preuves somatosensorielles. Évaluation de l'effet sur la prise de décisions ultérieures guidées par la mémoire.	Diminution de la précision des décisions guidées par la mémoire (moins de crédit aux informations précédentes). Le cervelet influence le maintien d'un contenu précis de mémoire de travail.
<u>Verpeut et al. 2023</u>	Animaux (souris)	Flexibilité mentale	Inhibition chérogénétique des cellules de Purkinje (lobules VI et Crus I) au cours d'une tâche de flexibilité mentale. Mesure de l'activité neurale cérébrale (c-Fos).	Après inhibition du cervelet : Difficultés à changer de choix. Modification de l'activité neurale dans le thalamus, l'hypothalamus et le cortex prélimbique / orbital
<b>Langage</b>				
<u>Stoodley, Valera, and Schmahmann 2012</u>	Homme	Production langagière	Tâche de complétion de phrases en IRMf	Activation des lobules VI-Crus I et VIIB-VIIIA droits

<u>Lesage et al. 2012</u>	Homme	Prédiction sémantique	Tâche de complétion de phrases. Fin de la phrase sous formes de cibles visuels. Suivi du mouvement des yeux sur les cibles avec et sans application de TMS sur le cervelet	Diminution des performances de prédiction des fins de phrases après application de la TMS cérébelleuse
<u>Lesage, Hansen, and Miall 2017</u>	Homme	Prédiction sémantique	Manipulation de la prévisibilité de phrases selon des indices sémantiques, phonologiques et orthographiques en IRMf	L'activité dans le cervelet droit (VIIa et Crus II) corrèle à la prévisibilité des mots à venir et à l'erreur de prédiction (résultats spécifiques dans le traitement phonologique).
(Ohmae et Ohmae 2024)	Intelligence artificielle	Prédiction du langage	Réseau neuronal artificiel cérébelleux testé sur ses capacités à prédire les mots futurs et à reconnaître la syntaxe	Le réseau neuronal artificiel a appris à prédire les mots futurs et à reconnaître les structures syntaxiques.
<b><i>Cognition spatiale</i></b>				
<u>Burguière et al. 2005</u>	Animaux (souris)	Navigation spatiale	Souris mutantes (L7-PKCI - avec déficit de LTD entre fibres parallèles et cellules de Purkinje) testées dans des labyrinthes	Déficit de l'apprentissage spatial chez les souris lié à la LTD cérébelleuse.
<u>Stoodley, Valera, and Schmähmann 2012</u>	Homme	Rotation mentale	Tâche de rotation mentale (rotation de deux figures en trois dimensions qui sont identiques ou inversées en miroir) en IRMf	Activation du lobule VII et Crus II gauche
<u>Lefort et al. 2019</u>	Animaux (souris)	Navigation spatiale	Souris mutantes (L7-PP2B – avec déficit de LTP dans les cellules de Purkinje). Évaluation de la stabilité des cartes spatiales et de la navigation dirigée.	Instabilité des cartes spatiales hippocampiques et déficience dans la navigation dirigée liée au déficit de LTP dans les cellules de Purkinje.
<b><i>Cognition sociale</i></b>				
<u>Berthoz 2002</u>	Homme	Théorie de l'esprit	Tâche des faux-pas en IRMf	Activation du cervelet gauche (Crus I) lorsque le sujet est exposé à des scénarios avec violation des normes sociales
<u>Völlm et al. 2006</u>	Homme	Théorie de l'esprit et empathie	Tâche de réflexion sur l'intention ou de l'état émotionnel d'autrui en IRMf	Activation du cervelet gauche lors de la réflexion sur l'intention (Crus II) et sur les émotions (Crus II) d'autrui

<a href="#">Chao et al. 2021</a>	Animaux (souris)	Mémoire, reconnaissance d'objets, cognition sociale	Perturbation de l'activité des cellules de Purkinje du lobule antérieur IV/V (neurotoxique ou chimiogénétique). Tests de reconnaissance d'objets, de mémoire associative sociale et d'interaction sociale. Imagerie c-Fos.	Déficits de mémoire sociale et de reconnaissance d'objets. L'imagerie c-Fos suggère que le cervelet antérieur influence les régions préfrontales et temporales internes.
<a href="#">Van Der Heijden et al. 2023</a>	Animaux (souris)	Cognition sociale	Perturbation de la transmission glutamatergique du cortex cérébelleux et des noyaux cérébelleux. Mesure des comportements moteurs et sociaux.	La perturbation des neurones corticaux et des noyaux cérébelleux affecte les comportements moteurs et sociaux.
<a href="#">Hur et al. 2024</a>	Animaux (souris)	Cognition sociale	Mesure simultanée de l'activité électrique cérébelleuse et de l'imagerie calcique dans le cortex cingulaire antérieur de souris en comportement libre	Lors des interactions sociales, les cellules de Purkinje sont fortement inhibées, les neurones du noyau dentelé sont activés. Cette activité corrèle avec l'activation des neurones du cingulaire antérieur.

PET = Tomographie par émission de positons ; TMS = Stimulation magnétique transcrânienne ; IRMf = Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; LTD = dépression à long terme ; LTP = potentialisation à long terme.

Plus spécifiquement, les données d'IRM fonctionnelle basées sur des tâches impliquant des processus cognitifs spécifiques ont montré que ces fonctions étaient traitées de manière régionalisée par différentes zones du cervelet (Stoodley, Valera, et Schmahmann 2012; Argyropoulos et al. 2020; Stoodley 2012). Cette organisation reflète la connectivité décrite précédemment entre le cervelet et les différents réseaux non moteurs, qui sont plus ou moins engagés selon le processus impliqué. Par exemple, la mémoire de travail et les processus exécutifs impliqueraient le traitement des lobules VII et Crus I (Stoodley, Valera, et Schmahmann 2012), tandis que la cognition spatiale reposerait sur le traitement des lobules VI et VII (Stoodley, Valera, et Schmahmann 2012). Les processus relatifs au langage impliqueraient les lobules VII, Crus I et Crus II (Guell et Schmahmann 2020; Stoodley 2012; Stoodley, Valera, et Schmahmann 2012). La cognition sociale engagerait la partie antérieure du cervelet via son association avec les régions du réseau des neurones miroirs, appartenant au réseau sensorimoteur (Argyropoulos et al. 2020). En effet, ce système serait impliqué dans les processus de compréhension de l'intention et du but derrière le geste observé (Rizzolatti et Fabbri-Destro 2008). Elle engagerait aussi le cervelet postérieur, notamment le Crus I, pour les processus de traitement cognitif d'inférences sur les comportements d'autrui (Berthoz 2002; Völlm et al. 2006; Argyropoulos et al. 2020).

Il est à noter qu'il existe un certain degré de recouvrement des régions activées par ces différents processus cognitifs. Par exemple, le lobule VII est activé dans les tâches qui mettent en jeu un grand nombre de ces fonctions. Cela pourrait s'expliquer par le fait que certains paradigmes confondent plusieurs processus (Argyropoulos et al. 2020). Par ailleurs, le lobule VII est connecté au réseau attentionnel ventral et attentionnel dorsal qui vont être très largement engagés, de manière aspécifique, par de nombreux paradigmes expérimentaux nécessitant de maintenir une attention sur une tâche (Vossel, Geng, et Fink 2014).

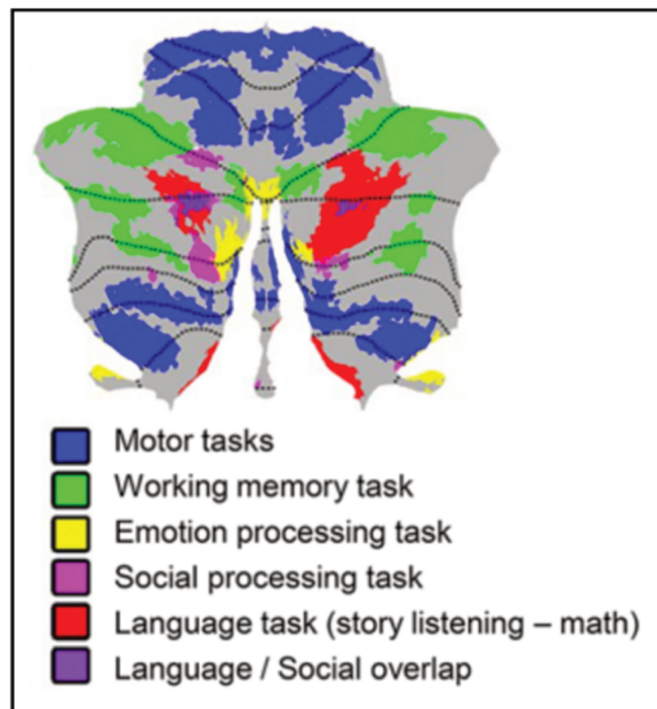


Figure 15. Résumé des activations cérébelleuses selon la nature des tâches réalisées en IRM fonctionnelle d'activation.

Issue de (Guell et Schmahmann 2020)

### Le traitement émotionnel cérébelleux

Les processus prédictifs cérébelleux sont également engagés dans le traitement des états émotionnels (Adamaszek et al. 2017). Comme pour les processus moteurs ou cognitifs, ils vont être à la base de l'apprentissage associatif du lien entre une réponse comportementale adaptée et un contexte donné (D. Timmann et al. 2010).

Cet apprentissage a été particulièrement étudié chez l'animal à travers des paradigmes de « conditionnement à la peur » analogues à ceux décrits pour l'apprentissage moteur associatif. Dans ces expérimentations, un premier stimulus (« conditionné ») annonce un second stimulus aversif (« non conditionné ») qui entraîne une réponse comportementale défensive (par exemple, le freezing chez la souris). L'apprentissage permet d'induire progressivement une réponse comportementale directement lors de l'exposition au stimulus conditionné (Doubliez et al. 2023). À l'instar de l'apprentissage moteur associatif, le cervelet joue un rôle clé dans l'apprentissage des réponses basées sur la peur (Sacchetti et al. 2002). De plus, comme pour les comportements moteurs, le cervelet est impliqué dans les mécanismes inverses d'extinction de

la peur (Doubliez et al. 2023), qui permettent de dissocier un stimulus de la réponse comportementale de peur. Un défaut de ces processus peut contribuer à certains troubles anxieux tels que l'état de stress post-traumatique (Milad and Quirk 2012). Ces mécanismes adaptatifs engagent des boucles intra-cérébelleuses, reposant sur les interneurons du cortex cérébelleux (Carzoli et al. 2023), et des boucles extra-cérébelleuses, impliquant les connexions du cervelet à un réseau cortico-sous-cortical responsable de la régulation des émotions. Plus précisément, il a été récemment démontré que la modulation glutamatergique des noyaux cérébelleux profonds sur des relais du tronc cérébral (substance grise périaqueducule (Jimena Laura Frontera et al. 2020) et noyau parabrachial latéral (Hwang et al. 2023)), le thalamus (Jimena Laura Frontera et al. 2020; Jimena L. Frontera et al. 2023), et ses projections sur le cortex préfrontal (Jimena L. Frontera et al. 2023) jouent un rôle crucial dans ces processus.

Chez l'homme, comme pour les fonctions cognitives, le rôle du cervelet dans le traitement des fonctions émotionnelles a été décrit à partir de déficits affectifs observés chez des patients avec des lésions cérébelleuses (décrits plus loin) et par des études expérimentales, principalement réalisées en neuroimagerie (Adamaszek et al. 2017). Ces études indiquent que le traitement des émotions engagerait plutôt le cervelet postérieur, particulièrement le vermis, notamment Crus I et Crus II ainsi que les hémisphères cérébelleux Crus I, VI, VII, IX et X (Adamaszek et al. 2017; Guell et Schmahmann 2020). Néanmoins, les paradigmes utilisés pour induire des émotions sont souvent peu écologiques, reposant fréquemment sur la présentation de stimuli émotionnels externes prédéfinis, de valence supposée positive ou négative pour les sujets. Ces approches ne permettent pas de capturer certains indices internes essentiels, tels que les expériences passées et les croyances, qui jouent un rôle crucial dans la création des émotions (Sinha 2009; Hartling et al. 2021). Dans une étude en IRMf, des auteurs ont utilisé une approche personnalisée en demandant à des participants de se représenter mentalement des souvenirs à valence émotionnelle positive et négative pour susciter un phénomène de reviviscence émotionnelle. Le cervelet était significativement plus activé lors de souvenirs émotionnels négatifs que positifs (D. Seo et al. 2017). Ce résultat est en accord avec l'idée selon laquelle le cervelet serait plus impliqué dans le traitement des émotions négatives (Adamaszek et al. 2017).



## **E. Les symptômes moteurs liés aux dysfonctions cérébelleuses**

### **1) Le syndrome cérébelleux « ataxique »**

La symptomatologie liée aux affections du cervelet moteur a été largement décrite depuis le milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle (Broussolle 2017). Elle comprend schématiquement :

-Dans les atteintes du système vestibulo-cérébelleux, des troubles de la posture et de la marche appelés ataxie cérébelleuse axiale, caractérisés par une démarche qualifiée d'ébrieuse. De plus, ces affections peuvent générer des troubles de la coordination des mouvements oculaires conjugués (liés aux projections vestibulaires sur les noyaux des nerfs crâniens III, IV et VI), se manifestant par une poursuite oculaire saccadée ou un nystagmus multidirectionnel (Dagmar Timmann et Diener 2007; Haines et Mihailoff 2018; Narayan, McKeon, et Fife 2020).

-Dans les atteintes du système pontocérébelleux, on observe une hypotonie, une ataxie des membres avec une dysmétrie, un tremblement à l'action (avec composante intentionnelle), parfois présent en orthostatisme ainsi que des troubles des séquences de mouvements complexes comme l'articulation à l'origine d'une dysarthrie caractérisée par une parole explosive et scandée. Enfin, il peut exister des dysfonctions oculomotrices de mécanismes complexes, avec, outre la dysmétrie, une poursuite pouvant être perturbée, des difficultés à maintenir la fixation ou encore un nystagmus (généralement horizontal et non multidirectionnel comme dans les atteintes du système vestibulo-cerebelleux) (Haines et Mihailoff 2018).

-Les atteintes du système spinocérébelleux génèrent une ataxie à la marche (Dietrichs 2008). Néanmoins, ces atteintes sont rarement isolées et vont de pair avec une atteinte des systèmes adjacents (vestibulo ou ponto-cérébelleux), qui dominent le tableau (Haines et Mihailoff 2018).

### **2) Syndromes moteurs complexes**

Il a plus récemment été montré qu'une dysfonction du cervelet pouvait participer à l'émergence de tableaux plus complexes. En effet, le cervelet serait impliqué dans un certain nombre de troubles du mouvement comme la maladie de Parkinson (T. Li, Le, et Jankovic 2023), le tremblement essentiel (Louis 2018) et la dystonie, comme décrit dans le chapitre I (Ambika Tewari, Fremont, et Khodakhah 2017).

La raison pour laquelle, une dysfonction cérébelleuse peut dans certains cas entraîner un syndrome ataxique et dans d'autres être à l'origine de tableaux cliniques complexes reste incertaine (Morigaki et al. 2021). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que des lésions destructrices, entraînant une perte de fonction, seraient associées à l'ataxie alors que des lésions « irritatives » perturbant de manière qualitative le fonctionnement du cervelet pourraient causer des syndromes plus complexes, en particulier la dystonie, et que ces deux types d'anomalies pourraient coexister simultanément dans le cervelet (Prudente, Hess, et Jinnah 2014). D'autres suggèrent qu'il existe un continuum entre ces différentes présentations de la dysfonction cérébelleuse où de modestes changements des signaux de sortie cérébelleux entraînent l'ataxie, alors que des perturbations plus importantes provoquent des tableaux plus complexes (Shakkottai et al. 2017). Au-delà de ces hypothèses, il est surtout important de rappeler que le cervelet moteur ne fonctionne pas seul au sein du réseau sensorimoteur, qui inclut notamment le thalamus, le système des ganglions de la base et le cortex cérébral. Contrairement aux ataxies, les mouvements anormaux sont des pathologies complexes qui impliquent vraisemblablement des dysfonctions de plusieurs structures (ou de leurs connexions) au sein de ce réseau (Holtbernd et Eidelberg 2012).

## **F. Les symptômes non moteurs liés aux dysfonctions cérébelleuses**

### **1) Symptômes cognitifs liés aux atteintes cérébelleuses**

Le cervelet étant impliqué dans les processus cognitifs, des altérations du fonctionnement cérébelleux peuvent induire des troubles intéressants ces fonctions (Jeremy D. Schmahmann 2019). Cela a été démontré au travers de différents modèles de pathologies.

En effet, des cas de troubles cognitifs secondaires à des atteintes cérébelleuses lésionnelles ont été initialement constatés chez l'adulte, puis chez l'enfant (J. Schmahmann 1998). Ce qui ressort de l'étude de ces séries de cas est le découplage possible entre la symptomatologie motrice et cognitive selon le site de la lésion. Par exemple, chez les sujets ayant un infarctus par obstruction de l'artère cérébelleuse supérieure, vascularisant sélectivement le cervelet antérieur jusqu'au lobule VI, la symptomatologie est motrice. En revanche, lorsque l'occlusion touche des artères irrigant des territoires plus postérieurs (artère cérébelleuse postéro-inférieure – PICA - ou antéro-inférieure - AICA), les troubles moteurs peuvent être complètement absents. Cependant, des manifestations cognitives peuvent être observées chez ces sujets incluant une altération des processus langagiers avec dysprosodie,

anomie, dyssyntaxie et agrammatisme qui impactent notamment la fluence verbale, la lecture et l'écriture (Hoche et al. 2018). Des sujets pouvaient présenter des troubles visuospatiaux, un apprentissage verbal altéré, un dysfonctionnement exécutif incluant des difficultés à suivre des conversations complexes, à prendre des décisions ou impactant la mémoire de travail, la planification, le raisonnement abstrait, la flexibilité mentale. Des troubles de la cognition sociale tels qu'une difficulté à reconnaître les émotions sont aussi décrits (J.D. Schmahmann, MacMore, et Vangel 2009; Argyropoulos et al. 2020; Liu et al. 2022). Des déficits similaires secondaires à des lésions cérébelleuses chez des enfants ayant eu une résection de tumeur ont été également décrits et touchaient les fonctions exécutives (notamment la planification), visuospatiales, le langage (anomie), la mémoire verbale et la cognition sociale (de manière plus marquée que chez l'adulte) (Levisohn, Cronin-Golomb, et Schmahmann 2000; Olson et al. 2023).

D'autres cadres nosologiques ont permis d'illustrer le rôle du cervelet dans le développement d'une symptomatologie cognitive. C'est par exemple le cas des pathologies hérédodégénératives du cervelet. Dans l'ataxie spino-cérébelleuse de type 6 (SCA6), où l'atteinte est limitée au cervelet, des atteintes cognitives touchant la mémoire, le langage, le traitement visuo-spatial, l'attention, les fonctions exécutives et la cognition sociale (théorie de l'esprit) ont été observées (Orsi et al. 2011; Hoche et al. 2018; Garrard et al. 2008). Des troubles similaires ont également été observés dans des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ataxie cérébelleuse autosomique récessive de type 1, ataxie télangiectasie ou ataxie de Friedreich) (Argyropoulos et al. 2020; Naeije, Schulz, et Corben 2022).

Une composante clé des troubles cognitifs secondaires aux atteintes du cervelet postérieure est l'altération des capacités de séquençage (Argyropoulos et al. 2020). Ce terme fait référence à la capacité qu'à le cerveau à décider quels processus cognitifs appliquer à des moments précis et dans le bon ordre pour résoudre des tâches cognitives complexes multi-étapes (Herd et al. 2013). En effet, tout comme le cervelet moteur est essentiel dans le contrôle des aspects temporels de l'action, le cervelet postérieur jouerait un rôle fondamental dans la planification et le séquençage cognitif (Argyropoulos et al. 2020; Olson et al. 2023).

## **2) Symptômes émotionnels liés aux dysfonctions cérébelleuses**

Des cas de troubles de la régulation émotionnelle ont également été observés à la suite de lésions du cervelet. Ces manifestations peuvent notamment être la principale plainte des patients lorsque ces lésions touchent la partie émotionnelle du cervelet (vermis/cervelet postérieur) (Annoni et al. 2003).

Les lésions du cervelet émotionnel affectent nos réponses adaptées aux stimuli négatifs externes (Argyropoulos et al. 2020). Les symptômes qui en résultent fréquemment rencontrés comprennent une dysphorie, une désinhibition, des comportements régressifs et enfantins, des rires et pleures pathologiques, des traits obsessionnels-compulsifs et de l'anxiété (Jeremy D. Schmahmann, Weilburg, et Sherman 2007; Argyropoulos et al. 2020). Dans un certain nombre de cas, ces dysfonctions conduisent à des entités diagnostiques définies comprenant les déficits de l'attention avec hyperactivité, la dépression, les troubles bipolaires, des troubles du spectre autistique, des troubles anxieux (notamment des troubles paniques) (Jeremy D. Schmahmann, Weilburg, et Sherman 2007). Le cervelet participe aussi au contrôle conscient de nos émotions négatives (Argyropoulos et al. 2020). Dans des cas sévères, cela peut notamment conduire à une rupture complète du lien entre les stimuli extérieurs et nos perceptions émotionnelles, se traduisant par une indifférence affective (ou alexithymie) qui peut s'étendre à une indifférence affective envers les autres (Adamaszek et al. 2017).

Chez l'enfant, la composante affective est souvent plus marquée que chez l'adulte (Olson et al. 2023) et on peut observer ces mêmes comportements de désinhibition, impulsivité, irritabilité/agressivité ainsi qu'une dysphorie et une anxiété. Enfin, des stéréotypies et des troubles de la cognition sociale peuvent s'ajouter au tableau, rejoignant ainsi le cadre de la symptomatologie observée dans les troubles du spectre autistique (Argyropoulos et al. 2020).

Les cas de dysrégulation émotionnelle secondaire à des atteintes cérébelleuses ont été mis en évidence dans divers cadres nosologiques de pathologies comprenant les accidents vasculaires, les tumeurs, les maladies hérédo-dégénératives ou encore certaines atteintes auto-immunes touchant le cervelet (Frazier et al. 2022; Graus, Saiz, et Dalmau 2020; Rossor et al. 2022). Concernant ce dernier cadre nosologique, un exemple est le syndrome opsoclonus myoclonus qui est lié à un mécanisme auto-immun post-infectieux ou paranéoplasique touchant

le cervelet et ses connexions avec le tronc cérébral et caractérisé par des myoclonies (considérées comme sous-corticales (Barton 2010; Pena et Caviness 2020)), des troubles cognitifs et du langage mais aussi des signes psychiatriques comprenant des changements d'humeur (dysphorie), une désinhibition, une irritabilité/agressivité et une labilité émotionnelle (Argyropoulos et al. 2020). Ce syndrome peut, par certains aspects, rappeler la présentation clinique du syndrome myoclonus dystonia (Drivenes et al. 2015).

### **3) Le CCAS**

Comme nous l'avons décrit, les atteintes du cervelet postérieur peuvent conduire à des troubles cognitifs et émotionnels caractérisés au premier plan par des troubles des fonctions exécutives (planification, raisonnement abstrait, mémoire de travail, flexibilité), le langage (fluence, vocabulaire, syntaxe), la cognition spatiale (rotation mentale, visuo-spatiale) et sociale ainsi que des troubles affectifs (Hoche et al. 2018). Cet ensemble de symptômes non moteurs en lien avec les atteintes du cervelet définit le « Cerebellar cognitive affective syndrome » (CCAS; Schmahmann's syndrome) (J. Schmahmann 1998).

Les mécanismes supposés à l'origine de ce syndrome sont basés sur la théorie de la « Transformation Cérébelleuse Universelle ». Comme nous l'avons abordé, ce cadre théorique prévoit que le modèle prédictif direct du cervelet soit impliqué de manière analogue dans les processus moteurs, cognitifs et émotionnels (Ito 2008; Welniarz, Worbe, et Gallea 2021; Sokolov, Miall, et Ivry 2017). Par exemple, un comportement social adaptatif implique de pouvoir reconnaître ce qui sépare le résultat d'une interaction sociale du comportement attendu afin calibrer les futures prédictions sociales (Sokolov, Miall, et Ivry 2017). Ainsi, une dysfonction de ce système pourrait conduire à des réponses aberrantes à notre environnement où, de manière similaire aux gestes hypermétriques ou hypométriques dans le domaine moteur, les réponses cognitives ou émotionnelles pourraient être excessives ou insuffisantes (Jeremy D. Schmahmann, Weilburg, et Sherman 2007). Ce point de vue est à l'origine de la théorie de la « dysmétrie de la pensée » (Jeremy D Schmahmann 1998).

### **4) Le CCAS développemental**

Des cas de CCAS ont été mis en évidence dans divers troubles du développement cérébelleux. Une revue des cas publiés entre 1997 et 2014 suivant l'évolution d'enfants nés

prématurés avec des lésions cérébelleuses ou une hypogénésie cérébelleuse montrait qu'une dysfonction cérébelleuse acquise tôt dans la trajectoire développementale pouvait jouer un rôle critique dans le développement à terme des fonctions motrices, comportementales et sociales (Brossard-Racine et al., 2015). D'autres auteurs ont étudié une fratrie avec un trouble développemental génétique du cervelet lié à un syndrome de Joubert (mutation dans le gène *TMEM67*) (Hickey et al., 2018). Il existait des troubles cognitifs impactant les fonctions exécutives, le langage, les fonctions visuo-spatiales ainsi que des troubles neuropsychiatriques tels que décrits dans le CCAS.

Au-delà des troubles du développement restreints au cervelet, des études portant sur des patients schizophrènes ou autistes suggèrent également un rôle du cervelet dans ce type de pathologie neuro-développementale à expression psychiatrique. Il existe des anomalies structurelles cérébelleuses en IRM comme une perte de l'asymétrie physiologique cérébelleuse (Loeber et al., 2001) et un élargissement du 4ème ventricule (Schmahmann, 1991). Par ailleurs, l'application de TMS sur le cervelet de patients avec une schizophrénie réfractaire améliore la sévérité des signes psychiatriques notamment sur les symptômes négatifs, l'attention et la dépression (Demirtas-Tatlidede et al., 2010). Dans l'autisme, il a été démontré la présence d'anomalies cérébelleuses sur des analyses post-mortem caractérisées par une atrophie corticale et une perte de neurones dans les noyaux profonds (Bauman and Kemper, 1985). Il a par ailleurs été montré des anomalies de connectivité diffuses entre le cervelet et le cortex touchant à la fois les boucles sensorimotrices pour la composante comportementale motrice (stéréotypies) et les boucles associatives pour le déficit de langage et de cognition sociale, impliquant notamment le lobe pariétal (D'Mello et Stoodley 2015; Stoodley et al. 2017). Ces découvertes font du cervelet une structure d'intérêt pour ces pathologies développementales à expression complexe compte tenu de la grande variété de symptômes pouvant être expliqués de manière uniciste à travers le concept physiopathologique du CCAS (Argyropoulos et al. 2020).

De manière intéressante, il semble que plus l'atteinte du cervelet survient tôt au cours de la trajectoire développementale (particulièrement durant la période prénatale) plus les symptômes non moteurs sont marqués, notamment le déficit de cognition sociale (Olson et al. 2023). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que le cervelet guiderait la maturation des circuits neuronaux non moteurs (associatifs) à distance via ces projections longues. Ainsi, une atteinte du cervelet au cours d'un stade précoce de ce processus développemental aurait des conséquences sévères et diffuses sur le fonctionnement ultérieur du cortex non moteur (S. S.-

H. Wang, Kloth, et Badura 2014). Une autre théorie, non exclusive avec la première, consiste à penser que le modèle interne prédictif cérébelleux se façonnerait, en testant et retravaillant ses prédictions tout particulièrement durant l'enfance. À l'inverse, à l'âge adulte, l'apprentissage serait dans une certaine mesure finalisé (le modèle interne a déjà créé un répertoire large de prédictions) et donc le système serait moins sensible aux dysfonctions du cervelet (Olson et al. 2023). Concernant cette deuxième théorie, les auteurs n'expliquent en revanche pas pourquoi le tableau moteur est franc dans les lésions du cervelet moteur chez l'adulte (voir plus marqué que chez l'enfant) (Tavano et al. 2007; S. S.-H. Wang, Kloth, et Badura 2014).

## **Chapitre 3 : Investigations in vivo du système nerveux central par l'imagerie par résonance magnétique**

Ce chapitre présente les bases de la méthodologie d'acquisition et certaines analyses en imagerie par résonance magnétique. Son objectif n'est pas de fournir une description exhaustive de toutes les méthodes d'IRM, mais de présenter celles employées dans ce travail de thèse.

### **A. Bases du fonctionnement de l'IRM**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose sur la présence de protons, principalement les atomes d'hydrogène présents dans les molécules des différents tissus. Ces protons, qui possèdent un moment dipolaire  $\mu$ , sont sensibles aux champs magnétiques externes et produisent eux-mêmes un champ magnétique. Les protons ont également un mouvement de rotation intrinsèque appelé spin. Le moment dipolaire est aligné avec le spin, et toute modification de l'un entraîne un changement de l'autre (A. Berger 2002; Van Oystaeyen 2016).

En l'absence de champ magnétique, les mouvements des molécules entraînent une orientation aléatoire des dipôles, résultant en une somme des vecteurs moments dipolaires  $\mu$  globalement nulle ( $M = 0$ ) (Van Oystaeyen 2016).

Lorsqu'un champ magnétique constant  $B_0$  est appliqué le long de l'axe  $z$  à une population de protons, les spins des protons s'alignent selon cet axe, bien que non strictement parallèles. Les moments dipolaires  $\mu$  suivent cette orientation, et l'ensemble tourne autour de l'axe  $z$ . Certains protons s'alignent dans le sens du champ  $B_0$ , tandis que d'autres s'orientent en sens inverse. Il y a cependant toujours une légère majorité de protons alignés dans le sens du champ, produisant une somme vectorielle  $M$  des moments  $\mu$  non nulle, générant ainsi le signal par résonance magnétique (Van Oystaeyen 2016).



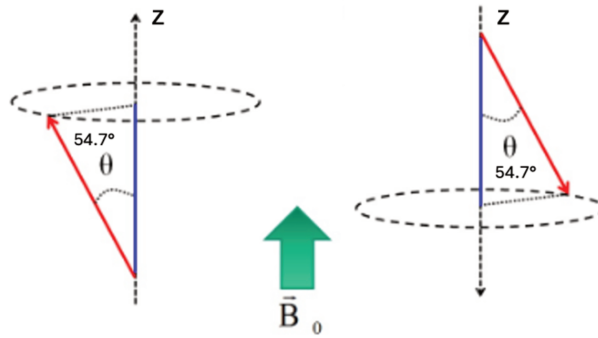


Figure 16. Orientation des protons lorsqu'un champ  $B_0$  est appliqué.

Les protons s'orientent le long de l'axe  $z$  et tournent autour (ne sont pas parallèles et forment un angle de  $54.7^\circ$ ). Certains protons sont dans le même sens (une majorité) que  $B_0$  et d'autres sont en sens inverse (une minorité). Adapté de (Van Oystaeyen 2016).

L'application d'un champ  $B_1$ , situé dans le plan  $xy$  orthogonal à  $z$ , plus faible que  $B_0$  et oscillant à la fréquence de rotation des protons, modifie l'orientation des protons. Les protons orientés dans le sens du champ  $B_0$  diminuent en nombre, tandis que ceux en sens inverse augmentent, un phénomène appelé résonance. Pendant ce processus, la somme vectorielle  $M$  des moments  $\mu$  le long de l'axe  $z$  ( $M_z$ ) diminue, s'annule, change de signe, puis augmente de nouveau. En changeant de direction, ces protons génèrent temporairement un champ magnétique dans le plan  $xy$  ( $M_{xy}$ ). Ce champ, initialement nul, augmente progressivement, atteint une valeur maximale lorsque le vecteur  $M$  a tourné de  $90^\circ$ , puis diminue à nouveau (Van Oystaeyen 2016).

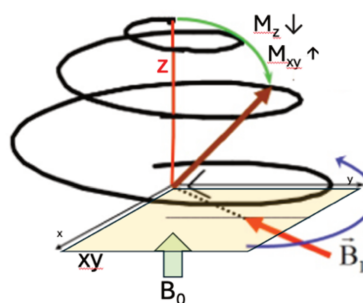


Figure 17. Comportement des protons lorsqu'un champ  $B_1$  est appliqué.

Le champ  $B_1$  (dans un plan  $xy$  orthogonal à  $z$ ) va entraîner une bascule des protons qui étaient dans le même sens que  $B_0$  pour les amener progressivement à se retrouver en sens inverse de  $B_0$ . Pendant cette bascule, le champ magnétique dans la direction de  $z$  ( $M_z$ ) diminue progressivement, s'annule (lorsque la rotation atteint  $90^\circ$ ) puis augmente progressivement. A l'inverse, le champ magnétique dans la direction de  $xy$  ( $M_{xy}$ ) augmente progressivement, atteint un maximum (lorsque la rotation atteint  $90^\circ$ ), puis diminue progressivement. Adapté de (Van Oystaeyen 2016).

La procédure d'IRM repose sur ces principes : le sujet est allongé et un puissant champ magnétique  $B_0$  est appliqué dans la direction  $z$  du tunnel. Une antenne émettrice dans le plan  $xy$  est activée pour générer  $B_1$ , provoquant le basculement des protons et l'apparition d'un champ magnétique dans la direction  $xy$ . Lorsque le basculement des protons atteint un certain angle, l'antenne cesse d'émettre et devient réceptrice, mesurant le signal des protons ayant changé de direction (Van Oystaeyen 2016).

Les protons basculés reprennent progressivement leur orientation initiale, un processus appelé relaxation. La valeur du champ  $M$  dans la direction de  $B_0$  ( $M_z$ ) augmente progressivement tandis que celle dans la direction de  $B_1$  ( $M_{xy}$ ) diminue jusqu'à redevenir nulle. Pendant la bascule des protons sous l'effet de  $B_1$ , les champs  $M_z$  et  $M_{xy}$  évoluent en sens inverse mais à la même vitesse. Cependant, lors de la relaxation,  $M_{xy}$  décroît plus rapidement que  $M_z$  n'augmente (Van Oystaeyen 2016).

La vitesse de récupération du champ magnétique dans la direction de  $B_0$  ( $M_z$ ) varie selon les tissus, dépendant de la constante  $T_1$  (temps de relaxation longitudinale), propre à chaque tissu et suivant la loi :

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1})$$

$M_0$  correspond ici à la valeur initiale (avant la résonance) de  $M$  dans la direction de  $B_0$  et  $t$  est le temps (Van Oystaeyen 2016).

De même, le champ dans la direction de  $B_1$  ( $M_{xy}$ ) décroît exponentiellement, selon la constante  $T_2$  (temps de relaxation transversale), suivant la loi :

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2}$$

$M_0$  correspond à la valeur initiale (avant la résonance) de  $M$  dans la direction de  $B_0$  et  $t$  est le temps (Van Oystaeyen 2016).

En mesurant  $M_z$  et  $M_{xy}$  à un moment précis et en attribuant un niveau de gris à chaque signal, on obtient deux images : pondérées en  $T_1$  et pondérées en  $T_2$ , offrant des informations complémentaires (Van Oystaeyen 2016).

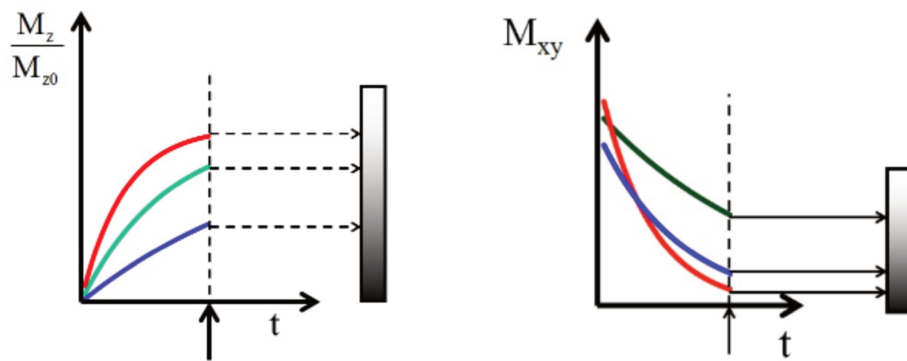


Figure 18. Évolution de  $M_z$  et de  $M_{xy}$  au cours du temps.

A gauche, l'augmentation progressive de  $M_z$  dans trois tissus différents (en fonction de leur  $T_1$ ). A droite, la diminution progressive de  $M_{xy}$  dans trois tissus différents (en fonction de la  $T_2$ ). Adapté de (Van Oystaeyen 2016).

La repousse de  $M_z$  en fonction de  $T_1$  offre le plus de contraste entre les tissus pour des temps courts. À l'inverse, la décroissance de  $M_{xy}$  en fonction de  $T_2$  fournit le plus de contraste pour des temps longs. Une mesure précoce donne une image dite de pondération  $T_1$ , où la contribution de  $T_1$  est prédominante. Une mesure tardive donne une image de pondération  $T_2$ , principalement influencée par  $T_2$  (Van Oystaeyen 2016).

Enfin, l'utilisation d'un champ magnétique  $B_0$  non constant le long de l'axe  $z$  (gradient) entraîne des vitesses de rotation des protons différentes selon leur position le long de cet axe. Comme  $B_1$  induit le basculement des protons ayant une fréquence de rotation identique à son oscillation, cela permet de sélectionner les protons répondant à l'impulsion magnétique, permettant ainsi le codage du niveau de la coupe (Van Oystaeyen 2016).

## B. L'imagerie structurale

### 1) L'IRM anatomique

On utilise classiquement des images dites anatomiques pondérées en  $T_1$  pour étudier la morphologie du système nerveux central. À partir de ces images, des mesures objectives relatives à la morphologie peuvent être réalisées, on parle alors d'analyses morphométriques (Goto et al. 2022).

### Les analyses morphométriques basées sur les voxels

Ce type d'analyses basées sur les voxels (« voxel-based morphometry » – VBM) se focalise sur l'intensité locale, pour chaque voxel, du signal IRM. La procédure suit généralement différentes étapes (J. Ashburner et Friston 2009). Premièrement, une étape de segmentation est effectuée consistant à séparer pour chaque individu, la substance grise, la substance blanche et les espaces contenant le liquide cébrospinal. Cette segmentation est généralement réalisée selon un algorithme basé sur le signal local des voxels et des a priori reposant sur des cartes de probabilité qu'un voxel à une localisation donnée appartienne à un tissu donné (« Tissue probability map »). Ensuite les images des tissus (généralement substance grise et/ou substance blanche) subissent une étape dite de normalisation. À cette étape, un algorithme vise à aligner toutes ces images d'un tissu donné sur une même image servant de modèle (« template ») afin que chaque voxel corresponde à la même localisation anatomique au travers des différents sujets. Néanmoins, l'architecture du cerveau n'étant physiologiquement jamais totalement identique entre les sujets, il est impossible d'obtenir un alignement parfait (J. Ashburner et Friston 2009). Pour cette raison, une étape dite de lissage (« smoothing ») est réalisée. L'intensité de chaque voxel va être localement moyennée avec celle des voxels qui l'entourent, ce qui limite l'influence des erreurs d'alignement des images. On obtient alors une carte, contenant pour chaque voxel la valeur locale de cette intensité moyennée, qui peut ensuite être utilisée dans des analyses statistiques (pour comparer des groupes par exemple). Dans ce type d'analyse, cette intensité est souvent assimilée à une mesure de « densité ». Néanmoins, il est important de préciser que ce terme ne reflète pas la densité micro-architecturale des tissus (concentration des cellules ou de leurs neurites), il s'agit ici uniquement de la concentration locale du signal d'un tissu donné (John Ashburner et Friston 2000; J. Ashburner et Friston 2009). Cela représente une limite de ce type d'analyse car il est difficile d'interpréter spécifiquement la signification physiologique des variations du signal VBM. Par exemple au niveau cortical, ce signal représente un mélange de l'effet de l'épaisseur corticale, de la surface du cortex et de ses plis (Goto et al. 2022). En revanche, cette technique est très largement utilisée car son principe, basé sur la prise en compte de chaque voxel acquis, permet d'analyser l'anatomie locale quel que soit l'endroit dans le cerveau (J. Ashburner et Friston 2009).

### Les analyses morphométriques de surface

Les analyses de surface (« surface-based morphometry » - SBM) sont destinées à l'étude de la morphologie du cortex (Goto et al. 2022). Des indices tels que l'épaisseur du cortex, le volume du cortex ou la quantité de gyrification à la surface du cortex peuvent être mesurés. Les étapes successives partagent des points communs avec ce qui a été décrit en VBM. Premièrement, les images sont également segmentées. Ici, le volume cortical est défini comme étant bordé par la surface de la substance blanche d'une part et par la surface piale d'autre part. Les vertices de ces surfaces sont ensuite utilisés pour étudier la morphologie du cortex. Par exemple, la mesure de l'épaisseur est définie comme la distance minimale entre chaque vertex de la surface de la substance blanche et la surface piale. Pour comparer ces paramètres à travers différents sujets, une normalisation est également réalisée mais elle se fait, dans les analyses de surface, sur un espace sphérique. Une étape dite de lissage (« smoothing ») est ensuite réalisée comme en VBM. Les valeurs des différents paramètres (comme l'épaisseur corticale) obtenues pour chaque vertex peuvent ensuite être utilisées pour réaliser des analyses statistiques de vertex à vertex (Goto et al. 2022). L'avantage de cette méthode, par rapport au VBM, est la plus grande spécificité des mesures obtenues qui ont une signification physiologique claire mais ces analyses sont restreintes à l'étude de la surface corticale (Goto et al. 2022).

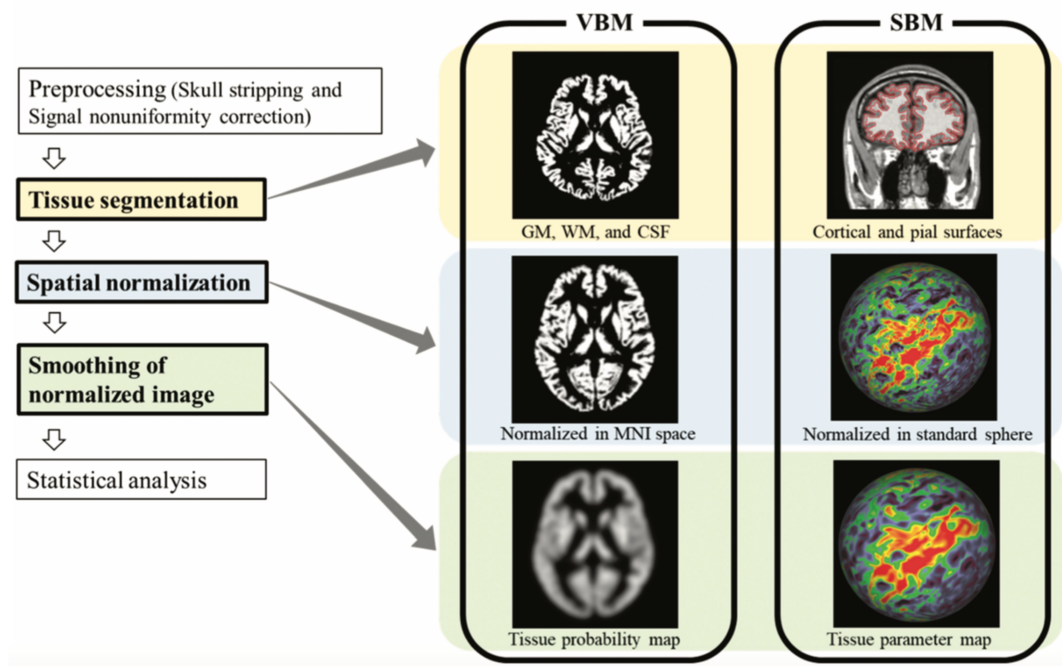


Figure 19. Vue d'ensemble des étapes successives des analyses morphométriques.

VBM = voxel-based morphometry ; SBM = surface-based morphometry ; GM = substance grise; WM = substance blanche; CSF = liquide cébrospinal. Issue de (Goto et al. 2022).

## 2) L'IRM de diffusion

Cette technique IRM se base sur des images dépendantes du paramètre T2. En résumé, selon le même principe que décrit plus haut, un gradient de champ magnétique est utilisé pour marquer la position d'une molécule d'eau donnée selon un axe lors d'une impulsion. Après ce marquage, pendant un instant donné, cette molécule est libre de se déplacer ou non. Une deuxième impulsion est ensuite envoyée et un gradient similaire est appliqué. Si une molécule n'a pas bougé le long de l'axe, elle répondra à la seconde impulsion et émettra un signal fort. En revanche si la molécule a bougé entre les deux impulsions, le signal sera atténué (Yang, Nucifora, et Melhem 2011).

Cette séquence est donc sensible aux mouvements des molécules d'eau dans l'espace. Ce mouvement, ou diffusion, des molécules d'eau est dit libre et suit un mouvement Brownien en l'absence de contrainte extérieure. En revanche la microarchitecture des tissus va plus ou moins contraindre la diffusion des molécules d'eau. Cette restriction de la diffusion peut être isotrope, c'est-à-dire identique dans toutes les directions de l'espace ou anisotrope, c'est-à-dire restreinte dans certaines directions (Yang, Nucifora, et Melhem 2011; Huisman 2010).

Le but de ce type de séquence est alors d'utiliser la diffusion de l'eau pour inférer sur la microstructure locale des tissus. Ce type d'inférence peut intéresser l'espace intracellulaire, extracellulaire ou transmembranaire. Différentes manières d'inférer sur la microstructure existent. On parle de modèles de diffusion (H. Zhang et al. 2012).

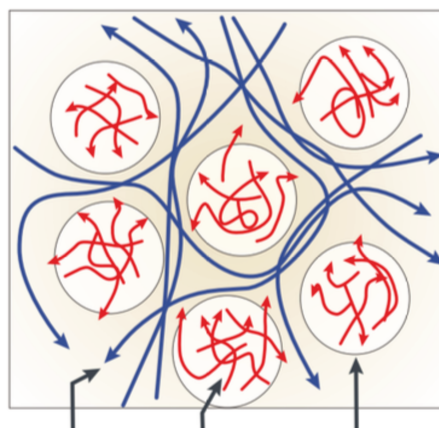


Figure 20. Différents types de diffusion de l'eau dans le cerveau.

(A) Dans l'espace intracellulaire, (B) dans l'espace extracellulaire, (C) à travers les membranes cellulaires ou la myéline. Issue de (Le Bihan 2003)

## Le modèle du tenseur de diffusion

Un premier modèle très couramment utilisé est celui du tenseur de diffusion (« Diffusion Tensor Imaging » – DTI). Schématiquement, dans ce modèle la diffusion des molécules d'eau est représentée dans un espace en 3 dimensions par une sphère qui va plus ou moins prendre la forme d'une ellipse lorsque cette diffusion est réduite de manière anisotrope. Le modèle du tenseur de diffusion est particulièrement, mais non exclusivement, appliqué à l'étude de la substance blanche. Le principe général est que les fibres formées par les axones, bien alignées dans les faisceaux de substance blanche, vont contraindre les molécules d'eau à diffuser le long d'elles. Il en résulte ainsi une diffusion prenant la forme d'une ellipse de grand axe parallèle aux fibres (O'Donnell et Westin 2011).

Le modèle va alors déduire des cartes des valeurs propres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  (avec  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ ) qui codent pour chaque voxel l'amplitude locale de la diffusivité des molécules d'eau dans chacune des trois directions de l'espace (O'Donnell et Westin 2011).

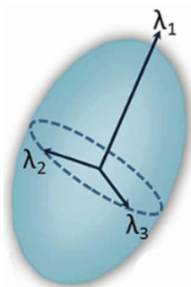


Figure 21. Représentation du mouvement des molécules d'eau, tel que modélisé par le tenseur de diffusion.

Les molécules sont plus ou moins libres de diffuser (paramètres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ ) dans chacun des axes de l'espace. Adapté de (DeSouza, Hodaie, et Davis 2016).

D'autres mesures additionnelles peuvent ensuite être déduites de ce modèle. Parfois  $\lambda_1$ , également appelé diffusivité axiale (« axial diffusivity » – AD), est directement utilisé comme mesure et reflète l'amplitude de la diffusivité de l'eau le long des fibres (grand axe de l'ellipse). La moyenne de l'amplitude de la diffusivité de l'eau dans les directions perpendiculaires aux fibres peut aussi être utilisée, on parle de diffusivité radiale (« radial diffusivity » - RD) ; cette mesure est souvent associée au degré de myélinisation des fibres. Finalement, les mesures les

plus communément utilisées sont la diffusivité moyenne (« mean diffusivity » - MD) qui représente la quantité moyenne de mouvement que peuvent effectuer localement les molécules d'eau dans l'ensemble des trois directions et la fraction d'anisotropie (« fractional anisotropy » - FA) qui représente le degré de déformation (de sphère à ellipse) du mouvement des molécules (H. Zhang et al. 2012).

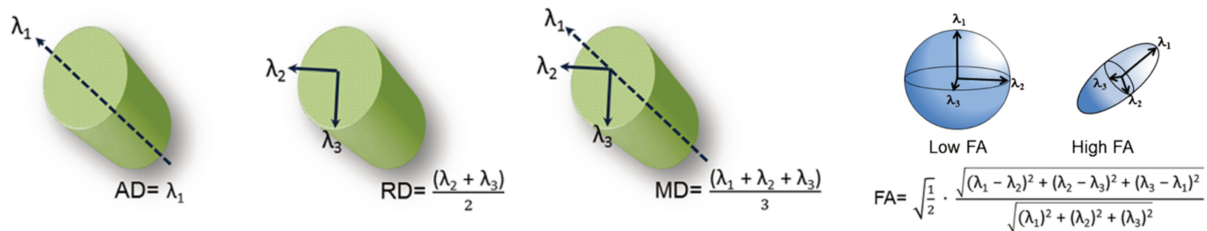


Figure 22. Mesures calculées à partir du modèle du tenseur de diffusion.

AD, RD et MD représentent respectivement la diffusivité axiale, radiale et moyenne. FA représente la fraction d'anisotropie à savoir le degré de directionnalité que prend la diffusion des molécules d'eau.

Adapté de (DeSouza, Hodaie, et Davis 2016) et (Vorona et Berman 2015).

Comme pour  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ , chacune de ces mesures complémentaires (FA, MD, RD, AD) va être représentée par une carte codant également pour chaque voxel la valeur locale de cette mesure. Toutes ces cartes peuvent ensuite être utilisées dans des analyses statistiques (pour comparer des groupes par exemple) (Yang, Nucifora, et Melhem 2011).

Enfin, comme nous l'avons vu ce modèle permet d'obtenir une mesure locale quantitative et qualitative (direction) du mouvement des molécules d'eau. Dans la substance blanche les mouvements de ces molécules prennent la forme d'ellipses qui vont s'aligner le long des fibres. Schématiquement, en considérant que des ellipses qui, de proche en proche, partagent des caractéristiques similaires appartiennent au même faisceau de fibres, on peut reconstruire la trajectoire de ces faisceaux. Ce principe est à la base de certaines méthodes de tractographie (mais d'autres variantes méthodologiques existent) (Campbell et Pike 2014).



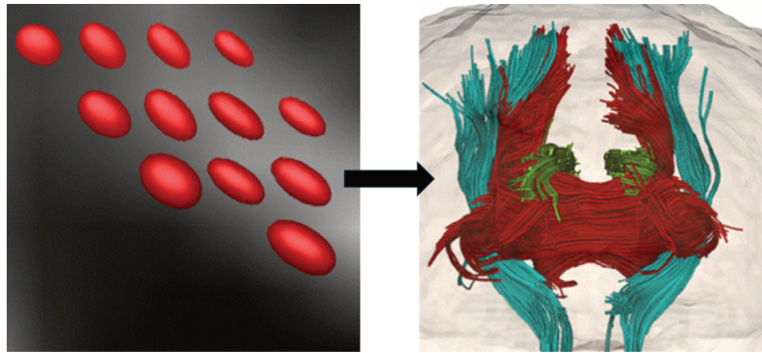


Figure 23. Principe de la tractographie basée sur le modèle du tenseur de diffusion.  
Adapté de (Campbell et Pike 2014).

Il est à noter que la spécificité des inférences réalisées sur la structure à partir de ce modèle du tenseur de diffusion reste limitée. De manière générale, ce modèle ne permet pas de séparer les mesures de diffusion relatives aux compartiments intracellulaire et extracellulaire. De plus, une combinaison de différents facteurs tels que la quantité de neurites, leur organisation (notamment la présence de croisement de fibres) et leur degré de myélinisation des axones vont influencer sur les mesures (Ciccarelli et al. 2001; Schilling et al. 2017; Coll et al. 2020; Venkatesh et al. 2020; H. Zhang et al. 2012).

### Le modèle du NODDI

Ce modèle appelé « neurite orientation dispersion and density imaging » (NODDI), plus sophistiqué que celui de tenseur, vise à modéliser chaque voxel comme une association de tissu et de liquide cérébrospinal. Ensuite, le modèle prévoit que le compartiment tissulaire soit lui-même composé d'un compartiment neuritique et d'un compartiment non neuritique (composé des corps cellulaires des neurones et des cellules gliales). Cette analyse multi-compartimentée permet ainsi, d'étudier la cytoarchitecture du système nerveux central de manière beaucoup plus spécifique que le modèle DTI. Les métriques issues de ce modèle sont les suivantes : (i) la fraction d'eau libre (isotropic volume fraction - ISOVF) correspond à la proportion de liquide cérébrospinal contenue dans le voxel, (ii) l'indice de densité de neurite (Neurite density Index – NDI) correspond à la proportion (ou densité) de neurites contenu dans l'espace tissulaire et (iii) l'index de dispersion de l'orientations des neurites (orientation dispersion index - ODI) qui caractérise le degré de parallélisme des neurites (selon s'ils sont tous organisés selon un même

axe ou s'ils partent dans des directions très variées) (H. Zhang et al. 2012). Le modèle produit, comme celui du tenseur des cartes pour chacune de ces mesures. Ces cartes peuvent ensuite être utilisées pour effectuer des analyses statistiques.

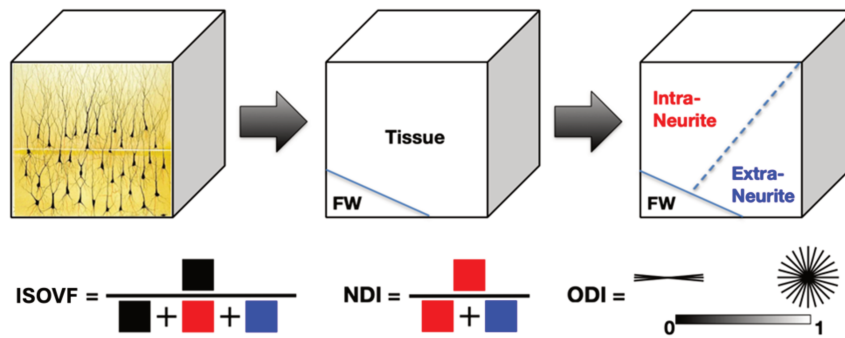


Figure 24. Représentation de la modélisation utilisée par le modèle du NODDI.

ISOVF = isotropic volume fraction ; NDI = Neurite density Index; ODI = orientation dispersion index ; FW = Free water. Adapté de : <http://mig.cs.ucl.ac.uk/index.php?n=Tutorial.NODDIimatlab>.

### 3) Analyses statistiques en imagerie structurale

Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, les différentes techniques d'imagerie structurale produisent à l'échelle de chaque sujet (analyse dite de premier niveau) des cartes qui codent, par l'intensité de chaque voxel, la valeur locale (dans ce voxel) d'une métrique structurale. Il est ensuite possible d'utiliser ces cartes pour réaliser une analyse dite de deuxième niveau, c'est-à-dire à l'échelle de plusieurs sujets (Goto et al. 2022).

#### Analyses à travers les voxels (« voxel-wise analysis »)

Ces analyses vont classiquement utiliser un modèle linéaire généralisé (GLM) pour étudier les régions où la métrique structurale est liée, au travers des différents sujets formant le groupe, à un ou plusieurs effets étudiés. Ce modèle statistique permet d'étudier des effets très variables comme des différences entre des groupes ou encore une relation avec une variable (telle que la sévérité d'une pathologie). Dans ce type d'analyse, un test statistique est réalisé à travers les cartes des différents sujets pour chaque voxel. Cela conduit à réaliser une grande quantité de tests, ce qui augmente le risque de fausses découvertes (risque  $\alpha$ ). Il est donc nécessaire d'utiliser une méthode de correction appropriée prenant en compte ces comparaisons

multiples (J. Ashburner et Friston 2009). Les méthodes Family-Wise Error (FWE) ou False Discovery Rate (FDR) sont souvent utilisées (Lindquist et Mejia 2015).

L'avantage de ce type d'approche est que l'ensemble des voxels du cerveau sont pris en compte indépendamment. Ainsi, cette méthode offre plusieurs avantages comme le fait de ne pas être biaisée par les a priori des chercheurs. Notamment, l'analyse n'est pas limitée aux seules régions où un effet serait attendu. Cela est d'autant plus valable si ces a priori sont faibles. De plus, ce type d'analyse permet de détecter des effets très localisés et avec une bonne résolution spatiale (Seyedi et al. 2020).

#### Analyses par régions d'intérêts (« ROI analysis »)

Dans ce type d'analyse, des régions cérébrales anatomiques sont définies a priori en fonction des hypothèses des chercheurs. Les régions d'intérêt (ROI) sont classiquement définies par des atlas créés à partir de données de multiples sujets. En général, pour une métrique structurelle donnée, le signal des voxels contenus dans cette ROI est moyenné pour chaque sujet. On obtient donc une valeur par sujet de cette métrique contenue dans cette ROI. Cette variable peut alors être utilisée pour rechercher des effets avec d'autres variables comme pour les analyses à travers les voxels. De la même manière que pour les analyses à travers les voxels, si plusieurs ROIs sont étudiées, il convient de réaliser une correction pour les comparaisons multiples en fonction du nombre de ROIs. Cette approche « restrictive » peut être intéressante car elle permet de réduire le nombre de tests utilisés. Néanmoins, il conviendra alors de justifier que les a priori sont forts. Également, la normalisation (l'alignement des cartes de chaque sujet) avec une ROI issue d'un atlas peut être imparfaite, le signal extrait n'est alors pas tout à fait dans la cible. Enfin, ce type d'approche considère généralement les ROIs comme un tout (signal moyen des voxels contenus à l'intérieur) et ne permet donc pas de détecter des variations de signal plus localisées au sein d'une ROI (Seyedi et al. 2020).

## **C. L'imagerie fonctionnelle par IRM**

### **1) Principe général**

Le but de ce type d'imagerie est d'étudier les variations au cours du temps du métabolisme cérébral régional. Ces variations peuvent être liées à des tâches impliquant

diverses fonctions cérébrales (par exemple motrices, sensorielles, cognitives ou encore émotionnelles) ou peuvent simplement résulter de fluctuations physiologiques liées au repos (Glover 2011).

Le principe de base repose sur le métabolisme énergétique neuronal local. En effet lorsqu'une région cérébrale donnée augmente son activité électrique (par exemple par la sollicitation de cette région par une tâche), le métabolisme énergétique local va consommer plus d'oxygène et produire du dioxyde de carbone et d'autres signaux chimiques tels que du NO ou des ions H<sup>+</sup>. Ces signaux chimiques vont alors transitoirement mener à une vasodilatation locale qui va augmenter l'afflux de sang oxygéné. Mais cet afflux ne va pas seulement compenser la consommation locale en oxygène. En effet, la concentration d'hémoglobine chargée en oxygène va transitoirement devenir supérieure à sa concentration initiale (avant l'augmentation de l'activité neuronale). L'IRM fonctionnelle (« fMRI ») va utiliser les propriétés magnétiques de l'hémoglobine qui sont différentes selon qu'elle est plus ou moins liée à l'oxygène. Lorsqu'elle est oxygénée, l'hémoglobine est diamagnétique et magnétiquement indiscernable du tissu cérébral. En revanche, lorsqu'elle est désoxygénée, elle possède 4 électrons non appariés et devient alors hautement paramagnétique (Thulborn et al. 1982). Ce paramagnétisme entraîne des gradients locaux dans le champ magnétique qui vont perturber le signal IRM et dont la force dépend de la concentration en cette hémoglobine désoxygénée. Ces variations locales du signal IRM permettent de suivre l'activité des régions cérébrales au cours du temps (Glover 2011). On parle de signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). L'acquisition d'IRM fonctionnelle va ainsi fournir une image en 4 dimensions codant pour chaque voxel acquis son niveau de signal BOLD au cours du temps. Cette méthode non invasive a l'avantage de disposer d'une bonne résolution spatiale (de l'ordre de 3 mm) et permet notamment l'étude de structures profondes sous corticales. La résolution temporelle est en revanche moins bonne, de l'ordre de 3 à 6 secondes, car liée aux variations des processus hémodynamiques (Glover 2011).

## **2) IRM fonctionnelle d'activation**

Une première application de l'IRM fonctionnelle est l'étude des variations temporelles du métabolisme cérébral régional au cours de processus cérébraux variés tels que des tâches motrices, sensorielles, cognitives ou émotionnelles. Une manière classique de faire ce type d'exploration est de comparer le signal BOLD entre deux conditions, on parle de design en

blocks. Dans ce type d'approche, on engage habituellement le sujet dans un processus cérébral d'intérêt, on parle de condition expérimentale, et on enregistre ensuite le signal BOLD lorsque ce processus n'est pas activé, on parle de condition contrôle. La différence de signal BOLD entre les deux conditions est alors censée refléter l'activité neuronale impliquée dans le processus d'intérêt (Glover 2011). Une des principales limites de cette méthode exploratoire concerne la difficulté à inférer sur le fait que la variation de signal BOLD enregistrée entre les conditions concerne de manière spécifique le processus cérébral d'intérêt. En effet, des facteurs tels que des variations d'attention ou de l'état émotionnel (par exemple liées à l'inconfort pendant l'examen) peuvent bruyé le signal enregistré (Glover 2011).

### **3) IRM fonctionnelle de repos**

Une deuxième application courante de l'IRM fonctionnelle est l'enregistrement de repos (« resting-state-fMRI »). Lorsque l'on enregistre le signal BOLD d'une région cérébrale donnée, celui-ci n'est pas stable au cours du temps, y compris au repos, et varie à basses fréquences (entre 0.01 et 0.1Hz) (Biswal et al. 1995). Cela s'explique largement par le fait que l'activité neuronale n'est jamais nulle et est toujours dynamique avec des régions qui s'activent ou se désactivent en permanence, y compris au repos (Fransson 2005). Le principe de l'IRM fonctionnelle de repos consiste à inférer sur le fait que deux régions cérébrales distantes faisant partie d'un même réseau vont avoir des activités neuronales liées l'une à l'autre. En conséquence, les variations des signaux BOLD, qui reflètent cette activité neuronale (Laufs et al. 2003), sont liées par une relation de dépendance statistique (comme une corrélation significative par exemple), on parle de connectivité fonctionnelle (Lv et al. 2018). Il est en revanche important de noter que si la dépendance statistique entre deux régions permet d'inférer sur leur appartenance à un réseau, elle ne permet pas de dire si ces régions sont directement reliées via des faisceaux ou s'il existe des relais intermédiaires (S. S. Menon et Krishnamurthy 2019). Par l'étude de cette connectivité fonctionnelle, l'application principale de l'IRM fonctionnelle de repos est donc l'étude des réseaux cérébraux (Lv et al. 2018).

### **4) Exemples de méthodes d'analyses en IRM fonctionnelle**

#### Imagerie fonctionnelle d'activation

Concernant l'imagerie fonctionnelle d'activation, on réalise généralement un premier niveau d'analyse à l'échelle du sujet. Dans celle-ci, on utilise habituellement un modèle linéaire général permettant de tester l'effet de la condition (expérimentale versus contrôle) sur le signal BOLD de chaque voxel, par des régresseurs (chaque régresseur est la convolution de l'occurrence temporelle d'une condition donnée au cours du protocole avec la fonction canonique de réponse hémodynamique – HRF). D'autres effets de non-intérêts peuvent être intégrés dans ce modèle, tels que les mouvements de la tête mesurés pendant l'acquisition. Ce premier niveau d'analyse donne des cartes statistiques reflétant pour chaque sujet l'effet du processus cérébral engagé dans la tâche. Ces cartes de premier niveau peuvent alors être utilisées dans une analyse dite de deuxième niveau, à l'échelle d'un groupe de sujets. Des effets inter-sujets peuvent alors être testés, tels que l'effet de différences entre des groupes ou l'effet de covariables (par exemple la sévérité clinique d'une pathologie). Pour les analyses de premier et de deuxième niveau, un grand nombre de tests étant réalisés (un pour chaque voxel), il convient également de réaliser une correction pour les comparaisons multiples.

### Imagerie fonctionnelle de repos

Une manière d'analyser la connectivité fonctionnelle de repos consiste à considérer que des régions reliées au sein d'un même réseau vont avoir un signal BOLD corrélé au cours du temps. Le principe consiste à extraire le décours temporel moyen du signal BOLD des voxels contenus dans une région d'intérêt (ROI). On peut alors ensuite regarder si ce décours temporel est statistiquement corrélé aux décours temporels moyens d'autres régions (ROI) distantes. On peut aussi évaluer si ce décours temporel est statistiquement corrélé aux décours temporels de chaque voxel acquis dans le cerveau. Une correction pour les comparaisons multiples est également à effectuer en raison de la multiplicité des tests réalisés (Lv et al. 2018; Nieto-Castanon 2020). Les indices de connectivité classiquement utilisés dans ce type d'analyses sont les coefficients de Pearson entre les décours du signal BOLD. Ces coefficients individuels peuvent ensuite être utilisés dans des analyses de deuxième niveau, où sont testés des effets comme la différence entre des groupes ou l'effet de covariables d'intérêt (Nieto-Castanon 2020). Dans cette méthode, les coefficients de Pearson sont fréquemment utilisés comme reflétant l'importance du couplage entre deux régions (S. S. Menon et Krishnamurthy 2019). Ainsi, ce type d'analyse permet de tester la présence ou l'absence d'un couplage significatif entre les régions et la relation entre des effets d'intérêt et cette force du couplage. Il s'agit donc principalement d'une analyse quantitative de la connectivité fonctionnelle. En revanche, ce type

d'approche ne donne pas d'information sur la direction des connexions reliant les structures ni sur leur effet physiologique en termes d'inhibition ou d'excitation.

### Analyse de connectivité effective

Une autre manière d'analyser l'IRM fonctionnelle est d'analyser la connectivité effective, à savoir les effets d'une région cérébrale sur une autre. Le « Dynamic Causal Modeling » (DCM) est la méthode principale d'étude de connectivité effective (Zeidman et al. 2019). Cette méthodologie est applicable pour étudier les effets entre régions lorsque celles-ci sont engagées dans une tâche ou alors lorsque le sujet est au repos (Karl J. Friston et al. 2014; Zeidman et al. 2019). Le DCM offre un cadre théorique basé sur des statistiques Bayésiennes (K.J. Friston, Harrison, et Penny 2003). Un modèle de DCM peut être conceptualisé comme une procédure qui génère de manière prospective d'hypothétiques séries temporelles de neuroimagerie à partir de divers scénarios (par exemple, certaines activations neuronales et certaines forces de connexion). Les séries temporelles générées dépendent donc des paramètres entrés dans le modèle. Ces paramètres ont généralement une interprétation (par exemple la force d'une connexion neuronale particulière). On peut alors simuler les données attendues à partir de différents modèles (par exemple, avec différentes architectures de connectivité) et se demander quelle simulation caractérise le mieux les données observées. En pratique, cela se fait en deux étapes : premièrement, l'inversion de modèle (c'est-à-dire l'estimation) est le processus de recherche des paramètres offrant le meilleur compromis entre précision (adéquation entre les séries temporelles prédites et les données) et la complexité du modèle (dans quelle mesure les paramètres ont dû être modifiés par rapport à leurs valeurs attendues pour expliquer les données). Ce compromis entre précision et complexité est quantifié par la preuve du modèle. Dans la deuxième étape, les hypothèses sont testées en comparant les preuves pour différents modèles (par exemple, différentes architectures d'un réseau), soit au niveau du sujet individuel, soit au niveau du groupe. Ces deux étapes sont connues sous le nom d'inversion de modèle bayésien et de comparaison, respectivement (Zeidman et al. 2019). La modélisation faite par le DCM prévoit ainsi de préciser l'effet d'une région sur une autre (de manière directionnelle) en caractérisant la force de cet effet, mais aussi l'effet inhibiteur ou excitateur de cet effet (Zeidman et al. 2019).

## Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses

### Objectifs de la recherche

L'objectif principal est de montrer, par une approche en neuroimagerie multimodale, que des anomalies fonctionnelles et structurelles de différentes régions cérébelleuses impliquées dans les processus moteurs, cognitifs et émotionnels, ainsi que leurs connexions avec le cortex cérébral sont en relation avec le phénotype moteur et non moteur dans le myoclonus dystonia.

L'objectif secondaire est de préciser la nature de ces anomalies :

Pour les anomalies structurelles présentes dans le cervelet, nous étudierons plus particulièrement la densité (NDI) et l'orientation (ODI) des segments neuritiques des neurones cérébelleux ainsi que des axones constituant les voies afférentes et efférentes du cervelet.

Pour les anomalies fonctionnelles, nous analyserons la connectivité fonctionnelle au repos et les différences de connectivité des circuits moteurs et non moteurs dérivées de cette modalité par une analyse en composantes principales (ICA). Nous allons également étudier l'organisation hiérarchique des nœuds composant ces réseaux ainsi que l'organisation entre les réseaux, en utilisant la connectivité effective par le « Dynamic causal modeling » (DCM).

### Hypothèses de travail

Nos hypothèses sont que :

- les parties motrices et non motrices du cervelet modulent respectivement de manière anormale l'activité du cortex cérébral appartenant aux réseaux impliqués dans les fonctions motrices et non motrices. Compte tenu du probable défaut de transmission GABAergique affectant les cellules de Purkinje suggéré par les études précliniques et électrophysiologiques (Weissbach et al. 2017), nous supposons que l'effet global attendu serait une désinhibition cérébelleuse du cortex cérébral moteur et non moteur. Nous supposons aussi que l'importance de ce défaut de modulation cérébelleuse sur les régions impliquées dans le traitement cognitif et affectif soit associée à la sévérité des symptômes non moteurs de la maladie.



- les parties motrices et non motrices du cervelet présentent des anomalies morphologiques caractérisées par une arborisation des neurites anormalement complexe, à l'instar de ce qui a été observé dans les modèles cellulaires (MSN et cellules corticales glutamatergiques) de dysfonction dans SGCE (Sperandeo et al. 2022; Kutschenko et al. 2021). Nous supposons également que la sévérité des symptômes associés à différentes parties du cervelet est liée à la charge des anomalies structurelles de ces régions.

### Méthodologie et démarche expérimentale

En préambule aux travaux principaux, nous décrivons les phénotypes moteurs et non moteurs d'une première cohorte de 20 patients atteints de myoclonus-dystonia, comparés à 20 volontaires sains. Ces participants ont réalisé des tests psychométriques sélectionnés pour évaluer en particulier des aspects de la cognition et de l'affect susceptibles d'être altérés par une dysfonction du cervelet.

Nous présentons ensuite les résultats du travail de thèse à travers trois études conduites sur une deuxième cohorte de 24 patients avec myoclonus dystonia et 25 volontaires sains. Les participants ont réalisé des tâches comportementales ainsi qu'une étude en imagerie par résonance magnétique comportant de l'imagerie anatomique, de diffusion et fonctionnelle de repos.

La première étude vise à étudier si des anomalies de connectivité fonctionnelle, impliquant le cervelet, sont présentes chez les patients au sein du réseau sensorimoteur mais aussi au sein et entre les réseaux non moteurs. Les résultats de cette première étude sont en cours de publication et suggèrent que, dans le myoclonus dystonia, le cervelet est une structure de convergence où différentes parties fonctionnelles connectées au réseau moteur et aux réseaux non moteurs modulent de manière anormale l'activité corticale de ces réseaux.

La deuxième étude a pour objectif d'étudier si une fonction cognitive spécifique, le sens d'agentivité, est perturbée chez les patients ainsi que l'implication du cervelet dans cette perturbation. Le sens d'agentivité a pour but de nous permettre de nous considérer comme auteurs de nos actions et est ainsi impliqué dans notre contrôle sur le monde extérieur (Haggard 2017). Nous nous intéressons particulièrement à cette fonction cognitive dans le myoclonus

dystonia car, en plus d'impliquer le cervelet, elle participe également au contrôle de nos actions (Wen et Imamizu 2022). Nous étudions ainsi dans quelle mesure une telle dysfonction cognitive peut être associée à la symptomatologie motrice des patients. Pour cela, nous examinons si des anomalies structurelles et fonctionnelles sont présentes dans le réseau du sens d'agentivité, si elles impliquent le cervelet et si elles sont associées aux données comportementales. Nous cherchons aussi si la sévérité motrice de la pathologie est associée aux données comportementales d'agentivité ou à des anomalies de son réseau, étudié en neuroimagerie. Ce travail, publié dans la revue *Brain Communications*, suggère une altération de cette fonction cognitive en lien avec une dysfonction cérébelleuse.

La troisième étude vise à déterminer si des anomalies de la microstructure des neurites du cortex cérébelleux et des axones impliqués dans les boucles reliant le cervelet et le cortex cérébral existent. Nous prenons également l'exemple des symptômes moteurs et de la boucle sensorimotrice pour étudier si la sévérité des symptômes moteurs est associée à des modifications structurelles au sein de ce réseau. Ce travail, en cours de publication, nous permet de préciser que la complexité des neurites dans le cortex cérébelleux et la densité des axones présents dans les afférences cérébelleuses sont associées au phénotype moteur des patients.



## **Deuxième partie : Travaux de thèse**



## **Chapitre 5 : Étude préliminaire**

**Étude du phénotype moteur et non moteur d'une cohorte de patients avec myoclonus dystonia.**



## **A. Préambule à l'étude**

Il existe dans le myoclonus dystonia une prévalence élevée de troubles psychiatriques tels que des troubles anxieux, des troubles de l'humeur ou des troubles obsessionnels compulsifs dont l'appartenance au phénotype est établie (Peall et al. 2013; 2016). Néanmoins, ces évidences reposent en grande partie sur des données rétrospectives, multicentriques et évaluant les troubles psychiatriques de manière non standardisée (Peall et al. 2016).

Concernant le phénotype cognitif, il n'a été que très peu exploré et les fonctions cognitives en lien avec le fonctionnement cérébelleux n'ont été que partiellement investiguées. De plus, parmi les fonctions testées, les aspects de la cognition impactés restent insuffisamment établis. En effet, si un déficit des fluences verbales sémantiques semble exister de manière reproductible, les résultats sont notamment plus contrastés pour les fonctions exécutives (van Tricht et al. 2012; Coenen et al. 2021).

En somme, si tel que nous l'avons précisé dans le chapitre introductif, il est clair que des troubles non moteurs existent dans le myoclonus dystonia, il demeure important de réaliser une évaluation prospective du phénotype des patients, en insistant particulièrement sur les fonctions en lien avec le fonctionnement cérébelleux, notamment en ce qui concerne les aspects cognitifs.

L'objectif de cette étude préliminaire est de définir plus précisément les phénotypes non moteurs cognitif et affectif des patients avec myoclonus dystonia, en évaluant particulièrement les fonctions où le cervelet est engagé. Plus précisément, nous nous intéressons aux fonctions exécutives (planification, raisonnement abstrait, mémoire de travail, flexibilité), au langage (fluence, vocabulaire, syntaxe), à la cognition spatiale, à la cognition sociale et aux symptômes affectifs avec une évaluation plus approfondie des symptômes anxieux et thymiques (Hoche et al. 2018).



## **B. Méthodes**

### Participants et inclusions

Les sujets avec myoclonus dystonia ont été recrutés par le biais d'un réseau national de centres spécialisés dans la prise en charge de patients troubles du mouvement. Les volontaires sains ont été recrutés par le biais d'une annonce publiée sur une plateforme de recherche en neurosciences (« les échos du RISC »). Les sujets ont tous été évalués cliniquement à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris par un même investigateur. Le consentement des sujets a été obtenu conformément à la Déclaration d'Helsinki, et l'étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique (CPP : 22.02850.000129).

Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants : (i) un âge compris entre 15 et 60 ans, (ii) un diagnostic clinique de myoclonus-dystonia avec mutation *SGCE*, (iii) l'absence de modification du traitement pharmacologique depuis au moins un mois avant l'étude. Les sujets sains ont été appariés aux patients selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la latéralité et n'avaient pas d'altération cognitive connue, d'antécédents de maladie chronique ou d'utilisation habituelle de médicaments (à l'exception de la contraception orale chez les femmes).

### Évaluation cognitive

Nous avons premièrement utilisé des échelles d'évaluation globale de la cognition :

-Le questionnaire du Montreal Cognitive Assessment (MOCA) évalue la mémoire de travail, l'attention, certaines fonctions exécutives (planification, prise de décision, inhibition, flexibilité et résolution de problèmes), le langage (dénomination, répétition, la fluidité verbale et compréhension de consignes), les capacités visuo-spatiales et constructives, l'orientation, le calcul, l'abstraction (Sala et al. 2020).

-Le Cerebellar cognitive affective syndrome scale (CCAS-scale) évalue spécifiquement des fonctions cognitives impliquant le cervelet. Elle se caractérise par une sensibilité et une spécificité optimisées pour mettre en évidence des déficits cognitifs en lien avec les atteintes cérébelleuses. Elle évalue les fonctions exécutives (planification, prise de décision, flexibilité cognitive, inhibition, mémoire de travail), les capacités visuo-spatiales, le langage (fluence,

dénomination), et inclut une appréciation subjective des capacités de régulation émotionnelle et comportementale du sujet (Hoche et al. 2018).

Ces échelles évaluent à travers plusieurs sous-tests la cognition de manière large, et peuvent être utilisées pour le dépistage de troubles cognitifs ainsi que pour l'évaluation globale de la performance cognitive (D. Li et Li 2022; Hoche et al. 2018). Ils ne permettent en revanche pas de réaliser une évaluation plus spécifique de la sévérité de l'atteinte des sous-domaines testés. Afin d'évaluer plus en détail certains aspects de la cognition, des tests plus spécifiques ont été réalisés.

Nous avons testé les fonctions exécutives et les fonctions visuo-spatiales en utilisant :

-La sous-partie « matrices » de la Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS-IV) qui évalue le raisonnement abstrait, la résolution de problème et les capacités visuospatiales (Fallon 2013).

- La sous-partie « mémoire des symboles » de la WAIS-IV qui évalue la mémoire de travail visuo-spatiale et la vitesse de traitement (Fallon 2013).

-Le Stroop (version « Delis Kaplan ») qui évalue les capacités d'inhibition pour la partie III et de flexibilité mentale pour la partie IV (Delis, Kaplan, et Kramer 2012).

Pour évaluer la cognition sociale relative à l'affect, nous avons utilisé l'échelle Interpersonal Reactivity Index (IRI) qui évalue l'empathie (Davis 1983).

Pour l'évaluation du langage, nous avons utilisé des tests de fluences verbales sémantique et phonémique ainsi que la sous-partie « vocabulaire » de la WAIS-IV qui teste les compétences verbales, incluant l'habileté langagière et la richesse du vocabulaire (Fallon 2013).

### Évaluation psychiatrique

L'évaluation psychiatrique comprenait la passation du Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Cet outil clinique structuré est utilisé pour diagnostiquer les troubles psychiatriques courants actuels ou passés. Il se présente comme entretien semi-structuré composé de questions standardisées. Il permet de déterminer de manière binaire la présence ou l'absence d'épisodes dépressifs majeurs, maniaques et hypomaniaques, de trouble

dysthymique, anxieux (trouble panique, agoraphobie, phobies spécifiques, phobie sociale et anxiété généralisée), de troubles obsessionnels-compulsifs, d'états de stress post-traumatiques, de dépendance et d'abus d'alcool ou de drogues, de troubles psychotiques et de troubles des comportements alimentaires (anorexie, boulimie) (Lecrubier et al. 1997).

En plus de cette évaluation qualitative de la présence de trouble psychiatrique, nous avons évalué quantitativement la sévérité de certains symptômes psychiatriques. Nous nous sommes focalisés sur les symptômes anxieux et dépressifs compte tenu de leur prévalence décrite comme particulièrement élevée dans le myoclonus dystonia et dans les atteintes cérébelleuses (Peall et al. 2016; Phillips et al. 2015).

Nous avons utilisé :

-les questionnaires d'anxiété état et trait de Spielberger qui évaluent respectivement l'anxiété-état définie comme la réaction émotionnelle temporaire face à une situation stressante et l'anxiété-trait qui se réfère à un aspect de la personnalité (stable) qui rend une personne plus ou moins susceptible de ressentir de l'anxiété dans la vie (Saviola et al. 2020).

- le Perceived Stress Scale 14 (PSS-14) qui évalue dans quelle mesure, au cours du dernier mois passé, la vie a été perçue comme faites de situations stressantes, c'est-à-dire à quel point elle a été perçue comme "imprévisible, incontrôlable ou accablante" (Chan et La Greca 2013)

- l'échelle de dépression de Beck version II (BDI-II) qui évalue la sévérité des symptômes liés à la dépression tels qu'actuellement ressentis par le sujet (Beck, Steer, et Carbin 1988)

### Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statistical Package for Science (SPSS) version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Des tests de Student, de Fischer et de Cochran-Armitage ont été réalisés pour comparer respectivement les mesures quantitatives, nominales et ordinales entre groupes.

## **C. Résultats**

Nous avons inclus 20 patients avec myoclonus dystonia et 20 volontaires sains. Les caractéristiques démographiques ainsi que les résultats des différentes évaluations cognitives et psychiatriques sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats des données démographiques et cliniques.

	<b>DYT-SGCE</b> (n = 20)	<b>HV</b> (n = 20)	<b>p</b>
<b>Données démographiques</b>			
Sexe (F : H)	7 : 13	7 : 13	1.00 <sup>‡</sup>
Age	34.5	32.5	0.51 <sup>†</sup>
Latéralité (D : G)	17 : 3	18 : 2	1.00 <sup>‡</sup>
Années d'études	2.55	2.55	1.00 <sup>†</sup>
<b>Évaluation neuropsychologique</b>			
MOCA	27.80	28.65	0.051 <sup>†</sup>
<b>CCAS (score total)</b>	<b>92.40</b>	<b>109.05</b>	<b>&lt; 0.001<sup>†</sup></b>
<b>WAIS Matrices</b>	<b>20.30</b>	<b>22.25</b>	<b>0.02<sup>†</sup></b>
<b>WAIS Symboles</b>	<b>34.55</b>	<b>39.95</b>	<b>0.02<sup>†</sup></b>
<b>WAIS Vocabulaire</b>	<b>36.10</b>	<b>45.75</b>	<b>&lt;0.001<sup>†</sup></b>
<b>Fluences Sémantiques</b>	<b>40.75</b>	<b>52.25</b>	<b>&lt;0.001<sup>†</sup></b>
<b>Fluences Phonémiques</b>	<b>25.75</b>	<b>35.55</b>	<b>0.001<sup>†</sup></b>
Stroop3 Temps (Delis Kaplan)	51.85	44.55	0.11 <sup>†</sup>
Stroop3 Erreurs (Delis Kaplan)	1.30	0.75	0.23 <sup>#</sup>
Stroop4 Temps (Delis Kaplan)	58.40	52.85	0.21 <sup>†</sup>
Stroop4 Erreurs (Delis Kaplan)	1.35	1.50	0.79 <sup>#</sup>
IRI total	72.75	68.25	0.21 <sup>†</sup>
<b>Évaluation psychiatrique</b>			
<b>Spielberg - État</b>	<b>57.65</b>	<b>46.50</b>	<b>0.01<sup>†</sup></b>
<b>Spielberg - Trait</b>	<b>47.25</b>	<b>38.70</b>	<b>0.01<sup>†</sup></b>
<b>BDI-II</b>	<b>8.50</b>	<b>4.00</b>	<b>0.04<sup>†</sup></b>
MINI			
Dépression	1	0	1
Dépression vie entière	10	3	0.04 <sup>‡</sup>
Dysthymie	2	0	0.49 <sup>‡</sup>
Mania	0	0	1.00 <sup>‡</sup>
<b>Trouble panique</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0.02<sup>‡</sup></b>
<b>Agoraphobie</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0.04<sup>‡</sup></b>
<b>Phobie sociale</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0.001<sup>‡</sup></b>
<b>TOC</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>0.003<sup>‡</sup></b>
<b>Trouble anxieux généralisé</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0.001<sup>‡</sup></b>
ESPT	0	0	1.00 <sup>‡</sup>
Abus/Dépendance à l'alcool	1	0	1.00 <sup>‡</sup>
Abus/Dépendance aux drogues	0	0	1.00 <sup>‡</sup>
Psychose	0	0	1.00 <sup>‡</sup>
Anorexie/Boulimie	0	0	1.00 <sup>‡</sup>
Psychopathie	0	0	1.00 <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>Test de Student

<sup>‡</sup>Test de Fischer

<sup>#</sup>Test de Cochran-Armitage

DYT-SGCE = myoclonus dystonia lié à une mutation de SGCE ; HV = volontaires sains ; F = femme ; M = homme ; D = droitier ; G = gaucher ; MOCA = Montreal cognitive assessment ; CCAS = cerebellar cognitive and affective syndrome ; WAIS = Weschler Adult Intelligence Scale ; BDI-II = Beck's Depression Inventory II ; MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview ; TOC = trouble obsessionnel compulsif ; ESPT = état de stress post traumatique.

## D. Conclusion

Cette étude préliminaire démontre qu'il existe un phénotype non moteur dans le myoclonus dystonia. Sur le plan cognitif, celui-ci se caractérise au premier plan par une atteinte du langage mais aussi des fonctions exécutives, impliquant notamment la mémoire de travail visuo-spatiale et le raisonnement abstrait. Sur le plan psychiatrique, nous mettons en évidence une prévalence importante de troubles anxieux chez les patients, associée à une anxiété trait et une anxiété état anormalement élevées. Il existe aussi davantage de troubles obsessionnels compulsifs chez les patients. Enfin, nous montrons qu'il existe plus de symptômes dépressifs et d'antécédents de dépression chez les patients.

Le déficit de la cognition impacte plusieurs domaines où le fonctionnement cérébelleux est requis, comme reflété par le score CCAS nettement plus faible. La MOCA possède certains sous-tests semblables à ceux du CCAS pourtant la différence entre les groupes reste non significative et dans la norme (score supérieur ou égal à 26). Cette disparité peut s'expliquer par le fait que la MOCA évalue aussi des aspects de la cognition non concernés par les atteintes cérébelleuses (comme l'orientation) et utilise des valeurs seuils trop élevées pour être sensible à des atteintes restreintes au cervelet (dénomination d'animaux, mémoire de travail) (Hoche et al. 2018). Cette nette différence d'effet est en faveur d'une atteinte cognitive liée à une dysfonction cérébelleuse dans le myoclonus dystonia. Plus en détail, comme précédemment décrit, les atteintes cérébelleuses sont associées à des troubles des fonctions exécutives perturbant particulièrement la planification, le raisonnement abstrait, la mémoire de travail et la flexibilité (Hoche et al. 2018). Nous montrons ici, par les perturbations des parties « Matrices » et « Symboles » de la WAIS-IV, qu'il existe une atteinte du raisonnement abstrait, de la mémoire de travail visuo-spatiale et probablement de la planification. En revanche, d'autres fonctions exécutives comme l'inhibition, évaluée par la partie III du Stroop de Delis-Kaplan, semblent plutôt préservées, ce qui est en accord avec une précédente étude que nous avons menée (Atkinson-Clement et al. 2020). Les résultats de la partie IV de ce même test ne sont également pas en faveur d'un déficit important de la flexibilité mentale dans notre cohorte. Concernant le langage, nous montrons ici un déficit franc dans les fluences, qu'elles soient sémantiques ou phonémiques et dans les compétences verbales (habileté langagière et la richesse du vocabulaire), telles qu'évaluées par la partie « vocabulaire » de la WAIS-IV. Ces résultats sont très évocateurs des troubles rencontrés dans les dysfonctions cérébelleuses (Hoche et al. 2018). Enfin, les scores sur l'échelle de l'IRI ne diffèrent pas entre les groupes,

ne mettant pas en évidence de déficit d'empathie. Cependant l'évaluation de la cognition sociale reste difficile, notamment car les échelles à disposition n'évaluent que certains aspects de ces fonctions (Silberstein et Harvey 2019). D'autres dimensions de la cognition sociale, comme la théorie de l'esprit seraient intéressantes à étudier chez ces patients.

Sur le plan psychiatrique, les patients présentent surtout un nombre anormalement élevé de troubles anxieux (trouble panique, agoraphobie, phobie sociale et trouble anxieux généralisé), tel que déjà décrit (Peall et al. 2016). Nous montrons également qu'en situation stressante, les patients se considèrent moins capables de refreiner le stress, comme le montre le score d'anxiété état plus élevé. De plus, les résultats montrent que les patients présentent une personnalité sous-jacente plus anxieuse, reflétée par un score plus élevé d'anxiété trait. En revanche, le score PSS14 ne diffère pas. Une explication possible pourrait être liée au fait que ces échelles n'évaluent pas exactement la même chose. En effet, si les patients ont une disposition générale à l'anxiété, ils ont pu s'adapter et développer des stratégies pour organiser leur vie, la rendant moins imprévisible et stressante. De plus, comme le PSS14 évalue le stress perçu au cours du mois précédent alors que les échelles de Spielberg interrogent les sujets sur l'ensemble de leur vie, il est possible que les participants aient pris part à l'étude à un moment où leur niveau de stress était relativement faible. Cela pourrait aussi contribuer aux disparités observées entre les deux échelles. Enfin, nous montrons que les patients ne présentent pas plus d'épisodes dépressifs (sur le MINI) au moment de leur participation. Cela est en accord avec le score de symptômes dépressifs évalué par l'échelle BDI-II, relativement modéré et en deçà de la valeur seuil (de 13) à partir de laquelle une dépression est retenue (Schouten et al. 2019). Cependant, le score moyen du BDI-II est plus du double de celui des volontaires, et le nombre d'épisodes dépressifs majeurs au cours de la vie est nettement plus élevé chez les patients. Ces résultats indiquent une susceptibilité accrue à développer ce type de trouble de l'humeur. Une explication possible pourrait être que, comme les troubles anxieux, l'humeur fluctue, et les patients participent plus volontiers aux études lorsque leur moral est bon.

## **Chapitre 6 : Première étude**

**Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex.**

**Le phénotype psychiatrique dans le syndrome développemental myoclonus-dystonia est sens-tendu par une modulation cérébelleuse anormale du cortex cérébral.**

**Étude en cours de revue dans le journal « Scientific Reports »**



## A. Préambule à l'étude

Le myoclonus dystonia est une pathologie dans laquelle le phénotype moteur repose sur une dysfonction du réseau sensorimoteur incluant le cervelet, le cortex cérébral et les ganglions de la base (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Cependant, la présence d'un phénotype non moteur incluant des troubles affectifs et cognitifs suggère que d'autres réseaux puissent être affectés par la pathologie. Le cervelet semble être particulièrement impliqué dans la désorganisation du réseau sensorimoteur en modulant anormalement le cortex cérébral. Plus précisément, le défaut de transmission GABAergique affectant les cellules de Purkinje pourrait induire une désinhibition cérébelleuse du cortex sensorimoteur (Carbon et al. 2013; Weissbach et al. 2017).

Il est à ce jour inconnu si des réseaux non moteurs présentent des anomalies dans le myoclonus dystonia. La contribution du cervelet dans la désorganisation de ces réseaux non moteurs est également inconnue.

Une exploration large de la connectivité des régions impliquées dans les principaux réseaux cérébraux permettrait de traiter ces questions et contribuerait ainsi à répondre à l'objectif principal de ce travail de thèse.

L'objectif de cette étude est de déterminer si d'autres réseaux que le sensorimoteur présentent des anomalies de connectivité et, le cas échéant, dans quelle mesure le cervelet exerce une influence anormale sur le cortex dans ces différents réseaux.

Pour répondre à cet objectif, nous utilisons l'IRM fonctionnelle de repos qui nous permet d'étudier la connectivité fonctionnelle entre les régions au sein de multiples réseaux. Nous utilisons premièrement une analyse en composantes indépendantes afin d'identifier les principaux réseaux impliqués dans la motricité, la cognition et les émotions à partir des données sans hypothèse préétablie.

Puis nous comparons entre les patients et les volontaires la connectivité entre les régions définissant chacun de ces réseaux. Pour cela, nous utilisons le Dynamic Causal Modeling (Karl J. Friston et al. 2014) qui, comme présenté dans le Chapitre 3, permet de préciser les effets (force du tonus inhibiteur ou excitateur) d'une région sur une autre. Cela nous permet d'étudier spécifiquement si la modulation de l'activité corticale par le cervelet est différente entre les groupes afin de répondre à notre objectif.

Nous effectuons ensuite un classement hiérarchique des régions composant les différents réseaux de manière comparative entre les groupes. Ce classement prend en compte

la quantité d'informations émise par chaque région (dirigée vers les autres régions) relativement à la quantité d'informations arrivant sur cette région (provenant des autres régions) (Zhou et al. 2018). Dans la mesure où de nombreuses régions sont concernées par des modifications de connectivité, cette méthode nous permet de préciser les régions pour lesquelles ces remaniements ont le plus de poids sur l'activité du réseau. Cette analyse complémentaire permet d'étudier l'importance de la modulation cérébelleuse dans les différents réseaux.

Les processus cognitifs et émotionnels impliquent des échanges à large échelle entre les réseaux (V. Menon 2011). Pour cette raison, nous réalisons les mêmes analyses de connectivité et de classification hiérarchique entre les réseaux. Cela permet de préciser si les modifications de connectivité dans les réseaux, engageant notamment le cervelet, peuvent entraîner des perturbations dans les échanges entre les réseaux.

Enfin, nous prenons l'exemple des symptômes dépressifs pour étudier si des modifications de connectivité entre réseaux sont associées à la sévérité de symptômes non moteurs chez les patients. Cependant, cette analyse additionnelle est illustrative, le design de notre étude ne permettant pas d'étudier le lien de causalité entre la réorganisation des réseaux et le phénotype.

Nos hypothèses sont (i) que la connectivité au sein et entre les réseaux non moteurs est altérée dans le myoclonus dystonia, contribuant potentiellement à son phénotype non moteur et (ii) que le cervelet est impliqué dans la réorganisation des réseaux non moteurs, en exerçant de manière globale une désinhibition du cortex cérébral dans le myoclonus dystonia.

Mes contributions à cette étude sont les suivantes :

- Recrutement des participants et organisation de la logistique autour des visites
- Recueil des données (cliniques et d'imagerie)
- Analyse de l'ensemble des données et interprétation des résultats
- Rédaction de l'article

## **B. Étude en cours de processus de révision**

# Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex.

Clément Tarrano<sup>1,2</sup> MD, Cécile Galléa<sup>1,17</sup> PhD, Cécile Delorme<sup>1,2</sup> MD, Eavan M. McGovern<sup>3</sup> MD, PhD, Cyril Atkinson-Clement<sup>1,4</sup> PhD, Vanessa Brochard<sup>2</sup> PhD, Stéphane Thobois<sup>5,6,7</sup> MD, PhD, Christine Tranchant<sup>8,9,10</sup> MD, PhD, David Grabli<sup>2</sup> MD, PhD, Bertrand Degos<sup>11</sup> MD, PhD, Jean Christophe Corvol<sup>1,2</sup> MD, PhD, Jean-Michel Pedespan<sup>12</sup> MD, PhD, Pierre Krystkowiak<sup>13</sup> MD, PhD, Jean-Luc Houeto<sup>14</sup> MD, PhD, Adrian Degardin<sup>15</sup> MD, PhD, Luc Defebvre<sup>16</sup> MD, PhD, Benoit Beranger<sup>1,17</sup> PhD, Davide Martino<sup>18,19</sup> MD, PhD, Emmanuelle Apartis<sup>1,20</sup> MD, PhD, Marie Vidailhet<sup>1,2</sup> MD, Emmanuel Roze<sup>1,2,†</sup> MD, PhD and Yulia Worbe<sup>1,20,\*†</sup> MD, PhD

\*Corresponding author

†These authors contributed equally to this work.

## Author affiliations:

- 1- Paris Brain Institute, Sorbonne University – ICM, Inserm CNRS, F-75013, Paris, France.
- 2- Department of Neurology, Clinical Investigation Center for Neurosciences, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.
- 3-Department of Neurology, St Vincent’s University Hospital Dublin, Dublin, Ireland.
- 4- School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom
- 5- Department of Neurology, Hospices Civils de Lyon, Pierre Wertheimer Neurological Hospital, C, Expert Parkinson Center NS-PARK/FCRIN, Bron, France
- 6-Marc Jeannerod Cognitive Neuroscience Institute, CNRS, UMR 5229, Bron, France
- 7-University of Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux, Oullins, France
- 8-Département of Neurology, Universitary Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France
- 9-Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM-U964/CNRS-UMR7104/ University of Strasbourg, Illkirch, France
- 10-Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), University of Strasbourg, Strasbourg, France.
- 11-Department of Neurology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Avicenne Hospital, Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France.
- 12-Department of Neuropediatrics, Universitary Hospital of Pellegrin, Bordeaux, France.
- 13-Abu Dhabi Stem Cells Centre, Abu Dhabi, United Arab Emirates
- 14- Department of Neurology CHU Limoges, Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France
- 15-Department of Neurology, Tourcoing Hospital, Tourcoing, France.
- 16- Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires, F-59000 Lille, France; « Lille Centre of Excellence for Neurodegenerative Diseases » (LiCEND), University of Lille, CHU Lille, INSERM, U1172 – F-59000 Lille, France.
- 17- Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR), Sorbonne Université, UMR S 975, CNRS UMR 7225, ICM, F-75013, Paris, France
- 18-Department of Clinical Neurosciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
- 19-Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
- 20-Department of Neurophysiology, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

**Correspondence to: Pr. Yulia Worbe**

Paris Brain Institute, Sorbonne University, Paris, France

Phone: +33 1 57 27 43 55

Email: yulia.worbe@aphp.fr

**Running title:** Large-scale network analysis in myoclonus-dystonia

**Word count:**

Abstract: 200/200 words

Article: 4304/4500 words

Title: 16/20 words

References: 60/60

Tables/Figures: 5/8

## **Abstract**

Psychiatric symptoms are common in neurodevelopmental movement disorders, including some types of dystonia. However, research has mainly focused on motor manifestations and underlying circuits. Myoclonus-dystonia is a rare and homogeneous neurodevelopmental condition serving as an illustrative paradigm of childhood-onset dystonias, associated with psychiatric symptoms. Here, we assessed the prevalence of psychiatric disorders and the severity of depressive symptoms in patients with myoclonus-dystonia and healthy volunteers (HV). Using resting-state functional neuroimaging, we compared the effective connectivity within and among non-motor and motor brain networks between patients and HV. We further explored the hierarchical organization of these networks and examined the relationship between their connectivity and the depressive symptoms.

Comparing 19 patients to 25 HV, we found a higher prevalence of anxiety disorders and more depressive symptoms in the patient group. Patients exhibited abnormal modulation of the cerebellum on the cerebral cortex in the sensorimotor, dorsal attention, salience, and default mode networks. Moreover, the salience network activity was directed by the cerebellum in patients and was related to depressive symptoms. Altogether, our findings highlight the role of the cerebellar drive on both motor and non-motor cortical areas in this disorder, suggesting cerebellar involvement in the complex phenotype of such neurodevelopmental movement disorders.

**Keywords:** Myoclonus; Dystonia; Cerebellum; MRI; Network

## Introduction

Psychiatric symptoms are a significant component of various neurodevelopmental movement disorders including dystonias<sup>1,2</sup>, which is abnormal muscles twitches and postures.<sup>3</sup> Yet, the underlying pathogenesis of these non-motor manifestations remains poorly understood even though they are among the most important predictors of patients' quality of life.<sup>2</sup> Among these conditions, myoclonus-dystonia is a rare disorder typically caused by a pathogenic variant in the *SGCE* gene.<sup>4</sup> It is characterized by a childhood-onset dystonia associated with jerky movements related to subcortical myoclonus.<sup>4</sup> Beside these motor symptoms, psychiatric symptoms related to depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorders are likely component of its phenotype.<sup>4,5</sup> Therefore, myoclonus-dystonia constitutes a paradigm of a homogenous group of patients with a neurodevelopmental condition associating dystonia and psychiatric disorders.

Investigations of the myoclonus-dystonia pathophysiology have been primarily focused on the motor network and suggest a cerebello-thalamo-pallido-cortical network dysfunction.<sup>4,6</sup> However, the *SGCE* protein is broadly expressed within the brain<sup>7</sup> suggesting that, in addition to the motor networks<sup>8</sup>, networks related to various non-motor functions may be affected in myoclonus-dystonia. Moreover, within the motor system, the *SGCE* protein is highly expressed within the cerebellum<sup>7</sup>, which plays a crucial role in the pathogenesis of motor symptoms in myoclonus-dystonia.<sup>9-12</sup> Yet, through its connections with non-motor networks, the cerebellum is also involved in cognition and emotion regulation.<sup>13-15</sup> In the healthy brain, the posterior cerebellum contributes to functional networks associated with these non-motor functions, such as the central executive, dorsal attention, salience/ventral attention, limbic, and the default mode networks. On the other hand, the anterior cerebellum is related to the sensorimotor network.<sup>15,16</sup> Functionally, these networks can be categorized into different units: (i) the sensorimotor and the dorsal attention networks form an external unit that connects with the external environment, receiving sensory inputs and generating motor outputs (referred to as "psychomotricity"); (ii) the limbic and the salience networks constitute an internal unit, connecting interoceptive inputs with visceromotor outputs (referred to as "affectivity"); (iii) the default mode network is involved in imagination, memory processes, and spontaneous thoughts (referred to as "internal thought"); (iv) the central executive network is responsible for executive functions and behavioral planning (referred to as "executive thought").<sup>17,18</sup> Dysfunction within these networks have been observed in various psychiatric conditions, including affective and anxiety disorders and psychosis.<sup>17,19-21</sup> The cerebellum serves as a convergence hub for these networks and influences the excitatory-inhibitory balance within the cortex, which is crucial for optimal

processing of the neuronal information.<sup>15,22</sup> Disruption of the posterior cerebellum can lead to cognitive and emotional impairment, together forming the “cognitive and affective cerebellar syndrome”.<sup>23,24</sup>

Here, we aimed to examine resting state connectivity of non-motor and motor networks in patients with myoclonus-dystonia and evaluate whether the cerebellum, which is a crucial structure in the motor phenotype of the disease, also play a role in the reorganization of non-motor networks.

We hypothesized that (i) connectivity within and among non-motor networks would be impaired in myoclonus-dystonia, potentially contributing to its non-motor phenotype, and (ii) the cerebellum is involved in the reorganization of non-motor networks in myoclonus-dystonia.

## **Results**

### **Participants**

24 patients with myoclonus-dystonia and 25 healthy volunteers (HV) were initially included in the study. Three patients did not complete the neuroimaging procedure and Framewise displacement (FD) values of two patients were identified as outliers, leading to their removal from the analysis. The remaining 19 patients were included in final analysis. As presented in Table 1, groups were similar for age, sex, laterality, and level of education (all  $p > 0.05$ ). Patients had more severe or more frequent psychiatric manifestations assessed with the Beck Depression Inventory (BDI) ( $t_{42} = 2.69$ ,  $p = 0.01$ ) and the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (social phobia:  $p = 0.001$ ; generalized anxiety disorder:  $p < 0.001$ ). Two volunteers exhibited minimal psychiatric symptoms. To ensure these symptoms did not impact the results, all neuroimaging analyses involving group comparisons were also conducted without these subjects (see supplementary results).



**Table 1 Demographic and clinical data**

Variable	MD (n = 19)	HV (n = 25)	p (t for t-test)
Age <sup>a</sup> (range) <sup>d</sup>	31.00 ± 2.67 (17-60)	30.00 ± 2.08 (18-54)	0.77 (t = 0.3)
Years of education <sup>a,d</sup>	13.79 ± 0.39	13.12 ± 0.36	0.22 (t = 1.24)
Handedness (R : L) <sup>b,e</sup>	18 : 1	20 : 5	0.21
Sex (F : M) <sup>b,e</sup>	10 : 9	15 : 10	0.76
BDI <sup>a,d</sup>	4.42 ± 0.78	1.96 ± 0.53	0.01 (t = 2.69)
MDD <sup>b,e</sup>	1	0	0.43
Panic disorder <sup>b,e</sup>	3	0	0.07
Agoraphobia <sup>b,e</sup>	3	1	0.30
Social phobia <sup>b,e</sup>	7	0	0.001
GAD <sup>b,e</sup>	11	1	<0.001
OCD <sup>b,e</sup>	4	1	0.15
BFM <sup>a</sup>	12.11 ± 2.39		
UMRS <sup>a</sup>	35.00 ± 3.97		
Medication <sup>b,c,d</sup>	9	0	<0.001

<sup>a</sup>Reported as mean ± SEM

<sup>b</sup>Reported in effective

<sup>c</sup>Zonisamide (n = 4); Trihexyphenidyl (n = 3); Tetrabenazine (n = 1); Benzodiazepine (n = 4); Propranolol (n = 1); Selective serotonin reuptake inhibitor (n = 2)

<sup>d</sup>t-test

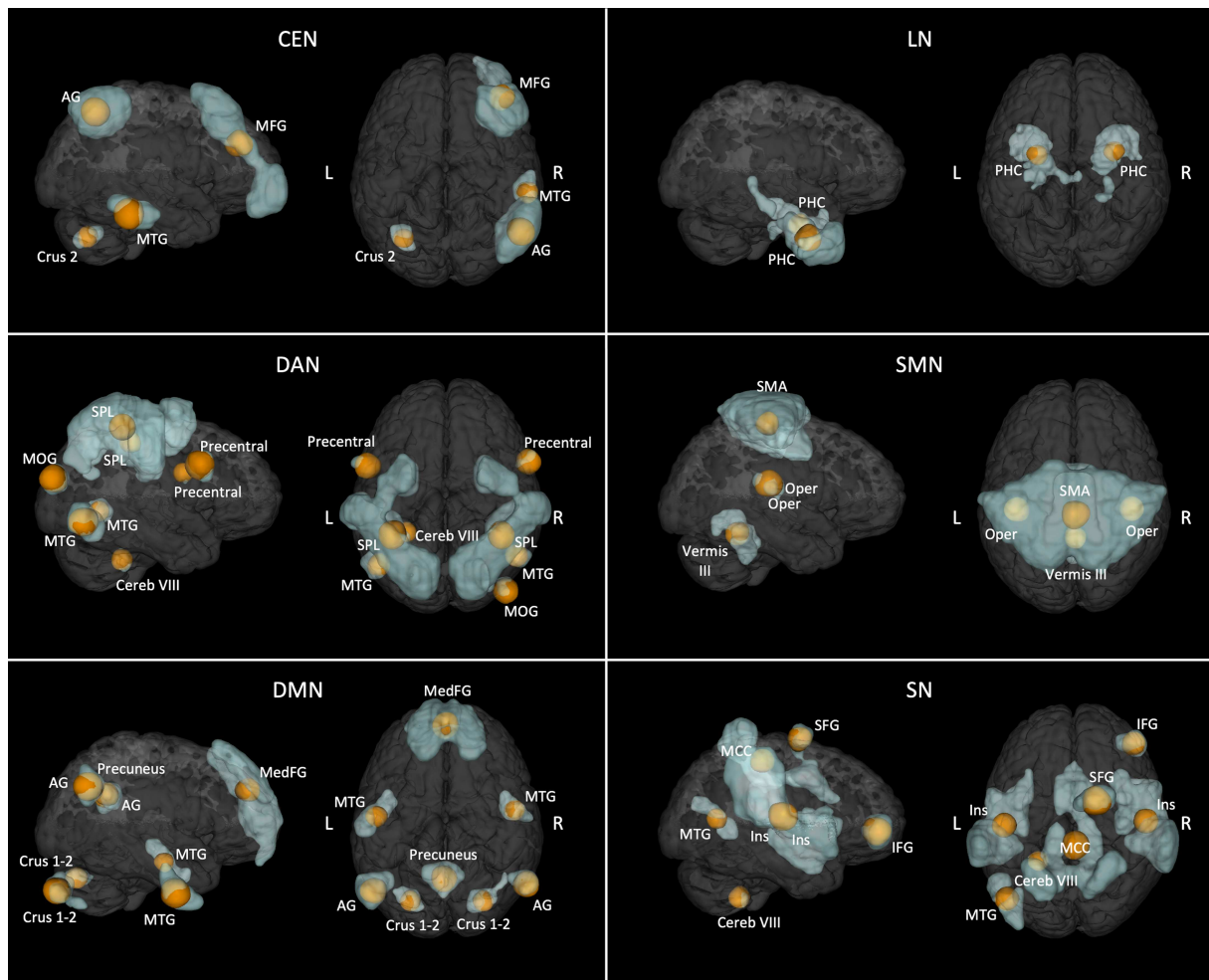
<sup>e</sup>Fischer's exact test

Abbreviations: MD = Myoclonus-dystonia due to *SGCE* pathogenic variants ; HV = Healthy volunteers; R = righty ; L = lefty ; F = Female; M = Male ; BDI = Beck's Depression Inventory ; GAD = generalized anxiety disorder ; OCD = obsessive compulsive disorder ; MDD = Major depressive disorder ; BFM = Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale ; UMRS = unified myoclonus rating scale.

## Neuroimaging results

### Independent component analysis-based identification of networks of interest

The empirical method we used indicated that a decomposition of the blood-oxygen-level dependent (BOLD) signal by the Independent Component Analysis (ICA) in 22 components gave the best results in term of networks identification (see supplementary results). Six networks of interest (the sensorimotor, dorsal attention, salience, limbic, central executive, and the default mode networks) were identified and parcellated in distinct regions (Fig. 1). The cerebellum was part of all these networks, with exception for the limbic network.



**Figure 1 Results of the Independent Component analysis.**

In blue, the networks of interest identified by the Independent Component analysis. In orange, the 8 mm spherical nodes (i.e., those used for the effective connectivity analysis) derived from the parcellation of each network. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right.

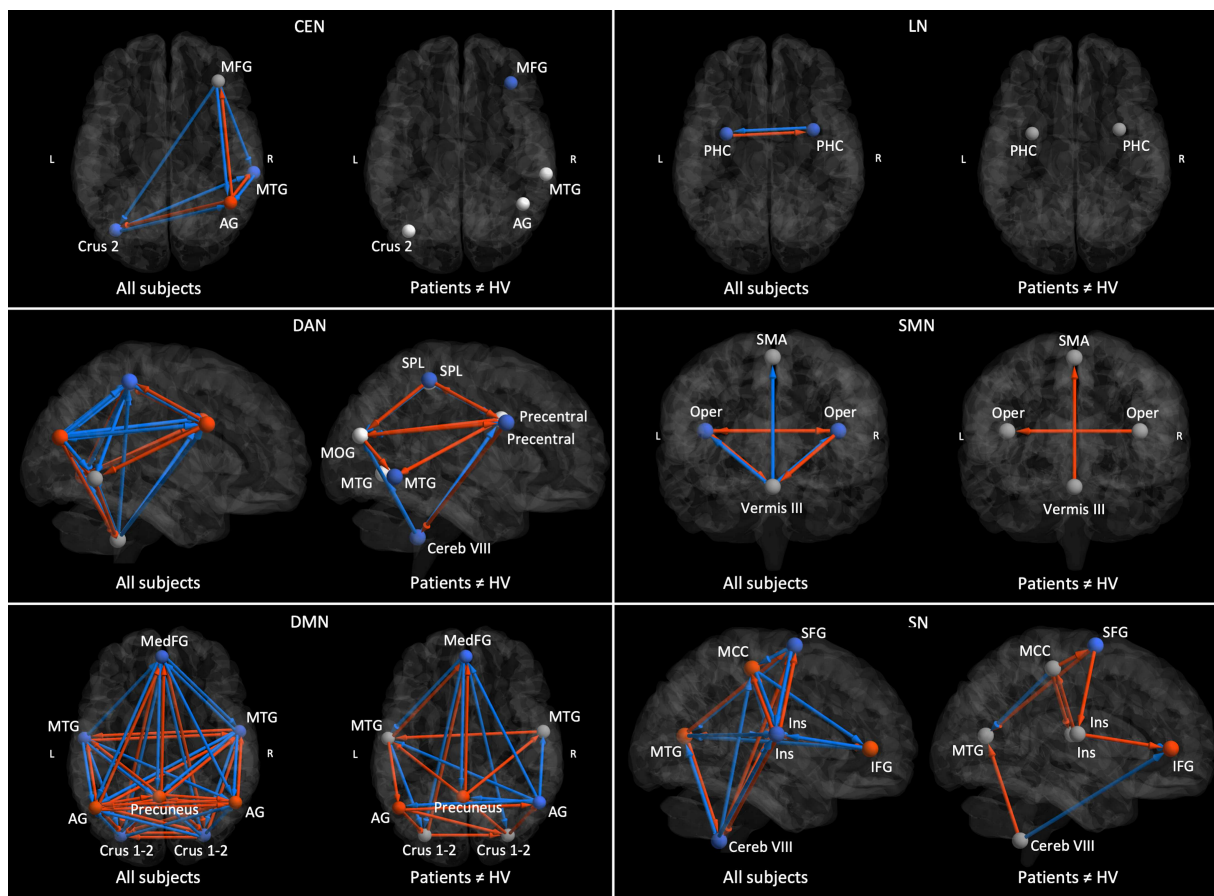
### Effective connectivity analysis within networks

We conducted an effective connectivity analysis considering commonalities across patients and HV and group difference (between patients and HV) in different networks of interest (the nodes included in these networks are presented in Fig. 1; see Supplementary Table 2 for the Montreal Neurological Institute – MNI – nodes center coordinates). FD differed between groups (mean  $\pm$  standard error of the mean – SEM; myoclonus-dystonia =  $0.16 \pm 0.02$ , HV =  $0.09 \pm 0.01$ ;  $t_{42}$

= 2.47,  $p = 0.02$ ) and was added as covariate of non-interest. Additionally, we examined the effect of FD on each connection (see supplementary results).

Regarding the commonalities (Fig. 2 and Supplementary Fig. 1), the cerebellum exerted an overall inhibitory effect on the cortical nodes, and received excitatory influences from the cortical nodes, within the central executive, dorsal attention, default mode, sensorimotor and the salience networks. In addition, the cerebellum had an inhibitory intrinsic connectivity (i.e., effect on itself) within the central executive, default mode and the salience networks. Last, we identified several inhibitory and excitatory connections among the cortical areas of each network of interest.

Regarding the group difference, we found that connectivity was altered in the central executive, dorsal attention, default mode, sensorimotor and the salience networks and preserved in the limbic network in myoclonus-dystonia. In patients, the connections arising from the cerebellum and directed to the cortex were altered in the default mode, sensorimotor, salience and the dorsal attention networks. Their inhibitory effect was decreased in the default mode and the sensorimotor networks while increased in the dorsal attention network. In the salience network we found a loss of cerebellar inhibition on the left middle temporal gyrus and an increase cerebellar inhibition on the right inferior frontal gyrus. There was no difference between groups in cerebellar connectivity within the central executive network. At the cortical level, we also observed changes in excitatory and inhibitory connections depending on the network, namely intracortical connectivity was severely altered within the dorsal attention, default mode and the salience networks while it was overall preserved within the central executive and the limbic networks.



**Figure 2 Results of the within-network effective connectivity analysis.**

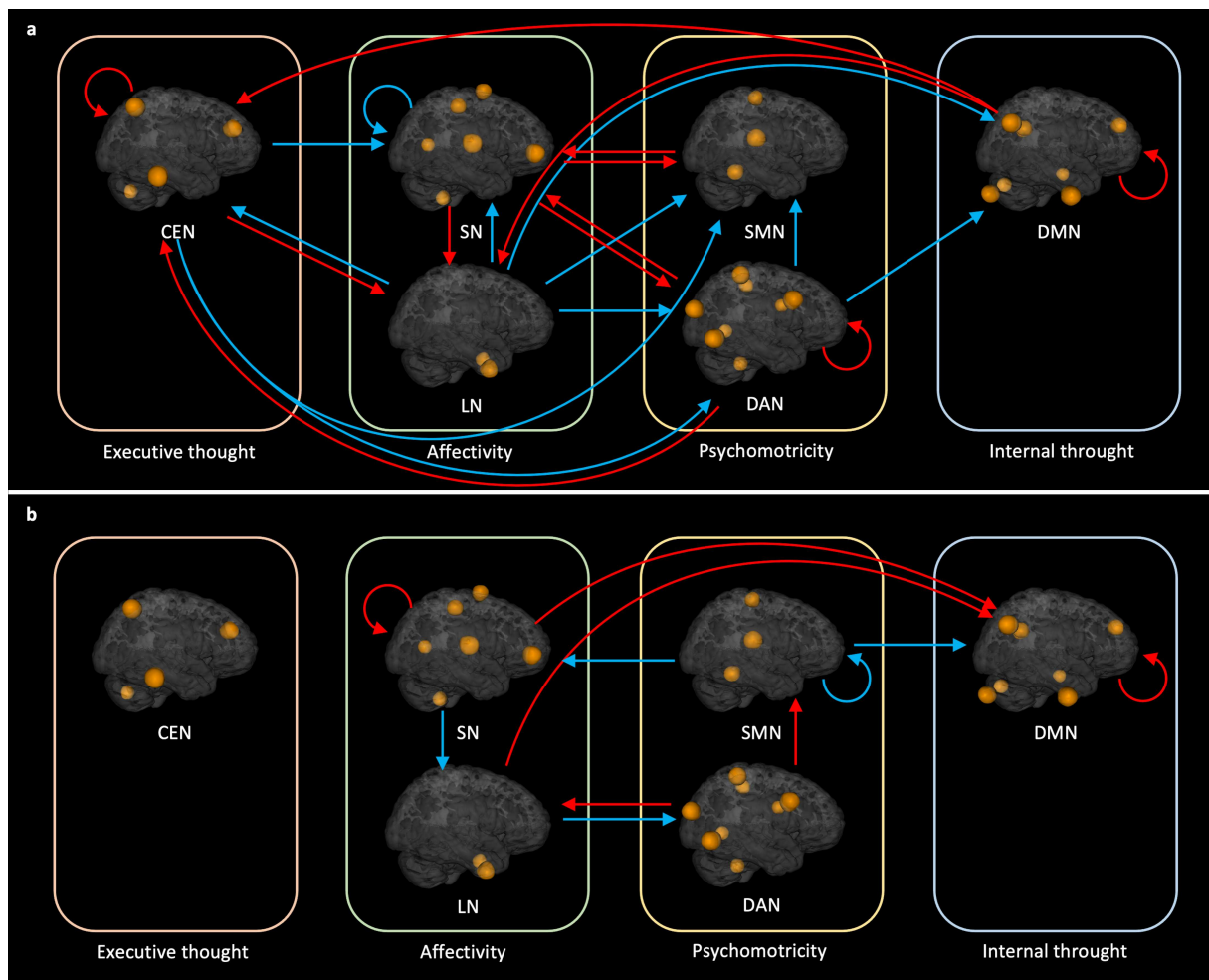
For each network, in the left image red and blue represent respectively excitatory and inhibitory connections across all participants (i.e. patients and controls), whereas in the right image red and blue represent respectively increased excitation (or decreased inhibition) and increased inhibition (or decreased excitation) in patients compared to healthy volunteers (HV). Only the connections with a posterior probability  $> 0.99$  are displayed. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right.

### Effective connectivity analysis between networks

Regarding the commonalities (Fig. 3.a and Supplementary Fig. 1), there were several inhibitory influences between the networks, namely (i) central executive on the dorsal attention, (ii) dorsal attention on the default mode and the sensorimotor networks and (iii) the limbic network on the dorsal attention, default mode, central executive, and the sensorimotor networks. We also observed inhibitory self-connectivity within the salience and the dorsal attention networks (Fig. 3A). Excitatory influences between networks were as follows: (i) the central executive network

on the limbic network, (ii) the dorsal attention network on the central executive and the salience network, (iii) the default mode network on the central executive and the limbic networks, (iv) the sensorimotor network on the salience network, and (v) the salience network on the dorsal attention, limbic and the sensorimotor networks. We found excitatory self-connectivity within the central executive, dorsal attention and the default mode networks, while identifying inhibitory self-connectivity within the salience network.

Regarding the group differences (Fig. 3.b and Supplementary Fig. 1), patients with myoclonus-dystonia showed (i) a higher disinhibition within the salience network; (ii) increased excitatory influences from the salience network to the default mode network; (iii) decreased inhibitory influences from the limbic network to the default mode network; (iv) increased disinhibition within the default mode network; (v) diminished excitation from the salience network to the limbic network; (vi) increased inhibition from the limbic network to the dorsal attention network. The dorsal attention network exerted a higher excitatory influence on the limbic network and lower inhibitory influences on the sensorimotor network. The sensorimotor network exerted a higher inhibitory effect on the default mode network, a lower excitatory effect on the salience network and, increased self-inhibition.



**Figure 3 Results of the between-network effective connectivity analysis. a,** red and blue arrows represent, respectively, excitatory and inhibitory connections between networks across all participants. **b,** red and blue arrows represent, respectively, increased excitation (or decreased inhibition) and increased inhibition (or decreased excitation) in patients with myoclonus-dystonia. Only the connections with a posterior probability > 0.99 are displayed. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network.

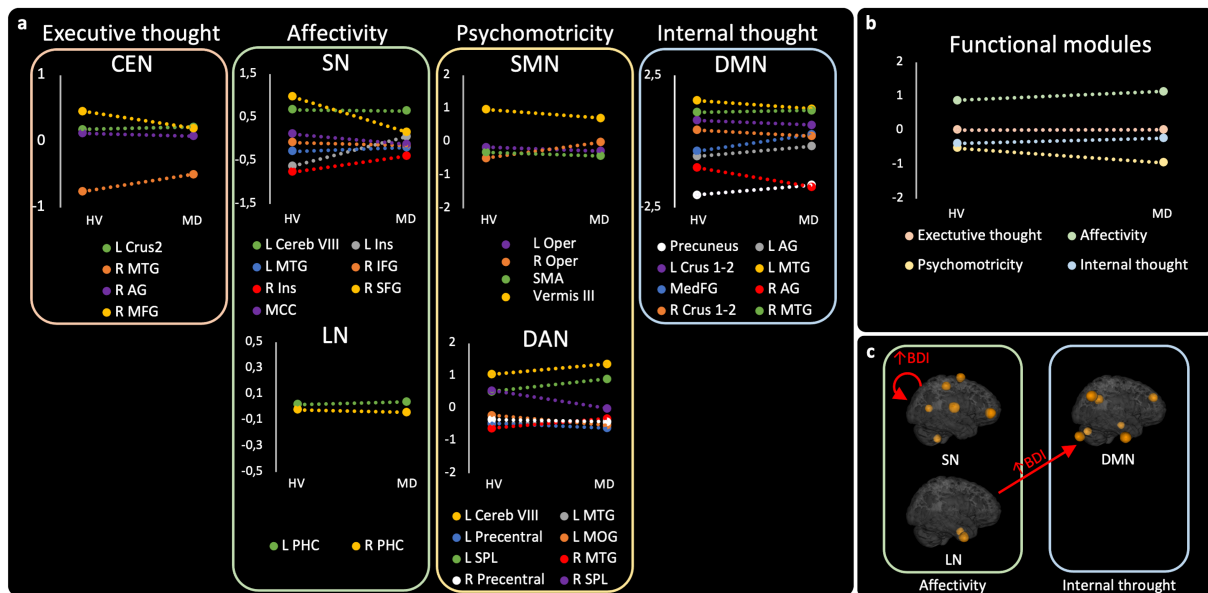
### Results of analysis of the hierarchical networks organization

Here, we focused on the brain areas at the top of the hierarchy, i.e. acting as drivers.

In the “within network” analysis (Fig. 4.a), the hierarchy was notably changed in the salience network where the superior frontal gyrus was at the top in HV, whereas it was the cerebellum in patients with myoclonus-dystonia. In the other networks, the top of the hierarchy was held by similar structures in both groups. In addition to the salience network, the cerebellum was at the top of the hierarchy in the sensorimotor and the dorsal attention networks and shared this position with the right middle frontal gyrus in the central executive network in patients. The

left middle temporal gyrus and the left parahippocampal gyrus respectively dominated the hierarchy of the default mode and the limbic networks.

In the “between networks” analysis (Fig. 4.b), we did not find any differences between groups. The unit related to affectivity (i.e. the salience and the limbic networks) was ranked at the first place.



**Figure 4. Hierarchical organization of networks and relationships between change of connectivity and BDI scores in patients.** **a**, comparison of the hierarchical organization within each network between the groups of healthy volunteers (HV) and patients (MD). Nodes at the top act as drivers, while nodes at the bottom serve as sinks. **b**, comparison of the hierarchical organization of functional units between the groups of healthy volunteers and patients. **c**, results of the analysis of the DCM PEB model with the Beck depression inventory as covariate of interest in the group of patients. Only connections that differed between groups were considered. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right.

### Results of relationships analysis between clinical and imaging data

We found that among the connections among networks of interest that differed between groups, the BDI score was associated with the connectivity parameters related to the affective unit. Indeed, a higher BDI score was associated with increased abnormal disinhibition of the salience network and decreased inhibitory influences from the limbic network to the default mode network. The connectivity parameters with the largest effect size regarding the BDI score was the abnormal disinhibition of the salience network.

## Discussion

Patients with myoclonus-dystonia showed increased non-motor symptoms, including general anxiety, social phobia, and a higher and pathological score on BDI scale. Neuroimaging approaches demonstrated abnormal connectivity within and between both motor and non-motor functional networks. Specifically, impairments were observed in the cerebello-cerebral modulation of the salience, sensorimotor, dorsal attention, and default mode networks. The cerebellum dominated the hierarchy of sensorimotor as well as several non-motor networks in patients. Notably, the cerebellum emerged as a key driver of abnormal functioning within the salience network, and higher levels of disinhibition in this network were associated with higher scores on BDI in patients. Interactions between the limbic, salience, dorsal attention, sensorimotor, and default mode networks also exhibited excitatory-inhibitory imbalances. Within this disorganized system, the affective unit, which includes the salience network, drove the other units activity, exerting abnormal influence over the psychomotor and internal thoughts units. These findings suggest that dysfunction across widespread networks may contribute to the development of non-motor symptoms in myoclonus-dystonia, with the salience network playing a significant role. Furthermore, the results support the notion that the cerebellum is involved in the reorganization of both motor and non-motor networks in this neuropsychiatric developmental disorder.

Our study has several limitations. First, compared to task-based functional MRI, resting-state functional MRI is less specific for assessing the link between brain network and brain function. However, in this study we aimed to clarify whether the cerebellum, which is a key structure in the motor phenotype, is also involved in the reorganization of non-motor networks in myoclonus-dystonia and thus we chose the most appropriate method to address this question.

A second limitation of our study is the lack of specific measurements for the severity of anxiety. However, anxiety has several dimensions leading to various disorders with different connectivity patterns of large-scale neuronal networks<sup>25</sup> and thus, larger-scale multicentre studies are warranted to address this question due to rarity of myoclonus-dystonia.

Third, the dimension of the models (i.e. the number of nodes within each network) used in the analysis was heterogeneous, which could influence our findings. This is a results of our data-driven approach, which ensures that our conclusions are supported by empirical evidence rather than assumptions. This approach leads to include the cerebellum in most of the networks, which aligns with the existing literature.<sup>15,16</sup>



Another limitation is that patients had more frequent head movements during image acquisition compared to the HV, likely due to their motor symptoms. To limit the impact of these involuntary movements on our analysis, we incorporated framewise displacement as a covariate of non-interest in the effective connectivity analysis and ensured that FD had no effect on the main results.

Finally, we acknowledge that the number of participants remains limited. However, it represents one of the largest cohorts for neuroimaging studies in myoclonus dystonia, considering the rarity of this disorder. Additionally, two volunteers exhibited minimal psychiatric symptoms, however they did not affect the results of the study.

As expected, and in accordance with motor phenotype of this disorder, the sensorimotor network was impacted in patients. We also observed that the cerebellum dominated the sensorimotor network hierarchy in both groups (i.e. acted as the main driver) suggesting its major contribution to the sensorimotor network activity. The cerebellum via the cerebello-thalamo-cortical tract exerts an extensive but dual excitatory-inhibitory effect on the motor cortex with a dominant inhibitory component according to our findings (Fig. 2).<sup>22</sup> Such balance is involved in the construction of a transient and synchronized activation of cortical neurons, and further shapes a directional cortical flow of information involved in motor timing.<sup>22</sup> Patients with myoclonus-dystonia showed alteration of this excitatory-inhibitory balance characterized by diminished cerebellar inhibition over the supplementary motor area. According to the sensorimotor network hierarchy, this abnormal cerebellar modulation of the motor cortex may play a major role in the disorganization of the motor system functioning in myoclonus-dystonia and has been suggested to be involved in several dystonic syndromes.<sup>26-28</sup>

Crucially, our study revealed changes of connectivity in all non-motor networks, particularly from the cerebellum to the cortex in the salience, dorsal attention and default mode networks. Among these networks, the cerebellum acted as a driver in the dorsal attention network in both groups and took on this role in the salience network in patient group. These networks are involved in emotion regulation<sup>29</sup> and cognition.<sup>30</sup> The disrupted cerebellar modulation of cortical regions shared by motor and non-motor networks aligns with the "dysmetria of thought" hypothesis, which suggests that cerebellar dysfunction can result in computational impairments across various domains, including motor, emotional, and cognitive processing.<sup>31</sup> Interestingly, alongside motor and psychiatric disorders, patients with myoclonus-dystonia may also exhibit a mild impairment of executive functions<sup>32,33</sup> supporting the potential alteration of networks associated with these various domains.

Importantly, the hierarchical organization analysis helped us identify regions driving network activity among those involved in connectivity changes. While the networks hierarchy suggests a significant involvement of the cerebellum, cortical regions may also exhibit abnormal activity within these networks. This statement is in line with recent findings showing an hyperexcitable phenotype in cortical neurons with *SGCE* mutations<sup>34</sup> and suggesting an additional cortical vulnerability involved in its pathogenesis. Moreover, we acknowledge that structures other than the one occupying the top position may also play a pathological role.

Beside these modifications in functional connectivity within networks, we also found changes between networks in patients with myoclonus-dystonia. Across all participants, the "affective" and "psychomotricity" units exerted an inhibitory effect on the "internal thought" unit (default mode network), consistent with previous research in healthy participants.<sup>35</sup> Disruptions in the connectivity patterns of the salience, default mode, and the sensorimotor networks are associated with various psychiatric disorders, including depression.<sup>17</sup> Depression, characterized by inhibited psychomotor behavior and excessive self-focused thinking, is associated with specific alterations in the amplitude of low-frequency fluctuations at rest in the sensorimotor, default mode, and the salience networks.<sup>36,37</sup> Similarly, patients with myoclonus-dystonia exhibiting higher scores on BDI had decreased self-inhibition in the salience network, increased disinhibition in the default mode network, and increased self-inhibition in the sensorimotor network. This pattern in patients may arise from an excitatory-inhibitory dysfunction cascade driven by the affective unit, at the top of the hierarchical position (Fig. 4.b). Within this unit, both the salience and the limbic networks enhanced their excitatory effects on the default mode network, resulting in increased disinhibition within the default mode network. This is consistent with evidence supporting the role of the salience network in regulating other networks, such as switching between the default mode and the central executive networks during tasks requiring cognitive control.<sup>38,39</sup> We propose that the affective unit, and particularly the salience network, plays a critical role in the reorganization of connectivity patterns and the emergence of non-motor manifestations, including depressive mood in patients with myoclonus-dystonia. The association between the BDI score and the burden of the disinhibition of the salience network and the excitatory influence of the limbic network on the default mode network supports this hypothesis, acknowledging that our study design is limited to infer any causal links.

Complex developmental disorders with dystonic and psychiatric symptoms involve widespread dysfunction across numerous brain networks, as suggested by our results. We acknowledge that myoclonus-dystonia may not reflect the pathophysiology of all these syndromes. However, our results suggested that specific regions within networks may act as hubs, supporting their

dysfunctions. We demonstrated that the cerebellum, extensively connected with both motor and non-motor cortices, might play a critical role. Indeed, this structure is implicated not only in dystonic syndromes<sup>3</sup> but also cognitive and emotional developmental pathologies such as autism<sup>40,41</sup>, schizophrenia<sup>42</sup> or attention-deficit hyperactivity disorder.<sup>41</sup> Moreover, a current hypothesis supports the idea that the cerebellum may guide the maturation of the neocortex.<sup>43</sup> Therefore, dysfunction in this developmental process may have a broad impact<sup>44</sup> and could lead to varied symptoms depending on the pathology. It is also important to note that the connectivity anomalies related to non-motor symptoms observed here are not necessarily specific to myoclonus-dystonia. Whether they could be shared with other conditions characterized by depression and anxiety was beyond the scope of this study, but it is warranted in future research to examine if the mechanisms identified in the present study are specific to myoclonus-dystonia. These findings have potential therapeutic implications. Here, our results suggest that interventions modulating the cerebello-cortical pathways, as transcranial magnetic stimulation<sup>45</sup>, may have effects on both motor and non-motor networks in myoclonus-dystonia. In summary, using the paradigm of the myoclonus-dystonia syndrome, our study reveals alterations in effective functional connectivity within both motor and non-motor networks and suggests a framework to understand the complex presentation of patients with mixed phenotype of dystonia and psychiatric symptoms. Further investigations are needed to validate a direct causality of such abnormal connectivity.

## **Materials and methods**

### **Participants**

All participants signed informed consent according to the Declaration of Helsinki, and the study was approved by the ethics committee (CPP/AU-1360). Patients' inclusion criteria were: (i) age between 15 and 60 years-old (ii) clinical diagnosis of myoclonus-dystonia with *SGCE* mutation, (iii) at least three months OFF of botulinum toxin injection (iv) absence of pharmacological treatment modification for at least one month prior to the study. HV were matched to patients for age, sex, educational level, handedness and had no history of chronic illness or habitual use of medication (except for oral contraception).

Common psychiatric disorders were screened using the MINI<sup>46</sup> and depressive symptoms were assessed using the short form of the BDI (BDI-13), which defines depressive disorders for scores above 4 (mild).<sup>47</sup> In patients, motor symptoms were assessed using the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale (BFM)<sup>48</sup> and the unified myoclonus rating scale (UMRS).<sup>49</sup>

## **Imaging acquisition**

All scans were acquired on the 3T MRI scanner (Siemens Prisma, Germany) with a 64-channel head coil at the Paris Brain Institute.

Resting state functional (rs-fMRI) images were acquired using a multi-echo echo-planar imaging sequence (EPI), with a multi-slice, multi-echo acquisition scheme (TR = 1.9s, TE = 17/36/56ms, iPAT acceleration factor 2, multi-band 2, isotropic voxel size 3mm) with eyes open and fixating a cross (details are available in supplementary materials). The participants were monitored with an eye tracker system to assure that they were not falling asleep.

3D T1-weighted images were acquired for rs-fMRI preprocessing (parameters are provided in supplementary materials).

## **Imaging preprocessing**

Rs-fMRI data were preprocessed using combined AFNI-TEDANA (see supplementary materials for details), an advanced method to efficiently perform movement corrections.<sup>50</sup> Despiking, slice timing correction and motion correction (with extraction of the framewise displacement - FD) were achieved using AFNI (v19.3.0). Then, TEDANA (v0.0.0a1) was used to remove both thermal noise and physiological noise. Using SPM12, denoised rs-fMRI images were co-registered to structural images. The normalization to the MNI space was applied to the structural image and then to the rs-fMRI image. Finally, data were smoothed (FWHM = 4 mm) and filtered (0.01–0.1 Hz) using the CONN toolbox.<sup>51</sup>

## **Statistical analysis**

### **Overview of the analysis plan**

We first identified motor and non-motor networks using a data-driven approach based on an (independent component analysis) ICA. Next, the effective connectivity within and between networks was compared between patients and HV using dynamic causal modeling. Then, we analyzed the hierarchical organization of networks to identify regions driving network activity, comparing groups. Finally, using the example of depressive symptoms, we attempted to determine whether certain connectivity changes between networks were associated with these manifestations in patients.

### **ICA-based identification of networks of interest**

Using an ICA on individual data, we separated patterns of BOLD signal covariation into a set of independent sources. Using the CONN toolbox, we performed a Group-ICA (with group

ICA - GICA3 - back-projection model using a FastICA) to extract the networks of interest that best explained the percentage of variance and were commonly identified over all participants (i.e., the sensorimotor, dorsal attention, salience, limbic, central executive, and the default mode networks). We tested the effectiveness of ICA decomposition in 20 to 30 components<sup>52,53</sup> on our dataset to fit with the same networks from the Yeo 7-Networks atlas (see supplementary materials).<sup>54</sup> The resulting networks were parcellated using the CONN toolbox into distinct regions of contiguous voxels. We considered regions with a minimum size of 150 voxels.<sup>55,56</sup> For nodes definition for the effective connectivity analysis, we considered spheres<sup>57</sup> of 8 mm diameter centered on the global maxima with the highest factor loading within regions of the different networks of interest from the ICA analysis (Fig. 1).

### **Effective connectivity analysis within and between networks of interest**

We investigated the effective connectivity within and between ICA-based networks of interest using dynamic causal modeling (DCM) analysis performed with SPM12. The “within network” analysis aimed to isolate focal nodes with altered connectivity among nodes belonging to the same network. The “between network” analysis aimed to evaluate global impairments at a macro-scale, including alteration of connectivity among motor and non-motor networks.

We considered the first eigenvariate of BOLD signals time series of regions of interest (ROIs). For the “within network” analysis, we extracted the signal of the voxels within each spherical ROI of a given network of interest. For the “between networks” analysis, we extracted the signal of each network of interest mask<sup>58</sup> defined as the union of the spherical ROIs belonging a particular network.

We used the Parametric Empirical Bayes (PEB) methodology to determine the direction and strength of excitatory and inhibitory connections following the classical SPM approach (see [https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Parametric\\_Empirical\\_Bayes\\_\(PEB\)](https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Parametric_Empirical_Bayes_(PEB)) for more details).<sup>57,59</sup> The same steps were performed for the within network and the between networks analyses.

### **Statistical analysis of clinical and neuroimaging data**

Statistical analysis was performed using SPSS v21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Clinical and demographic data were compared between groups using t-tests and Fisher’s exact tests when appropriate.

For neuroimaging data analysis, the PEB employs Bayesian statistics. Consequently, the outcomes do not rely on p-values but are presented in terms of posterior probabilities (pp) and this approach eschews the multiple-comparisons problem.<sup>60</sup> For each analysis (i.e. the within

networks and the between networks analyses), the PEB model run on all participants tested for two aspects: the commonalities across all participants and between-group differences. FD was added as covariate of non-interest. Then, we used a data-driven approach in the form of an automatic search over connection parameters to prune away any parameters from the PEB which did not contribute to the model evidence for each contrast. The parameter values from the 256 models from the final iteration of the search were averaged and weighted by their model evidence (Bayesian model averaging) considering all participants.<sup>59</sup> We only reported estimated parameters with a high level of evidence (i.e.  $pp > 0.99$ ) based on free energy.<sup>59</sup>

### **Hierarchical network organization**

Hierarchical network organization refers to the relative degree of influence that each node exerts over the other nodes belonging to the same network, i.e. identifying the nodes that act as drivers or sinks. Following similar approaches from previous works<sup>35,58</sup>, we established this hierarchy by considering the balance between the strength of outputs and inputs for each node. For the “within network” analysis, we estimated a PEB model in each group separately (patients, HV) to appreciate network specificity of each group, considering their own priors. The model parameter values were averaged and weighted by their model evidence, this time separately in each group. Then, in each PEB model, we computed the discrepancy between the absolute efferent and afferent connections (with a  $pp > 0.99$ ) of each node.

We employed a similar methodology to explore the hierarchical organization of functional units for the “between networks” analysis.

### **Relationships between clinical and imaging data**

Given the well-established abnormal interactions among the networks of interest in depression<sup>20</sup>, we explored the relationships between altered connectivity in the between networks analysis and the depressive symptoms in the group of patients. To do so, we estimated a PEB model in the group of patients with the BDI as covariate of interest (after verifying normal distribution and absence of outliers). To focus our analysis on connectivity parameters that differed between groups in the between networks analysis, only these relevant connections were switch on. The model parameter values were averaged and weighted by their model evidence. Among the connectivity parameters with a high level of evidence ( $pp > 0.99$ ), we identified the one with the largest effect size, indicating the strongest association with the BDI.

## References

1. Ben-Pazi, H., Jaworowski, S. & Shalev, R. S. Cognitive and psychiatric phenotypes of movement disorders in children: a systematic review: Review. *Dev. Med. Child Neurol.* 53, 1077–1084 (2011).
2. Kuypers, D. J., Parra, V., Aerts, S., Okun, M. S. & Kluger, B. M. Nonmotor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov. Disord.* 26, 1206–1217 (2011).
3. Balint, B. et al. Dystonia. *Nat. Rev. Dis. Primer* 4, 25 (2018).
4. Roze, E., Lang, A. E. & Vidailhet, M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr. Opin. Neurol.* 31, 484–490 (2018).
5. Peall, K. J. et al. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia and SGCE: an international study. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3, 4–11 (2016).
6. Menozzi, E. et al. Twenty years on: Myoclonus-dystonia and  $\epsilon$ -sarcoglycan - neurodevelopment, channel, and signaling dysfunction. *Mov. Disord.* 34, 1588–1601 (2019).
7. Ritz, K. et al. SGCE isoform characterization and expression in human brain: implications for myoclonus-dystonia pathogenesis? *Eur. J. Hum. Genet.* 19, 438–444 (2011).
8. Beukers, R. J. et al. Disorganized sensorimotor integration in mutation-positive myoclonus-dystonia: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 67, 469–474 (2010).
9. Weissbach, A. et al. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann. Neurol.* 82, 543–553 (2017).
10. Hubsch, C. et al. Impaired saccadic adaptation in DYT11 dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 1103–1106 (2011).
11. Popa, T. et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol.* 71, 612–619 (2014).
12. Meer, J. N. van der et al. White matter abnormalities in gene-positive myoclonus-dystonia. *Mov. Disord.* 27, 1666–1672 (2012).
13. Stoodley, C. J., Valera, E. M. & Schmahmann, J. D. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage* 59, 1560–1570 (2012).
14. Schmahmann, J. D. The cerebellum and cognition. *Neurosci. Lett.* 688, 62–75 (2019).
15. Guell, X. & Schmahmann, J. Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. *The Cerebellum* 19, 1–5 (2020).
16. Brissenden, J. A., Levin, E. J., Osher, D. E., Halko, M. A. & Somers, D. C. Functional Evidence for a Cerebellar Node of the Dorsal Attention Network. *J. Neurosci.* 36, 6083–6096 (2016).
17. Martino, M. & Magioncalda, P. Tracing the psychopathology of bipolar disorder to the functional architecture of intrinsic brain activity and its neurotransmitter modulation: a three-dimensional model. *Mol. Psychiatry* 27, 793–802 (2022).
18. Li, B.-J. et al. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neurosci. Ther.* 24, 1004–1019 (2018).
19. Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L. & Menon, V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 4637–4642 (2004).

20. Mulders, P. C., Van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F. & Tendolkar, I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 330–344 (2015).
21. Imperatori, C. et al. Default mode network alterations in individuals with high-trait-anxiety: An EEG functional connectivity study. *J. Affect. Disord.* 246, 611–618 (2019).
22. Nashef, A., Cohen, O., Israel, Z., Harel, R. & Prut, Y. Cerebellar Shaping of Motor Cortical Firing Is Correlated with Timing of Motor Actions. *Cell Rep.* 23, 1275–1285 (2018).
23. Schmahmann, J. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121, 561–579 (1998).
24. Hoche, F., Guell, X., Vangel, M. G., Sherman, J. C. & Schmahmann, J. D. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain* 141, 248–270 (2018).
25. Tozzi, L. et al. Personalized brain circuit scores identify clinically distinct biotypes in depression and anxiety. *Nat. Med.* (2024).
26. Argyelan, M. et al. Cerebellothalamocortical Connectivity Regulates Penetrance in Dystonia. *J. Neurosci.* 29, 9740–9747 (2009).
27. Fremont, R., Tewari, A., Angueyra, C. & Khodakhah, K. A role for cerebellum in the hereditary dystonia DYT1. *eLife* 6, e22775 (2017).
28. Sondergaard, R. E. et al. Cerebellar Brain Inhibition Is Associated With the Severity of Cervical Dystonia. *J. Clin. Neurophysiol.* Publish Ahead of Print, (2021).
29. Yankouskaya, A. et al. Neural Connectivity Underlying Reward and Emotion-Related Processing: Evidence From a Large-Scale Network Analysis. *Front. Syst. Neurosci.* 16, 833625 (2022).
30. Maillet, D., Beaty, R. E., Kucyi, A. & Schacter, D. L. Large-scale network interactions involved in dividing attention between the external environment and internal thoughts to pursue two distinct goals. *NeuroImage* 197, 49–59 (2019).
31. Schmahmann, J. D. An Emerging Concept: The Cerebellar Contribution to Higher Function. *Arch. Neurol.* 48, 1178 (1991).
32. Coenen, M. A., Eggink, H., Spikman, J. M. & Tijssen, M. A. Cognition in children and young adults with myoclonus dystonia – A case control study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 89, 162–166 (2021).
33. van Tricht, M. J. et al. Cognition and psychopathology in myoclonus-dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 814–820 (2012).
34. Sperandio, A. et al. Cortical neuronal hyperexcitability and synaptic changes in SGCE mutation-positive myoclonus dystonia. *Brain* awac365 (2022) doi:10.1093/brain/awac365.
35. Zhou, Y. et al. The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults. *Cereb. Cortex* 28, 726–737 (2018).
36. Liu, C.-H. et al. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 203, 175–179 (2012).
37. Martino, M. et al. Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 4824–4829 (2016).



38. Sridharan, D., Levitin, D. J. & Menon, V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105, 12569–12574 (2008).
39. Goulden, N. et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage* 99, 180–190 (2014).
40. D’Mello, A. M. & Stoodley, C. J. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 9, (2015).
41. Cundari, M., Vestberg, S., Gustafsson, P., Gorcenco, S. & Rasmussen, A. Neurocognitive and cerebellar function in ADHD, autism and spinocerebellar ataxia. *Front. Syst. Neurosci.* 17, 1168666 (2023).
42. Andreasen, N. C. & Pierson, R. The Role of the Cerebellum in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 64, 81–88 (2008).
43. Wang, S. S.-H., Kloth, A. D. & Badura, A. The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism. *Neuron* 83, 518–532 (2014).
44. Sathyanesan, A. et al. Emerging connections between cerebellar development, behaviour and complex brain disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 20, 298–313 (2019).
45. Pauly, M. G. et al. Cerebellar rTMS and PAS effectively induce cerebellar plasticity. *Sci. Rep.* 11, 3070 (2021).
46. Lecrubier, Y. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur. Psychiatry* 12, 224–231 (1997).
47. Beck, A. T., Rial, W. Y. & Rickels, K. Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychol. Rep.* 34, 1184–1186 (1974).
48. Burke, R. E. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35, 73–77 (1985).
49. Frucht, S. J., Leurgans, S. E., Hallett, M. & Fahn, S. The Unified Myoclonus Rating Scale. *Adv. Neurol.* 89, 361–376 (2002).
50. Kundu, P. et al. Multi-echo fMRI: A review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *NeuroImage* 154, 59–80 (2017).
51. Whitfield-Gabrieli, S. & Nieto-Castanon, A. Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* 2, 125–141 (2012).
52. Smith, S. M. et al. Correspondence of the brain’s functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 13040–13045 (2009).
53. Liu, X. & Duyn, J. H. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110, 4392–4397 (2013).
54. Thomas Yeo, B. T. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165 (2011).
55. Thapaliya, K., Marshall-Gradisnik, S., Staines, D. & Barnden, L. Mapping of pathological change in chronic fatigue syndrome using the ratio of T1- and T2-weighted MRI scans. *NeuroImage Clin.* 28, 102366 (2020).

56. Yadav, S. K. et al. Brain microstructural changes support cognitive deficits in HIV uninfected children born to HIV infected mothers. *Brain Behav. Immun. - Health* 2, 100039 (2020).
57. Zeidman, P. et al. A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI. *NeuroImage* 200, 174–190 (2019).
58. Frässle, S. et al. Regression dynamic causal modeling for resting-state fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 42, 2159–2180 (2021).
59. Zeidman, P. et al. A guide to group effective connectivity analysis, part 2: Second level analysis with PEB. *NeuroImage* 200, 12–25 (2019).
60. Friston, K. J., Harrison, L. & Penny, W. Dynamic causal modelling. *NeuroImage* 19, 1273–1302 (2003).

### **Acknowledgements**

We thank Drs Lucie Guyant-Marechal, Elisabeth Sadot, Philippe Damier, Marion Simonetta-Moreau, Damien Ricard for their help with participants' inclusions.

### **Author contributions**

Design: YW, ER, CG; execution: All authors; analysis: CT, EM, BB; writing: CT, YW, ER, CG; editing of final version of the manuscript: All authors.

### **Data availability**

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

### **Supplementary information**

Supplementary information is available at Scientific Reports' website.

### **Funding**

The study received financial support from the Dystonia Medical Research Foundation (Chicago, USA), Association AMADYS under the Fonds de Dotation Brou de Laurière, and the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the EJP RD COFUND-EJP N° 825575 – EurDyscover.

### **Competing interests**

C. Galléa, C. Tranchant, B. Beranger, V. Brochard, C. Atkinson-Clement, L. Defebvre, P. Krystkowiak, J-L. Houeto, J.C. Corvol, D. Martino, E. Apartis, A. Degardin, J-M Pedespan, M. Vidailhet, Y. Worbe have no disclosures in relation to this work.

C. Tarrano received a PhD grant from the “Fondation pour la Recherche Médicale”. C. Delorme has received travel funding from Merz Pharma, Abbvie, and received honoraria from Merz Pharma. B. Degos received honoraria for acting as a member of Scientific Advisory Boards/Consultancy for Merz Pharma, speaker honoraria from Merz Pharma, Abbvie and Ipsen, and travel support for congresses from Merz Pharma. S. Thobois received honorarium from Abbvie and Merz. E. McGovern has received speaking honoraria from AbbVie, Dutch MDS symposium, served on an advisory board for AbbVie and received research grants from the STAR MD and the RCSI Richard Steeven’s Scholarship. D Grabli served on scientific advisory boards for AbbVie, received speech honoraria from Abbvie, Merz and received travel funding from Abbvie and Merz. E.Roze. received honorarium for participating in an advisory board from Merz-Pharma, received research support from Merz-Pharma, Ipsen, AMADYS, Agence Nationale de la Recherche, Societé Française de Médecine Esthétique, Dystonia Medical Reasearch Foundation.

## C. Conclusion

Plusieurs conclusions se dégagent de cette étude. Premièrement, elle permet de rappeler la contribution importante du cervelet dans la symptomatologie motrice du myoclonus dystonia. En effet, dans le réseau sensorimoteur, le cervelet module de manière anormale le cortex et dirige l'activité du réseau.

Ensuite, cette étude montre que des anomalies concernant l'organisation des réseaux non moteurs existent. En effet, le cervelet module de manière anormale l'activité corticale dans plusieurs de ces réseaux (réseaux de la saillance, attentionnel dorsal et du mode par défaut) et a une contribution majeure dans certains d'entre eux (réseau de la saillance, du contrôle exécutif et attentionnel dorsal).

Ainsi, cette étude permet de répondre à son objectif en montrant que le cervelet peut exercer une influence anormale sur le cortex aussi bien dans le réseau sensorimoteur que dans les réseaux non moteurs.

Le point fort de cette étude est l'approche utilisée basée uniquement sur les données. En effet, les réseaux sont construits via une analyse en composantes indépendantes et la méthodologie utilisée pour l'analyse de connectivité (DCM & PEB) prend en compte toutes les connexions possibles entre les régions de ces réseaux. Les régions et leurs connexions que nous analysons dans ce travail ne sont donc pas influencées par nos hypothèses. En revanche notre étude ne permet pas d'établir le lien de causalité entre l'activité cérébrale et le phénotype. Ce lien de causalité est en dehors de l'objectif de cette étude qui vise à étudier le caractère extensif de la modulation dysfonctionnelle du cervelet sur le cortex cérébral au travers de réseaux variés.

Au-delà de cet objectif, nous mettons en évidence que le cervelet a chez les patients un rôle clé dans l'activité du réseau de la saillance, plus influent que celui des régions corticales comme observé chez les volontaires. Ce réseau est particulièrement impliqué dans l'émergence de troubles psychiatriques (Martino et Magioncalda 2022). Il permet notamment de réguler la balance entre l'activité du réseau du contrôle exécutif destiné à générer des pensées tournées vers l'extérieur et celle du mode par défaut qui permet de générer des pensées internes, lorsque le cerveau n'est pas engagé dans un processus cognitif (V. Menon 2011). Une dérégulation de cette balance en faveur du réseau du mode par défaut peut conduire à des ruminations comme observées dans la dépression (Martino et Magioncalda 2022). En accord avec ce point, nous avons par ailleurs vu que le niveau d'auto-activation du réseau de la saillance est associé à une

sévérité plus marquée de symptômes dépressifs chez les patients. Il est important de souligner qu'il s'agit ici d'une analyse complémentaire illustrative, le lien de causalité entre ces deux faits n'ayant pas été démontré par ce travail.

Enfin, nous montrons que le cervelet désinhibe le cortex cérébral (SMA) dans le réseau sensorimoteur. Ce résultat est en accord avec l'hypothèse d'une levée de l'inhibition de la voie dentato-thalamo-corticale secondaire à un défaut de tonus GABAergique des cellules de Purkinje sur les noyaux cérébelleux profonds (Carbon et al. 2013; Weissbach et al. 2017). Cependant, la nature de la modulation cérébelleuse sur les régions non motrices est plus contrastée. Une première explication est liée au fait que SGCE s'exprime à la fois au niveau pré- et post-synaptique des neurones. De plus, les cellules de Purkinje reçoivent elles-mêmes les signaux GABAergiques provenant des interneurons de la couche moléculaire (Haines et Mihailoff. 2018). Il est donc possible que l'effet d'un défaut de transmission GABAergique dans cette pathologie soit plus complexe qu'une simple perte du tonus inhibiteur sortant du cervelet. Deuxièmement, bien que le tonus du cervelet sur le cortex soit principalement inhibiteur, cet effet est dynamique, alternant des phases excitatrices et inhibitrices pour synchroniser les régions corticales lorsqu'elles s'engagent dans un processus particulier (Nashef et al. 2018). Ainsi, en condition d'acquisition d'IRM, il est possible que le repos des processus cognitifs ou émotionnels soit moins constant que celui des processus moteurs volontaires (Gonzalez-Castillo et al. 2021), ce qui pourrait entraîner une activité cérébelleuse moins uniformément inhibitrice sur les régions corticales non motrices.

Le modèle physiopathologique actuel des symptômes moteurs propose que la symptomatologie du myoclonus dystonia repose sur une dysfonction large de l'ensemble du réseau sensorimoteur (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Notre étude suggère que les symptômes non moteurs reposent eux aussi sur des anomalies complexes à l'échelle des réseaux. Le cervelet pourrait alors être une structure de convergence, formée de sous-parties connectées à ces réseaux (« hub »), et participant à la perturbation de leur fonctionnement et de leurs interactions.

## **Chapitre 7 : Deuxième étude**

**Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in  
myoclonus-dystonia**

**Association entre un sens d'agentivité explicite anormal et une dysfonction cérébelleuse  
dans le myoclonus-dystonia**

**Étude publiée dans le journal « Brain Communications »**

## A. Préambule à l'étude

Comme nous l'avons vu dans la précédente étude, le cervelet peut exercer une influence anormale sur le cortex au sein de différents réseaux. Pour approfondir cette idée et répondre à l'objectif principal de la thèse, nous nous intéressons dans ce deuxième travail au rôle du cervelet au sein du réseau associé spécifiquement à une fonction cognitive donnée.

Nous étudions ici le sens d'agentivité qui se réfère à notre sentiment de contrôle sur notre environnement (Haggard 2017). Le choix de cette fonction cognitive est motivé par plusieurs aspects. Tout d'abord, comme exposé dans le chapitre 2, cette fonction joue un rôle essentiel dans le contrôle moteur (Wen et al. 2021; Wen et Imamizu 2022), ce qui suggère qu'elle pourrait contribuer en partie au phénotype moteur observé chez les patients. En outre, ce processus cognitif implique un réseau complexe de régions corticales multimodales et sous-corticales, parmi lesquelles le cervelet joue un rôle significatif (Welniarz, Worbe, et Gallea 2021). En effet, via son modèle direct, le cervelet peut établir et ajuster le lien entre l'état désiré motivant l'action, et l'état résultant de l'action (Blakemore, Frith, et Wolpert 2001).

L'objectif de cette étude est d'explorer le sens de l'agentivité et le réseau cérébral qui lui est associé dans le myoclonus dystonia.

Nous étudions premièrement s'il existe des anomalies de construction du sens d'agentivité. Nous utilisons deux tâches comportementales avec différentes conditions expérimentales. Chacune nous permet d'investiguer différentes composantes impliquées dans la création d'un sentiment d'agentivité. Notamment, l'une de ces conditions sollicite particulièrement la capacité à maintenir un sentiment de contrôle alors que l'apprentissage associatif cérébelleux entre l'état désiré et les retours sensoriels est mis en jeu.

Nous réalisons ensuite une étude de neuro-imagerie multimodale étudiant la structure et la connectivité des régions impliquées spécifiquement dans l'émergence du sens d'agentivité, incluant le cervelet, conformément aux données de la littérature.

Enfin, nous étudions les relations entre les anomalies comportementales du sens d'agentivité et les changements observés au sein de son réseau.

Nous avons pour hypothèses (i) que la présence d'une dysfonction cérébelleuse soit associée à une anomalie du sens d'agentivité plus marquée dans la condition requérant une mise

à jour du modèle interne cérébelleux ; (ii) que le cervelet soit concerné par les anomalies du réseau d'agentivité observées chez les patients en neuroimagerie structurelle et fonctionnelle et (iii) que la sévérité des anomalies du sens d'agentivité soit corrélée aux anomalies du réseau qui le soutient.

Mes contributions à cette étude sont les suivantes :

- Recrutement des participants et organisation de la logistique autour des visites
- Recueil des données (cliniques et d'imagerie)
- Analyse de l'ensemble des données et interprétation des résultats
- Rédaction de l'article



## **B. Étude publiée dans Brain Communications**

# BRAIN COMMUNICATIONS

## Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in myoclonus-dystonia

Clément Tarrano,<sup>1,2</sup> Cécile Galléa,<sup>1,3</sup> Cécile Delorme,<sup>1,2</sup> Eavan M. McGovern,<sup>4,5</sup> Cyril Atkinson-Clement,<sup>1,6</sup> Isaac Jarratt Barnham,<sup>7</sup> Vanessa Brochard,<sup>2</sup> Stéphane Thobois,<sup>8</sup> Christine Tranchant,<sup>9,10,11</sup> David Grabli,<sup>1,2</sup> Bertrand Degos,<sup>12</sup> Jean Christophe Corvol,<sup>1,2</sup> Jean-Michel Pedespan,<sup>13</sup> Pierre Krystkowiak,<sup>14</sup> Jean-Luc Houeto,<sup>15</sup> Adrian Degardin,<sup>16</sup> Luc Defebvre,<sup>17,18</sup> Romain Valabrègue,<sup>1,3</sup> Benoit Beranger,<sup>1,3</sup> Emmanuelle Apartis,<sup>1,19</sup> Marie Vidailhet,<sup>1,2</sup> Emmanuel Roze<sup>1,2</sup> and Yulia Worbe<sup>1,19,†</sup>

† These authors contributed equally to the work.

Non-motor aspects in dystonia are now well recognized. The sense of agency, which refers to the experience of controlling one's own actions, has been scarcely studied in dystonia, even though its disturbances can contribute to movement disorders. Among various brain structures, the cerebral cortex, the cerebellum, and the basal ganglia are involved in shaping the sense of agency. In myoclonus dystonia, resulting from a dysfunction of the motor network, an altered sense of agency may contribute to the clinical phenotype of the condition. In this study, we compared the explicit and implicit sense of agency in patients with myoclonus dystonia caused by a pathogenic variant of *SGCE* (*DYT-SGCE*) and control participants. We utilized behavioural tasks to assess the sense of agency and performed neuroimaging analyses, including structural, resting-state functional connectivity, and dynamic causal modelling, to explore the relevant brain regions involved in the sense of agency. Additionally, we examined the relationship between behavioural performance, symptom severity, and neuroimaging findings. We compared 19 patients with *DYT-SGCE* and 24 healthy volunteers. Our findings revealed that patients with myoclonus-dystonia exhibited a specific impairment in explicit sense of agency, particularly when implicit motor learning was involved. However, their implicit sense of agency remained intact. These patients also displayed grey-matter abnormalities in the motor cerebellum, as well as increased functional connectivity between the cerebellum and pre-supplementary motor area. Dynamic causal modelling analysis further identified reduced inhibitory effects of the cerebellum on the pre-supplementary motor area, decreased excitatory effects of the pre-supplementary motor area on the cerebellum, and increased self-inhibition within the pre-supplementary motor area. Importantly, both cerebellar grey-matter alterations and functional connectivity abnormalities between the cerebellum and pre-supplementary motor area were found to correlate with explicit sense of agency impairment. Increased self-inhibition within the pre-supplementary motor area was associated with less severe myoclonus symptoms. These findings highlight the disruption of higher-level cognitive processes in patients with myoclonus-dystonia, further expanding the spectrum of neurological and psychiatric dysfunction already identified in this disorder.

- 1 CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris Brain Institute—Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Inserm U1127, Paris 75013, France
- 2 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Neurology, Clinical Investigation Center for Neurosciences, Paris 75013, France
- 3 Department of Research Neuroimaging, Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR), Sorbonne Université, Paris 75013, France
- 4 Department of Neurology, Beaumont Hospital, Dublin 9, D09 VY21, Ireland

Received July 31, 2023. Revised February 20, 2024. Accepted March 26, 2024. Advance access publication March 27, 2024

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

- 5 School of Medicine, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin 2, D02 YN77, Ireland  
 6 School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham NG7 2RD, UK  
 7 Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge CB2 0SZ, UK  
 8 Department of Neurology, Hospices Civils de Lyon, Lyon 69000, France  
 9 Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg 67098, France  
 10 INSERM-U964/CNRS-UMR7104, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Université de Strasbourg, Illkirch 67404, France  
 11 Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg 67000, France  
 12 Department of Neurology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Avicenne Hospital, Sorbonne Paris Nord, Bobigny 93000, France  
 13 Department of Neuropediatrics, University Hospital of Pellegrin, Bordeaux 33076, France  
 14 Department of Neurology, Abu Dhabi Stem Cells Centre, Abu Dhabi, United Arab Emirates  
 15 Department of Neurology CHU Limoges, Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, EpiMaCT—Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges 87000, France  
 16 Department of Neurology, Tourcoing Hospital, Tourcoing 59599, France  
 17 Department of Neurology, University of Lille, Lille 59000, France  
 18 Department of Neurology, Lille Centre of Excellence for Neurodegenerative Diseases » (LiCEND), Lille F-59000, France  
 19 Department of Neurophysiology, Saint-Antoine Hospital, Paris 75012, France

Correspondence to: Clément Tarrano

CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris Brain Institute—Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

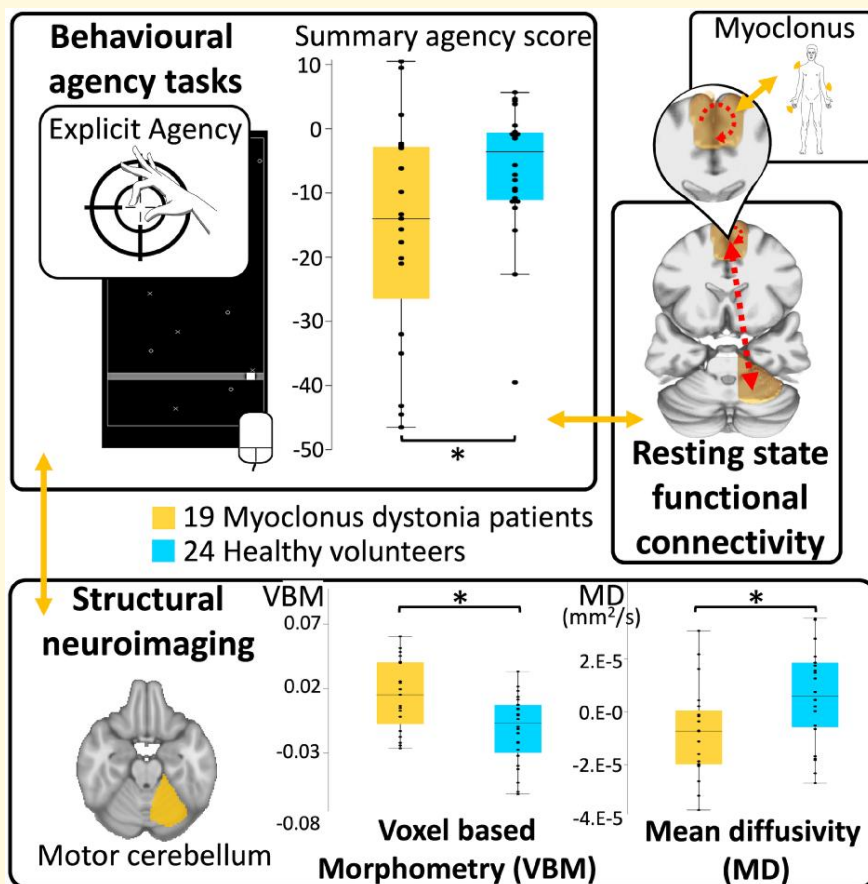
Inserm U1127, 47 boulevard de l'Hôpital

Paris 75013, France

E-mail: clement.tarrano@icm-institute.org

**Keywords:** sense of agency; myoclonus dystonia; MRI; cerebellum; metacognition

### Graphical Abstract



## Introduction

Sense of agency (SoA) is a cognitive function related to actions and defined as the experience of controlling one's own actions and the events they produce in the external world.<sup>1</sup> SoA plays a crucial role in adjusting movements and behaviours in response to environmental stimuli and optimizing motor control.<sup>2</sup> Movement disorders can lead to a loss of control during voluntary actions, and this loss of control has been associated with disruptions in SoA in conditions such as Parkinson's disease, Tourette's disorder and functional neurological disorders.<sup>3-8</sup> However, the exact relationship between alterations in SoA, movement disorders and dysfunction in brain networks remains unclear.<sup>3</sup> For example, the motor network has been implicated in both explicit SoA (the subjective feeling of action causality) and implicit SoA (objective psychometric measures reflecting SoA).<sup>1,9</sup> Studies of explicit SoA, using paradigms involving sensorimotor incongruency, have linked the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and supplementary motor area (SMA proper) to sensorimotor mismatch detection.<sup>9,10</sup> The putamen and motor cerebellum have been identified as contributing to SoA by evaluating action-outcome predictions.<sup>9</sup> Specifically, during self-generated actions, the cerebellum and its forward model are involved in predicting feedbacks,<sup>9</sup> while the basal ganglia are involved in predicting rewards.<sup>11</sup> Predictions constitute a fundamental component in the construction of the sense of agency.<sup>1</sup> In addition to the motor system, the temporo-parietal junction [particularly the inferior parietal lobule (IPL)] has been associated with detecting action-outcome mismatches, while the insula and precuneus have been linked to detecting sensorimotor congruency.<sup>9</sup> Studies investigating implicit SoA have shown that the cingulate motor area and the pre-SMA are associated with attentiveness to action onset and intention.<sup>9,12,13</sup>

Dystonia is a movement disorder that involves several brain regions implicated in the generation of SoA, including the pre-SMA, IPL, cerebellum and basal ganglia.<sup>14-16</sup> Previous research has identified abnormal SoA in patients with idiopathic adult-onset cervical dystonia.<sup>17</sup> In this study, we aim to explore the relationship between SoA and underlying dysfunction in brain networks in another form of dystonia known as myoclonus-dystonia. Myoclonus-dystonia is a neurodevelopmental disorder associated with variations in the sarcoglycan epsilon (*SGCE*) gene (*DYT-SGCE*) and is characterized by childhood-onset dystonia and sub-cortical myoclonus predominantly affecting the upper body.<sup>18,19</sup> *DYT-SGCE* is also more frequently associated with psychiatric comorbidities compared to other forms of hereditary dystonia.<sup>20,21</sup> The clinical manifestations of *DYT-SGCE* arise from a dysfunction of the motor network, encompassing the cerebellum, basal ganglia and the motor cortex.<sup>22-30</sup> *DYT-SGCE* dystonia differs significantly from idiopathic adult-onset cervical dystonia in terms of clinical phenotype and onset. It remains unclear whether abnormal SoA represents a common feature across various forms of dystonia.

It remains unclear whether abnormal SoA represents a common feature across various forms of dystonia.

To further identify the spectrum of cognitive dysfunction in *DYT-SGCE*, we hypothesize that patients exhibit altered behavioural measures related to the SoA, which are associated with structural and functional network deficits. To test this hypothesis, we assessed SoA alterations using both explicit and implicit measures of agency in behavioural tasks.<sup>31</sup> These tasks and various conditions were designed to separately test the multiple components involved in constructing the sense of agency. The advantage of such an approach was to discuss brain networks dysfunction in *DYT-SGCE* in relation to the distinct components of SoA alterations in various tasks and conditions. If the cerebellum and basal ganglia, which play a key role in predicting action outcomes and motor adaptation, were predominantly affected, the sense of agency in these situations would be selectively altered in *DYT-SGCE*. Conversely, if the alterations were more widespread, encompassing multimodal cortical regions, the sense of agency would likely be altered on multiple levels in these patients and independent of action-outcome adaptations. To assess the impact of these changes, we conducted structural and resting-state functional MRI studies to investigate the morphology and functional connectivity among relevant brain regions involved in SoA construction. Furthermore, we examined the relationships between task performance and neuroimaging findings.

## Materials and methods

### Subjects

*DYT-SGCE* subjects were recruited through the French Movement Disorders Clinics Network and clinically evaluated at the Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris. Healthy volunteers were recruited through advertisement via a local neuroscience research platform. Subjects' consent was obtained according to the Declaration of Helsinki, and Ethics committee approval was obtained (CPP/AU-1360).

Patients' inclusion criteria were: (i) aged between 15 and 60 years old (ii) clinical diagnosis of myoclonus-dystonia with *SGCE* mutation, (iii) absence botulinum toxin injection for at least three months prior to study participation, (iv) absence of pharmacological treatment modification for at least 1 month prior to the study, (v) absence of MRI contraindication including deep brain stimulation. Healthy subjects were matched to *DYT-SGCE* for age, sex, educational level, handedness and had no history of chronic illness or habitual use of medication (except for oral contraception for females).

Disease severity was assessed using the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM) for dystonia and the Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS) for myoclonus.<sup>32,33</sup> All subjects were screened for psychiatric comorbidities using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).<sup>34</sup>

## Behavioural tasks

### Explicit agency task

This task was adapted from that described in Metcalfe *et al.*<sup>10,35,36</sup> (Fig. 1A–C). Subjects were seated facing a computer screen and used their dominant hand to move a mouse, which moved a squared cursor along a horizontal line at the bottom of the screen. In all trial conditions, targets ('X') and distractors ('O') appeared at the top of the screen and moved downwards at a constant speed. Subjects were instructed to move the cursor to intercept the targets as they arrived on the horizontal line, whilst avoiding the distractors. Four study conditions were used:<sup>36</sup> (i) 'Control' condition, in which spatial and temporal concordance existed between subjects' mouse movements and cursor position; (ii) 'Turbulence' condition, in which a random time interval was inserted between subjects moving the mouse and the resulting movement of the cursor on the screen; (iii) 'Lag' condition, in which a fixed 500 ms time interval was introduced between mouse movements and their effect on cursor position; (iv) 'Magic' condition, in which the size of the cursor field was increased by 10 pixels when approaching targets, facilitating target interception.

In the turbulence condition, the association between subject intention (mouse movement) and action outcome (cursor movement) was random. This artificially impaired subjects' task performance, leading to a decreased SoA. This effect is relatively easy to detect, and the random delay prevents any adaptation of the system. In the Lag condition the time interval between action and outcome was constant, allowing subjects to adapt to the delay and improve their sense of control. The Lag condition, therefore, is expected to be less challenging and to have a lower impact on SoA than the Turbulence condition is the subjects can grasp the 'rule' related to the constant delay between the action and the actual outcome. In the Magic condition, the participant's performance is artificially inflated, creating a mismatch between the action and the outcome, and a match between the intention and the outcome. The Magic condition identifies individuals who place greater emphasis on assessing agency through the alignment of intention and outcome, as opposed to relying on the congruence between action and outcome (i.e. monitoring of the action). Subjects were not explicitly informed about the different task conditions. At the end of each trial, subjects indicated on a visual scale (i) their perceived control over the cursor through their mouse movements [raw judgment of agency (JoA)] and (ii) their perceived ability to reach targets and avoid distractors [judgment of performance (JoP)].

These two responses were then converted to numeric variables scored 0–100, and a summary agency score (DeltaJo) was calculated for each experimental condition using the following formula:<sup>35</sup>

$$\text{DeltaJo} = (\text{JoP}_C - \text{JoA}_C) - (\text{JoP}_E - \text{JoA}_E),$$

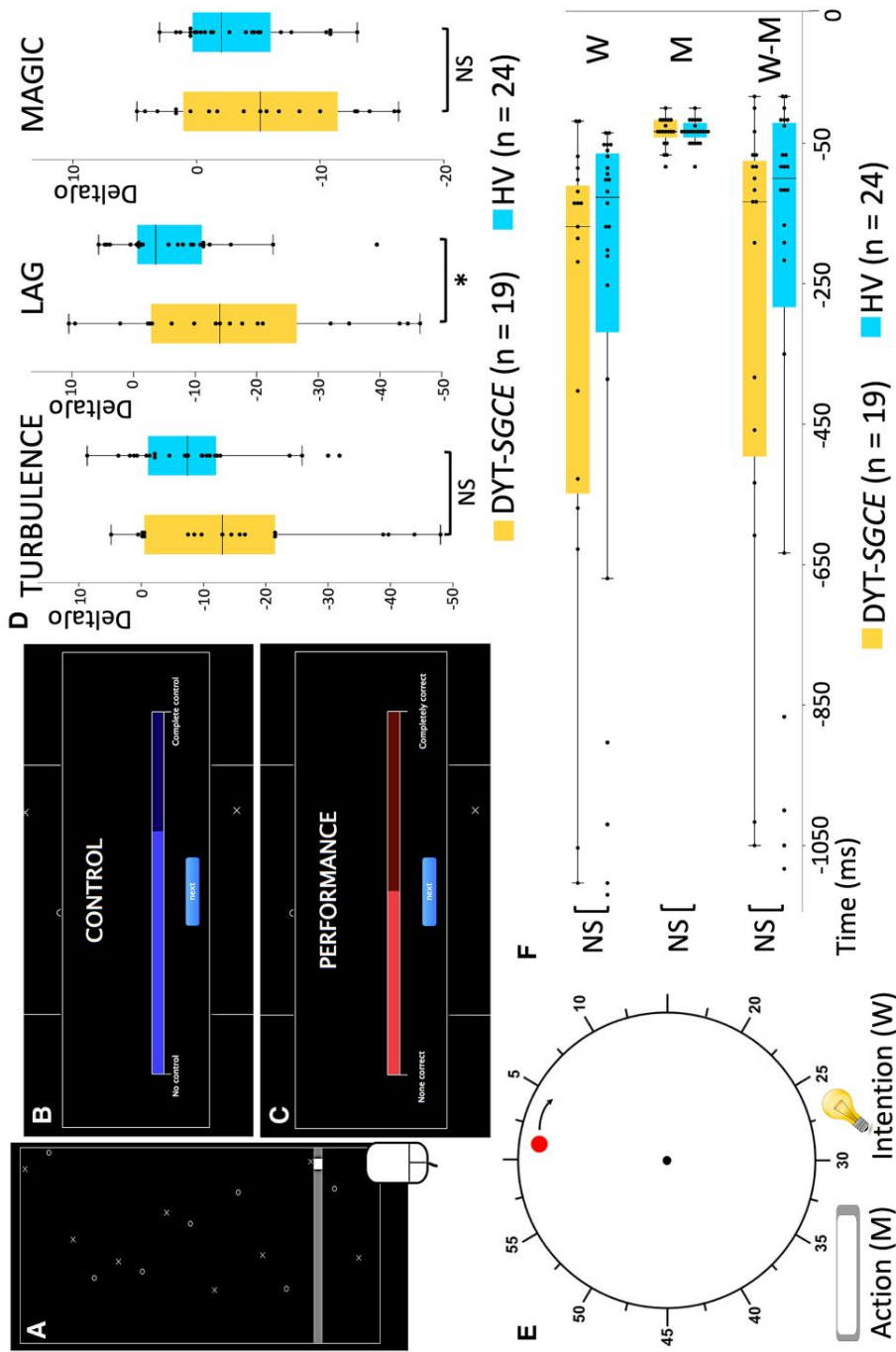
where 'E' and 'C' refer to the 'Experimental' condition and the 'Control' condition respectively. Computation of this

composite score allows both (i) limiting of scaling effects by calculating experimental condition outcomes relative to the control condition and (ii) assessment of perceived control relative to perceived performance. This allows for the exploration of factors other than performance informing feelings of control, including action monitoring. Hence, these summary agency scores are more reliable than the JoA in identifying individuals who accurately perceive their loss of control over actions. These scores were considered as the primary explicit agency outcome in each experimental condition.<sup>36</sup> Healthy subjects' summary agency scores were typically 0 in the control condition, and negative in the three experimental conditions. This reflects participants' recognition that their control was not solely based on their performance.<sup>36</sup>

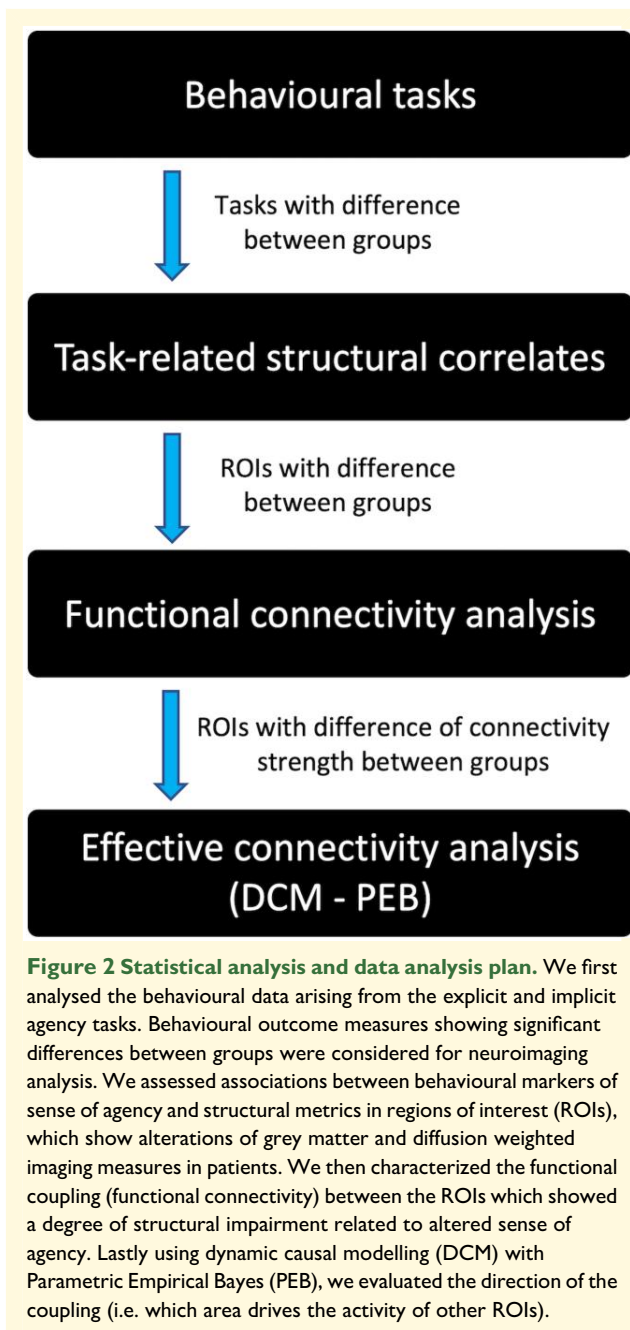
### Implicit agency task

As depicted in Fig. 1E, participants were seated in front of a computer, with their dominant hand on the computer keyboard. On the screen, they were presented with a white clock (diameter of 20 cm). On the peripheral part of this clock, a red dot appeared and started rotating on a circular trajectory parallel to the edge of the clock (the initial position of the dot appearance was randomized across trials). In each trial, participants had to press the keyboard space bar whenever they wish, causing the stop of the dot, which then disappeared. A marker then appeared at a random location on the clock face, which the subject instructed to move using the right and left arrow keys. There were two conditions divided in two blocks: (i) In the 'action block' the subject had to place the marker exactly where they thought the dot was when they had pressed the space bar. (ii) In the 'intention block', they had to place the marker where they thought the dot was when they had made the decision to press the space bar. In each trial, participants confirmed the marker's position by pressing the space bar, validating their responses. Each block consisted of 40 consecutive trials. To avoid attentional errors to instruction, the trials within each block belonged to the same condition and were not mixed. For each trial, the participant's estimated marker position was compared to the real stop position of the red dot. These judgments regarding the real position (expressed in milliseconds) were labelled as 'M' for the action block and 'W' for the intention block.

For each subject, values that were more than 3 SD from the mean were excluded in each block as outliers. The median value of 'M' and 'W' judgments for each subject was then calculated. We chose to compute the median value as it considered to be less sensitive to extreme values. Additionally, the overall judgment 'W-M' was calculated by subtracting 'M' from 'W'. In summary, these three measures ('W', 'M' and 'W-M') constituted the outcomes analysed in the task.<sup>37</sup> An ability to appropriately identify as the author of one's action is necessary to accurately assess the timing of the decision to initiate the action relative to the moment of the action initiation. A difference in the



**Figure 1** Explicit and implicit agency tasks. **(A)** Explicit agency task: subjects were seated facing a computer screen and used their dominant hand to move the mouse, which drove a squared cursor along a horizontal line drawn at the bottom of the screen. Throughout all trial conditions, targets (X) and distractors (O) appeared at the top of the screen and moved down the screen at a consistent speed. Subjects were instructed to move the cursor to intercept the targets and to avoid the distractors when they arrived on the horizontal line. They were notified of a target ('beep') or a distractor ('boop') by specific audio feedback. Conditions were presented in 15-s blocks, repeated six times in a random order ( $6 \times 4$  blocks in total). The experiment included a training session of 1 or 2 controls blocks upon subject request. **(B, C)** Judgement phase of the explicit agency task. The participant clicked on the blue bar to report his or her judgement of control over the cursor's movement **(B)**. Likewise, the participant clicked on the red bar to report his or her judgement of goodness of performance **(C)**. **(D)** The summary agency score for each experimental condition in the explicit agency task were compared between groups using ANOVA (19 patients with DYT-SGCE and 24 healthy volunteers). Groups differed in the Lag condition ( $F(1,42) = 26.04, P = 0.004$ ). **(E)** Implicit agency task. Subjects were seated facing a computer screen, kept their hands on the keyboard and watched a 20-cm diameter clock on the screen. A dot appeared in random position on the circular border of the clock and travelled the circumference of the clock in a 6-s revolution time. In each trial, subjects were asked to press the space bar, resulting in stop of the dot which then disappeared. A marker appeared at a random position on the border of the clock, which could be moved around the clock with the left and right arrows. Participants returned the marker to its position when they had decided to press ('intention' condition) or pressed ('action' condition) the button. 'M' was a judgment (expressed in milliseconds) of the participants' estimated marker position when they had pressed the spacebar compared to the real stop position of the dot. 'W' was a judgment (expressed in milliseconds) of the participants' estimated marker position when they had decided to press the spacebar compared to the real stop position of the dot. 'W-M' is the difference (expressed in milliseconds) between the two. **(F)** Judgments for the 'Action' (judgment 'M') and 'Intention' (judgment 'W') conditions and overall judgment 'W-M' in the implicit agency task in milliseconds (ms) were compared between groups using ANOVA. DYT-SGCE, myoclonus dystonia; HV, healthy volunteers; Delta, summary agency score; M, action block; W, intention block. \*Significant results ( $P < 0.05$ ). NS, non-significant results.



sense of agency can thus be explored by comparing these judgments ('W', 'M' and 'W-M') between the groups.<sup>38</sup>

## Imaging data acquisition, pre-processing and analysis

All scans were acquired using a 3T MRI scanner (Siemens Prisma, Germany) with a 64-channel head coil at the Paris Brain Institut neuroimaging platform. 3D T1-weighted MP2RAGE, a multi-shell diffusion tensor imaging and resting state functional images were acquired using a

multi-echo echo-planar imaging (parameters provided in [Supplementary materials](#)).

### Region of interest selection

We selected region of interests (ROIs) based on previous findings obtained using similar experimental paradigms.<sup>9,10,12</sup> As shown in [Fig. 2](#), we focused on the neural correlates of tasks which showed a significant difference in between-groups performance after analysis of behavioural results.

ROIs were arranged in three functional modules, as identified in the SoA literature:<sup>9</sup> (i) a module associated with detection of action-outcome mismatch—pre-SMA, SMA proper and IPL; (ii) a module associated with action-outcome match detection—insula and precuneus and (iii) a sub-cortical module focused on action-outcome prediction—cerebellum and putamen; these regions have been previously associated with explicit SoA.<sup>10</sup>

The masks used for the analysis were generated using the Wake Forest University Pickatlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>). For the insula, the precuneus and the putamen we used masks derived from the automated anatomical labelling atlas.<sup>39</sup> Pre-SMA and SMA proper ROIs were created based on the automated anatomical labelling SMA label and by dividing it into pre-SMA and SMA proper by drawing a vertical plane crossing the anterior commissure.<sup>40</sup> For the cerebellum, we used the common mask for lobules IV, V and VI (automated anatomical labelling atlas) due to their connections with cortical motor areas.<sup>41,42</sup> To explore the IPL, we built bilateral ROIs defined as spheres of 8 mm radius on the Montreal Neurological Institute coordinates (left IPL: -50, -50, 34; right IPL: 54, -50, 32), as previously performed when utilizing our explicit agency behavioural task.<sup>10</sup>

### Voxel-based morphometry

Pre-processing was performed using Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UCL, London, UK) running MATLAB and Statistics Toolbox Release 2020a (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA).

We performed a voxel-based morphometry (VBM) analysis, as described in Statistical Parametric Mapping (SPM) Manual (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass15.pdf>). Briefly, after segmentation of T1 images into grey, white matter and cortico-cerebral fluid images for each subject in native space, we used DARTEL to determine the non-linear deformations for wrapping inter-subject grey and white matter images. We focused on the analysis of grey matter images only. After spatial normalization of grey-matter images to a standard Montreal Neurological Institute space, smoothing (full width at half maximum [FWHM] = 10 mm) were applied. We extracted the total intracranial volume and the overall weighted image quality (IQR) using the Computational Anatomy Toolbox (CAT12, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>) implemented in SPM12<sup>43</sup> according to the toolbox manual (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Manual.pdf>). Total intracranial volume and IQR were used as co-variables of non-interest for imaging

analysis. We extracted the average signal intensity across the ROI for each subject using the Marsbar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>).

### Diffusion-weighted magnetic resonance imaging

Data pre-processing was performed using the Oxford University Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) software library (FSL, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). After correction for motion and eddy currents, tensor reconstruction, non-linear registration, alignment to the Montreal Neurological Institute space, thresholding data at 0.2 and smoothing (FWHM = 5 mm), we performed the extraction of the average mean diffusivity (MD) across the ROI for each subject using Marsbar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>). The absolute motion of each subject was extracted and used as a covariable of non-interest for imaging analysis.

### Resting state functional MRI pre-processing

Echo planar imaging (EPIs) was processed with the TEDANA toolbox (v0.0.0a1, <https://tedana.readthedocs.io/en/stable/>). We used multi-echo imaging for resting state functional MRI pre-processing acquisition—an advanced method to efficiently perform movement corrections.<sup>44</sup> The standard pre-processing steps were achieved using AFNI (v19.3.08 [https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program\\_help/afni\\_proc.py.html](https://afni.nimh.nih.gov/pub/dist/doc/program_help/afni_proc.py.html)), despiking, slice timing correction and motion correction (see [Supplementary materials](#)). The framewise displacement of each subject was extracted and used as a covariable of non-interest for imaging analysis. Then, TEDANA was used for realignment to the first volume driven by the first echo and co-registration to the anatomic volume. A single warp was applied to combine realignment and co-registration. A principal component analysis was applied to reduce the dimensionality of the dataset by removing thermal noise, and an independent component analysis decomposition to separate blood-oxygen-level dependent from non-blood-oxygen-level dependent components based on the echo time dependence of the blood-oxygen-level dependent component<sup>45</sup> (non-blood-oxygen-level dependent components were visually inspected for each individual). After the independent component analysis, we obtained a dataset where both thermal noise and physiological noise such as movements, respiration artefacts and cardiac artefacts were removed. The data were normalized to the Montreal Neurological Institute template and smoothed (FWHM = 4 mm).

## Statistical analysis and data analysis plan

As presented in [Fig. 2](#), we first analysed the behavioural data of explicit and implicit agency tasks. Behavioural outcome measures showing significant differences between groups were considered for neuroimaging analyses. We assessed the association between behavioural markers of SoA and those structural metrics in ROIs which showed alterations

of grey matter, and diffusion-weighted imaging (DWI) measures in patients. We then characterized the functional coupling (functional connectivity) between the ROIs which showed a degree of structural impairment related to altered SoA. Lastly using dynamic causal modelling (DCM), we evaluated the direction of the coupling (i.e. determining which area drove the activity of other ROIs) to isolate areas that functionally led to altered connectivity.

## Statistical analysis of clinical and behavioural data

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Science (SPSS) version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). We removed outliers from the behavioural tasks' outcomes (Summary agency score -DeltaJo- for each condition for the explicit task, and judgment W-M for the implicit task) given the rarity of the pathology and the sample size, justifying the need to limit data heterogeneity. A permissive 3 SD cutoff was applied. Data from these two tasks were treated as independent measures. Comparison of behavioural outcome measures between the groups was performed using ANOVA models. For the tasks outcomes significantly differing between groups, Pearson correlations or partial correlations were performed to assess the relationships between the task outcome measures and clinical and imaging variables.

## Statistical analysis neuroimaging data

All imaging data analysis was performed with sex, age and total intracranial volume. Quality parameters (IQR, absolute motion and framewise displacement) were added as co-variables of non-interest according to the imaging dataset analysed. For all these analyses,  $P < 0.05$  was assumed to be statistically significant.

For VBM and DWI, the signal extracted from the ROI was used to perform between-group comparisons using ANCOVA. For each ROI, we first performed a multivariate analysis including VBM and MD as variables in the same model. For ROIs which differed between groups in multivariate analysis, we performed a complementary univariate analysis to separately investigate specific VBM and MD differences between groups. The Bonferroni correction for multiple comparisons was applied within each functional module.

To explore functional connectivity, following the pre-processing steps described above, functional connectivity analysis was performed using the DPABI toolbox<sup>46</sup> within MATLAB R2020a. We performed a ROI-to-ROI analysis for any ROI displaying structural abnormalities. ANCOVA was used to compare between groups the functional connectivity correlation coefficients for both (i) ROIs within the same functional module and (ii) ROIs belonging to other functional modules. The Bonferroni correction for multiple comparisons was performed where merited by the number of ROI in a target module. All corrected  $P$ -values are reported with the number of tests taken into account as a subscript, as follows:

$\hat{p}_{corr}(n = \text{'number of tests'})$



**Table 1** Demographic and clinical data

	DYT-SGCE (n = 19)	HV (n = 24)	F (P)
Age <sup>a</sup> (range)	30.37 ± 2.68 (19–60)	29.71 ± 2.15 (18–54)	0.04 (0.85)*
Years of education <sup>a</sup>	13.94 ± 0.35	13.17 ± 0.37	2.20 (0.16)*
Laterality (R:L) <sup>b</sup>	16:3	19:5	1.00**
Sex (F:M) <sup>b</sup>	11:8	14:10	1.00**
BFM <sup>a</sup>	12.84 ± 2.63		
UMRS <sup>a</sup>	34.16 ± 4.06		
MDE/dysthymia <sup>b</sup>	3	0	0.08**
<b>Anxiety disorder<sup>b</sup></b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>&lt;0.001**</b>
OCD <sup>b</sup>	5	1	0.07**
Addiction <sup>b</sup>	1	0	0.44**
<b>Medication<sup>c</sup></b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0.001**</b>

<sup>a</sup>Reported as mean ± Standard Error of the Mean.

<sup>b</sup>Reported in effective.

<sup>c</sup>Zonisamide (n = 4), Benzodiazepine (n = 4) Trihexyphenidyl (n = 1), Selective serotonin reuptake inhibitors (n = 2), Tetrabenazine (n = 1), Botulinic toxin injections (n = 2).

\*ANOVA analysis.

\*\*Fischer's exact test.

Significant test results in bold.

DYT-SGCE, myoclonus dystonia; HV, healthy volunteers; R, right; L, left; F, female; M, male; BFM, Burke-Marsden-Fahn scale; UMRs, Unified Myoclonus Rating scale; MDE, major depressive episode; OCD, obsessive-compulsive disorder.

For any ROI displaying significant differences during group comparisons using any imaging modality, partial correlation analyses with behavioural and clinical variables were then performed independently.

## Statistical analysis of effective connectivity

ROI which showed a between-groups difference in functional connectivity were included in DCM analysis utilizing a Parametric Empirical Bayes (PEB) methodology.<sup>47,48</sup> We utilized a classical SPM approach to perform this analysis (see [https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Parametric\\_Empirical\\_Bayes\\_\(PEB\)](https://en.wikibooks.org/wiki/SPM/Parametric_Empirical_Bayes_(PEB))). A full model was constructed for each subject and used in PEB. Briefly, PEB estimates the connection parameters at the group level, then incorporates these group-level parameters into individual subjects' DCMs as priors. These DCMs are then updated with these 'empirical priors' derived from the group to produce new posteriors. At the group level, we searched over nested PEB models to prune away any connectivity parameters from the PEB which were not contributive to the model. The connectivity parameters that we considered were intrinsic connectivity (auto-correlation within a ROI, with negative parameters being associated with excitatory influence, and positive parameters being associated with inhibitory influence) and extrinsic connectivity (between-ROIs causal correlation; with negative parameters being associated with inhibitory influence, and positive parameters being associated with excitatory influence). The PEB then provides updated results in terms of posterior probability (pp). We established high thresholds for estimated parameters (i.e. pp > 0.99) based on free energy. Those estimated parameters passing these thresholds were then considered to describe (i) commonalities across the whole group of participants and (ii) the differences between patients and HV in effective connectivity. Individual connection parameters

updated from the PEB with group-level priors were used for independent partial correlation analysis with behavioural and clinical variables with sex, age, total intracranial volume and framewise displacement as co-variables of non-interest.

## Results

### Participants

Twenty-four patients (DYT-SGCE) and 25 healthy volunteers (HV) were included in the study. The results from one HV were outliers on the implicit agency task, and the subject was removed from the analysis. Additionally, five patients were excluded from the analysis due to insufficient imaging data quality or incomplete scanning procedures. As shown in Table 1, there were no statistically significant differences in demographic data between groups. DYT-SGCE patients showed more anxiety disorders compared to HV.

### Explicit agency task

Before investigating the SoA, we first performed a between-groups comparison for all measures in the 'Control' condition of this task. The main interest was to investigate the relation between subjects' judgment of performance and their actual performance to ensure that the groups do not differ in their perception of performance.<sup>36</sup> The DYT-SGCE group intercepted a smaller number of target stimuli in the 'Control' condition compared to HV (mean ± Standard Error of the Mean (SEM), DYT-SGCE: 15.34 ± 0.55, HV: 17.88 ± 0.35,  $F(1,42) = 16.23$ ,  $P = 0.0002$ ) and had a lower raw judgment of performance score (JoP<sub>c</sub>) [mean ± SEM, DYT-SGCE: 69.60 ± 3.60, HV: 81.55 ± 2.15,  $F(1,42) = 8.90$ ,  $P = 0.01$ ]. There were no statistically significant differences in other measures (all  $P > 0.05$ ) (Table 2). To assess

**Table 2** Explicit agency task results

	DYT-SGCE (n = 19)	HV (n = 24)	F (P)*
<b>Control condition</b>			
TrialMov <sup>a</sup>	2560.26 ± 180.82	2659.10 ± 106.93	0.24 (0.63)
Targ_hit <sup>a</sup>	<b>15.34 ± 0.55</b>	<b>17.88 ± 0.35</b>	<b>16.23 (0.0002)</b>
JoA <sup>a</sup>	83.46 ± 3.05	87.45 ± 2.40	1.09 (0.30)
JoP <sup>a</sup>	<b>69.60 ± 3.60</b>	<b>81.55 ± 2.15</b>	<b>8.90 (0.01)</b>
<b>Turbulence condition</b>			
TrialMov <sup>a</sup>	2797.04 ± 238.75	3160.70 ± 205.39	1.34 (0.25)
Targ_hit <sup>a</sup>	7.54 ± 0.30	8.08 ± 0.31	1.52 (0.23)
JoA <sup>a</sup>	27.98 ± 3.40	27.73 ± 3.40	0.003 (0.96)
JoP <sup>a</sup>	29.65 ± 2.87	30.41 ± 3.67	0.03 (0.88)
deltaJo <sup>a</sup>	-15.53 ± 3.75	-8.58 ± 2.14	3.73 (0.11)
<b>Lag condition</b>			
TrialMov <sup>a</sup>	4154.32 ± 461.94	5176.21 ± 526.59	2.01 (0.16)
Targ_hit <sup>a</sup>	5.57 ± 0.26	5.49 ± 0.32	0.03 (0.86)
JoA <sup>a</sup>	20.45 ± 3.39	23.22 ± 3.48	0.31 (0.58)
JoP <sup>a</sup>	22.64 ± 3.43	23.62 ± 3.34	0.04 (0.84)
deltaJo <sup>a</sup>	<b>-16.04 ± 4.01</b>	<b>-6.31 ± 2.05</b>	<b>26.04 (0.004)</b>
<b>Magic condition</b>			
TrialMov <sup>a</sup>	2481.18 ± 124.96	2660.94 ± 87.30	1.47 (0.23)
Targ_hit <sup>a</sup>	19.67 ± 0.35	20.29 ± 0.23	2.43 (0.13)
JoA <sup>a</sup>	92.15 ± 2.04	91.33 ± 1.86	0.09 (0.77)
JoP <sup>a</sup>	86.67 ± 2.59	89.81 ± 1.82	1.04 (0.31)
deltaJo <sup>a</sup>	-5.18 ± 1.61	-3.40 ± 0.93	0.22 (0.66)

<sup>a</sup>Reported as mean ± Standard Error of the Mean.

\*ANOVA analysis.

Significant test results in bold.

DYT-SGCE, myoclonus dystonia; HV, healthy volunteers; TrialMov, mean number of mouse movements per trial in pixels; Targ\_hit, mean number of targets hit per trial;

JoA, Mean judgment of agency per trial; JoP, mean judgment of performance per trial; deltaJo, mean summary of agency score per trial.

subjects' perception of their performance in this condition, we divided the number of targets hit by JoP<sub>c</sub> and found no statistical difference between groups [ $F(1,42) = 0.36$ ,  $P = 0.55$ ].

Next, we compared the SoA between groups. We performed an ANOVA to investigate between-groups differences in summary agency scores. We found an effect of group in the 'Lag' condition [ $F(1,42) = 26.04$ ,  $P = 0.004$ ], with a lower summary agency score (DeltaJo<sub>Lag</sub>) in DYT-SGCE (mean ± SEM:  $-16.04 ± 4.01$ ) compared to HV (mean ± SEM:  $-6.31 ± 2.05$ ) (Fig. 1D) identified through *post hoc* comparisons. There was no effect of group on other experimental conditions (all  $P > 0.1$ ). There was no Group × JoP<sub>c</sub> interaction in the 'Lag' condition [ $F(1,42) = 0.92$ ,  $P = 0.38$ ]. To ensure this significant finding could not be attributed to psychiatric pathology, we performed an additional ANCOVA with co-morbid anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and major depressive episodes as co-variables of non-interest. This did not alter the group difference in DeltaJo<sub>Lag</sub> [ $F(1,42) = 8.60$ ,  $P = 0.04$ ]. Behavioural data are displayed in Table 2.

We explored the relationships between DeltaJo<sub>Lag</sub> and clinical measures of movement disorder, including myoclonus severity (assessed using the UMRS scale) and dystonia (assessed using the BFM scale) using a partial correlation, in which JoP<sub>c</sub> was added as a covariable of non-interest. No significant results were identified ( $P > 0.05$ ).

## Implicit agency task

ANOVA was used to explore between-group differences in judgements, and no significant results were identified: M (mean ± SEM: DYT-SGCE:  $-34.65 ± 4.78$ ; HV:  $-33.68 ± 3.42$ ;  $F(1,42) = 0.03$ ,  $P = 0.87$ ), W (mean ± SEM: DYT-SGCE:  $-36.71 ± 92.03$ ; HV:  $-297.57 ± 74.36$ ;  $F(1,42) = 0.35$ ,  $P = 0.56$ ) and W-M (mean ± SEM: DYT-SGCE:  $-332.46 ± 90.37$ ; HV:  $-263.89 ± 74.50$ ;  $F(1,42) = 0.35$ ,  $P = 0.56$ ) (Fig. 1F).

## Neuroimaging results

### Group differences in structural analysis: VBM and MD

A multivariate ANCOVA identified a significant between-group difference in morphometric measures for the motor cerebellum bilaterally (left cerebellum IV-V-VI:  $F(2,35) = 5.23$ ,  $p_{corr(n=2)} = 0.02$ ; right cerebellum IV-V-VI:  $F(2,35) = 4.33$ ,  $p_{corr(n=2)} = 0.04$ ; Table 3). No effect of group was identified for any other ROI (Table 3).

Univariate analysis (Table 3; Fig. 3) revealed a higher T1 grey-matter signal bilaterally in the cerebellum (left cerebellum IV-V-VI:  $F(1,37) = 10.76$ ,  $p_{corr(n=2)} = 0.004$ ; right cerebellum IV-V-VI:  $F(1,37) = 8.67$ ,  $p_{corr(n=2)} = 0.01$ ), as well as lower MD in the left motor cerebellum (left cerebellum IV-V-VI:  $F(1,37) = 6.84$ ,  $p_{corr(n=2)} = 0.03$ ) in DYT-SGCE compared with HV.

### Structural correlates of task performance and symptoms severity

Correlation between summary agency score in the Lag condition of the explicit agency task (DeltaJo<sub>Lag</sub>) and those structural measures differing between groups are presented in Fig. 3. Importantly, we added JoP<sub>c</sub> as a covariable of non-interest to this correlation as it differed significantly across groups. In the DYT-SGCE group, DeltaJo<sub>Lag</sub> was both negatively correlated with T1 grey-matter signal in the bilateral cerebellum (left cerebellum IV-V-VI:  $r = -0.76$ ,  $P = 0.002$ ; right cerebellum IV-V-VI:  $r = -0.72$ ,  $P = 0.004$ ), and positively correlated with MD signal amplitude in the left cerebellum ( $r = 0.61$ ,  $P = 0.02$ ). Voxel-based morphometry and MD signals in the motor cerebellum did not correlate with clinical scores.

### Resting-state functional connectivity analysis

We explored functional connectivity through pair-wise correlation of ROIs across time using ANCOVA. As presented in Fig. 4A, this revealed significant functional connectivity between the right motor cerebellum and the pre-SMA [ $F(1,37) = 6.90$ ,  $p_{corr(n=3)} = 0.04$ ]. Connectivity analysis found no other significant associations between either the left or right motor cerebellum and other ROI.

### Resting-state effective connectivity analysis

We further explored the abnormal functional connectivity identified between the right motor cerebellum and the pre-SMA using DCM (Fig. 5A and Supplementary Fig. 1).

**Table 3 Morphometric MRI data**

		Multivariate F (P)*		DYT-SGCE (n = 19)	HV (n = 24)	Univariate <sup>b</sup> F (P)**
<b>Mismatch detection functional module</b>						
Pre-SMA	Merged	1.53 (0.69)	VBM <sup>a</sup>	0.33 ± 0.01	0.31 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00002	0.0007 ± 0.00001	-
SMA proper	Merged	2.49 (0.29)	VBM <sup>a</sup>	0.27 ± 0.01	0.25 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00001	0.0006 ± 0.00001	-
IPL	Left	2.30 (0.31)	VBM <sup>a</sup>	0.30 ± 0.02	0.28 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0003 ± 0.000003	0.0003 ± 0.000002	-
	Right	0.85 (1.00)	VBM <sup>a</sup>	0.36 ± 0.02	0.34 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0004 ± 0.000004	0.0004 ± 0.000003	-
<b>Match detection functional module</b>						
Insula	Left	0.18 (1.00)	VBM <sup>a</sup>	0.38 ± 0.01	0.38 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00001	0.0006 ± 0.000004	-
	Right	1.75 (0.38)	VBM <sup>a</sup>	0.42 ± 0.01	0.40 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0007 ± 0.00001	0.0007 ± 0.000005	-
Precuneus	Left	1.30 (0.57)	VBM <sup>a</sup>	0.31 ± 0.01	0.29 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00001	0.0006 ± 0.00001	-
	Right	1.94 (0.32)	VBM <sup>a</sup>	0.31 ± 0.01	0.29 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00001	0.0006 ± 0.00001	-
<b>Action-outcome prediction functional module</b>						
Putamen	Left	0.53 (1.00)	VBM <sup>a</sup>	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0005 ± 0.00001	0.0005 ± 0.000005	-
	Right	1.44 (0.50)	VBM <sup>a</sup>	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	-
			MD <sup>a</sup>	0.0005 ± 0.00001	0.0005 ± 0.000004	-
Cerebellum	Left	<b>5.23 (0.02)</b>	VBM <sup>a</sup>	<b>0.49 ± 0.01</b>	<b>0.47 ± 0.01</b>	<b>10.76 (0.004)</b>
			MD <sup>a</sup>	<b>0.0006 ± 0.000005</b>	<b>0.0006 ± 0.000004</b>	<b>6.84 (0.03)</b>
	Right	<b>4.33 (0.04)</b>	VBM <sup>a</sup>	<b>0.51 ± 0.01</b>	<b>0.49 ± 0.01</b>	<b>8.67 (0.01)</b>
			MD <sup>a</sup>	0.0006 ± 0.00001	0.0006 ± 0.000004	4.23 (0.09)

<sup>a</sup>Reported as mean ± Standard Error of the Mean.

<sup>b</sup>Test provided only if difference in multivariate analysis.

\*ANCOVA analysis (*P* corrected with Bonferroni correction for multiple comparisons) with age, sex, total intracranial volume, quality parameters (weighted overall image quality and absolute motion) as co-variables of non-interest.

\*\*ANCOVA analysis (*P* corrected with Bonferroni correction for multiple comparisons) with age, sex, total intracranial volume and quality parameters (weighted overall image quality for voxel-based morphometry or absolute motion for MD) as co-variables of non-interest.

Significant test results in bold.

DYT-SGCE, myoclonus dystonia; HV, healthy volunteers; pre-SMA, pre-supplementary motor area; SMA, supplementary motor area; IPL, inferior parietal lobule; ROI, region of interest; VBM, voxel-based morphometry; MD, mean diffusivity.

When exploring identified common findings across both participant groups, we found an inhibitory connection from the cerebellum to the pre-SMA, and an excitatory connection from the pre-SMA to the cerebellum. Intrinsic connectivity within cerebellum and pre-SMA acted as self-inhibition and self-disinhibition, respectively. Reciprocal connections (in both directions) between the pre-SMA and the cerebellum differed between the patient and HV groups, as did the self-disinhibition (intrinsic connectivity) within the pre-SMA. In the DYT-SGCE group, there was both a decreased inhibitory effect of the cerebellum on the pre-SMA, and a decreased excitatory effect of the pre-SMA on the cerebellum. Finally, those in the DYT-SGCE group showed reduced self-excitation within pre-SMA.

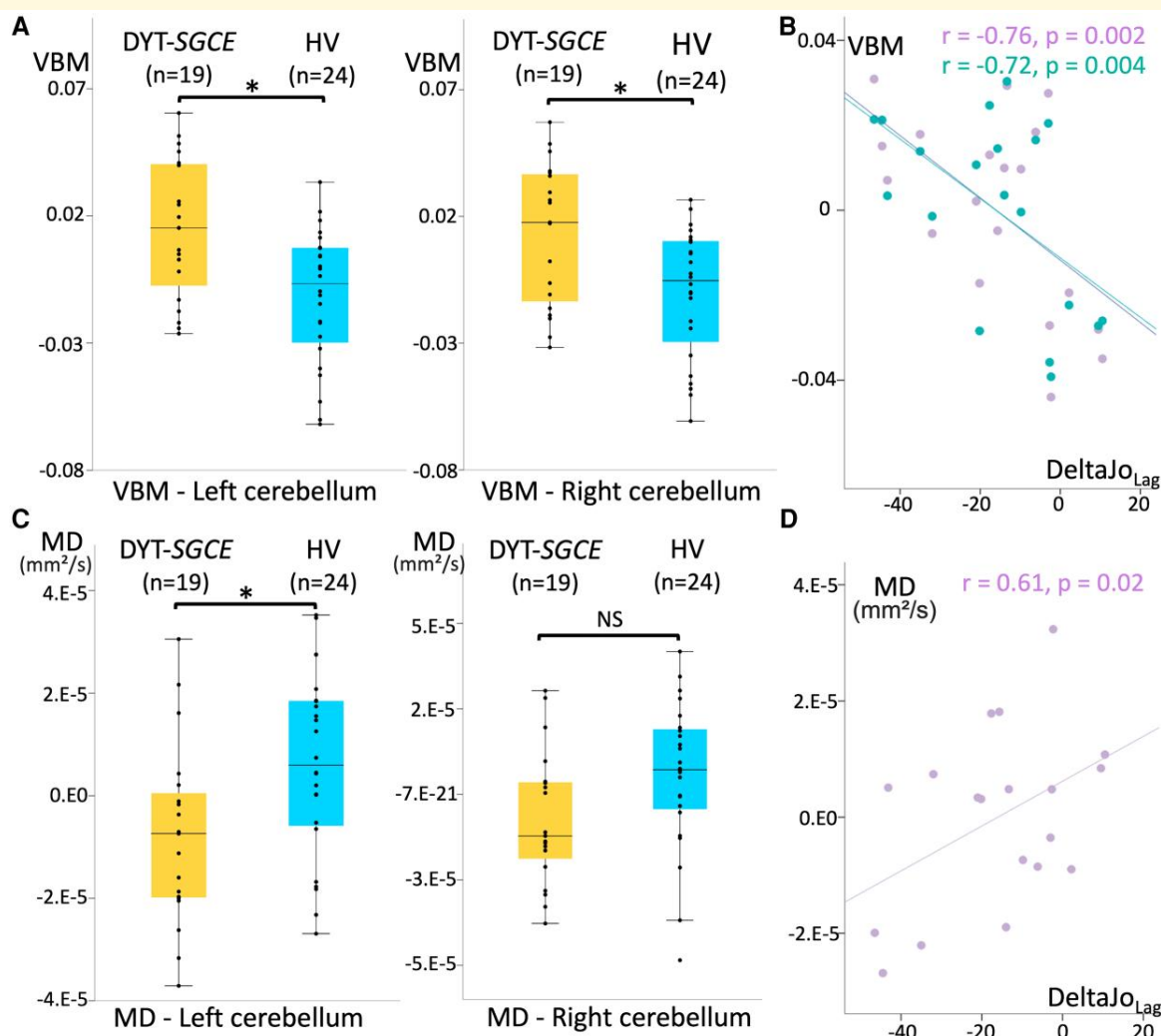
### Functional correlates of task performance and symptoms severity

We performed correlation analyses between summary agency score in the explicit agency task in the Lag condition (the  $\Delta\text{Jo}_{\text{Lag}}$  variable) and degree of functional connectivity. In the DYT-SGCE group,  $\Delta\text{Jo}_{\text{Lag}}$  was negatively

correlated with the degree of functional connectivity between the right motor cerebellum and the pre-SMA ( $r = -0.62$ ,  $P = 0.02$ ) (Fig. 4B). Degree of functional connectivity did not correlate with clinical scores. DCM parameters did not correlate with task performance, but pre-SMA self-inhibition strength negatively correlated with UMRS ( $r = -0.53$ ,  $P = 0.04$ ), as depicted in Fig. 5B.

## Discussion

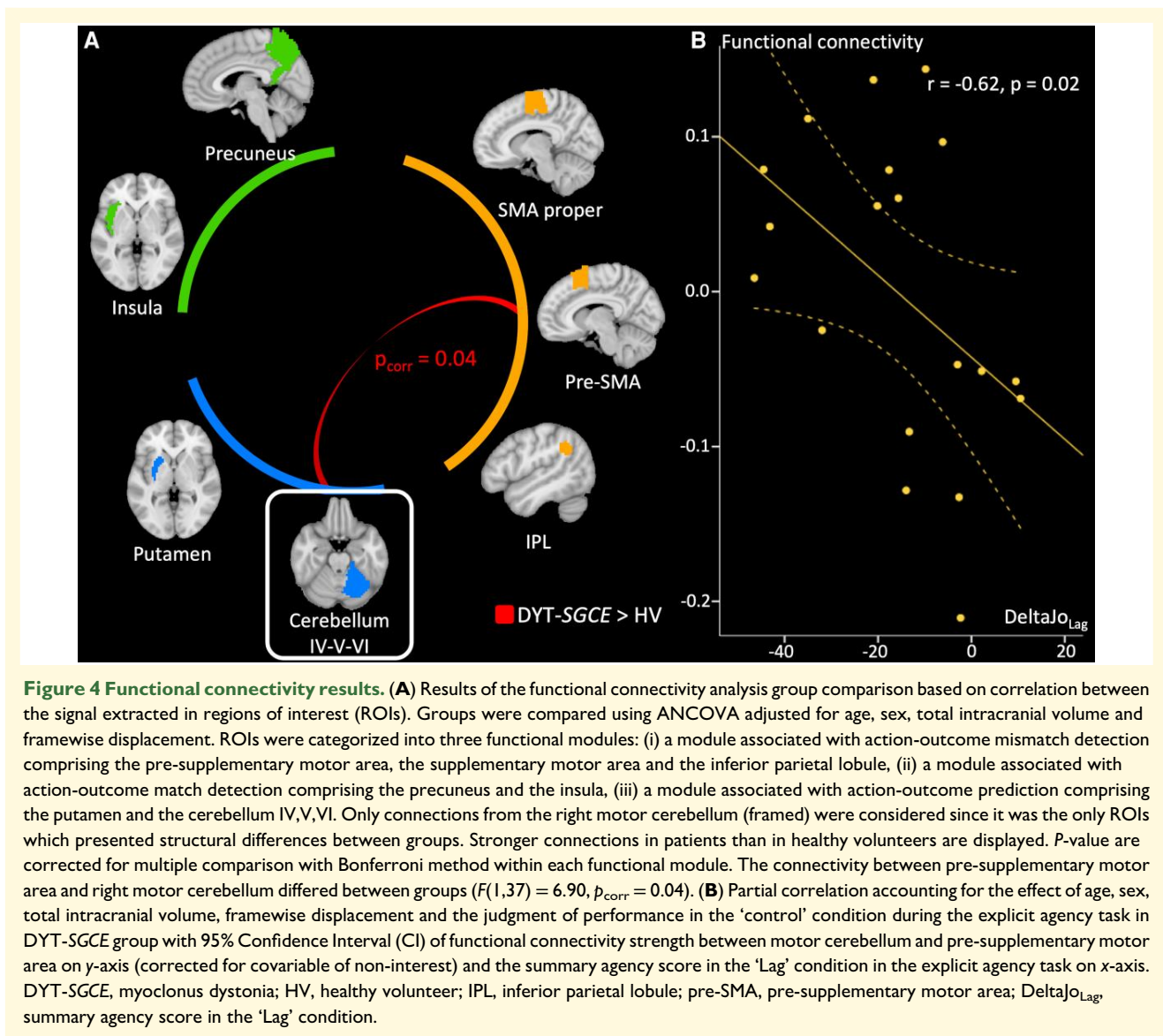
DYT-SGCE patients exhibited a specific impairment in an explicit agency task when a constant time interval was imposed between their actions and outcomes. Neuroimaging analysis revealed both grey-matter abnormalities in the motor cerebellum and increased connectivity between the motor cerebellum and pre-SMA in patients compared to controls. The rest of the network involved in the sense of agency remained intact. The presence of these structural and functional abnormalities was also associated with a diminished sense of control in the explicit agency task. Additionally,



**Figure 3 Structural neuroimaging results.** (A) Results of region of interest voxel-based morphometry analysis of cerebellum IV, V and VI grey matter. Groups were compared using ANCOVA adjusted for age, sex, total intracranial volume and weighted image quality (19 patients with DYT-SGCE and 24 healthy volunteers). Groups differed for the left cerebellum IV-V-VI ( $F(1,37) = 10.76, p_{\text{corr}} = 0.004$ ) and the right cerebellum IV-V-VI:  $F(1,37) = 8.67, p_{\text{corr}} = 0.01$ ). (B) Partial correlation accounting for the effect of age, sex, total intracranial volume, weighted image quality and the judgment of performance in the 'control' condition during the explicit agency task in DYT-SGCE group of individual left (in purple,  $r = -0.76, P = 0.002$ ) and right (in green,  $r = -0.72, P = 0.004$ ) cerebellum IV, V and VI voxel-based morphometry signals on y-axis (corrected for covariable of non-interest) and the summary agency scores in the 'Lag' condition on x-axis. (C) Results of region of interest MD analysis of cerebellum IV, V and VI grey matter. Groups were compared using ANCOVA adjusted for age, sex, total intracranial volume and absolute motion (19 patients with DYT-SGCE and 24 healthy volunteers). Groups differed for the left motor cerebellum ( $F(1,37) = 6.84, p_{\text{corr}} = 0.03$ ). (D) Partial correlation accounting for the effect of age, sex, total intracranial volume, absolute motion, and the judgment of performance in the control condition during the explicit agency task in DYT-SGCE group of individual left (in purple,  $r = -0.61, P = 0.02$ ) cerebellum IV, V, and VI MD on y-axis (corrected for covariable of non-interest) and the summary agency scores in the 'Lag' condition on x-axis. DYT-SGCE, myoclonus dystonia; HV, healthy volunteers; VBM, voxel-based morphometry; MD, diffusion tensor imaging mean diffusivity. DeltaJo<sub>Lag</sub> = summary agency score in the 'Lag' condition. \*Significant results ( $P < 0.05$ ). NS, non-significant.

DYT-SGCE patients displayed the following: (i) a decreased inhibitory effect of the cerebellum on the pre-SMA; (ii) a reduced excitatory effect of the pre-SMA on the cerebellum; and (iii) a decrease in self-disinhibition within the pre-SMA, which correlated with the severity of myoclonus. Consequently, our study expands the understanding of neurological dysfunction in DYT-SGCE by identifying the disruption of a high-level cognitive process.

This study had several limitations. Firstly, the correlational design employed prevents us from establishing a causal relationship between cerebellar dysfunction and altered sense of agency or symptom severity. Moreover, our neuroimaging results could be influenced by factors other than the SoA. For instance, the high prevalence of psychiatric comorbidities among our patients may have affected the behavioural or neuroimaging outcomes. Nevertheless,



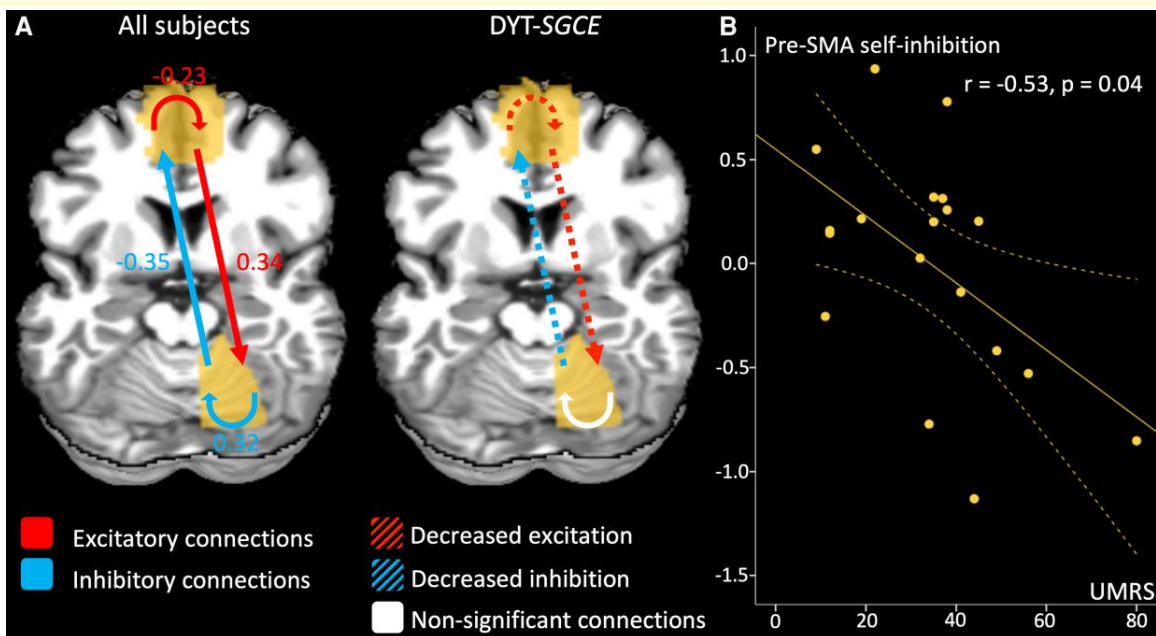
given that up to two-thirds of patients with DYT-SGCE experience co-morbid psychiatric conditions, our findings remain relevant and representative of this patient group.<sup>21</sup> Furthermore, we attempted to account for potential biasing effects by limiting the brain regions we investigated to focus on those linked to the sense of agency and by controlling for spurious and nuisance covariates in the statistical models.

Secondly, no association was found between behavioural or neuroimaging measures and dystonia severity in DYT-SGCE. Previous evidence suggests that cerebellar dysfunction contributes to both myoclonus and dystonia in this disorder, as observed in mouse models where acute knock-out of *SGCE* in the cerebellum resulted in both dystonia and myoclonic jerks.<sup>49</sup> However, dystonia in DYT-SGCE is typically mild and focal, leading to a limited range of

dystonia severity scores when using existing scales.<sup>50</sup> This may have hindered the identification of any correlation between dystonia severity and neuroimaging or clinical parameters.

### Cerebellar structural and functional abnormalities and SoA in DYT-SGCE

In the control condition of the explicit agency task, the movements of the cursor precisely matched the movements of the mouse, enabling healthy participants to accurately intercept targets and avoid distractions. In this condition, patients were less performant than HV, likely due to their motor disability, and exhibited a lower JoPc consistent with their actual motor performance. In other words, they perceived their actual performance with the same accuracy than HV. This indicated the absence of a defect in the evaluation of



**Figure 5 Dynamic causal model effective connectivity results.** (A) The contribution of different parameters to model evidence across all subjects (left) and between groups (right). Parametric Empirical Bayes (PEB) employs Bayesian statistics. Consequently, the outcomes do not rely on  $P$ -values but are presented in terms of posterior probabilities (pp). The connections with a posterior probability (pp) > 0.99 are displayed in colour whereas the non-relevant connections are displayed in white. For the contrast of the whole group of participants, the effect size of the connectivity parameters are displayed. For between-region parameters (in Hz), positive numbers indicate excitation and negative numbers indicate inhibition. For self-connection parameters (no units), positive numbers indicate self-inhibition and negative numbers indicate disinhibition. These effects between regions and within regions are summarized by red arrows for excitatory connection and blue arrow for inhibitory connections. For the between groups contrast, we displayed the connections that differentiate groups in colour. Since the contrast patients > healthy volunteers indicate different outcomes depending on if parameters are positive or negative, we chose to summarize the results as follows: the red dotted arrows represent decreased excitatory connections, and blue dotted arrows represent decreased inhibitory connections. (B) Partial correlation accounting for the effect of age, sex, total intracranial volume, framewise displacement in DYT-SGCE group with 95% CI of self-inhibition within pre-supplementary motor area on  $y$ -axis (corrected for covariable of non-interest) and Unified Myoclonus Rating Scale on  $x$ -axis ( $r = -0.53$ ,  $P = 0.04$ ). DYT-SGCE, myoclonus dystonia; pre-SMA, pre-supplementary motor area; UMRS, Unified Myoclonus Rating Scale.

the performance *per se*.<sup>36</sup> However, introducing a delay between the cursor and the mouse movements disrupted the alignment between the participants' actions and their outcomes, resulting in a perceived loss of control. In the Turbulence condition, this delay was randomly applied, while in the Lag condition, the delay was constant. Consequently, in the Lag condition, participants had the opportunity to capitalize on this implicit 'rule' to improve their sense of control over the task.<sup>36</sup> Patients with DYT-SGCE felt less control in the Lag condition, while both groups experienced a similar loss of control during the Turbulence condition. This difference likely arose from DYT-SGCE patients' inability to recognize the constant delay in the Lag condition and consequently, they were unable to take advantage of it to enhance their sense of control.

The motor cerebellum (lobules IV, V, and VI) is part of the cerebello-thalamo-pre-SMA-red nucleus loop.<sup>51</sup> This loop is known to play a role in the early phase of movement learning, contributing to the development of optimal motor commands.<sup>52</sup> The forward internal model proposes that the cerebellum acts as a predictive controller, generating internal models that anticipate the body's movements and their

expected consequences. When the actual outcome of a movement deviates from the cerebellum's prediction, it sends a feedback signal to the motor system to adjust the motor command.<sup>41,42,53-55</sup> The cerebellum is particularly involved in adjusting the temporal component of high-level predictions.<sup>56</sup> In the Lag condition of the task, it is plausible that the cerebellum had an informative influence on the pre-SMA, enabling adjustments to account for the temporal delay between action and its outcome. This adjustment likely contributed to an increase SoA in HV. On the other hand, during the Turbulence condition, where the delay was random, the cerebellum was unable to effectively adjust its prediction of the action outcome. This mismatch between predicted and actual outcomes resulted in a change in the perception of agency, leading to a diminished feeling of control. Moreover, the SoA was selectively impaired in the Lag condition when this adaptive process of action-outcome prediction is required for motor adaptation. Patients with DYT-SGCE showed no alteration in their SoA in the Magic condition, indicating that they do not solely rely on the result of the action to construct their SoA but rather use the monitoring of their actions. However, no dynamic adaptation of the system is

engaged in this condition. Similarly, in the implicit Libet task, there is no discrepancy between action and its outcome, or adaptive process involved. Awareness of action in cerebellar patients may persist, but it could be altered when adjustments are needed.<sup>57</sup> This specific alteration of SoA in the Lag condition of the explicit task aligns with the theory that the cerebellum and its forward internal model play a major role in the abnormal SoA in DYT-SGCE.

DYT-SGCE patients were found to have grey-matter abnormalities in the motor cerebellum, which were associated with reduced explicit SoA in Lag condition. On a microarchitectural level, increased VBM signal might account for altered cerebellar maturation leading to an increased volume of neuropil. This finding is in line with recent observations describing an increased number of branches and longer branch lengths in dendrites in cortical cells in subjects with SGCE-mutation.<sup>30</sup> Indeed, greater microstructural complexity in the entanglement of cytoplasmic protrusions from neurons (e.g. axons and dendrites) and glial cells in the extracellular space may constrain water diffusivity,<sup>58–60</sup> consistent with the decreased MD we observed in DYT-SGCE patients. Changes to neurite morphology has been associated with diminished synaptic efficiency, might result from alteration of the neuronal homeostasis and should be involved in multiple neurodevelopmental disorders.<sup>61–64</sup> An alternative proposal may be that those cortical neurons connected to the cerebellum are selectively affected by neuronal dysfunction (diaschisis). This is assumed in other developmental conditions, such as autism.<sup>65</sup> This has been suggested to result in decreased MD.<sup>66,67</sup> Future work should explore this hypothesis through techniques allowing better identification of the cerebellar neuropil microarchitecture, such as NODDI imaging.<sup>68</sup>

This work also investigated at rest the functional connections between the brain regions related to the SoA. In DYT-SGCE, we have identified abnormal excitatory and inhibitory connections between the motor cerebellum and pre-SMA, as well as showed a reduction in self-disinhibition within the pre-SMA itself. Previous work has shown that, via the cerebello-thalamo-cortical pathway, the cerebellum influences excitation and inhibition in the motor cortex.<sup>69</sup> In other forms of dystonia, such as DYT-TOR1A, structural abnormalities in the cerebellar outflow pathway have been associated with increased activity within the pre-SMA during motor sequence learning, indicating the reduced inhibitory influence of the cerebello-thalamo-cortical pathway.<sup>14</sup>

Furthermore, our study revealed a decreased in self-excitation within the pre-SMA during rest. Previous research has found a lower membrane excitability of the corticocortical axons in individuals with SGCE mutation.<sup>24</sup> We also observed that patients with milder myoclonus symptoms exhibited a greater decrease in self-excitation within the pre-SMA, implying a potential compensatory mechanism. However, the meaning of this finding remains to consider with caution.

We suggest that an imbalance between cerebellar-related excitatory and inhibitory signals might be a crucial factor contributing to the abnormal sense of agency and motor

symptoms observed in DYT-SGCE, acknowledging that our study design is limited to infer any causal links.

## Supplementary materials

Supplementary material is available at *Brain Communications* online.

## Acknowledgements

We thank Drs Lucie Guyant-Marechal, Elisabeth Sadot, Philippe Damier, Marion Simonetta-Moreau and Damien Ricard for their assistance in recruiting participants.

## Funding

The study received financial support from the Dystonia Medical Research Foundation (Chicago, USA), from the Association des Malades atteints de Dystonie (AMADYS) through the "Fonds de Dotation Brou de Laurière", from the 'Investissements d'Avenir' programme funded by the 'Agence Nationale de la Recherche' (ANR-10-IAIHU-06) and from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under the European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) COFUND-EJP No. 825575—EurDyscover.

## Competing interests

C.G., C.T., B.B., B.D., I.J.B., V.B., C.A.-C., L.D., P.K., J.-L.H., E.A., A.D., J.-M.P., M.V. and Y.W. have no disclosures relevant to this work. C.T. received a PhD grant from the 'Fondation pour la Recherche Médicale'. C.D. has received a research grant from the Fédération Internationale de l'Automobile and travel funding from Merz Pharma, Abbvie, Boston Scientific and Medtronic. J.C.C. has served on advisory boards for Biogen, Denali, Idorsia, Prevail Therapeutic, Servier, Theranexus and UCB, and has received grants from Sanofi and the Michael J Fox Foundation for other projects. S.T. received grants from France Parkinson, PHRC and honorarium from Abbvie, Boston, Merz. E.M. has received speaking honoraria from AbbVie, Dutch MDS symposium, travel support from Elivie, served on an advisory board for AbbVie and received research grants from the STAR MD and the RCSI Richard Steeven's Scholarship. D.G. has received grants from AP-HP (DRC-PHRC) and France Parkinson, served on scientific advisory boards for AbbVie and Zambon; received research funding from Air Liquide and Orkyn; received speech honoraria from Medtronic, Abbvie, Merz, Orkyn, Aguetant and EverPharma, and received travel funding from Abbvie and Merz. E.R. received honorarium for speech from Orkyn, Aguetant, Elivie and for participating in an advisory board from Merz-Pharma. He received research support from Merz-Pharma, Orkyn, Aguetant, Elivie, Ipsen, Everpharma,

Fondation Desmarest, AMADYS, [ADCY5.org](https://www.adcys.org), Fonds de dotation Patrick Brou de Laurière, Agence Nationale de la Recherche, Société Française de Médecine Esthétique, Dystonia Medical Research Foundation.

## Data availability

The data supporting the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## References

- Haggard P. Sense of agency in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(4):196-207.
- Matsumiya K. Awareness of voluntary action, rather than body ownership, improves motor control. *Sci Rep.* 2021;11(1):418.
- Seghezzi S, Convertino L, Zapparoli L. Sense of agency disturbances in movement disorders: A comprehensive review. *Conscious Cogn.* 2021;96:103228.
- Kranick SM, Hallett M. Neurology of volition. *Exp Brain Res.* 2013;229(3):313-327.
- Delorme C, Salvador A, Voon V, et al. Illusion of agency in patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Cortex.* 2016;77:132-140.
- Saito N, Takahata K, Yamakado H, et al. Altered awareness of action in Parkinson's disease: Evaluations by explicit and implicit measures. *Sci Rep.* 2017;7(1):8019.
- Rae CL, Critchley HD, Seth AK. A Bayesian account of the sensory-motor interactions underlying symptoms of Tourette syndrome. *Front Psychiatry.* 2019;10:29.
- Zapparoli L, Seghezzi S, Devoto F, et al. Altered sense of agency in Gilles de la Tourette syndrome: Behavioural, clinical and functional magnetic resonance imaging findings. *Brain Commun.* 2020;2(2):fcaa204.
- Wen W, Imamizu H. The sense of agency in perception, behaviour and human-machine interactions. *Nat Rev Psychol.* 2022;24:211-222.
- Miele DB, Wager TD, Mitchell JP, Metcalfe J. Dissociating neural correlates of action monitoring and metacognition of agency. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(11):3620-3636.
- Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci.* 2004;7(8):887-893.
- Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science.* 2004;303(5661):1208-1210.
- Lau HC, Rogers RD, Passingham RE. On measuring the perceived onsets of spontaneous actions. *J Neurosci.* 2006;26(27):7265-7271.
- Carbon M, Argyelan M, Ghilardi MF, et al. Impaired sequence learning in dystonia mutation carriers: A genotypic effect. *Brain.* 2011;134(5):1416-1427.
- Løkkegaard A, Herz DM, Haagen BN, Lorentzen AK, Eickhoff SB, Siebner HR. Altered sensorimotor activation patterns in idiopathic dystonia—An activation likelihood estimation meta-analysis of functional brain imaging studies. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(2):547-557.
- Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):25.
- Delorme C, Roze E, Grabli D, et al. Explicit agency in patients with cervical dystonia: Altered recognition of temporal discrepancies between motor actions and their feedback. *PLoS One.* 2016;11(8):e0162191.
- Roze E, Apartis E, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: Clinical and electrophysiologic pattern related to SGCE mutations. *Neurology.* 2008;70(13):1010-1016.
- Roze E, Lang AE, Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: Classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(4):484-490.
- Peall KJ, Smith DJ, Kurian MA, et al. SGCE mutations cause psychiatric disorders: Clinical and genetic characterization. *Brain J Neurol.* 2013;136(Pt 1):294-303.
- Peall KJ, Dijk JM, Saunders-Pullman R, et al. Psychiatric disorders, myoclonus dystonia and SGCE: An international study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(1):4-11.
- Hubsch C, Vidailhet M, Rivaud-Péchéux S, et al. Impaired saccadic adaptation in DYT11 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1103-1106.
- Carbon M, Raymond D, Ozelius L, et al. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology.* 2013;80(4):385-391.
- Popa T, Milani P, Richard A, et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):612-619.
- Weissbach A, Werner E, Bally JF, et al. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann Neurol.* 2017;82(4):543-553.
- Beukers RJ, van der Meer JN, van der Salm SM, Foncke EM, Veltman DJ, Tijssen MA. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in myoclonus-dystonia. *Eur J Neurol.* 2011;18(6):906-912.
- van der Meer JN, Beukers RJ, van der Salm SMA, Caan MWA, Tijssen MAJ, Nederveen AJ. White matter abnormalities in gene-positive myoclonus-dystonia. *Mov Disord.* 2012;27(13):1666-1672.
- Welter ML, Grabli D, Karachi C, et al. Pallidal activity in myoclonus dystonia correlates with motor signs. *Mov Disord.* 2015;30(7):992-996.
- Menozi E, Balint B, Latorre A, Valente EM, Rothwell JC, Bhatia KP. Twenty years on: Myoclonus-dystonia and  $\epsilon$ -sarcoglycan—Neurodevelopment, channel, and signaling dysfunction. *Mov Disord.* 2019;34(11):1588-1601.
- Sperandeo A, Tamburini C, Noakes Z, et al. Cortical neuronal hyperexcitability and synaptic changes in SGCE mutation-positive myoclonus dystonia. *Brain.* 2022;7:awac365.
- Dewey JA, Knoblich G. Do implicit and explicit measures of the sense of agency measure the same thing? *PLoS One.* 2014;9(10):e110118.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology.* 1985;35(1):73-77.
- Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, Fahn S. The unified myoclonus rating scale. *Adv Neurol.* 2002;89:361-376.
- Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry.* 1997;12(5):224-231.
- Metcalfe J, Greene MJ. Metacognition of agency. *J Exp Psychol Gen.* 2007;136(2):184-199.
- Metcalfe J, Eich TS, Castel AD. Metacognition of agency across the lifespan. *Cognition.* 2010;116(2):267-282.
- Baek K, Doñamayor N, Morris LS, et al. Impaired awareness of motor intention in functional neurological disorder: Implications for voluntary and functional movement. *Psychol Med.* 2017;47(9):1624-1636.
- Wolpe N, Rowe JB. Beyond the “urge to move”: Objective measures for the study of agency in the post-Libet era. *Front Hum Neurosci.* 2014;8.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage.* 2002;15(1):273-289.
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Robson MD, et al. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(36):13335-13340.
- Christensen A, Giese MA, Sultan F, et al. An intact action-perception coupling depends on the integrity of the cerebellum. *J Neurosci.* 2014;34(19):6707-6716.



## C. Conclusion

Nous pouvons conclure de cette étude que le cervelet joue un rôle majeur dans la perturbation du sens d'agentivité dans le myoclonus dystonia.

Cette idée repose d'abord sur les données comportementales, qui démontrent que cette dysfonction survient spécifiquement lorsque la mise à jour du modèle interne cérébelleux est impliquée. En outre, les données de neuroimagerie révèlent que parmi les régions cérébrales impliquées dans la construction du sens d'agentivité, le cervelet est la seule structure présentant des différences significatives entre les groupes. De plus, des corrélations existent entre cette anomalie spécifique de la construction du sens d'agentivité et les données de neuroimagerie concernant la structure et la connectivité du cervelet.

Cette étude permet de répondre à son objectif et montre que, dans le myoclonus dystonia, le cervelet est associé à la perturbation d'une fonction cognitive, le sens d'agentivité.

Le point fort de cette étude est l'approche multimodale employée qui nous permet d'étudier l'association entre les perturbations comportementales du sens d'agentivité et les anomalies cérébelleuses structurelles et fonctionnelles. En revanche, le protocole expérimental utilisé permet seulement d'apprécier la nature corrélative du lien entre les perturbations du sens d'agentivité et les données de neuroimagerie ou cliniques.

Comme précisé dans le chapitre 2, la pré-SMA est particulièrement impliquée dans les processus d'apprentissage de séquences motrices ou d'adaptations du programme moteur en réponse à un contexte (Nachev, Kennard, et Husain 2008). Dans la condition Lag où le contexte impose un délai constant entre l'action et son effet, l'adaptation du programme moteur selon cette règle temporelle est essentielle pour maintenir le contrôle (Metcalf, Eich, et Castel 2010). Nous proposons que le cervelet mette à jour son modèle interne pour maintenir l'adéquation entre la prédiction et les retours sensoriels et joue également un rôle informatif sur la pré-SMA, pour aider le système à adapter la commande motrice. Comme nous l'avons vu dans la première étude, le cervelet module vraisemblablement de manière anormale les structures corticales. Cette nouvelle étude, ciblée sur le réseau de l'agentivité, est en accord avec cette idée et suggère que la connectivité anormale entre le cervelet et la pré-SMA interfère avec les capacités d'adaptations motrices et d'agentivité.

Le sens d'agentivité participe à notre contrôle sur notre environnement en agissant comme une veille sur nos actions. Une dysfonction de ce système de détection peut participer à la perte du contrôle moteur (Wen et al. 2021; Wen et Imamizu 2022). Ainsi, le sens

d'agentivité pourrait contribuer à l'émergence ou à l'entretien du phénotype moteur. Cette perspective offre la possibilité d'envisager de nouvelles thérapies visant à rééduquer la capacité à créer de nouveaux liens entre le but de l'action et ses effets. La rééducation du sens d'agentivité a montré une efficacité sur le contrôle moteur dans d'autres pathologies comme les accidents vasculaires cérébraux (Maier, Ballester, et Verschure 2019; Aderinto et al. 2023; Dewil et al. 2023), notamment au moyen de techniques utilisant le biofeedback, et pourrait être bénéfique dans le myoclonus dystonia. Néanmoins, il faut préciser que le schéma de notre étude ne nous permet pas de préciser si la dysfonction d'agentivité précède ou joue un rôle causal dans la survenue des troubles moteurs. D'autres études, utilisant une méthodologie longitudinale seraient nécessaires pour répondre à cette question.



## **Chapitre 8 : Troisième étude**

**Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in  
MYC/DYT-SGCE**

**La microstructure du cervelet et de ses voies afférentes influence la sévérité de la  
dystonie dans le MYC/DYT-SGCE**

*Étude en cours de revue dans le journal « European Journal of Neurology »*

## A. Préambule à l'étude

La nature des modifications structurelles des constituants des réseaux impliqués dans la symptomatologie du myoclonus dystonia n'a été que peu explorée. Récemment, une étude sur une lignée cellulaire glutamatergique corticale humaine avec une mutation *SGCE*, modifiée par la méthode CRISPR/Cas9, a révélé une complexité dendritique accrue et des anomalies dans les axones de ces neurones (Sperandeo et al. 2022). Une tendance à une complexité neuritique plus élevée a aussi été observée dans les MSN striataux dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients portant une mutation *SGCE* (Kutschenko et al. 2021).

Comme nous l'avons vu, le cervelet semble jouer un rôle essentiel dans la dysfonction des différents réseaux auxquels il est associé dans le myoclonus dystonia. La nature des anomalies du cervelet ou des voies qui le relie aux autres structures appartenant à ces réseaux reste largement inconnue.

Pour étudier ce point et répondre à l'objectif secondaire de la thèse, nous nous intéressons dans ce troisième travail à la microstructure des neurites du cortex cérébelleux et des axones impliqués dans les boucles reliant le cervelet et le cortex cérébral. Nous prenons également l'exemple des symptômes moteurs et de la boucle sensorimotrice pour regarder si la sévérité des symptômes moteurs est associée à des modifications structurelles au sein de ce réseau.

L'objectif de cette étude est d'explorer les anomalies microarchitecturales cérébrales et leurs éventuelles associations avec le phénotype moteur dans le myoclonus dystonia.

Nous utilisons les modèles du NODDI et du tenseur de diffusion (DTI) appliqués à l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (DWI) (H. Zhang et al. 2012). Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 3, le NODDI est un modèle permettant de modéliser efficacement la microarchitecture des tissus cérébraux ayant été validé histologiquement (Grussu et al. 2017). L'analyse du modèle du tenseur, bien que moins spécifique, est effectuée en parallèle compte tenu de son caractère très largement utilisé et admis par la communauté scientifique. Nous utilisons une approche par voxel effectuée sur le cerveau entier afin de ne pas biaiser nos résultats par nos hypothèses. Nous étudions l'effet de la différence entre les groupes de patients et de volontaires ainsi que l'effet de la sévérité des symptômes moteurs.

Nous reconstruisons ensuite les principaux faisceaux de substance blanche constituant le réseau sensorimoteur en utilisant la tractographie. Les voies afférentes (faisceaux spino-

cérébelleux et cortico-ponto-cérébelleux) et efférentes du cervelet (faisceaux cérébello-thalamique) sont notamment reconstruites. Les zones de substances blanches qui diffèrent entre les groupes ou qui sont associées à la sévérité de la pathologie sont localisées au travers de ces différents faisceaux.

Nous supposons que des réorganisations des neurites, marquées par une complexité anormale de leur arborisation, pourraient se produire dans le cervelet, de manière similaire à ce qui avait été observé dans les modèles cellulaires.

Mes contributions à cette étude sont les suivantes :

- Recrutement des participants et organisation de la logistique autour des visites
- Recueil des données (cliniques et d'imagerie)
- Analyse de l'ensemble des données et interprétation des résultats
- Rédaction de l'article

## **B. Étude en cours de processus de révision**

## **Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in myoclonus dystonia**

Clément Tarrano<sup>1,2</sup> MD, Giuseppe Zito<sup>3</sup>, PhD, Cécile Galléa<sup>1,18</sup> PhD, Cécile Delorme<sup>1,2</sup> MD, Eavan M. McGovern<sup>4,5</sup> MD, PhD, Cyril Atkinson-Clement<sup>1,6</sup> PhD, Vanessa Brochard<sup>2</sup> PhD, Stéphane Thobois<sup>7,8</sup> MD, PhD, Christine Tranchant<sup>9,10,11</sup> MD, PhD, David Grabli<sup>1,2</sup> MD, PhD, Bertrand Degos<sup>12</sup> MD, PhD, Jean Christophe Corvol<sup>1,2</sup> MD, PhD, Jean-Michel Pedespan<sup>13</sup> MD, PhD, Pierre Krystkowiak<sup>14</sup> MD, PhD, Jean-Luc Houeto<sup>15</sup> MD, PhD, Adrian Degardin<sup>16</sup> MD, PhD, Luc Defebvre<sup>17</sup> MD, PhD, Mélanie Didier<sup>1,18</sup> MPhil, Romain Valabrègue<sup>1,18</sup> PhD, PhD, Emmanuelle Apartis<sup>1,19</sup> MD PhD, Marie Vidailhet<sup>1,2</sup> MD, Emmanuel Roze<sup>1,2</sup> MD, PhD,\* Yulia Worbe<sup>1,2,19</sup> MD, PhD\*

\* These authors contributed equally to the work

1-Sorbonne Université, Paris Brain Institute – ICM, Inserm CNRS, F-75013, Paris, France.

2-Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Neurology, Clinical Investigation Center for Neurosciences, Paris, France.

3-Swiss Paraplegic Research, Nottwil, CH

4-Department of Neurology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland.

5-School of Medicine, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

6-School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

7-Neurological department C, Hopital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, 59 Bd Pinal, Bron, France

8-Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Medecine Lyon Sud Charles Mérieux, Lyon, France.

9-Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

10-Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM-U964/CNRS-UMR7104/Université de Strasbourg, Illkirch, France

11-Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

12-Department of Neurology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Avicenne Hospital, Sorbonne Paris Nord, Bobigny, France.

13-Department of Neuropediatrics, Universitary Hospital of Pellegrin, Bordeaux, France.

14-Abu Dhabi Stem Cells Centre, Abu Dhabi, United Arab Emirates

15- Department of Neurology CHU Limoges, Inserm U1094, IRD U270, Univ. Limoges, EpiMaCT - Epidemiology of chronic diseases in tropical zone, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, OmegaHealth, Limoges, France



16-Department of Neurology, Tourcoing Hospital, Tourcoing, France.

17-University of Lille, CHU Lille, INSERM, U1172 – Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires, F-59000 Lille, France; «Lille Centre of Excellence for Neurodegenerative Diseases » (LiCEND), F-59000 Lille, France.

18- Centre de NeuroImagerie de Recherche (CENIR), Sorbonne Université, UMR S 975, CNRS UMR 7225, ICM, F-75013, Paris, France

19-Department of Clinical Neurophysiology, Saint-Antoine Hospital, Paris, France

**Correspondence to: Yulia Worbe, MD, PhD**

Department of Physiology, Sorbonne University, Paris, France

Email: yulia.worbe@icm-institute.org

**Word count:**

-Text: 3500/3500 words

-Abstract: 249/250 words

-Tables and figures 5/8

-References: 50/50

-Running title: 21/40 characters

-Total word count (including title page, references, and structured abstract): 5497 words

**Running title:** NODDI in MYC/DYT-*SGCE*

**Key words:** Myoclonus; Dystonia; Cerebellum; Neuroimaging; Diffusion Tensor Imaging

**Conflict of interest**

Authors have no conflict of interest concerning the present research.

**Financial Disclosure**

The study received the financial support from the Dystonia Medical Research Foundation (Chicago, USA), Fonds de Dotation Brou de Laurière, Association AMADYS, program “Investissements d’Avenir” ANR-10-IAIHU-06, from the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme under the EJP RD COFUND-EJP N° 825575 – EurDyscover, and from the Fondation pour la Recherche Médicale.

## Abstract

**Background:** *MYC/DYT-SGCE* is a rare condition involving a motor phenotype associating myoclonus and dystonia. Dysfunction within the networks relying on the cortex, the cerebellum and basal ganglia was presumed to underpin the clinical manifestations. However, the microarchitectural abnormalities within these structures and related pathways are unknown. Here, we investigated the microarchitectural brain abnormalities related to the motor phenotype in *MYC/DYT-SGCE*.

**Methods:** We used neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI), a multicompartiment tissue model of diffusion neuroimaging to compare microarchitectural neurites organization in *MYC/DYT-SGCE* patients and healthy volunteers (HV). Neurite density index (NDI), orientation dispersion index (ODI) and free water fraction (ISOVF) were derived and correlated with the severity of motor symptoms. Fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) derived from the diffusion tensor approach were also analyzed. In addition, we studied the pathways that correlated with motor symptoms severity using tractography analysis.

**Results:** 18 *MYC/DYT-SGCE* and 24 HV were analyzed. *MYC/DYT-SGCE* patients showed an increase of ODI and a decrease of FA within their motor cerebellum. More severe dystonia was associated with a lower ODI, NDI and a higher FA within motor cerebellar cortex, as well as with lower NDI and higher ISOVF and MD within the cortico-ponto-cerebellar and spino-cerebellar pathways. No association was found between myoclonus severity and diffusion parameters.

**Conclusions:** In *MYC/DYT-SGCE*, we found microstructural reorganization of the motor cerebellum. Structural change in the cerebellar afferent pathways that relay inputs from the spinal cord and the cerebral cortex were specifically associated with the severity of dystonia.

## Introduction

Myoclonus dystonia due to pathogenic variant in *SGCE* (*MYC/DYT-SGCE*) is a rare disorder, characterized by childhood onset of subcortical myoclonus and dystonia.<sup>1</sup> As a result, the exact pathophysiology of different motor symptoms of *MYC/DYT-SGCE* remains poorly understood.<sup>2</sup>

As in other dystonic syndromes, the dystonia and myoclonus in *MYC/DYT-SGCE* has been associated with dysfunctions involving primarily the cerebellum<sup>2-4</sup>, the basal ganglia<sup>5,6</sup> and the sensorimotor cortex<sup>7-9</sup> and thus are considered as a result of abnormalities within the motor system.<sup>1</sup> However, it is unclear which structures and pathways of the cortico-basal ganglia-cerebellar motor network preferentially contribute to the expression of symptoms in *MYC/DYT-SGCE*.

Diffusion-weighted imaging (DWI) is an effective *in vivo* tool to investigate properties and potential abnormalities of white matter tracts and grey matter microstructure.<sup>10</sup> Previous imaging study of the motor pathways in *MYC/DYT-SGCE* showed increased white matter volume and fractional anisotropy (FA) with a decreased mean diffusivity (MD) in the subthalamic area of the brainstem and red nucleus and decreased mean diffusivity in the cortical sensorimotor areas<sup>11</sup>, suggesting abnormalities in pathways connecting the cerebellum with the thalamus. However, such alteration in FA and MD might be the consequence of different developmental processes such as dysmyelination<sup>12</sup> or deafferentation phenomena.<sup>13</sup> Indeed, classic DWI approaches are limited in providing specific information with regards of the microarchitectural abnormalities of grey and white matter<sup>10</sup>, which might be a key pathophysiological feature in this disorder. Moreover, the location of the abnormalities within the motor network tracts has not yet been properly investigated in *MYC/DYT-SGCE*.

We hypothesized that microstructural abnormalities in the motor network are implicated in the *MYC/DYT-SGCE* pathogenesis. Recently, study using the CRISPR/Cas9 editing of a human cortical glutamatergic cell line with a *SGCE* heterozygous mutation, showed higher dendritic complexity and longer axon initial segments in these neurons.<sup>9</sup> We hypothesize that similar neurite reorganization may occur in cells within other regions of the motor network, particularly within the cerebellum, impacting dendrites in grey matter. Additionally, we hypothesized that axonal projections in white matter might also be altered in this disorder. To test this hypothesis, we used a neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI), which is an emerging accurate diffusion MRI method to probe microstructural complexity of dendrites and axons.<sup>10,14</sup> This model is more successful compared to classical DTI approaches in characterizing microstructural changes, particularly in the white matter as was shown by histological analyses

of spinal cord lesions in multiple sclerosis.<sup>15</sup> NODDI separates the signal arising from different tissue compartments and estimates the density and fanning of neurites, as well as the partial volume contamination from cerebrospinal fluid.<sup>10</sup> In the NODDI model, each voxel is assumed as a combination of three compartments: intracellular (modeled as restricted anisotropic non-Gaussian diffusion), extracellular (modeled as hindered anisotropic Gaussian diffusion), and cerebrospinal fluid (CSF; modeled as isotropic Gaussian diffusion). The common measures used are : i) the neurite density index (NDI) which reflects the fraction of the signal represented by the intra-axonal compartment, ii) the neurite orientation dispersion index (ODI) which indicates the fanning of neurites when increasing and iii) the isotropic volume fraction (ISOVF) which reflects extracellular free-water.<sup>14</sup> Thus, NODDI provides a qualitative indication of the brain tissue microarchitecture and allows to infer about the histopathology and mechanisms involved in pathophysiology.<sup>15</sup> NODDI has been employed in various physiological and pathological conditions such as ageing, Parkinson's disease, stroke or amyotrophic lateral sclerosis.<sup>16</sup>

In this study, we applied NODDI analysis alongside classic diffusion tensor approach analysis to examine microarchitectural abnormalities and their potential association with the motor phenotype in *MYC/DYT-SGCE*. Furthermore, we employed tractography analysis to precisely pinpoint and localize these potential abnormalities within white matter pathways.

## **Methods**

### ***Subjects***

All participants signed an informed consent. All the procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national committee on human experimentation (CPP/AU-1360) and with the Helsinki Declaration. Patients' inclusion criteria were i) an age between 15 and 60 years old, ii) no botulinum toxin injections for at least three months prior to participation, iii) stability of the pharmacological treatment for at least one month prior to the study and no medication interruption during the study, iv) symptoms severity enabling patient to remain lying still on the back for at least 30 minutes. Patients and HV were matched for gender, age, handedness, and educational level. Disease severity was assessed using the Burke-Fahn-Marsden scale (BFM)<sup>17</sup> for dystonia and Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS) for myoclonus at rest (section 2) and with action (section 4).<sup>18</sup> Clinical evaluations were based on video recordings and assessed post hoc by two experts in movement disorders (C.T. and E.M.),

who performed the ratings on a consensus basis: they rated together at the same time the different items on the clinical scales, blind to the results of the neuroimaging analysis.

### ***Imaging acquisition***

All scans were acquired on the 3T MRI scanner (Siemens Prisma, Germany) with a 64-channel head coil.

A multi-shell diffusion tensor imaging (DTI) acquisition was performed (TR = 3.5s, TE = 75ms, multi-band of 3, isotropic voxel size 1.75mm, 60 direction with  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ , 32 direction with  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  and 8 direction with  $b = 300 \text{ s/mm}^2$ , one  $b = 0$  image was acquired after every 10 diffusion-weighted directions).

### ***Diffusion-weighted MRI preprocessing***

Data pre-processing was performed using the FMRIB software library (FSL, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>) and included correction for motion and eddy currents, non-linear registration, alignment to the MNI space. The EDDY Quality Control tools calculated the average signal to noise ratio (SNR) across all voxels within the brain mask to give for each subject a summary measure of the overall quality of the data.<sup>19</sup> Subjects exceeding 1.5 SD for the SNR or the absolute motion were removed. SNR, as the primary quality measure, addresses preprocessing effects and determines data usability, highlighting both successful corrections and failures, even amidst subject movement.<sup>19</sup>

### ***Computational Methods for Diffusion Weighted Imaging***

Preprocessed DWI data were independently modeled using the NODDI and the classical DTI approaches. NODDI models were fitted using Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) toolbox to generate NDI, ODI and ISOVF maps. DTI representation was fitted using DTIFIT, implemented in FSL with default parameters, to generate FA and MD maps.

Individual subjects' maps derived from NODDI and DTI approaches were smoothed (FWHM = 5 mm) and masked with subject's brain template (i.e union of their grey and white matter) derived from their anatomical imaging (acquisition parameters and preprocessing in supplementary materials).

### ***Fiber tractography***

To specify the pathways concerned by the white matter clusters derived from both DWI approaches analysis, we performed a probabilistic tractography analysis in the group of patients. We investigated the main inflow and outflow pathways of the cerebellum and basal ganglia, namely: the cerebello-thalamic (CTP), cortico-ponto-cerebellar (CPCP), spino-cerebellar (SCP), motor cortico-striatal (mCSP) and motor thalamo-cortical (mTCP) pathways. We used “bedpostx”<sup>20</sup> and “probtrackx2”<sup>21</sup> implemented in FSL 6.0 with the default parameters at each step of the procedure (parameters provided in supplementary materials) to reconstruct the fibers of the CTP, CPCP, SCP, mCSP and mTCP. These tractography analysis were performed following the physiological directions of these pathways of interest and for each side separately (accounting for decussation when appropriate) and guided using waypoint, termination, and exclusion masks according to the neuroanatomical knowledges (see supplementary materials for settings and masks definition). The seed and termination masks used were: a merged mask of supplementary motor area and primary motor cortex, thalamus, putamen, the spinal cord. As the cerebellar lobule VI was the most represented in our results, considering group comparisons and regression analyses, this region was chosen as the cerebellar seed/target. For each subject, individual density maps were normalized on their individual total number of valid generated tracts (i.e. the “waytotal”).<sup>22</sup> Then, group tracts were created by averaging binarized (threshold of 0.2) normalized tract density maps across subjects.

### ***Statistical analysis***

#### ***Demographic and clinical data analysis***

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Science (SPSS) version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Comparability between groups was tested using independent t-tests and Fisher’s exact tests.

#### ***Neuroimaging data analysis***

Voxel-wise statistical analysis of NODDI (NDI, ODI and ISOVF maps) and classical DTI metrics (FA and MD maps) data were performed using the general linear model approach of SPM12. We used independent-sample t-tests to compare MYC/DYT-*SGCE* and controls. For patients, we implemented UMRS and BFM scales as covariate of interest to identify clusters associated with these variables. The peak statistical threshold was set to  $p < 0.001$  with a cluster level threshold of  $p < 0.05$  corrected with false discovery rate (FDR) method for all these analyses. To ensure the absence of any spurious effects of medication on our findings, we

conducted additional regression analyses for each identified cluster (i.e., in group comparisons and regression analyses), examining the association between the DWI metric in this cluster and the medications (see Supplementary materials).

Then, for white matter clusters identified through NODDI and DTI voxel-wise statistical analysis, we determined the proportion of their voxels located in each pathway derived from the tractography analysis as follow:

$$(N_{\text{voxels}_{\text{cluster} \cap \text{pathway}}}) / N_{\text{voxels}_{\text{cluster}}}$$

$N_{\text{voxels}_{\text{cluster} \cap \text{pathway}}}$  represents the count of voxels that belong to both the cluster and the specific pathway, while  $N_{\text{voxels}_{\text{cluster}}}$  indicates the total voxel count within that cluster.

### Data Sharing

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

## Results

### Participants

Twenty-one MYC/DYT-SGCE and 25 HV were enrolled in the study. Three patients and one HV were identified as outliers due to excessive movement and/or disease severity and were removed from the analysis. Consequently, the final analysis was performed on 18 MYC/DYT-SGCE and 24 HV. As presented in Table 1, groups were comparable for age, sex, handedness, and level of education (all  $p > 0.05$ ).

**Table 1. Demographic and clinical data**

	MYC/DYT-SGCE (n = 18)	HV (n = 24)	t	p
Age <sup>†</sup>	29.33 ± 2.80	30.00 ± 2.08	-0.2	0.85 (a)
Handedness (R : L) <sup>‡</sup>	15 : 3	20 : 5		1.00 (b)
Sex (F : H) <sup>‡</sup>	9 : 9	15 : 10		0.55 (b)
Years of education <sup>†</sup>	13.56 ± 0.35	13.48 ± 0.33	1.54	0.88 (a)
BFM <sup>†</sup>	10.11 ± 1.59			
UMRS 2 <sup>†</sup>	4.22 ± 1.01			
UMRS 4 <sup>†</sup>	20.44 ± 2.72			
Medication <sup>§</sup>	7	0		<0.001 (b)

<sup>†</sup> Reported as mean ± SEM; <sup>‡</sup> Reported in effective

<sup>§</sup> Zonisamide (n = 3), Benzodiazepine (n = 2) Anticholinergics (n = 2), Selective serotonin reuptake inhibitors (n = 1), Tetrabenazine (n=1), Botulinic toxin injections (n = 1).

(a) independent t-test

(b) Fischer's exact test

Abbreviations: HV = Healthy volunteers, R = righty; L = lefty; F = Female; M = Male; BFM

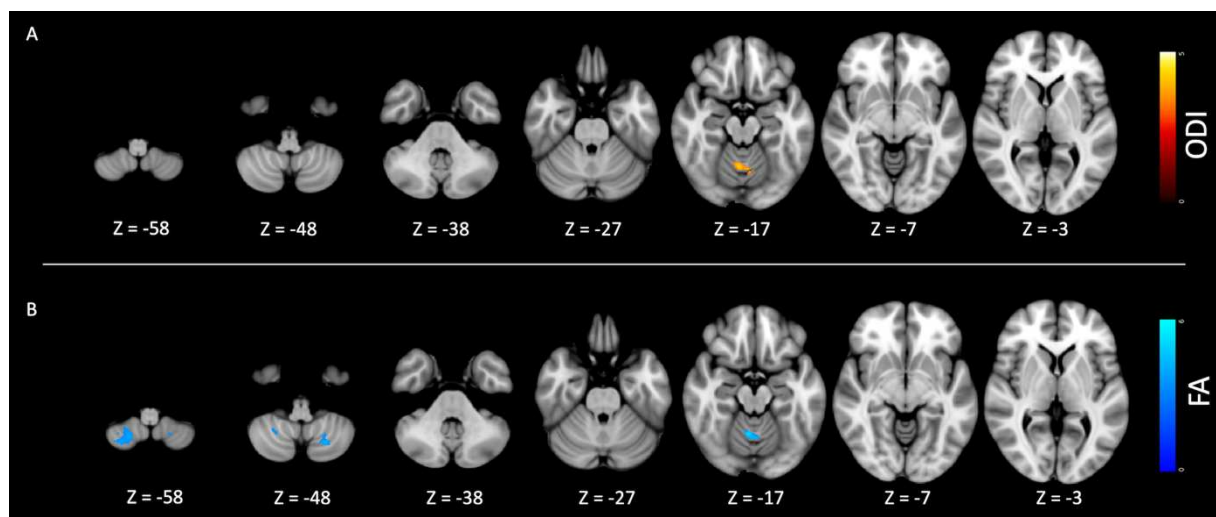
= Burke-Marsden-Fahn scale; UMRS = Unified Myoclonus Rating scale (section 2 = at rest; section 4 = with action).

### ***NODDI analysis results***

The overall quality of the imaging dataset (SNR) was comparable across groups (mean  $\pm$  SEM; MYC/DYT-SGCE:  $20.82 \pm 0.74$ ; HV:  $21.32 \pm 0.74$ ;  $t_{40} = -0.47$ ,  $p = 0.64$ ).

As presented in Table 2 and Figure 1A, group comparison showed an increase of ODI index in patients with MYC/DYT-SGCE within a cluster encompassing the grey matter of the bilateral motor cerebellum and the associated vermis.

Regression analysis (Figure 2A) exhibited an association between BFM and NODDI parameters mainly in the motor cerebellum and in the brainstem. A higher BFM score was associated with i) a lower NDI signal in the white matter of the left middle cerebellar pedunculus, the brainstem, and the grey matter of the right motor cerebellum, ii) a lower ODI signal in the grey matter of the right motor cerebellum and corresponding vermis, the right temporal lobe and the right occipital lobe and, iii) a higher ISOVF signal in the brainstem. There was no association of the UMRS parts 2 and 4 with NODDI parameters. No association was found between the NODDI metric in these clusters and the medications (see Supplementary results).



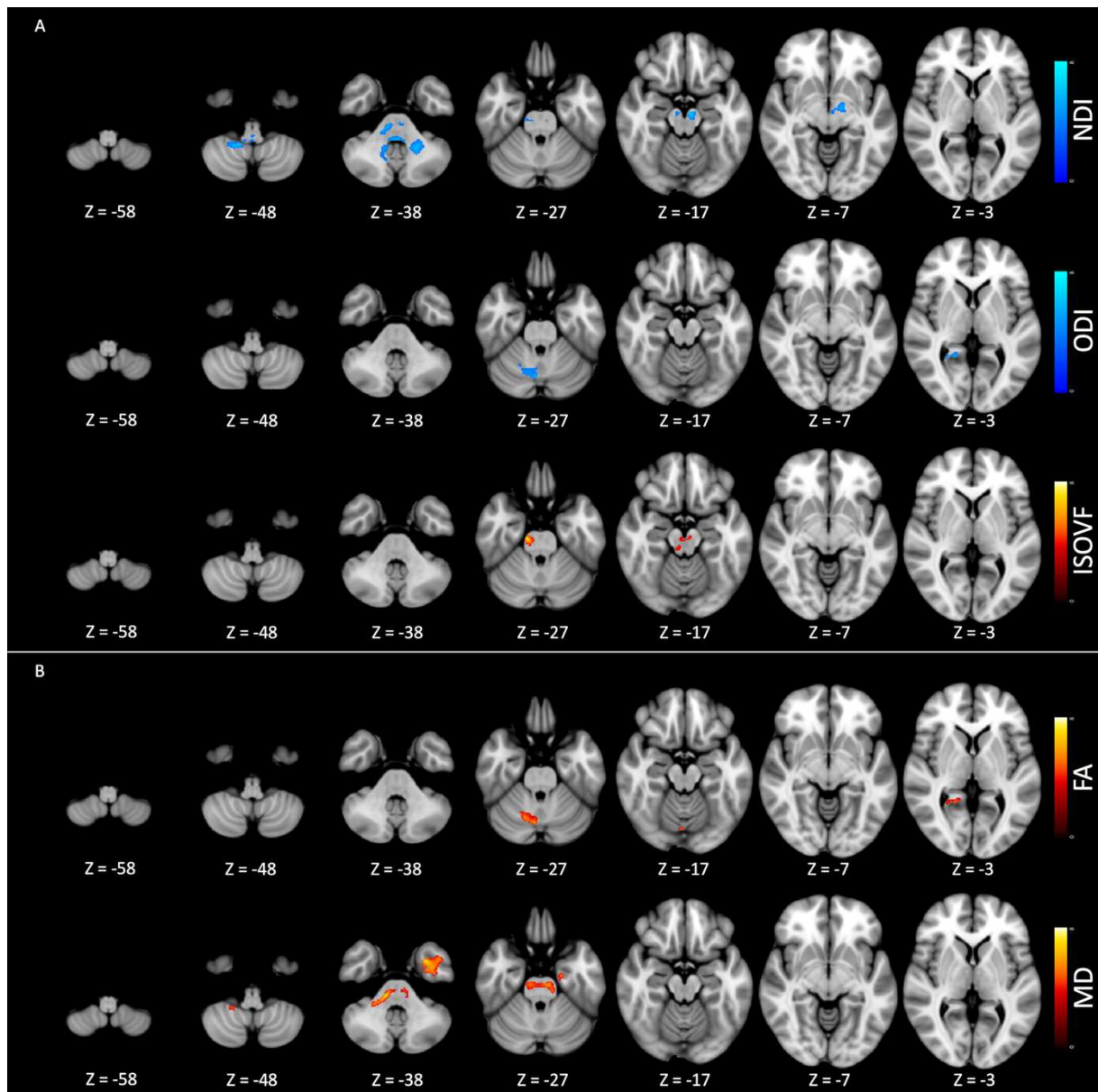
**Figure 1. NODDI and DTI metrics comparison between groups.** **A.** Displays the results for Orientation Dispersion Index (ODI), and **B.** shows the results for Fractional Anisotropy (FA). Yellow-red color highlights regions where patients > healthy volunteers, while blue indicates regions where patients < healthy volunteers. Statistical significance was determined with a peak threshold of  $p < 0.001$  and a cluster level threshold of  $p < 0.05$ , corrected using the False Discovery Rate (FDR) method for all analyses.



### ***FA and MD diffusion tensor analysis results***

As depicted in Table 2 and Figure 1B, group comparisons revealed a reduction in the FA index among patients with *MYC/DYT-SCGE* within the gray matter regions of the bilateral motor cerebellum and the associated vermis.

Regression analysis (Figure 2B) demonstrated associations between the BFM score and diffusion tensor parameters, primarily in the cerebellum and brainstem. Specifically, a higher BFM score was associated with i) a higher FA signal in the gray matter of the right motor cerebellum and of the right occipital cortex, ii) a higher MD in the white matter of the brainstem and of the left temporal cortex. No association were observed between UMRS parts 2 and 4 and FA or MD indexes. No association was found between the DTI metric in these clusters and the medications (see Supplementary results).



**Figure 2. Regression analysis of NODDI and DTI parameters by Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale in the patients' group.**

**A.** Displays the results for Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) parameters and **B.** shows the results for Diffusion Tensor Imaging (DTI) parameters. Yellow-red and blue colors highlight regions with respectively a positive and a negative association with BFM. The peak statistical threshold was set to  $p < 0.001$  with a cluster level threshold of  $p < 0.05$  corrected with FDR method for all these analyses. BFM = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale ; ODI = orientation dispersion index ; NDI = neurite density index ; ISOVF = isotropic volume fraction ; FA = fractional anisotropy ; MD = mean diffusivity.

**Table 2. NODDI and DTI analysis results**

	C	Peak voxel	KE	p <sub>corr</sub> <sup>‡</sup>	Location
<b>GROUP COMPARISON</b>					
<b>ODI (MYC/DYT-SGCE &gt; HV)</b>					
1	3,	-60, -20	196	0.04	<b>Grey matter</b> Cerebellum IV, V, VI (L+R) Vermis IV, V, VI (L+R)
<b>FA (MYC/DYT-SGCE &lt; HV)</b>					
1	6,	-57, -18	188	0.02	<b>Grey matter</b> Vermis IV, V, VI Cerebellum IV, V, VI (R) Cerebellum IV, V (L)
2	-22,	-66, -46	170	0.02	Cerebellum VIIb, VIII (L)
3	21,	-58, -56	373	0.001	Cerebellum VIII (R)
<b>BFM</b>					
<b>NDI (Negative)</b>					
1	12,	-50, -45	450	0.02	<b>Grey matter</b> Cerebellum VIII, IX (R)
1	-4,	-18, -20	1030	<0.001	<b>White matter</b> <sup>†</sup> Brain stem <sup>§</sup> (CPCP: 81%; SCP: 31%; CTP: 17%)
2	-20,	-51, -39	357	0.04	Mid Cerebellar Ped (L) (CPCP: 48%; SCP: 35%; CTP: 16%)
3	2,	-38, -51	466	0.02	Medulla oblongata (CPCP: 1%; SCP: 68%; CTP: 9%)
<b>ODI (Negative)</b>					
1	50,	-26, -4	188	0.02	<b>Grey matter</b> Temporal Sup (R) Temporal Mid (R)
2	22,	-51, 6	226	0.01	Calcarine (R) Precuneus (R) Lingual (R)
3	6,	-69, -27	261	0.01	Vermis VI, VII, VIII Cerebellum VI, VIII (R)
<b>ISOVF (Positive)</b>					
1	14,	-21, -27	345	0.001	<b>White matter</b> <sup>†</sup> Brain stem (CPCP: 95%; SCP: 14%; CTP: 15%)
<b>FA (Positive)</b>					
1	22,	-52, 6	239	0.01	<b>Grey matter</b> Calcarine (R) Precuneus (R)
2	6,	-70, -26	301	0.005	Cerebellum VI (R) Precuneus (R) Lingual (R) Vermis VI, VII
<b>MD (Positive)</b>					
1	-28,	3, -36	784	<0.001	<b>Grey matter</b> Temp Inf (L) Parahippocam. (L) Fusiform (L)
2	12,	-30, -34	1248	<0.001	<b>White matter</b> <sup>†</sup> Brain stem <sup>§</sup> (CPCP: 61%; SCP: 32%; CTP: 2%)

† For each white matter cluster, the proportion of voxels belonging to the different pathways of interest is indicated (voxels could belong to multiple pathways).

‡ Corrected for multiple testing with the false discovery rate method.

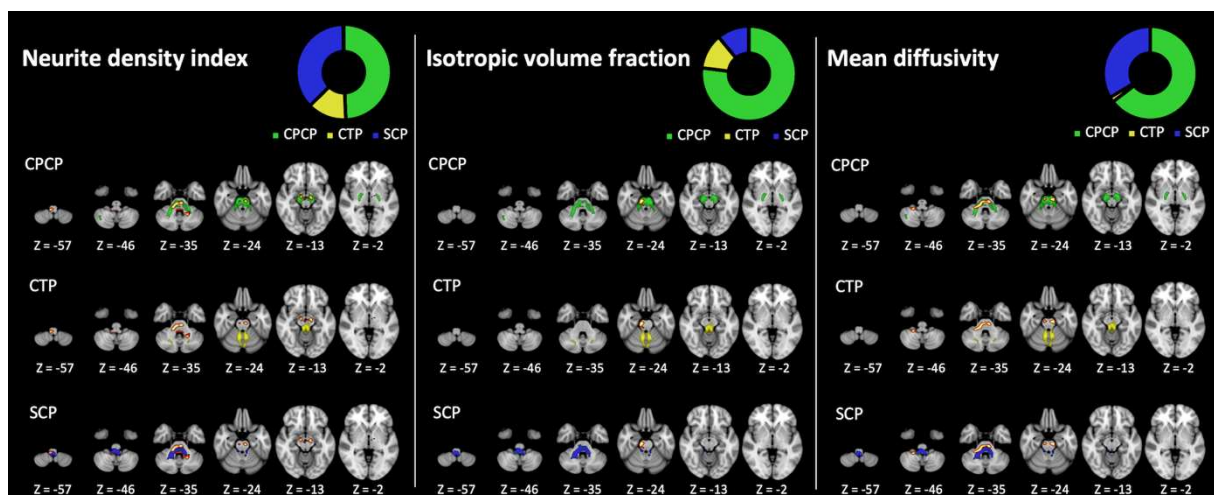
§ Extended from mesencephalon to the lower pons.

Abbreviations: MYC/DYT-SGCE = Myoclonus dystonia related to SGCE pathogenic variant, HV = healthy volunteers, MNI = Montreal Neurological Institute space, ODI = orientation dispersion index, NDI = neurite density index, ISOVF = isotropic volume fraction, L = left, R = right, Sup = superior, Mid = middle, Ped = pedunculus, Temp Inf = Temporal inferior, Parahippocam. = Parahippocampic cortex, CPCP = cortico-ponto-cerebellar pathway, CTP = cerebello-thalamic pathway, SCP = spinocerebellar pathway

### Tractography analysis results

The masks of the pathways of interest are presented in Supplementary figure 1. As presented in Table 2 and Figure 3, white matter clusters associated with BFM severity were overlaid with these pathways' masks. Importantly, voxels could potentially belong to multiple pathways.<sup>23</sup>

For the NDI index, the voxels of the brainstem and left middle cerebellar pedunculus clusters mainly belonged to the CPCP and the SCP. For the ISOVF index, the brainstem cluster had 95% of its voxels belonging to the CPCP. Regarding the MD index, the brainstem cluster had 61% of its voxels belonging to the CPCP and 32% to the SCP.



**Figure 3. Cluster localization using tractography**

Significant white-matter clusters of the NODDI and DTI analysis (in yellow-red color) are overlaid with the cortico-ponto-cerebellar pathway (CPCP) in green, cerebello-thalamic pathway (CTP) in yellow, and spinocerebellar pathway (SCP) in blue. For a better readability, the cortico-striatal and motor thalamo-cortical pathways are not displayed. The pie charts represent the overall distribution of significant clusters' voxels across the pathways of interest for each parameter.

## **Discussion**

Using two DWI approaches to investigate the brain microarchitecture in MYC/DYT-*SGCE* we showed that, compared to controls, they exhibited an increase of ODI and decrease FA within the motor cerebellar cortex. A greater severity of dystonia was related to a lower ODI and NDI and higher FA within the motor cerebellar cortex and with lower NDI and higher ISOVF and MD within the cerebellar afferent pathways, specifically the cortico-ponto-cerebellar and spino-cerebellar pathways. Altogether, these findings suggest that the severity of dystonia in MYC/DYT-*SCGE* was primarily related to microstructural abnormalities in the cerebellum and its afferent pathways, which relay inputs from the spinal cord and the cerebral cortex.

### ***Study limitations***

Our study presents several limitations. Firstly, we have not identified any relation between the DWI metrics and the severity of myoclonus. Indeed, head movement during acquisitions could affect our findings. However, the overall quality of the imaging dataset as measured with the SNR was similar between the groups and our findings with regards of dystonia in MYC/DYT-*SGCE* pointed to specific involvement of motor cerebellum<sup>24</sup> and its afferent pathways. Thus, it is unlikely that a systemic bias such as excessive movements may significantly affect our results. Alternative explanation might be that the structural abnormalities we found do not explain the entire neural activity underpinning myoclonus. Furthermore, the coupling between neuronal activity and neuronal microstructure, as assessed with DWI imaging, may have certain limitations. Further studies using additional imaging modality such as functional MRI are warranted to investigate the anatomical correlates of myoclonus.

Secondly, no structural alterations in the motor cortex have been detected, but were previously identified using cell biology techniques.<sup>9</sup> It is possible that these alterations are of a subtle nature, making their detection challenging when using DWI techniques. Future neuroimaging studies, utilizing a higher magnetic field strength, such as 7T, may potentially improve the model's sensitivity.

Third, although the NODDI model was developed for studying both grey matter and white matter<sup>14</sup>, it has been more robustly validated for the study of white matter.<sup>15</sup> Therefore, its interpretation for the study of grey matter should be approached with a greater caution.

Lastly, the overall mild severity of the disease might also constrain the capacity to identify subtle structural changes. However, we had to include patients who were able to remain still in the MRI machine for the entire acquisition procedure.

### ***Microstructure of the cerebellar cortex and correlation with severity of dystonia***

Compared to healthy volunteers, patients exhibited an increase in the ODI metric and a decrease in the FA metric in the motor cerebellar cortex, reflecting likely morphological changes to neurites.<sup>25</sup> ODI represents the alignment and coherence of the neurites in a voxel and an increased ODI indicates a higher dispersion of neurites.<sup>26</sup> FA characterizes the directionality of water diffusion<sup>27</sup> and, despite the need for caution in interpreting FA in grey matter<sup>28</sup>, a decrease in FA during brain development may indicate an increase in dendritic elongation and branching orthogonal to cortical columns.<sup>29</sup> In summary, abnormalities observed in ODI and FA metrics could reflect a higher degree of complexity of the grey matter dendritic trees.<sup>30</sup> A recent study found increased branching and longer branches in cortical glutamatergic cell dendrites in subjects with *SGCE*-mutation.<sup>9</sup> The results of present study suggest that other cellular lines such as cerebellar neurons can also be affected by these dendritic changes.

A first interpretation of these findings may be that structural abnormalities reflect an alteration in the functioning of the cerebellar cortex. In neurodevelopmental disorders, changes in neurite morphology have been associated with diminished synaptic efficiency and may result from alterations in neuronal homeostasis.<sup>9,31</sup> Within the cerebellum, the highest expression of *SGCE* is found in the Purkinje cells and neurons of the dentate nucleus.<sup>32</sup> Thus, the microstructural change we found in the cerebellar cortex might reflect reorganization of the Purkinje cells neurites. The Purkinje cells send GABA inhibitory projections to the dentate nucleus.<sup>33</sup> The *SGCE* protein may have a role in GABAergic inhibitory synapses homeostasis.<sup>34,35</sup> This suggest that cerebellar GABAergic deficit may play a key role in the pathophysiology of *MYC/DYT-SGCE*<sup>4</sup>, which aligns with the observed increase in metabolism within the cerebellar motor cortex and deep nuclei in *MYC/DYT-SGCE* suggesting disinhibition of these structures.<sup>3</sup>

However, a more severe dystonia correlated with a lower density of neurite in the motor cerebellar cortex, which might suggest a compensatory nature of these changes. Indeed, despite the specific mutation in *SGCE*, the dystonia severity in *MYC/DYT-SGCE* varies<sup>1</sup>, suggesting that cerebellar plasticity might influence symptom severity.

Overall, in *MYC/DYT-SGCE*, the GABAergic deficiency may alter the firing rate and regularity of cerebellar neurons, thereby affecting cerebellar microcircuit functioning and leading to aberrant cerebellar output signals.<sup>2</sup> Intrinsic plasticity within cerebellar microcircuitry may be critical in developmental disorders and, supports the concept of “functional cerebellar reserve”.<sup>36</sup> For instance, granule cells have been implicated in the neuroplastic recovery process following cerebellar damage during neurodevelopment<sup>37</sup> and

may be involved in the restoration of cerebellar hyperactivity in *MYC/DYT-SGCE*.<sup>2,38</sup> Further longitudinal studies are warranted to fully address this question.

Aside motor cerebellar cortex, severity of dystonia was associated with a decrease in ODI and an increase in FA in the right occipital lobe, a decrease in ODI the right temporal and, an increase of MD in the left temporal lobe. Structural abnormalities of these cortical areas have been occasionally found in focal dystonia.<sup>39,40</sup> In *MYC/DYT-SGCE*, a reduced regional cerebral blood flow in the temporal lobe using single photon emission computed tomography<sup>41</sup> and the structural abnormalities in occipital cortex with relationship to sensory information processing has been described.<sup>42</sup>

### ***Severity of dystonia and afferent and efferent cerebellar pathways***

Severity of dystonia in *MYC/DYT-SGCE* was also correlated with microstructure of white matter, as reflected by NDI, ISOVF and MD indexes, of the cortico-ponto-cerebellar and the spino-cerebellar pathways. In the brain, the SGCE protein is expressed within the cortex, cerebellum, and spinal cord<sup>9,43</sup> and these structures were found to be involved in dystonia pathogenesis.<sup>44,45</sup>

Interestingly, we have not found a strong association between the severity of dystonia and abnormalities in the cerebello-thalamic pathway. It does not rule out the potential contribution of the cerebellar efferent pathway's contribution to symptoms but suggests it may be less significant in *MYC/DYT-SGCE* dystonia.

More severe dystonia was associated with a decrease in NDI and increase in ISOVF and MD within the cerebellar afferent pathways. The NDI metric reflects the space within axons and ISOVF corresponds to the volume fraction of unhindered water (cerebrospinal fluid), while MD reflects the mean rate of water diffusion within tissues.<sup>14,15</sup> Taken together, this suggests that overall lower density of axons in these pathways may underlie a higher severity of dystonia in *MYC/DYT-SGCE*. Indeed, when referring to the histological validation of the NODDI model, chronic multiple sclerosis lesions affected by axonal loss were associated with a tendency toward decreased NDI and FA along with an increased ISOVF and MD.<sup>15</sup> In patients with multiple sclerosis or cerebral palsy, these abnormal NODDI changes were interpreted as reflecting axonal loss, potentially arising from Wallerian degeneration.<sup>46-48</sup> However, in *MYC/DYT-SGCE*, earlier observations have indicated an increase in FA and a decrease in MD within the brainstem compared to controls, suggesting a contrary enhancement of directional axonal growth. The authors proposed that these changes might reflect axonal growth linked to plasticity secondary to the hyperkinetic state.<sup>11</sup> The lower severity of dystonia associated with

increased axonal density rather suggests that plasticity mechanism acts more like a compensatory response, akin to the plasticity observed with motor skill training.<sup>49</sup> Indeed, cerebellar function may be compensated by extracerebellar areas, a phenomenon known as "structural cerebellar reserve."<sup>36</sup>

Nevertheless, the correlational nature of the present analysis prevents us from making definitive inferences about the pathological or compensatory nature of the observed associations. Furthermore, the interpretation of the DTI in the white matter can be challenging since it is jointly influenced by demyelination, neuroaxonal loss and even changes in the glial component.<sup>15</sup>

Finally, we did not observe a group difference in these pathways, compared to previous report<sup>11</sup>, that might stem from some methodological differences, including a more restrictive whole-brain analysis and the inclusion of younger patients.

As well, microarchitecture of the basal ganglia and their connecting pathways did not exhibit any difference between groups or relation with disease severity. Indeed, previous reports pointed to the striato-pallido-thalamo-cortical network's role in *MYC/DYT-SGCE* motor symptoms<sup>1</sup>, as supported by intraoperative pallidal recordings and symptom improvement with deep brain stimulation.<sup>1,6</sup> However, it has been well established that bidirectional direct connections exist between cerebellum and basal ganglia.<sup>2</sup> Recent mice model of acute knockdown of *SGCE* produced dystonia and jerking movements when applied in the cerebellum but not in the basal ganglia.<sup>2</sup> This supports a model of dystonia where basal ganglia abnormalities may stem from abnormal cerebellar signals.<sup>50</sup> Our findings, further support that dysfunction of the cerebellum and cerebellar afferent pathways might be primarily involved in the *MYC/DYT-SGCE* dystonic phenotype.

### **Acknowledgement**

We thank Drs Lucie Guyant-Marechal, Elisabeth Sadot, Philippe Damier, Marion Simonetta-Moreau, Damien Ricard for their help with subjects' inclusions.

### **Authors' Roles**

Design: YW, ER, CG; execution: All authors; analysis: CT, CAC, RV; writing: CT, YW, ER, CG; editing of final version of the manuscript: All authors.



## References

1. Roze E, Lang AE, Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(4):484-490.
2. Washburn S, Fremont R, Moreno-Escobar MC, Angueyra C, Khodakhah K. Acute cerebellar knockdown of *Sgce* reproduces salient features of myoclonus-dystonia (DYT11) in mice. *eLife*. 2019;8:e52101.
3. Carbon M, Raymond D, Ozelius L, et al. Metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2013;80(4):385-391.
4. Weissbach A, Werner E, Bally JF, et al. Alcohol improves cerebellar learning deficit in myoclonus-dystonia: A clinical and electrophysiological investigation. *Ann Neurol*. 2017;82(4):543-553.
5. Beukers RJ, van der Meer JN, van der Salm SM, Foncke EM, Veltman DJ, Tijssen M a. J. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in myoclonus-dystonia. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):906-912.
6. Welter ML, Grabli D, Karachi C, et al. Pallidal activity in myoclonus dystonia correlates with motor signs. *Mov Disord*. 2015;30(7):992-996.
7. Beukers RJ, Foncke EMJ, van der Meer JN, et al. Disorganized sensorimotor integration in mutation-positive myoclonus-dystonia: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2010;67(4):469-474.
8. Popa T, Milani P, Richard A, et al. The neurophysiological features of myoclonus-dystonia and differentiation from other dystonias. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):612-619.
9. Sperandeo A, Tamburini C, Noakes Z, et al. Cortical neuronal hyperexcitability and synaptic changes in *SGCE* mutation-positive myoclonus dystonia. *Brain*. Published online, 2022:awac365.
10. Broad RJ, Gabel MC, Dowell NG, et al. Neurite orientation and dispersion density imaging (NODDI) detects cortical and corticospinal tract degeneration in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(4):404-411.
11. Meer JN van der, Beukers RJ, Salm SMA van der, Caan MWA, Tijssen MAJ, Nederveen AJ. White matter abnormalities in gene-positive myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2012;27(13):1666-1672.
12. Coll G, De Schlichting E, Sakka L, Garcier JM, Peyre H, Lemaire JJ. Assessment of Maturation Changes in White Matter Anisotropy and Volume in Children: A DTI Study. *Am J Neuroradiol*. Published online, 2020:ajnr;ajnr.A6709v1.
13. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CAM, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001;56(7):926-933.
14. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*. 2012;61(4):1000-1016.
15. Grussu F, Schneider T, Tur C, et al. Neurite dispersion: a new marker of multiple sclerosis spinal cord pathology? *Ann Clin Transl Neurol*. 2017;4(9):663-679.

16. Kamiya K, Hori M, Aoki S. NODDI in clinical research. *J Neurosci Methods*. 2020;346:108908.
17. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985;35(1):73-77.
18. Frucht SJ, Leurgans SE, Hallett M, Fahn S. The Unified Myoclonus Rating Scale. *Adv Neurol*. 2002;89:361-376.
19. Bastiani M, Cottaar M, Fitzgibbon SP, et al. Automated quality control for within and between studies diffusion MRI data using a non-parametric framework for movement and distortion correction. *NeuroImage*. 2019;184:801-812.
20. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Savio AM, Graña M, Behrens TEJ. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: How to get over fitting problems. *Magn Reson Med*. 2012;68(6):1846-1855.
21. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007;34(1):144-155.
22. Martínez-Molina N, Mas-Herrero E, Rodríguez-Fornells A, Zatorre RJ, Marco-Pallarés J. White Matter Microstructure Reflects Individual Differences in Music Reward Sensitivity. *J Neurosci*. 2019;39(25):5018-5027.
23. Schilling KG, Tax CMW, Rheault F, et al. Prevalence of white matter pathways coming into a single white matter voxel orientation: The bottleneck issue in tractography. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(4):1196-1213.
24. Guell X, Schmahmann J. Cerebellar Functional Anatomy: a Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence. *The Cerebellum*. 2020;19(1):1-5.
25. Spanò B, Giulietti G, Pisani V, et al. Disruption of neurite morphology parallels MS progression. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018;5(6):e502.
26. Haykal S, Invernizzi A, Carvalho J, Jansonius NM, Cornelissen FW. Microstructural Visual Pathway White Matter Alterations in Primary Open-Angle Glaucoma: A Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging Study. *Am J Neuroradiol*. Published online, 2022:ajnr;ajnr.A7495v1.
27. Huisman TAGM. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*. 2010;10(1A):S163-S171.
28. Venkatesh A, Stark SM, Stark CEL, Bennett IJ. Age- and memory- related differences in hippocampal gray matter integrity are better captured by NODDI compared to single-tensor diffusion imaging. *Neurobiol Aging*. 2020;96:12-21.
29. Ball G, Srinivasan L, Aljabar P, et al. Development of cortical microstructure in the preterm human brain. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(23):9541-9546.
30. Bataille D, O'Muircheartaigh J, Makropoulos A, et al. Different patterns of cortical maturation before and after 38 weeks gestational age demonstrated by diffusion MRI in vivo. *NeuroImage*. 2019;185:764-775.
31. Penzes P, Cahill ME, Jones KA, VanLeeuwen JE, Woolfrey KM. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2011;14(3):285-293.

32. Ritz K, van Schaik BD, Jakobs ME, et al. SGCE isoform characterization and expression in human brain: implications for myoclonus-dystonia pathogenesis? *Eur J Hum Genet.* 2011;19(4):438-444.
33. Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Edwards MJ. The cerebellum in dystonia – Help or hindrance? *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):65-70.
34. Nishiyama A, Endo T, Takeda S, Imamura M. Identification and characterization of  $\epsilon$ -sarcoglycans in the central nervous system. *Mol Brain Res.* 2004;125(1-2):1-12.
35. Waite A, Tinsley CL, Locke M, Blake DJ. The neurobiology of the dystrophin-associated glycoprotein complex. *Ann Med.* 2009;41(5):344-359.
36. Mitoma H, Buffo A, Gelfo F, et al. Consensus Paper. Cerebellar Reserve: From Cerebellar Physiology to Cerebellar Disorders. *The Cerebellum.* 2020;19(1):131-153.
37. Wojcinski A, Lawton AK, Bayin NS, Lao Z, Stephen DN, Joyner AL. Cerebellar granule cell replenishment postinjury by adaptive reprogramming of Nestin+ progenitors. *Nat Neurosci.* 2017;20(10):1361-1370.
38. Frucht SJ, Riboldi GM. Alcohol-Responsive Hyperkinetic Movement Disorders—a Mechanistic Hypothesis. *Tremor Hyperkinetic Mov.* 2020;10(1):47.
39. Prell T, Peschel T, Köhler B, et al. Structural brain abnormalities in cervical dystonia. *BMC Neurosci.* 2013;14(1):123.
40. Tomić A, Agosta F, Sarasso E, et al. Brain Structural Changes in Focal Dystonia—What About Task Specificity? A Multimodal MRI Study. *Mov Disord.* 2021;36(1):196-205.
41. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Polychronopoulos P, Spyridonidis T, Gourzis P, Chroni E. Frontotemporal and Striatal SPECT Abnormalities in Myoclonus-Dystonia: Phenotypic and Pathogenetic Considerations. *Neurodegener Dis.* 2008;5(6):355-358.
42. Tarrano C, Wattiez N, Delorme C, et al. Visual Sensory Processing is Altered in Myoclonus Dystonia. *Mov Disord.* 2020;35(1):151-160.
43. Xiao J, Vemula SR, Xue Y, et al. Role of major and brain-specific Sgce isoforms in the pathogenesis of myoclonus-dystonia syndrome. *Neurobiol Dis.* 2017;98:52-65.
44. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4(1):25.
45. Pocratsky AM, Nascimento F, Özyurt MG, et al. Pathophysiology of Dyt1- *Tor1a* dystonia in mice is mediated by spinal neural circuit dysfunction. *Sci Transl Med.* 2023;15(694):eadg3904.
46. Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging. *J Neurol.* 2003;250(3):287-292.
47. Seyedmirzaei H, Nabizadeh F, Aarabi MH, Pini L. Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *J Magn Reson Imaging.* 2023;58(4):1011-1029.
48. Nemanich ST, Mueller BA, Gillick BT. Neurite orientation dispersion and density imaging quantifies corticospinal tract microstructural organization in children with unilateral cerebral palsy. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(17):4888-4900.

49. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature*. 2004;427(6972):311-312.
50. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(5):488-492.

### **Financial Disclosures of all authors (for the preceding 12 months)**

G. Zito, C. Galléa, C. Tranchant, B. Degos, V. Brochard, C. Atkinson-Clement, L. Defebvre, P. Krystkowiak, J-L. Houeto, E. M. Didier, R. Valabrègue, E. Apartis, A. Degardin, J-M Pedespan, M. Vidailhet, Y. Worbe have no disclosures relevant to this work.

C. Tarrano received a PhD grant from the “Fondation pour la Recherche Médicale”. C. Delorme has received a research grant from the FIA, travel funding from Merz Pharma, Abbvie, Boston Scientific and Medtronic, received honoraria from Elivie, Merz Pharma and Medtronic. J.C. Corvol has served on advisory boards for Biogen, Denali, Idorsia, Prevail Therapeutic, Servier, Theranexus and UCB, and has received grants from Sanofi and the Michael J Fox Foundation for other projects. S. Thobois received grants from France Parkinson, PHRC and honorarium from Abbvie, Boston, Merz. E. McGovern has received speaking honoraria from AbbVie, Dutch MDS symposium, travel support from Elivie, served on an advisory board for AbbVie and received research grants from the STAR MD and the RCSI Richard Steeven’s Scholarship. D Grabli has received grants from AP-HP (DRC-PHRC) and France Parkinson, served on scientific advisory boards for AbbVie and Zambon; received research funding from Air Liquide and Orkyn; received speech honoraria from Medtronic, Abbvie, Merz, Orkyn, Aguetant and EverPharma, and received travel funding from Abbvie and Merz. E.Roze. received honorarium for speech from Orkyn, Aguetant, Elivie and for participating in an advisory board from Merz-Pharma. He received research support from Merz-Pharma, Orkyn, Aguetant, Elivie, Ipsen, Everpharma, Fondation Desmarest, AMADYS, ADCY5.org, Fonds de dotation Patrick Brou de Laurière, Agence Nationale de la Recherche, Societé Française de Médecine Esthétique, Dystonia Medical Research Foundation.

## C. Conclusion

Nous répondons à notre objectif secondaire avec cette étude en identifiant la nature et la localisation des modifications microstructurelles au sein du cervelet et de ses voies afférentes et efférentes.

En effet, il existe une augmentation de l'indice d'orientation dispersion (ODI) et une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) dans la substance grise du cervelet moteur. Ces modifications suggèrent la présence d'embranchements de neurites dans des directions multiples (non alignés). Cela peut traduire une augmentation de l'arborisation des dendrites à l'instar de ce qui a été observé dans les lignées cellulaires glutamatergiques corticales et dans les MSN striataux humains avec une mutation *SGCE* (Sperandeo et al. 2022; Kutschenko et al. 2021). Ces modifications sont également compatibles avec les modifications structurelles observées dans le cervelet VI dans la précédente étude sur le sens de l'agentivité, à savoir une diminution de la diffusivité moyenne et une augmentation du signal en voxel-based morphometry (VBM), pouvant ensemble traduire une densité augmentée des neurites de la substance grise.

Il est important de préciser que l'analyse statistique est réalisée sur le cerveau entier, sans restriction au circuit sensorimoteur. Les différences structurelles entre les groupes intéressent le cervelet moteur mais aussi, par l'atteinte des lobules VI, VII et VIIIA ainsi que du vermis VI, le cervelet cognitif et émotionnel (Guell et Schmahmann 2020). Ce point renforce l'idée selon laquelle le cervelet pourrait jouer un rôle pathologique dans le traitement des processus moteurs et non moteurs dans le myoclonus dystonia.

Notre étude suggère par ailleurs que l'augmentation de cette arborisation dendritique (augmentation de ODI, diminution de FA et augmentation de l'indice de densité de neurites - NDI) au sein du cortex cérébelleux soit associée à une moindre sévérité de la dystonie. Nous avons également observé qu'une plus grande densité axonale (augmentation de NDI et diminution de la diffusivité moyenne et de la fraction d'eau extracellulaire – ISOVF) spécifiquement au niveau des voies afférentes du cervelet était associée à une moindre sévérité de la dystonie. La signification de ces relations reste incertaine mais elles suggèrent que des mécanismes compensateurs impliquant la plasticité au sein du cortex cérébelleux et/ou de structures distantes et de leurs projections sur le cervelet interviennent.

## **Troisième partie : Perspectives, limitations et conclusions de ce travail**



## **Chapitre 9 : Discussion générale**



L'objectif de ce travail a été de déterminer que les perturbations des fonctions motrices et non motrices dans le myoclonus dystonia sont en lien avec des anomalies impliquant différentes parties du cervelet connectées avec les réseaux qui sous-tendent ces fonctions.

Dans la première étude, nous avons montré que les régions du cervelet impliquées dans le réseau moteur et les réseaux non moteurs peuvent exercer une influence anormale sur le cortex dans le myoclonus dystonia. Cette influence était telle que le cervelet pouvait jouer un rôle prédominant dans la régulation de l'activité de certains de ces réseaux. À une échelle plus large, cette étude suggérait également que les perturbations de l'activité des réseaux cérébraux étaient corrélées à la sévérité de symptômes non moteurs, tels que les symptômes dépressifs.

Dans la seconde étude, nous avons vu que, dans le myoclonus dystonia, le cervelet est impliqué dans la perturbation d'une fonction cognitive, le sens d'agentivité. Nous avons vu que cette perturbation était spécifiquement observable lorsque la mise à jour du modèle interne cérébelleux était engagée. Nous avons également vu que la connectivité entre le cervelet et la pré-SMA semblait être particulièrement impliquée dans ce processus adaptatif et dans la dysfonction du sens d'agentivité.

L'objectif secondaire est de préciser la nature des modifications structurelles présentes au sein du cervelet, en étudiant plus particulièrement la densité et la morphologie des neurites corticaux ainsi que des axones constituant ses voies afférentes et efférentes.

La troisième étude suggérait une augmentation de la complexité de l'arborisation des neurites dans le cervelet moteur et non moteur (vermis et le lobule VI). Cette étude évoquait également qu'une augmentation de la densité d'axones dans les faisceaux de substance blanche afférents au cervelet de la boucle sensorimotrice était associée à la sévérité des symptômes moteurs. La nature pathologique ou compensatrice de ces modifications structurelles reste cependant à déterminer.

## **A. Limitations**

### **1) Utilisation d'une méthodologie corrélative**

Une principale limitation de ce travail de thèse est son caractère corrélatif. En effet, les données cliniques, comportementales et d'imagerie forment des jeux de données distincts qui ont ensuite été corrélés les uns aux autres.

La première difficulté qui découle de ce type d'approche est l'impossibilité d'inférer sur le lien de causalité entre les variables. Plus spécifiquement, il est impossible d'affirmer que les anomalies observées en neuroimagerie sont à l'origine des symptômes moteurs et non moteurs décrits dans les trois études ou qu'elles expliquent les anomalies d'agentivité observées dans la deuxième étude. De même, le caractère pathologique ou compensateur de ces mesures de neuroimagerie reste difficile à affirmer. La méthode paraissant la plus certaine pour établir un tel lien de causalité serait l'utilisation d'une approche longitudinale permettant d'étudier le lien temporel entre l'apparition des anomalies en neuro-imagerie et les données cliniques. Cependant, la rareté de la pathologie et le début très précoce des troubles moteurs rendent ce type d'approche difficile à réaliser en pratique.

Le second problème relatif à cette méthode corrélative est lié à la vraisemblance de l'association existante entre deux variables. Cette vraisemblance peut être notamment discutable pour les corrélations faites avec les données de neuroimagerie, et ce, pour deux principales raisons. Premièrement, ces données n'ont pas été acquises dans les mêmes conditions. En effet, les données de neuroimagerie ont été acquises à l'état de repos, ce qui limite surtout l'interprétation des mesures faites en imagerie fonctionnelle. En effet, nous n'avons pas réalisé de mesure directe de l'activité cérébrale au cours du processus mental d'intérêt comme cela aurait pu être fait avec l'IRM fonctionnelle d'activation. Le choix de cette méthode s'explique par le fait que la pathologie est rare et impose un temps d'acquisition limité justifiant la volonté d'obtenir des données d'imagerie multimodale permettant d'étudier les réseaux associés aux processus moteur, cognitif et émotionnel de manière large et non restreinte à l'étude d'un processus mental singulier. Il convient de mentionner que, pendant ma thèse, de nouvelles acquisitions en IRM fonctionnelle d'activation ont été réalisées en utilisant des tâches cognitives et émotionnelles connues pour engager le cervelet. Bien que ces données ne soient pas encore analysées, elles feront l'objet d'un projet de recherche post-doctoral. L'autre frein à l'interprétation des associations entre les variables cliniques et d'imagerie est que les différentes

méthodes d'imagerie que nous avons utilisées permettent d'étudier un aspect spécifique de l'organisation cérébrale, qu'il soit morphologique ou fonctionnel. Il est possible que la mesure faite avec une méthode d'imagerie particulière ne reflète pas l'entière de la dysfonction cérébrale sous-jacente et de son expression clinique ou comportementale. De plus, bien qu'il ait été montré que la structure et la fonction sont relativement bien corrélées (Hermundstad et al. 2013), cette association reste imparfaite (Prete et Van De Ville 2019). Néanmoins, la deuxième étude, qui emploie une approche multimodale, montre que le cervelet apparaît comme la structure liée à la dysfonction d'agentivité de manière reproductible à travers les différentes méthodes d'imagerie.

## **2) Échantillon restreint de sujets**

Une autre limite importante de ce travail de thèse est le caractère restreint de notre échantillon de patients.

Premièrement, sur le plan quantitatif notre effectif de sujets inclus est assez faible. Cela a pour effet de limiter la puissance de nos analyses et notre capacité à mettre en évidence des anomalies subtiles. Un tel phénomène peut notamment être suspecté au travers des résultats de la troisième étude. En effet, nous n'avons pas retrouvé certaines anomalies mises en évidence dans de précédentes études, telles que des modifications morphologiques des neurones du cortex moteur (Sperandeo et al. 2022) ou encore des différences entre les groupes dans les faisceaux de substance blanche reliant le cervelet au reste du cerveau (Meer et al. 2012). Cependant, compte tenu de la rareté de la pathologie, notre effectif constitue l'un des plus importants ayant participé à une étude de neuroimagerie.

Deuxièmement, d'un point de vue qualitatif, les patients inclus dans cette étude présentaient un phénotype moteur modéré. Ce deuxième point peut limiter notre capacité à généraliser nos résultats à l'ensemble des sujets souffrant de myoclonus dystonia. Une dispersion réduite des variables cliniques peut également interférer avec les analyses de corrélations dans lesquelles elles sont impliquées. Néanmoins, il était indispensable de sélectionner des patients capables de suivre l'intégralité de la procédure expérimentale, y compris l'acquisition des données de neuroimagerie et permettant l'exploitation de ces données.

## **B. Modèle physiopathologique**

Le myoclonus dystonia est une pathologie neurodéveloppementale complexe associant des symptômes moteurs et non moteurs variés. Il est donc vraisemblable qu'une dysfonction de nombreux réseaux cérébraux soit impliquée dans la physiopathologie de ce syndrome, comme exposé dans la première étude de ce travail.

Une hypothèse serait de considérer que la physiopathologie du myoclonus dystonia repose sur des anomalies diffuses au sein du système nerveux central. Cependant, les résultats de cette thèse ainsi que les études antérieures semblent indiquer que les anomalies morphologiques ou fonctionnelles sont essentiellement concentrées sur le cervelet et ses connexions (Roze, Lang, et Vidailhet 2018), même si certaines anomalies sont aussi présentes au niveau des cortex associatifs. En effet, la première étude de ce travail suggère que parmi ces divers réseaux dysfonctionnels, le cervelet se présente comme une structure de convergence ou « hub » qui modulerait de manière pathologique l'activité de réseaux impliqués dans les fonctions motrices, cognitives et émotionnelles. Comme exposé dans la première partie de cette thèse, l'implication du cervelet dans la dystonie est maintenant bien établie (Kaji, Bhatia, et Graybiel 2018). De plus, la dysfonction de SGCE dans le cervelet est une condition suffisante pour l'émergence du phénotype moteur du myoclonus dystonia chez la souris (Washburn et al. 2019). Une dysfonction cérébelleuse pourrait donc supporter l'émergence des symptômes moteurs. Cependant, il ressort de ce travail que la dysfonction cérébelleuse pourrait aussi perturber des fonctions non motrices, comme l'étude sur le sens d'agentivité l'illustre. Plus largement, la théorie de la « dysmétrie de la pensée » (Jeremy D Schmahmann 1998) propose qu'une dysfonction cérébelleuse puisse induire des réponses cognitives et émotionnelles excessives ou insuffisantes à notre environnement (Jeremy D. Schmahmann, Weilburg, et Sherman 2007). C'est sur cette théorie que se base la physiopathologie du syndrome cognitif et affectif cérébelleux (CCAS), observé dans les atteintes du cervelet postérieur. Il existe dans ce syndrome des troubles des fonctions exécutives, du langage, de la cognition spatiale et de la régulation émotionnelle, caractérisés notamment par l'anxiété, de manière analogue à ce que nous avons observé chez les patients avec myoclonus dystonia. Ce travail laisse donc penser que les symptômes non moteurs du myoclonus dystonia pourraient être considérés comme entrant dans le cadre des syndromes cognitifs et affectifs cérébelleux d'origine développementale.

Enfin, il est possible que les perturbations de certaines fonctions non motrices, reposant elles-mêmes sur la dysfonction cérébelleuse, peuvent à leur tour entretenir ou aggraver le phénotype moteur. Par exemple, comme abordé plus haut, une dysfonction du sens d'agentivité peut contribuer à la perte du contrôle moteur (Wen et al. 2021). Également, il est bien décrit dans de nombreux troubles du mouvement, comme le myoclonus dystonia, que les facteurs émotionnels peuvent influencer notablement l'expression des symptômes moteurs (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Ce concept est en accord avec les interactions pathologiques entre le réseau moteur et les réseaux non moteurs que nous avons mises en évidence dans la première étude. Ces interactions entre troubles non moteurs et moteurs soulignent que ces aspects de la pathologie sont indissociables (Berlot et al. 2021). Pour traiter plus efficacement cette affection, il est donc utile de trouver un cadre théorique permettant d'expliquer de manière holistique l'ensemble du phénotype, comme le permet le modèle physiopathologique de la dysfonction cérébelleuse.

### **C. Le rôle du réseau de la saillance**

La troisième étude de ce travail montre que les modifications microstructurelles cérébelleuses n'intéressent pas l'ensemble du cervelet mais concernent particulièrement le cervelet V, VI, VII et VIII. Si l'on regarde plus en détail, les clusters concernés par ces modifications sont localisés sur les régions cérébelleuses à l'interface des zones connectées avec le réseau sensorimoteur et le réseau de la saillance. Comme nous l'avons vu dans la première étude, c'est précisément dans le réseau de la saillance que le cervelet exerçait un rôle anormalement prédominant dans la régulation de l'activité du réseau. Nous avons également montré une association entre l'activité intrinsèque de ce réseau et la sévérité des symptômes dépressifs de la maladie. Le réseau de la saillance ressort donc de ces deux études, qui utilisent des méthodologies très différentes et basées sur des analyses guidées par les données. Ainsi, il est possible que les modifications du cervelet connecté aux réseaux sensorimoteur et de la saillance sous-tendent principalement les manifestations motrices et non motrices du myoclonus dystonia. Cette idée reste également compatible avec les résultats obtenus dans l'étude du sens de l'agentivité. En effet, la région d'intérêt cérébelleuse associée aux perturbations de cette fonction cognitive correspondait aux lobules IV-V-VI, qui sont essentiellement connectés aux réseaux sensorimoteur et de la saillance.

En plus de mettre en lumière le rôle du cervelet dans l'expression des symptômes moteurs et non moteurs du myoclonus dystonia, ce travail suggère que cette dysfonction cérébelleuse n'intéresse pas l'ensemble du cervelet, mais est relativement focale et centrée sur les régions cérébelleuses mitoyennes connectées aux réseaux sensorimoteur et de la saillance. Les raisons pour lesquelles certaines régions cérébelleuses sont plus ou moins concernées par la pathologie restent largement inconnues. Une récente étude longitudinale a examiné la trajectoire développementale des différentes régions du cervelet humain. Il en résulte que les cervelets VI, VII, VIII (et Crus I) sont les régions où la croissance est la plus marquée au cours des douze premiers mois de vie (Y. Wang et al. 2023). En conséquence, il se pourrait que ces régions soient plus vulnérables aux perturbations de l'homéostasie synaptique, comme celles induites par une mutation de *SGCE*, mais cela reste spéculatif.

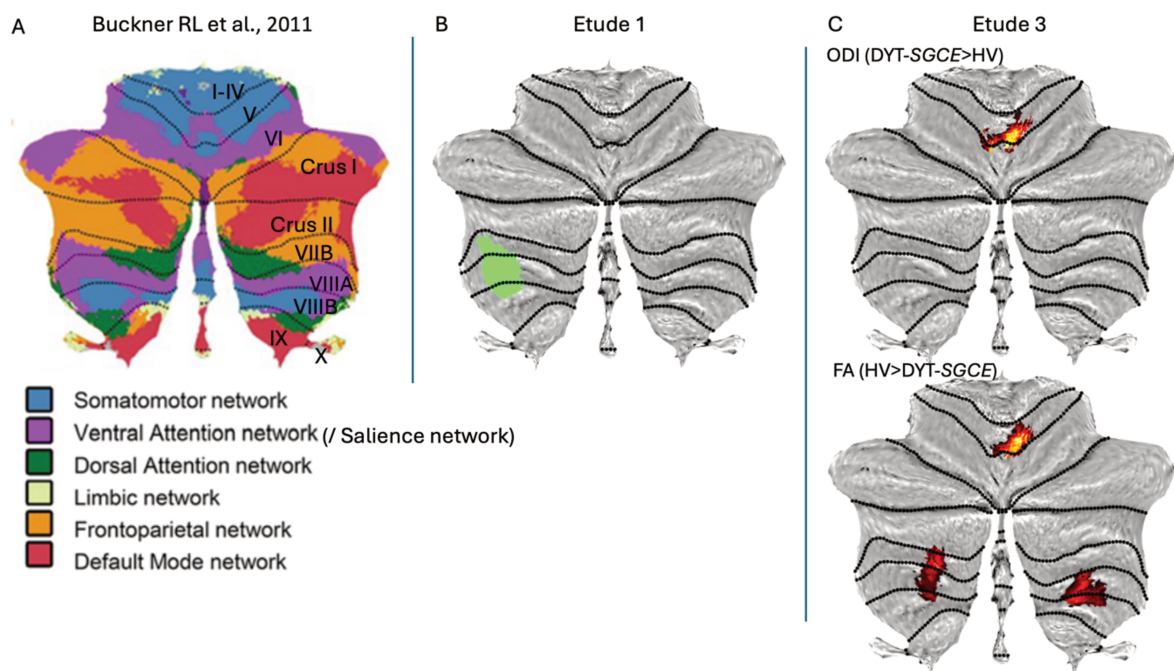


Figure 25. Localisation des régions cérébelleuses identifiées dans les différentes études.

A. Connectivité des différents lobules cérébelleux (numérotés de I à X) avec les principaux réseaux cérébraux (adapté de (Buckner et al. 2011)). B. Localisation de la région d'intérêt cérébelleuse du réseau de la saillance (sphère aplatie), identifiée par l'analyse en composantes indépendantes de la première étude. C. Localisation des modifications microstructurelles détectées par l'analyse en imagerie de diffusion de la troisième étude. Pour rappel, la deuxième étude utilisait les lobules anatomiques cérébelleux IV-V-VI (selon l'atlas AAL).

Abréviations : ODI = Orientation Dispersion Index ; FA = Fractional anisotropy ; HV = Healthy volunteers

Par ailleurs, il existe des anomalies de connectivité fonctionnelle dans d'autres réseaux non moteurs que celui de la saillance, sans modification structurale associée. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les modifications structurales au sein de ces réseaux soient plus subtiles et non détectées par l'IRM de diffusion. Une autre explication serait que ces modifications résulteraient des influences en cascade que les réseaux exercent les uns sur les autres, le réseau de la saillance jouant un rôle central. Plus particulièrement, selon le modèle des trois réseaux (« triple network model »), le réseau de la saillance joue un rôle pivot en intégrant les informations sensorielles, émotionnelles et cognitives et en régulant la balance entre l'activité du réseau du mode par défaut et du réseau du contrôle exécutif, afin de maintenir un équilibre entre les processus mentaux internes et les processus cognitifs et affectifs déclenchés par des stimuli externes (V. Menon 2011). Des altérations cérébelleuses ainsi qu'un déséquilibre des interactions entre réseaux ont été observés dans d'autres troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme ou le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (Stoodley 2014; V. Menon 2018; Jones et al. 2023). Cependant, le phénotype autistique et le phénotype TDAH sont associés à des anomalies concernant des régions distantes du cervelet, connectées à des réseaux différents (Stoodley 2014). On peut donc supposer que le caractère relativement focal des anomalies cérébelleuses, entraînant le dysfonctionnement de certains réseaux spécifiques, conditionne des expressions neuropsychiatriques particulières. Cela pourrait expliquer que les patients avec myoclonus dystonia présentent une relative homogénéité dans leur phénotype non moteur, dominé par les troubles anxieux et les TOC. Cette idée est en accord avec le fait que les pathologies monogéniques à expression neurologique et psychiatrique peuvent être catégorisées par la spécificité de leurs phénotypes moteur et non moteur (Peall, Owen, et Hall 2024).

Finalement, ce travail suggère que la grande variabilité phénotypique des patients atteints de myoclonus dystonia (Roze, Lang, et Vidailhet 2018) pourrait être attribuée d'une part à l'étendue des lésions, mais aussi à leurs localisations. En effet, la variabilité pourrait aussi dépendre de l'atteinte plus ou moins marquée du cervelet connecté soit au réseau sensorimoteur, soit au réseau de la saillance, dans ces zones fonctionnelles frontières. Ainsi, ce travail suggère l'importance des interactions entre le cervelet et ces deux réseaux fonctionnels dans la diversité des manifestations cliniques.

## D. Perspectives

Ce travail de thèse permet de considérer que le cervelet serait une structure dysfonctionnelle sous-tendant aussi bien les symptômes moteurs que non moteurs du myoclonus dystonia. Malgré la complexité phénotypique de cette affection, ce cadre théorique permet de proposer une approche physiopathologique uniciste pour les différents symptômes.

Cette idée offre la perspective d'envisager le développement de nouveaux moyens d'actions thérapeutiques visant à renverser la modulation anormale qu'exercerait le cervelet sur les autres structures cérébrales. En effet, les moyens thérapeutiques à disposition dans le myoclonus dystonia sont à ce jour limités (Roze, Lang, et Vidailhet 2018). La neuromodulation par stimulation cérébrale profonde des ganglions de la base (particulièrement du globus pallidus interne sensorimoteur) est la méthode la plus efficace et durable pour traiter les symptômes moteurs (Kosutzka et al. 2019). Cependant, le caractère invasif de cette thérapie limite son application aux patients les plus sévères. Par ailleurs, les symptômes non moteurs répondent de manière variable à cette thérapie et restent chez certains patients la principale source de handicap, malgré l'amélioration motrice (Contarino 2011; Roze, Lang, et Vidailhet 2018). Cette réponse dissociée pourrait s'expliquer par le fait que cette approche a une action très focale, ne permettant de moduler que l'activité du réseau sensorimoteur.

Le cervelet, au sein de la fosse postérieure, pourrait être une cible thérapeutique alternative intéressante. En effet, comme déjà abordé, une théorie physiopathologique actuelle de certaines dystonies propose que le cervelet supporte la dysfonction primaire de la pathologie alors que les ganglions de la base serviraient de relais aux signaux anormaux d'origine cérébelleuse (Kaji, Bhatia, et Graybiel 2018). Quelques équipes ont déjà rapporté des résultats encourageants sur les effets de la stimulation cérébrale profonde cérébelleuse dans la dystonie et des essais sont en cours (San Luciano et al. 2024). Cependant ces cas sont limités à des formes sévères et/ou répondant habituellement modestement à la stimulation des cibles conventionnelles comme le globus pallidus (Cajigas et al. 2023; Stroud, Tisch, et Jonker 2022; Lin et al. 2020; Horisawa et al. 2020; 2021; Brown et al. 2020). Aussi, le positionnement du cervelet dans la fosse postérieure permet d'envisager des approches de neuromodulation non invasives telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). Ces méthodes ont montré qu'elles permettraient d'induire de la neuroplasticité cérébelleuse et ont déjà été testées dans la dystonie focale



cervicale avec des résultats significatifs (mais modestes) (França et al. 2018; Miterko et al. 2019; Bleton et al. 2024). En dehors de la dystonie, la neuromodulation cérébelleuse a également montré des résultats encourageants pour traiter les symptômes psychiatriques dans des affections comme la schizophrénie ou les troubles de l'humeur (Hua, Abram, et Ford 2022; Bersani et al. 2017).

Ainsi dans le myoclonus dystonia, la neuromodulation cérébelleuse, ciblant les zones mixtes associées au réseau sensorimoteur et de la saillance discutées ci-dessus, pourrait moduler leurs activités, identifiées comme principalement associées aux symptômes moteurs et non moteurs. En effet, comme discuté dans la première partie de la thèse, la pathologie reposerait sur un défaut d'inhibition GABAergique cérébelleuse. Reverser ce défaut d'inhibition pourrait ainsi avoir un effet bénéfique sur le phénotype moteur et non moteur du myoclonus dystonia.

## **Conclusion**

Le cervelet module de manière anormale l'activité des réseaux impliqués dans les fonctions motrices, cognitives et émotionnelles dans le myoclonus dystonia. Les anomalies au sein des circuits non moteurs sous-tendent des dysfonctions cognitives complexes, telles que des perturbations du sens d'agentivité, pouvant exacerber la symptomatologie motrice. Le réseau sensorimoteur et le réseau de la saillance sont particulièrement affectés par les modifications structurelles et semblent jouer un rôle central dans l'expression des phénotypes moteurs et non moteurs de la pathologie. Ce travail met en lumière le cervelet comme une structure de convergence des réseaux dysfonctionnels. Cette perspective suggère que des thérapies ciblant spécifiquement le cervelet pourraient avoir des effets bénéfiques sur les symptômes moteurs et non moteurs du myoclonus dystonia.

## Bibliographie

- Adamaszek, M., F. D'Agata, R. Ferrucci, C. Habas, S. Keulen, K. C. Kirkby, M. Leggio, et al. 2017. « Consensus Paper: Cerebellum and Emotion ». *The Cerebellum* 16 (2): 552-76. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>.
- Aderinto, Nicholas, Gbolahan Olatunji, Muili Opeyemi Abdulbasit, Mariam Edun, Gbolahan Aboderin, et Emmanuel Egbunu. 2023. « Exploring the Efficacy of Virtual Reality-Based Rehabilitation in Stroke: A Narrative Review of Current Evidence ». *Annals of Medicine* 55 (2): 2285907. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2285907>.
- Albanese, Alberto, Kailash Bhatia, Susan B. Bressman, Mahlon R. DeLong, Stanley Fahn, Victor S.C. Fung, Mark Hallett, et al. 2013. « Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update ». *Movement disorders* 28 (7): 863-73. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>.
- Andreasen, N. C., D. S. O'Leary, S. Paradiso, T. Cizadlo, S. Arndt, G. L. Watkins, L. L. Ponto, et R. D. Hichwa. 1999. « The Cerebellum Plays a Role in Conscious Episodic Memory Retrieval ». *Human Brain Mapping* 8 (4): 226-34. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<#x0003c;226::AID-HBM6<#x0003e;3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<#x0003c;226::AID-HBM6<#x0003e;3.0.CO;2-4).
- Annoni, Jean-Marie, Radek Ptak, Anne-Sarah Caldara-Schnetzer, Asaid Khateb, et Branka Zei Pollermann. 2003. « Decoupling of Autonomic and Cognitive Emotional Reactions after Cerebellar Stroke ». *Annals of Neurology* 53 (5): 654-58. <https://doi.org/10.1002/ana.10549>.
- Argyelan, M., M. Carbon, M. Niethammer, A. M. Ulug, H. U. Voss, S. B. Bressman, V. Dhawan, et D. Eidelberg. 2009. « Cerebellothalamocortical Connectivity Regulates Penetrance in Dystonia ». *Journal of Neuroscience* 29 (31): 9740-47. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009>.
- Argyropoulos, Georgios P. D., Kim Van Dun, Michael Adamaszek, Maria Leggio, Mario Manto, Marcella Masciullo, Marco Molinari, et al. 2020. « The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: A Task Force Paper ». *The Cerebellum* 19 (1): 102-25. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>.
- Ashburner, J., et K.J. Friston. 2009. « Voxel Based Morphometry ». In *Encyclopedia of Neuroscience*, 471-77. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00306-5>.
- Ashburner, John, et Karl J. Friston. 2000. « Voxel-Based Morphometry—The Methods ». *NeuroImage* 11 (6): 805-21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>.
- Atkinson-Clement, Cyril, Clement Tarrano, Camille-Albane Porte, Nicolas Wattiez, Cécile Delorme, Eavan M. McGovern, Vanessa Brochard, et al. 2020. « Dissociation in Reactive and Proactive Inhibitory Control in Myoclonus Dystonia ». *Scientific Reports* 10 (1): 13933. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70926-x>.
- Badre, David, et Mark D'Esposito. 2009. « Is the Rostro-Caudal Axis of the Frontal Lobe Hierarchical? » *Nature Reviews Neuroscience* 10 (9): 659-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2667>.
- Balint, Bettina, Niccolò E. Mencacci, Enza Maria Valente, Antonio Pisani, John Rothwell, Joseph Jankovic, Marie Vidailhet, et Kailash P. Bhatia. 2018. « Dystonia ». *Nature Reviews Disease Primers* 4 (1): 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0023-6>.
- Barton, B.R. 2010. « Opsoclonus-Myoclonus Syndrome ». In *Encyclopedia of Movement Disorders*, 332-35. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00361-0>.

- Bazzigaluppi, P., S.C. Isenia, C.I. De Zeeuw, et M.T.G. De Jeu. 2013. « Gap Junctions and Neuronal Synchronization in the Olivocerebellar System ». In *Gap Junctions in the Brain*, 127-45. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415901-3.00008-6>.
- Beck, Aaron T., Robert A. Steer, et Margery G. Carbin. 1988. « Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation ». *Clinical Psychology Review* 8 (1): 77-100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5).
- Berardelli, A. 1998. « The pathophysiology of primary dystonia ». *Brain* 121 (7): 1195-1212. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1195>.
- Berger, A. 2002. « How Does It Work?: Magnetic Resonance Imaging ». *BMJ* 324 (7328): 35-35. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.35>.
- Berger, Joachim. 2016. « The Sarcoglycan Complex in Skeletal Muscle ». *Frontiers in Bioscience* 21 (4): 744-56. <https://doi.org/10.2741/4418>.
- Berlot, Rok, John C. Rothwell, Kailash P. Bhatia, et Maja Kojović. 2021. « Variability of Movement Disorders: The Influence of Sensation, Action, Cognition, and Emotions ». *Movement Disorders* 36 (3): 581-93. <https://doi.org/10.1002/mds.28415>.
- Bernard, Jessica A., Rachael D. Seidler, Kelsey M. Hassevoort, Bryan L. Benson, Robert C. Welsh, Jillian Lee Wiggins, Susanne M. Jaeggi, et al. 2012. « Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches ». *Frontiers in Neuroanatomy* 6. <https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00031>.
- Bersani, Francesco Saverio, Amedeo Minichino, Laura Bernabei, Francesco Spagnoli, Alessandra Corrado, Lucilla Vergnani, Daniela Mannarelli, et al. 2017. « Prefronto-Cerebellar tDCS Enhances Neurocognition in Euthymic Bipolar Patients. Findings from a Placebo-Controlled Neuropsychological and Psychophysiological Investigation ». *Journal of Affective Disorders* 209:262-69. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.037>.
- Berthoz, S. 2002. « An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms ». *Brain* 125 (8): 1696-1708. <https://doi.org/10.1093/brain/awf190>.
- Beukers, R. J., J. N. van der Meer, S. M. van der Salm, E. M. Foncke, D. J. Veltman, et M. a. J. Tijssen. 2011. « Severity of Dystonia Is Correlated with Putaminal Gray Matter Changes in Myoclonus-Dystonia ». *European Journal of Neurology* 18 (6): 906-12. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03321.x>.
- Beukers, Richard J., Elisabeth M. J. Foncke, Johan N. van der Meer, Aart J. Nederveen, Michiel B. de Ruyter, Lo J. Bour, Dick J. Veltman, et Marina A. J. Tijssen. 2010. « Disorganized Sensorimotor Integration in Mutation-Positive Myoclonus-Dystonia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Archives of Neurology* 67 (4): 469-74. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.54>.
- Bhuvanandaram, Ramakrishnan, Joanna Krzyspiak, et Kamran Khodakhah. 2022. « Subthalamic Nucleus Modulation of the Pontine Nuclei and Its Targeting of the Cerebellar Cortex ». *The Journal of Neuroscience* 42 (28): 5538-51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2388-19.2022>.
- Biswal, Bharat, F. Zerrin Yetkin, Victor M. Haughton, et James S. Hyde. 1995. « Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-planar Mri ». *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4): 537-41. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>.
- Biton, Victor. 2007. « Clinical Pharmacology and Mechanism of Action of Zonisamide ».

*Clinical Neuropharmacology* 30 (4): 230-40. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3180413d7d>.

Blakemore, S. J., C. D. Frith, et D. M. Wolpert. 2001. « The Cerebellum Is Involved in Predicting the Sensory Consequences of Action ». *Neuroreport* 12 (9): 1879-84.

Bleton, Jean-Pierre, Charlotte Cossé, Tiphonie Caloc'h, Alcira Suarez Moreno, Elisabeth Diverres, Pascal Derkinderen, Julien Nizard, Jean-Pascal Lefaucheur, et Jean-Paul Nguyen. 2024. « Combination of anodal tDCS of the cerebellum with a goal-oriented motor training to treat cervical dystonia: a pilot case series ». *Frontiers in Neurology* 15:1381390. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1381390>.

Bostan, Andreea C., et Peter L. Strick. 2018. « The Basal Ganglia and the Cerebellum: Nodes in an Integrated Network ». *Nature Reviews Neuroscience* 19 (6): 338-50. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>.

Broussolle, Emmanuel. 2017. « Jules Dejerine, André-Thomas et la pathologie du cervelet ». *Revue Neurologique* 173:S18-20. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.12.019>.

Brown, Ethan G., Ian O. Bledsoe, Nijee S. Luthra, Svjetlana Miocinovic, Philip A. Starr, et Jill L. Ostrem. 2020. « Cerebellar Deep Brain Stimulation for Acquired Hemidystonia ». *Movement Disorders Clinical Practice* 7 (2): 188-93. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12876>.

Buckner, Randy L., Fenna M. Krienen, Angela Castellanos, Julio C. Diaz, et B. T. Thomas Yeo. 2011. « The Organization of the Human Cerebellum Estimated by Intrinsic Functional Connectivity ». *Journal of Neurophysiology* 106 (5): 2322-45. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>.

Burguière, Eric, Angelo Arleo, Mohammad Reza Hojjati, Ype Elgersma, Chris I De Zeeuw, Alain Berthoz, et Laure Rondi-Reig. 2005. « Spatial Navigation Impairment in Mice Lacking Cerebellar LTD: A Motor Adaptation Deficit? ». *Nature Neuroscience* 8 (10): 1292-94. <https://doi.org/10.1038/nn1532>.

Cajigas, Iahn, Melanie A. Morrison, Marta San Luciano, et Philip A. Starr. 2023. « Cerebellar deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in cerebral palsy ». *Journal of Neurosurgery* 139 (3): 605-14. <https://doi.org/10.3171/2023.1.JNS222289>.

Calderon, D Paola, Rachel Fremont, Franca Kraenzlin, et Kamran Khodakhah. 2011. « The Neural Substrates of Rapid-Onset Dystonia-Parkinsonism ». *Nature Neuroscience* 14 (3): 357-65. <https://doi.org/10.1038/nn.2753>.

Campbell, Jennifer S.W., et G. Bruce Pike. 2014. « Potential and Limitations of Diffusion MRI Tractography for the Study of Language ». *Brain and Language* 131:65-73. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.06.007>.

Carbon, Maren, Deborah Raymond, Laurie Ozelius, Rachel Saunders-Pullman, Steven Frucht, Vijay Dhawan, Susan Bressman, et David Eidelberg. 2013. « Metabolic Changes in DYT11 Myoclonus-Dystonia ». *Neurology* 80 (4): 385-91. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0798>.

Catani, Marco. 2017. « A Little Man of Some Importance ». *Brain* 140 (11): 3055-61. <https://doi.org/10.1093/brain/awx270>.

Cazurro-Gutiérrez, Ana, Anna Marcé-Grau, Marta Correa-Vela, Ainara Salazar, María I. Vanegas, Alfons Macaya, Àlex Bayés, et Belén Pérez-Dueñas. 2021. « ε-Sarcoglycan: Unraveling the Myoclonus-Dystonia Gene ». *Molecular Neurobiology* 58 (8): 3938-52. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02391-0>.

- Chan, Sherilynn F., et Annette M. La Greca. 2013. « Perceived Stress Scale (PSS) ». In *Encyclopedia of Behavioral Medicine*, édité par Marc D. Gellman et J. Rick Turner, 1454-55. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_773](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_773).
- Chao, Owen Y., Hao Zhang, Salil Saurav Pathak, Joseph P. Huston, et Yi-Mei Yang. 2021. « Functional Convergence of Motor and Social Processes in Lobule IV/V of the Mouse Cerebellum ». *The Cerebellum* 20 (6): 836-52. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01246-7>.
- Chen, Christopher H., Rachel Fremont, Eduardo E. Arteaga-Bracho, et Kamran Khodakhah. 2014. « Short Latency Cerebellar Modulation of the Basal Ganglia ». *Nature Neuroscience* 17 (12): 1767-75. <https://doi.org/10.1038/nn.3868>.
- Chouinard, P. A. 2006. « Different Roles of PMv and PMd during Object Lifting ». *Journal of Neuroscience* 26 (24): 6397-98. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1481-06.2006>.
- Christensen, A., M. A. Giese, F. Sultan, O. M. Mueller, S. L. Goericke, W. Ilg, et D. Timmann. 2014. « An Intact Action-Perception Coupling Depends on the Integrity of the Cerebellum ». *Journal of Neuroscience* 34 (19): 6707-16. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3276-13.2014>.
- Ciccarelli, O., D.J. Werring, C.A.M. Wheeler-Kingshott, G.J. Barker, G.J.M. Parker, A.J. Thompson, et D.H. Miller. 2001. « Investigation of MS Normal-Appearing Brain Using Diffusion Tensor MRI with Clinical Correlations ». *Neurology* 56 (7): 926-33. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.7.926>.
- Clark, Sarah V., Tricia Z. King, et Jessica A. Turner. 2020. « Cerebellar Contributions to Proactive and Reactive Control in the Stop Signal Task: A Systematic Review and Meta-Analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies ». *Neuropsychology Review* 30 (3): 362-85. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09432-w>.
- Clausi, Silvia, Giusy Olivito, Michela Lupo, Libera Siciliano, Marco Bozzali, et Maria Leggio. 2019. « The Cerebellar Predictions for Social Interactions: Theory of Mind Abilities in Patients With Degenerative Cerebellar Atrophy ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12:510. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>.
- Coenen, Maraike A., Hendriekje Eggink, Jacoba M. Spikman, et Marina A. Tijssen. 2021. « Cognition in Children and Young Adults with Myoclonus Dystonia – A Case Control Study ». *Parkinsonism & Related Disorders* 89:162-66. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.07.016>.
- Coll, G., E. De Schlichting, L. Sakka, J.-M. Garcier, H. Peyre, et J.-J. Lemaire. 2020. « Assessment of Maturation Changes in White Matter Anisotropy and Volume in Children: A DTI Study ». *American Journal of Neuroradiology*, *ajnr*;ajnr.A6709v1. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6709>.
- Consalez, G. Giacomo, Daniel Goldowitz, Filippo Casoni, et Richard Hawkes. 2021. « Origins, Development, and Compartmentation of the Granule Cells of the Cerebellum ». *Frontiers in Neural Circuits* 14:611841. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.611841>.
- Contarino, Maria Fiorella. 2011. « Effect of Pallidal Deep Brain Stimulation on Psychiatric Symptoms in Myoclonus-Dystonia Due to  $\epsilon$ -Sarcoglycan Mutations ». *Archives of Neurology* 68 (8): 1087. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.180>.
- Conte, Antonella, Giovanni Defazio, Mark Hallett, Giovanni Fabbrini, et Alfredo Berardelli. 2019. « The Role of Sensory Information in the Pathophysiology of Focal Dystonias ». *Nature*

*Reviews Neurology* 15 (4): 224-33. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0137-9>.

Conte, Antonella, Eavan M. McGovern, Shruti Narasimham, Rebecca Beck, Owen Killian, Sean O’Riordan, Richard B. Reilly, et Michael Hutchinson. 2017. « Temporal Discrimination: Mechanisms and Relevance to Adult-Onset Dystonia ». *Frontiers in Neurology* 8:625. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00625>.

Contreras-López, Rubén, Hector Alatraste-León, Edgar Díaz-Hernández, Josué O. Ramírez-Jarquín, et Fatuel Tecuapetla. 2023. « The Deep Cerebellar Nuclei to Striatum Disynaptic Connection Contributes to Skilled Forelimb Movement ». *Cell Reports* 42 (1): 112000. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112000>.

Corp, Daniel T., Christopher J. Greenwood, Jordan Morrison-Ham, Jaakko Pullinen, Georgia M. McDowall, Ellen F. P. Younger, Hyder A. Jinnah, Michael D. Fox, et Juho Joutsa. 2022. « Clinical and Structural Findings in Patients With Lesion-Induced Dystonia: Descriptive and Quantitative Analysis of Published Cases ». *Neurology* 99 (18). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201042>.

Correa-Vela, Marta, Joao Carvalho, Julia Ferrero-Turrion, Ana Cazorro-Gutiérrez, Maria Vanegas, Victoria Gonzalez, Ramiro Álvarez, et al. 2022. « Early Recognition of *SGCE* -myoclonus–Dystonia in Children ». *Developmental Medicine & Child Neurology*, dmcn.15298. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15298>.

Dacre, Joshua, Matt Colligan, Thomas Clarke, Julian J. Ammer, Julia Schiemann, Victor Chamosa-Pino, Federico Claudi, et al. 2021. « A Cerebellar-Thalamocortical Pathway Drives Behavioral Context-Dependent Movement Initiation ». *Neuron* 109 (14): 2326-2338.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.05.016>.

David, Nicole, Albert Newen, et Kai Vogeley. 2008. « The “Sense of Agency” and Its Underlying Cognitive and Neural Mechanisms ». *Consciousness and Cognition* 17 (2): 523-34. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.004>.

Davis, Mark H. 1983. « Measuring Individual Differences in Empathy: Evidence for a Multidimensional Approach. » *Journal of Personality and Social Psychology* 44 (1): 113-26. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.44.1.113>.

De Zeeuw, Chris I., et Michiel M. Ten Brinke. 2015. « Motor Learning and the Cerebellum ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (9): a021683. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021683>.

Delis, Dean C., Edith Kaplan, et Joel H. Kramer. 2012. « Delis-Kaplan Executive Function System ». <https://doi.org/10.1037/t15082-000>.

Deverett, Ben, Mikhail Kislin, David W. Tank, et Samuel S.-H. Wang. 2019. « Cerebellar Disruption Impairs Working Memory during Evidence Accumulation ». *Nature Communications* 10 (1): 3128. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11050-x>.

Deverett, Ben, et Marlies Oostland. 2023. « Cerebellum and Decision-Making ». In *Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders*, édité par Donna L. Gruol, Noriyuki Koibuchi, Mario Manto, Marco Molinari, Jeremy D. Schmahmann, et Ying Shen, 387-90. Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-15070-8\\_60](https://doi.org/10.1007/978-3-031-15070-8_60).

Dewil, Sophie, Shterna Kuptchik, Mingxiao Liu, Sean Sanford, Troy Bradbury, Elena Davis, Amanda Clemente, et Raviraj Nataraj. 2023. « The Cognitive Basis for Virtual Reality Rehabilitation of Upper-Extremity Motor Function after Neurotraumas ». *Journal on*

*Multimodal User Interfaces* 17 (3): 105-20. <https://doi.org/10.1007/s12193-023-00406-9>.

Dietrichs, E. 2008. « Clinical Manifestation of Focal Cerebellar Disease as Related to the Organization of Neural Pathways ». *Acta Neurologica Scandinavica* 117 (s188): 6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01025.x>.

D'Mello, Anila M., et Catherine J. Stoodley. 2015. « Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder ». *Frontiers in Neuroscience* 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00408>.

Drivenes, Bergitte, Alfred Peter Born, Jakob Ek, Morten Dunoe, et Peter Vilhelm Uldall. 2015. « A Child with Myoclonus-Dystonia (DYT11) Misdiagnosed as Atypical Opsoclonus Myoclonus Syndrome ». *European Journal of Paediatric Neurology* 19 (6): 719-21. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.07.010>.

Edwards, Lauren L., Erin M. King, Cathrin M. Buetefisch, et Michael R. Borich. 2019. « Putting the “Sensory” Into Sensorimotor Control: The Role of Sensorimotor Integration in Goal-Directed Hand Movements After Stroke ». *Frontiers in Integrative Neuroscience* 13:16. <https://doi.org/10.3389/fnint.2019.00016>.

Ernst, Thomas Michael, Anna Evelina Brol, Marcel Gratz, Christoph Ritter, Ulrike Bingel, Marc Schlamann, Stefan Maderwald, Harald H Quick, Christian Josef Merz, et Dagmar Timmann. 2019. « The Cerebellum Is Involved in Processing of Predictions and Prediction Errors in a Fear Conditioning Paradigm ». *eLife* 8:e46831. <https://doi.org/10.7554/eLife.46831>.

Fallon, April. 2013. « Book Review of Sattler and Ryan, *Assessment With the WAIS-IV* ». *Journal of Personality Assessment* 95 (1): 125-27. <https://doi.org/10.1080/00223891.2012.736905>.

Fan, Houyou, Zijian Zheng, Zixiao Yin, Jianguo Zhang, et Guohui Lu. 2021. « Deep Brain Stimulation Treating Dystonia: A Systematic Review of Targets, Body Distributions and Etiology Classifications ». *Frontiers in Human Neuroscience* 15:757579. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.757579>.

Fazl, Arash, et Jori Fleisher. 2018. « Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review ». *Seminars in Pediatric Neurology* 25:2-9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.12.005>.

Fearon, Conor, Kathryn J. Peall, Marie Vidailhet, et Alfonso Fasano. 2020. « Medical Management of Myoclonus-Dystonia and Implications for Underlying Pathophysiology ». *Parkinsonism & Related Disorders* 77:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.06.016>.

Fermin, Alan S. R., Takehiko Yoshida, Junichiro Yoshimoto, Makoto Ito, Saori C. Tanaka, et Kenji Doya. 2016. « Model-Based Action Planning Involves Cortico-Cerebellar and Basal Ganglia Networks ». *Scientific Reports* 6 (1): 31378. <https://doi.org/10.1038/srep31378>.

França, Carina, Daniel Ciampi De Andrade, Manoel Jacobsen Teixeira, Ricardo Galhardoni, Valquiria Silva, Egberto Reis Barbosa, et Rubens Gisbert Cury. 2018. « Effects of Cerebellar Neuromodulation in Movement Disorders: A Systematic Review ». *Brain Stimulation* 11 (2): 249-60. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.015>.

Fransson, Peter. 2005. « Spontaneous Low-frequency BOLD Signal Fluctuations: An fMRI Investigation of the Resting-state Default Mode of Brain Function Hypothesis ». *Human Brain Mapping* 26 (1): 15-29. <https://doi.org/10.1002/hbm.20113>.

Franz, Denise, Angelika Richter, et Rüdiger Köhling. 2023. « Electrophysiological Insights into Deep Brain Stimulation of the Network Disorder Dystonia ». *Pflügers Archiv - European*



*Journal of Physiology* 475 (10): 1133-47. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02845-5>.

Frazier, Madeleine R, Linda J Hoffman, Haroon Popal, Holly Sullivan-Toole, Thomas M Olino, et Ingrid R Olson. 2022. « A Missing Link in Affect Regulation: The Cerebellum ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 17 (12): 1068-81. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac042>.

Fremont, Rachel, Ambika Tewari, Chantal Angueyra, et Kamran Khodakhah. 2017. « A Role for Cerebellum in the Hereditary Dystonia DYT1 ». *eLife* 6:e22775. <https://doi.org/10.7554/eLife.22775>.

Friston, Karl J., Joshua Kahan, Bharat Biswal, et Adeel Razi. 2014. « A DCM for Resting State fMRI ». *NeuroImage* 94:396-407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.009>.

Friston, K.J., L. Harrison, et W. Penny. 2003. « Dynamic Causal Modelling ». *NeuroImage* 19 (4): 1273-1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7).

Fuentes, Christina T., et Amy J. Bastian. 2007. « ‘Motor Cognition’ — What Is It and Is the Cerebellum Involved? ». *The Cerebellum* 6 (3): 232-36. <https://doi.org/10.1080/14734220701329268>.

Gallea, Cecile, Priyantha Herath, Valerie Voon, Alicja Lerner, John Ostuni, Ziad Saad, Shantalaxmi Thada, Jeffrey Solomon, Silvina G. Horovitz, et Mark Hallett. 2018. « Loss of Inhibition in Sensorimotor Networks in Focal Hand Dystonia ». *NeuroImage: Clinical* 17:90-97. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.011>.

Galletti, Claudio, Dieter F. Kutz, Michela Gamberini, Rossella Breveglieri, et Patrizia Fattori. 2003. « Role of the medial parieto-occipital cortex in the control of reaching and grasping movements ». *Experimental Brain Research* 153 (2): 158-70. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1589-z>.

Garibotto, Valentina, Luigi M. Romito, Antonio E. Elia, Paola Soliveri, Andrea Panzacchi, Assunta Carpinelli, Michele Tinazzi, Alberto Albanese, et Daniela Perani. 2011. « In Vivo Evidence for GABA(A) Receptor Changes in the Sensorimotor System in Primary Dystonia ». *Movement Disorders* 26 (5): 852-57. <https://doi.org/10.1002/mds.23553>.

Garrard, P., N. H. Martin, P. Giunti, et L. Cipolotti. 2008. « Cognitive and Social Cognitive Functioning in Spinocerebellar Ataxia: A Preliminary Characterization ». *Journal of Neurology* 255 (3): 398-405. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0680-6>.

Gatti, Daniele, Tomaso Vecchi, et Giuliana Mazzoni. 2021. « Cerebellum and Semantic Memory: A TMS Study Using the DRM Paradigm ». *Cortex* 135:78-91. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.11.017>.

Glover, Gary H. 2011. « Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging ». *Neurosurgery Clinics of North America* 22 (2): 133-39. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>.

Gonzalez-Castillo, Javier, Julia W.Y. Kam, Colin W. Hoy, et Peter A. Bandettini. 2021. « How to Interpret Resting-State fMRI: Ask Your Participants ». *The Journal of Neuroscience* 41 (6): 1130-41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1786-20.2020>.

Gornati, Simona V., Carmen B. Schäfer, Oscar H.J. Eelkman Rooda, Alex L. Nigg, Chris I. De Zeeuw, et Freek E. Hoebeek. 2018. « Differentiating Cerebellar Impact on Thalamic Nuclei ». *Cell Reports* 23 (9): 2690-2704. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.098>.

Goto, Masami, Osamu Abe, Akifumi Hagiwara, Shohei Fujita, Koji Kamagata, Masaaki Hori,

- Shigeki Aoki, et al. 2022. « Advantages of Using Both Voxel- and Surface-Based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications ». *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 21 (1): 41-57. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>.
- Graus, Francesc, Albert Saiz, et Josep Dalmau. 2020. « GAD Antibodies in Neurological Disorders — Insights and Challenges ». *Nature Reviews Neurology* 16 (7): 353-65. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0359-x>.
- Gruber, Doreen, Andrea A. Kühn, Thomas Schoenecker, Anatol Kivi, Thomas Trottenberg, Karl-Titus Hoffmann, Alireza Gharabaghi, et al. 2010. « Pallidal and Thalamic Deep Brain Stimulation in Myoclonus-dystonia ». *Movement Disorders* 25 (11): 1733-43. <https://doi.org/10.1002/mds.23312>.
- Grünewald, A., A. Djarmati, K. Lohmann-Hedrich, K. Farrell, J.A. Zeller, N. Allert, F. Papengut, et al. 2008. « Myoclonus-Dystonia: Significance of Large *SGCE* Deletions ». *Human Mutation* 29 (2): 331-32. <https://doi.org/10.1002/humu.9521>.
- Grussu, Francesco, Torben Schneider, Carmen Tur, Richard L. Yates, Mohamed Tachrount, Andrada Ianuş, Marios C. Yiannakas, et al. 2017. « Neurite Dispersion: A New Marker of Multiple Sclerosis Spinal Cord Pathology? ». *Annals of Clinical and Translational Neurology* 4 (9): 663-79. <https://doi.org/10.1002/acn3.445>.
- Guell, Xavier, et Jeremy Schmahmann. 2020. « Cerebellar Functional Anatomy: A Didactic Summary Based on Human fMRI Evidence ». *The Cerebellum* 19 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01083-9>.
- Guettard, Émilie, Marie-France Portnoi, Katja Lohmann-Hedrich, Boris Keren, Sylvie Rossignol, Susen Winkler, Imen El Kamel, et al. 2008. « Myoclonus-Dystonia Due to Maternal Uniparental Disomy ». *Archives of Neurology* 65 (10). <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1380>.
- Guillaumin, S., M. Dahhaoui, et J. Caston. 1991. « Cerebellum and Memory: An Experimental Study in the Rat Using a Passive Avoidance Conditioning Test ». *Physiology & Behavior* 49 (3): 507-11. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90272-P](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90272-P).
- Guye, Maxime, Geoffrey J.M Parker, Mark Symms, Philip Boulby, Claudia A.M Wheeler-Kingshott, Afraim Salek-Haddadi, Gareth J Barker, et John S Duncan. 2003. « Combined Functional MRI and Tractography to Demonstrate the Connectivity of the Human Primary Motor Cortex in Vivo ». *NeuroImage* 19 (4): 1349-60. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00165-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00165-4).
- Haggard, Patrick. 2008. « Human Volition: Towards a Neuroscience of Will ». *Nature Reviews Neuroscience* 9 (12): 934-46. <https://doi.org/10.1038/nrn2497>.
- Haggard, Patrick. 2017. « Sense of Agency in the Human Brain. ». *Nature Reviews Neuroscience* 18: 196–207. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.14>.
- Haggard, Patrick, et Valerian Chambon. 2012. « Sense of Agency ». *Current Biology: CB* 22 (10): R390-392. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.040>.
- Haines, D.E., et G.A. Mihailoff. 2018. « The Cerebellum ». In *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 394-412.e1. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00027-X>.
- Hainque, Elodie, Marie Vidailhet, Nathalie Cozic, Fanny Charbonnier-Beaupel, Stéphane Thobois, Christine Tranchant, Vanessa Brochard, et al. 2016. « A Randomized, Controlled,

- Double-Blind, Crossover Trial of Zonisamide in Myoclonus-Dystonia ». *Neurology* 86 (18): 1729-35. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002631>.
- Hallett, Mark. 2011. « Neurophysiology of Dystonia: The Role of Inhibition ». *Neurobiology of Disease* 42 (2): 177-84. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>.
- Hartling, Corinna, Sophie Metz, Corinna Pehrs, Milan Scheidegger, Rebecca Gruzman, Christian Keicher, Andreas Wunder, Anne Weigand, et Simone Grimm. 2021. « Comparison of Four fMRI Paradigms Probing Emotion Processing ». *Brain Sciences* 11 (5): 525. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050525>.
- Hatakenaka, Megumi, Ichiro Miyai, Masahito Mihara, Hajime Yagura, et Noriaki Hattori. 2012. « Impaired Motor Learning by a Pursuit Rotor Test Reduces Functional Outcomes During Rehabilitation of Poststroke Ataxia ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 26 (3): 293-300. <https://doi.org/10.1177/1545968311412053>.
- Henschke, Julia U., et Janelle M. P. Pakan. 2023. « Engaging distributed cortical and cerebellar networks through motor execution, observation, and imagery ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 17:1165307. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1165307>.
- Herd, Seth A., Kai A. Krueger, Trenton E. Kriete, Tsung-Ren Huang, Thomas E. Hazy, et Randall C. O'Reilly. 2013. « Strategic Cognitive Sequencing: A Computational Cognitive Neuroscience Approach ». *Computational Intelligence and Neuroscience* 2013:1-18. <https://doi.org/10.1155/2013/149329>.
- Hermundstad, Ann M., Danielle S. Bassett, Kevin S. Brown, Elissa M. Aminoff, David Clewett, Scott Freeman, Amy Frithsen, et al. 2013. « Structural Foundations of Resting-State and Task-Based Functional Connectivity in the Human Brain ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (15): 6169-74. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219562110>.
- Hess, C. W., D. Raymond, P. De Carvalho Aguiar, S. Frucht, J. Shriberg, G. A. Heiman, R. Kurlan, et al. 2007. « Myoclonus-Dystonia, Obsessive-Compulsive Disorder, and Alcohol Dependence in *SGCE* Mutation Carriers ». *Neurology* 68 (7): 522-24. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253188.76092.06>.
- Hoche, Franziska, Xavier Guell, Mark G Vangel, Janet C Sherman, et Jeremy D Schmahmann. 2018. « The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome Scale ». *Brain* 141 (1): 248-70. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>.
- Holtbernd, Florian, et David Eidelberg. 2012. « Functional Brain Networks in Movement Disorders: Recent Advances ». *Current Opinion in Neurology* 25 (4): 392-401. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328355aa94>.
- Horisawa, Shiro, Takashi Arai, Naoki Suzuki, Takakazu Kawamata, et Takaomi Taira. 2020. « The striking effects of deep cerebellar stimulation on generalized fixed dystonia: case report ». *Journal of Neurosurgery* 132 (3): 712-16. <https://doi.org/10.3171/2018.11.JNS182180>.
- Horisawa, Shiro, Kotaro Kohara, Taku Nonaka, Tatsuki Mochizuki, Takakazu Kawamata, et Takaomi Taira. 2021. « Case Report: Deep Cerebellar Stimulation for Tremor and Dystonia ». *Frontiers in Neurology* 12:642904. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.642904>.
- Hua, Jessica P. Y., Samantha V. Abram, et Judith M. Ford. 2022. « Cerebellar stimulation in schizophrenia: A systematic review of the evidence and an overview of the methods ». *Frontiers in Psychiatry* 13:1069488. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1069488>.

- Huisman, T.A.G.M. 2010. « Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy ». *Cancer Imaging* 10 (1A): S163-71. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9023>.
- Hur, Sung Won, Karen Safaryan, Long Yang, Hugh T Blair, Sotiris C Masmanidis, Paul J Mathews, Daniel Aharoni, et Peyman Golshani. 2024. « Correlated Signatures of Social Behavior in Cerebellum and Anterior Cingulate Cortex ». *eLife* 12:RP88439. <https://doi.org/10.7554/eLife.88439>.
- Ito, Masao. 2008. « Control of Mental Activities by Internal Models in the Cerebellum ». *Nature Reviews Neuroscience* 9 (4): 304-13. <https://doi.org/10.1038/nrn2332>.
- Ivry, R. 1997. « Cerebellar Timing Systems ». *International Review of Neurobiology* 41:555-73.
- Jahanshahi, Marjan, Ignacio Obeso, John C. Rothwell, et José A. Obeso. 2015. « A Fronto–Striato–Subthalamic–Pallidal Network for Goal-Directed and Habitual Inhibition ». *Nature Reviews Neuroscience* 16 (12): 719-32. <https://doi.org/10.1038/nrn4038>.
- Janssen, Sabine, Bastiaan R. Bloem, et Bart P. Van De Warrenburg. 2017. « The Clinical Heterogeneity of Drug-Induced Myoclonus: An Illustrated Review ». *Journal of Neurology* 264 (8): 1559-66. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8357-z>.
- Jones, Jonathan S., Alicja Monaghan, Amelia Leyland-Craggs, et Duncan E. Astle. 2023. « Testing the Triple Network Model of Psychopathology in a Transdiagnostic Neurodevelopmental Cohort ». *NeuroImage: Clinical* 40:103539. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103539>.
- Kaji, Ryuji, Kailash Bhatia, et Ann M. Graybiel. 2018. « Pathogenesis of Dystonia: Is It of Cerebellar or Basal Ganglia Origin? ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89 (5): 488-92. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316250>.
- Kantak, Shailesh S., James W. Stinear, Ethan R. Buch, et Leonardo G. Cohen. 2012. « Rewiring the Brain: Potential Role of the Premotor Cortex in Motor Control, Learning, and Recovery of Function Following Brain Injury ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 26 (3): 282-92. <https://doi.org/10.1177/1545968311420845>.
- Kelly, Roberta M., et Peter L. Strick. 2003. « Cerebellar Loops with Motor Cortex and Prefrontal Cortex of a Nonhuman Primate ». *The Journal of Neuroscience* 23 (23): 8432-44. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>.
- Kennedy, P.R. 1979. « The Rubro-Olivo-Cerebellar Teaching Circuit ». *Medical Hypotheses* 5 (7): 799-807. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(79\)90040-9](https://doi.org/10.1016/0306-9877(79)90040-9).
- Kiltani, Konstantina, et H. Henrik Ehrsson. 2020. « Functional Connectivity between the Cerebellum and Somatosensory Areas Implements the Attenuation of Self-Generated Touch ». *The Journal of Neuroscience* 40 (4): 894-906. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1732-19.2019>.
- Kim, Jung Eun, Sujin Chae, Sungsoo Kim, Yeon-Joo Jung, Myoung-Goo Kang, Won Do Heo, et Daesoo Kim. 2021. « Cerebellar 5HT-2A Receptor Mediates Stress-Induced Onset of Dystonia ». *Science Advances* 7 (10): eabb5735. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb5735>.
- Kinugawa, Kiyoka, Marie Vidailhet, Fabienne Clot, Emmanuelle Apartis, David Grabli, et Emmanuel Roze. 2009. « Myoclonus-Dystonia: An Update ». *Movement Disorders* 24 (4): 479-89. <https://doi.org/10.1002/mds.22425>.

- Klaus, Andreas, Joaquim Alves Da Silva, et Rui M. Costa. 2019. « What, If, and When to Move: Basal Ganglia Circuits and Self-Paced Action Initiation ». *Annual Review of Neuroscience* 42 (1): 459-83. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031033>.
- Komuro, Y., T. Kumada, N. Ohno, K.D. Foote, et H. Komuro. 2013. « Migration in the Cerebellum ». In *Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections*, 281-97. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397266-8.00030-2>.
- Kosutzka, Zuzana, Stephen Tisch, Cecilia Bonnet, Marta Ruiz, Elodie Hainque, Marie-Laure Welter, Francois Viallet, et al. 2019. « Long-Term GPi-DBS Improves Motor Features in Myoclonus-Dystonia and Enhances Social Adjustment ». *Movement Disorders* 34 (1): 87-94. <https://doi.org/10.1002/mds.27474>.
- Kutschenko, Anna, Selma Staeger, Karen Grütz, Hannes Glaß, Norman Kalmbach, Thomas Gschwendtberger, Lisa M. Henkel, et al. 2021. « Functional and Molecular Properties of DYT-SGCE Myoclonus-Dystonia Patient-Derived Striatal Medium Spiny Neurons ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (7): 3565. <https://doi.org/10.3390/ijms22073565>.
- Lanciego, J. L., N. Luquin, et J. A. Obeso. 2012. « Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (12): a009621-a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>.
- Laufs, H., K. Krakow, P. Sterzer, E. Eger, A. Beyerle, A. Salek-Haddadi, et A. Kleinschmidt. 2003. « Electroencephalographic Signatures of Attentional and Cognitive Default Modes in Spontaneous Brain Activity Fluctuations at Rest ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (19): 11053-58. <https://doi.org/10.1073/pnas.1831638100>.
- Lecrubier, Y, DV Sheehan, E Weiller, P Amorim, I Bonora, K Harnett Sheehan, J Janavs, et GC Dunbar. 1997. « The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI ». *European Psychiatry* 12 (5): 224-31. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8).
- Lefort, Julie Marie, Jean Vincent, Lucille Tallot, Frédéric Jarlier, Chris Innocentius De Zeeuw, Laure Rondi-Reig, et Christelle Rochefort. 2019. « Impaired Cerebellar Purkinje Cell Potentiation Generates Unstable Spatial Map Orientation and Inaccurate Navigation ». *Nature Communications* 10 (1): 2251. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09958-5>.
- Lenze, Eric J., et Julie Loebach Wetherell. 2011. « A Lifespan View of Anxiety Disorders ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13 (4): 381-99. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/elenze>.
- Lesage, Elise, Peter C. Hansen, et R. Chris Miall. 2017. « Right Lateral Cerebellum Represents Linguistic Predictability ». *The Journal of Neuroscience* 37 (26): 6231-41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3203-16.2017>.
- Lesage, Elise, Blaire E. Morgan, Andrew C. Olson, Antje S. Meyer, et R. Chris Miall. 2012. « Cerebellar rTMS Disrupts Predictive Language Processing ». *Current Biology* 22 (18): R794-95. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.07.006>.
- Levisohn, Lisi, Alice Cronin-Golomb, et Jeremy D. Schmahmann. 2000. « Neuropsychological Consequences of Cerebellar Tumour Resection in Children ». *Brain* 123 (5): 1041-50. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1041>.
- Li, Daniel, et Wei Li. 2022. « A Comparison of MMSE and MoCA for Following Cognitive Performance with a Longitudinal Cohort Study ». *Alzheimer's & Dementia* 18 (S7): e068867.

<https://doi.org/10.1002/alz.068867>.

Li, Tianbai, Weidong Le, et Joseph Jankovic. 2023. « Linking the Cerebellum to Parkinson Disease: An Update ». *Nature Reviews Neurology* 19 (11): 645-54. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00874-3>.

Lie, Chuh-Hyoun, Karsten Specht, John C. Marshall, et Gereon R. Fink. 2006. « Using fMRI to Decompose the Neural Processes Underlying the Wisconsin Card Sorting Test ». *NeuroImage* 30 (3): 1038-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.031>.

Lin, Suzhen, Chencheng Zhang, Hongxia Li, Yuhan Wang, Yunhao Wu, Tao Wang, Yixin Pan, Bomin Sun, Yiwen Wu, et Dianyou Li. 2020. « High Frequency Deep Brain Stimulation of Superior Cerebellar Peduncles in a Patient with Cerebral Palsy ». *Tremor and Other Hyperkinetic Movements* 10 (1): 38. <https://doi.org/10.5334/tohm.551>.

Lindquist, Martin A., et Amanda Mejia. 2015. « Zen and the Art of Multiple Comparisons ». *Psychosomatic Medicine* 77 (2): 114-25. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000148>.

Liu, Qi, Chang Liu, Yu Chen, et Yumei Zhang. 2022. « Cognitive Dysfunction Following Cerebellar Stroke: Insights Gained from Neuropsychological and Neuroimaging Research ». Édité par Xiaozheng Liu. *Neural Plasticity* 2022:1-11. <https://doi.org/10.1155/2022/3148739>.

Louis, Elan D. 2018. « Essential Tremor and the Cerebellum ». In *Handbook of Clinical Neurology*, 155:245-58. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00016-0>.

Luppino, Giuseppe, Massimo Matelli, Rosolino Camarda, et Giacomo Rizzolatti. 1993. « Corticocortical Connections of Area F3 (SMA-proper) and Area F6 (pre-SMA) in the Macaque Monkey ». *Journal of Comparative Neurology* 338 (1): 114-40. <https://doi.org/10.1002/cne.903380109>.

Lv, H., Z. Wang, E. Tong, L.M. Williams, G. Zaharchuk, M. Zeineh, A.N. Goldstein-Piekarski, T.M. Ball, C. Liao, et M. Wintermark. 2018. « Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know ». *American Journal of Neuroradiology*, ajnr;ajnr.A5527v1. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5527>.

Maier, Martina, Belén Rubio Ballester, et Paul F. M. J. Verschure. 2019. « Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 13:74. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00074>.

Malatesta, Gianluca, Anita D'Anselmo, Giulia Prete, Chiara Lucafò, Letizia Faieta, et Luca Tommasi. 2023. « The Predictive Role of the Posterior Cerebellum in the Processing of Dynamic Emotions ». *The Cerebellum* 23 (2): 545-53. <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01574-w>.

Maltese, M., G. Martella, P. Imbriani, Jeroen Schuermans, Karolien Billion, G. Sciamanna, Febin Farook, et al. 2017. « Abnormal Striatal Plasticity in a DYT11/SGCE Myoclonus Dystonia Mouse Model Is Reversed by Adenosine A2A Receptor Inhibition ». *Neurobiology of Disease* 108:128-39. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.08.007>.

Manto, Mario, James M. Bower, Adriana Bastos Conforto, José M. Delgado-García, Suzete Nascimento Farias Da Guarda, Marcus Gerwig, Christophe Habas, et al. 2012. « Consensus Paper: Roles of the Cerebellum in Motor Control—The Diversity of Ideas on Cerebellar Involvement in Movement ». *The Cerebellum* 11 (2): 457-87. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0331-9>.

Martino, Matteo, et Paola Magioncalda. 2022. « Tracing the Psychopathology of Bipolar

Disorder to the Functional Architecture of Intrinsic Brain Activity and Its Neurotransmitter Modulation: A Three-Dimensional Model ». *Molecular Psychiatry* 27 (2): 793-802. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00982-2>.

Meer, Johan N. van der, Richard J. Beukers, S. M. A. van der Salm, Matthan W. A. Caan, Marina A. J. Tijssen, et Aart J. Nederveen. 2012. « White Matter Abnormalities in Gene-Positive Myoclonus-Dystonia ». *Movement Disorders* 27 (13): 1666-72. <https://doi.org/10.1002/mds.25128>.

Menon, Sreevalsan S., et K. Krishnamurthy. 2019. « A Comparison of Static and Dynamic Functional Connectivities for Identifying Subjects and Biological Sex Using Intrinsic Individual Brain Connectivity ». *Scientific Reports* 9 (1): 5729. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42090-4>.

Menon, Vinod. 2011. « Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model ». *Trends in Cognitive Sciences* 15 (10): 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.

Menon, Vinod. 2018. « The Triple Network Model, Insight, and Large-Scale Brain Organization in Autism ». *Biological Psychiatry* 84 (4): 236-238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.06.012>.

Menzio, Elisa, Bettina Balint, Anna Latorre, Enza Maria Valente, John C. Rothwell, et Kailash P. Bhatia. 2019. « Twenty Years on: Myoclonus-Dystonia and  $\epsilon$ -Sarcoglycan - Neurodevelopment, Channel, and Signaling Dysfunction ». *Movement Disorders* 34 (11): 1588-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.27822>.

Metcalf, Janet, Teal S. Eich, et Alan D. Castel. 2010. « Metacognition of agency across the lifespan ». *Cognition* 116 (2): 267-82. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.05.009>.

Metcalf, Janet, et Matthew Jason Greene. 2007. « Metacognition of Agency. » *Journal of Experimental Psychology: General* 136 (2): 184-99. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.136.2.184>.

Miall, R. C., D. J. Weir, D. M. Wolpert, et J. F. Stein. 1993. « Is the Cerebellum a Smith Predictor? » *Journal of Motor Behavior* 25 (3): 203-16. <https://doi.org/10.1080/00222895.1993.9942050>.

Miall, R. Chris. 2016. « Cerebellum: Anatomy and Function ». In *Neuroscience in the 21st Century*, édité par Donald W. Pfaff et Nora D. Volkow, 1277-95. New York, NY: Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4_38).

Miall, R.C., J. Antony, A. Goldsmith-Sumner, S.R. Harding, C. McGovern, et J.L. Winter. 2016. « Modulation of Linguistic Prediction by TDCS of the Right Lateral Cerebellum ». *Neuropsychologia* 86:103-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.022>.

Miall, R.C., D.J. Weir, et J.F. Stein. 1987. « Visuo-Motor Tracking during Reversible Inactivation of the Cerebellum ». *Experimental Brain Research* 65 (2). <https://doi.org/10.1007/BF00236319>.

Miele, David B., Tor D. Wager, Jason P. Mitchell, et Janet Metcalfe. 2011. « Dissociating Neural Correlates of Action Monitoring and Metacognition of Agency ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 23 (11): 3620-36. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00052](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00052).

Miterko, Lauren N., Kenneth B. Baker, Jaclyn Beckinghausen, Lynley V. Bradnam, Michelle Y. Cheng, Jessica Cooperrider, Mahlon R. DeLong, et al. 2019. « Consensus Paper:

- Experimental Neurostimulation of the Cerebellum ». *The Cerebellum* 18 (6): 1064-97. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01041-5>.
- Moberget, Torgeir, Eva Hilland Gullesten, Stein Andersson, Richard B. Ivry, et Tor Endestad. 2014. « Generalized Role for the Cerebellum in Encoding Internal Models: Evidence from Semantic Processing ». *The Journal of Neuroscience* 34 (8): 2871-78. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2264-13.2014>.
- Moore, J. W., D. Middleton, P. Haggard, et P. C. Fletcher. 2012. « Exploring Implicit and Explicit Aspects of Sense of Agency ». *Consciousness and Cognition* 21 (4): 1748-53. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2012.10.005>.
- Moore, James W., et Sukhvinder S. Obhi. 2012. « Intentional Binding and the Sense of Agency: A Review ». *Consciousness and Cognition* 21 (1): 546-61. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.12.002>.
- Morigaki, Ryoma, Ryosuke Miyamoto, Taku Matsuda, Kazuhisa Miyake, Nobuaki Yamamoto, et Yasushi Takagi. 2021. « Dystonia and Cerebellum: From Bench to Bedside ». *Life* 11 (8): 776. <https://doi.org/10.3390/life11080776>.
- Nachev, Parashkev, Christopher Kennard, et Masud Husain. 2008. « Functional Role of the Supplementary and Pre-Supplementary Motor Areas ». *Nature Reviews Neuroscience* 9 (11): 856-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>.
- Naeije, Gilles, Jörg B Schulz, et Louise A Corben. 2022. « The Cognitive Profile of Friedreich Ataxia: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMC Neurology* 22 (1): 97. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02615-3>.
- Narayan, Ram N., Andrew McKeon, et Terry D. Fife. 2020. « Autoimmune Vestibulocerebellar Syndromes ». *Seminars in Neurology* 40 (01): 097-115. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402061>.
- Nashef, Abdurraheem, Oren Cohen, Zvi Israel, Ran Harel, et Yifat Prut. 2018. « Cerebellar Shaping of Motor Cortical Firing Is Correlated with Timing of Motor Actions ». *Cell Reports* 23 (5): 1275-85. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.035>.
- Nashef, Abdurraheem, Rea Mitelman, Ran Harel, Mati Joshua, et Yifat Prut. 2021. « Area-Specific Thalamocortical Synchronization Underlies the Transition from Motor Planning to Execution ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118 (6): e2012658118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012658118>.
- Nieto-Castanon, Alfonso. 2020. *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*. Hilbert Press. <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6598>.
- Nishiyama, Akiyo, Takeshi Endo, Shin'ichi Takeda, et Michihiro Imamura. 2004. « Identification and Characterization of  $\epsilon$ -Sarcoglycans in the Central Nervous System ». *Molecular Brain Research* 125 (1-2): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.01.012>.
- Nygaard, Torbjoern G., Deborah Raymond, Caiping Chen, Ichizo Nishino, Paul E. Greene, Danna Jennings, Gary A. Heiman, et al. 1999. « Localization of a Gene for Myoclonus-Dystonia to Chromosome 7q21-Q31 ». *Annals of Neurology* 46 (5): 794-98. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199911\)46:5<794::AID-ANA19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199911)46:5<794::AID-ANA19>3.0.CO;2-2).
- O'Donnell, Lauren J., et Carl-Fredrik Westin. 2011. « An Introduction to Diffusion Tensor Image Analysis ». *Neurosurgery Clinics of North America* 22 (2): 185-96. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>.



- Ohmae, Keiko, et Shogo Ohmae. 2024. « Emergence of Syntax and Word Prediction in an Artificial Neural Circuit of the Cerebellum ». *Nature Communications* 15 (1): 927. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44801-6>.
- Olson, Ingrid R., Linda J. Hoffman, Katie R. Jobson, Haroon S. Popal, et Yin Wang. 2023. « Little Brain, Little Minds: The Big Role of the Cerebellum in Social Development ». *Developmental Cognitive Neuroscience* 60:101238. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2023.101238>.
- Orsi, Laura, Federico D'Agata, Paola Caroppo, Alessandra Franco, Marcella Maria Caglio, Federica Avidano, Cristina Manzone, et Paolo Mortara. 2011. « Neuropsychological Picture of 33 Spinocerebellar Ataxia Cases ». *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 33 (3): 315-25. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.518139>.
- Parr, Thomas, Jakub Limanowski, Vishal Rawji, et Karl Friston. 2021. « The Computational Neurology of Movement under Active Inference ». *Brain* 144 (6): 1799-1818. <https://doi.org/10.1093/brain/awab085>.
- Peall, Kathryn J., Joke M. Dijk, Rachel Saunders-Pullman, Yasmine E. M. Dreissen, Ilke Loon, Danielle Cath, Manju A. Kurian, et al. 2016. « Psychiatric Disorders, Myoclonus Dystonia and SGCE : An International Study ». *Annals of Clinical and Translational Neurology* 3 (1): 4-11. <https://doi.org/10.1002/acn3.263>.
- Peall, Kathryn J., Manju A. Kurian, Mark Wardle, Adrian J. Waite, Tammy Hedderly, Jean-Pierre Lin, Martin Smith, et al. 2014. « SGCE and Myoclonus Dystonia: Motor Characteristics, Diagnostic Criteria and Clinical Predictors of Genotype ». *Journal of Neurology* 261 (12): 2296-2304. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7488-3>.
- Peall, Kathryn J., Michael J. Owen, et Jeremy Hall. 2024. « Rare Genetic Brain Disorders with Overlapping Neurological and Psychiatric Phenotypes ». *Nature Reviews Neurology* 20 (1): 7-21. <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00896-x>.
- Peall, Kathryn J., Daniel J. Smith, Manju A. Kurian, Mark Wardle, Adrian J. Waite, Tammy Hedderly, Jean-Pierre Lin, et al. 2013. « SGCE Mutations Cause Psychiatric Disorders: Clinical and Genetic Characterization ». *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 1): 294-303. <https://doi.org/10.1093/brain/aws308>.
- Pena, Ashley B., et John N. Caviness. 2020. « Physiology-Based Treatment of Myoclonus ». *Neurotherapeutics* 17 (4): 1665-80. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00922-6>.
- Peterburs, Jutta, et John E Desmond. 2016. « The Role of the Human Cerebellum in Performance Monitoring ». *Current Opinion in Neurobiology* 40:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.06.011>.
- Phillips, Joseph R., Doaa H. Hewedi, Abeer M. Eissa, et Ahmed A. Moustafa. 2015. « The Cerebellum and Psychiatric Disorders ». *Frontiers in Public Health* 3. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>.
- Phukan, Julie, Alberto Albanese, Thomas Gasser, et Thomas Warner. 2011. « Primary Dystonia and Dystonia-plus Syndromes: Clinical Characteristics, Diagnosis, and Pathogenesis ». *The Lancet Neurology* 10 (12): 1074-85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70232-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70232-0).
- Picazio, Silvia, Francesca Foti, Massimiliano Oliveri, Giacomo Koch, Laura Petrosini, Fabio Ferlazzo, et Stefano Sdoia. 2020. « Out with the Old and in with the New: The Contribution of Prefrontal and Cerebellar Areas to Backward Inhibition ». *The Cerebellum* 19 (3): 426-36.

<https://doi.org/10.1007/s12311-020-01115-9>.

Pierce, Jordan E, et Julie Péron. 2020. « The Basal Ganglia and the Cerebellum in Human Emotion ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 15 (5): 599-613. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa076>.

Popa, Laurentiu S., et Timothy J. Ebner. 2019. « Cerebellum, Predictions and Errors ». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12:524. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00524>.

Popa, Traian, Paolo Milani, Aliénor Richard, Cécile Hubsch, Vanessa Brochard, Christine Tranchant, Anna Sadnicka, et al. 2014. « The Neurophysiological Features of Myoclonus-Dystonia and Differentiation from Other Dystonias ». *JAMA Neurology* 71 (5): 612-19. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.99>.

Prete, Maria Giulia, et Dimitri Van De Ville. 2019. « Decoupling of Brain Function from Structure Reveals Regional Behavioral Specialization in Humans ». *Nature Communications* 10 (1): 4747. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12765-7>.

Proville, Rémi D, Maria Spolidoro, Nicolas Guyon, Guillaume P Dugué, Fekrije Selimi, Philippe Isope, Daniela Popa, et Clément Léna. 2014. « Cerebellum Involvement in Cortical Sensorimotor Circuits for the Control of Voluntary Movements ». *Nature Neuroscience* 17 (9): 1233-39. <https://doi.org/10.1038/nn.3773>.

Prudente, C.N., E.J. Hess, et H.A. Jinnah. 2014. « Dystonia as a Network Disorder: What Is the Role of the Cerebellum? » *Neuroscience* 260:23-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.062>.

Quartarone, A. 2003. « Abnormal Associative Plasticity of the Human Motor Cortex in Writer's Cramp ». *Brain* 126 (12): 2586-96. <https://doi.org/10.1093/brain/awg273>.

Rachad, Laila, Nadia El Kadmiri, Ilham Slassi, Hicham El Otmani, et Sellama Nadifi. 2017. « Genetic Aspects of Myoclonus–Dystonia Syndrome (MDS) ». *Molecular Neurobiology* 54 (2): 939-42. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9712-x>.

Ritz, Katja, Barbera De van Schaik, Marja E. Jakobs, Antoine H. van Kampen, Eleonora Aronica, Marina A. Tijssen, et Frank Baas. 2011. « SGCE Isoform Characterization and Expression in Human Brain: Implications for Myoclonus-Dystonia Pathogenesis? » *European Journal of Human Genetics* 19 (4): 438-44. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.206>.

Rizzolatti, Giacomo, et Maddalena Fabbri-Destro. 2008. « The Mirror System and Its Role in Social Cognition ». *Current Opinion in Neurobiology* 18 (2): 179-84. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.08.001>.

Rossor, Thomas, E. Ann Yeh, Yasmin Khakoo, Paola Angelini, Cheryl Hemingway, Sarosh R. Irani, Gudrun Schleiermacher, et al. 2022. « Diagnosis and Management of Opsoclonus-Myoclonus-Ataxia Syndrome in Children: An International Perspective ». *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* 9 (3): e1153. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001153>.

Roze, E., E. Apartis, F. Clot, N. Dorison, S. Thobois, L. Guyant-Marechal, C. Tranchant, P. Damier, D. Doummar, N. Bahi-Buisson, N. André-Obadia, et al. 2008. « Myoclonus-Dystonia: Clinical and Electrophysiologic Pattern Related to SGCE Mutations ». *Neurology* 70 (13): 1010-16. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000297516.98574.c0>.

Roze, E., E. Apartis, F. Clot, N. Dorison, S. Thobois, L. Guyant-Marechal, C. Tranchant, P. Damier, D. Doummar, N. Bahi-Buisson, N. Andre-Obadia, et al. 2008. « Myoclonus-Dystonia:

- Clinical and Electrophysiologic Pattern Related to SGCE Mutations ». *Neurology* 70 (13): 1010-16. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000297516.98574.c0>.
- Roze, Emmanuel, Anthony E. Lang, et Marie Vidailhet. 2018. « Myoclonus-Dystonia: Classification, Phenomenology, Pathogenesis, and Treatment ». *Current Opinion in Neurology* 31 (4): 484-90. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000577>.
- Saito, Naho, Keisuke Takahata, Hodaka Yamakado, Nobukatsu Sawamoto, Satoshi Saito, Ryosuke Takahashi, Toshiya Murai, et Hidehiko Takahashi. 2017. « Altered awareness of action in Parkinson's disease: evaluations by explicit and implicit measures ». *Scientific Reports* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08482-0>.
- Sala, Giovanni, Hiroki Inagaki, Yoshiko Ishioka, Yukie Masui, Takeshi Nakagawa, Tatsuro Ishizaki, Yasumichi Arai, Kazunori Ikebe, Kei Kamide, et Yasuyuki Gondo. 2020. « The Psychometric Properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Comprehensive Investigation ». *Swiss Journal of Psychology* 79 (3-4): 155-61. <https://doi.org/10.1024/1421-0185/a000242>.
- Salm, S. M. A. van der, A. F. van Rootselaar, E. M. J. Foncke, J. H. T. M. Koelman, L. J. Bour, K. P. Bhatia, J. C. Rothwell, et M. a. J. Tijssen. 2009. « Normal Cortical Excitability in Myoclonus-Dystonia--a TMS Study ». *Experimental Neurology* 216 (2): 300-305. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.12.001>.
- Salm, Sandra M.A. van der, Johan N. van der Meer, Aart J. Nederveen, Dick J. Veltman, Anne-Fleur van Rootselaar, et Marina A.J. Tijssen. 2013. « Functional MRI Study of Response Inhibition in Myoclonus Dystonia ». *Experimental Neurology* 247:623-29. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.02.017>.
- San Luciano, M, C R Oehr, S S Wang, J S Tolmie, A Wiltshire, R E Graff, J Zhu, et P A Starr. 2024. « Protocol for Combined N-of-1 Trials to Assess Cerebellar Neurostimulation for Movement Disorders in Children and Young Adults with Dyskinetic Cerebral Palsy ». *BMC Neurology* 24 (1): 145. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03633-z>.
- Saviola, Francesca, Edoardo Pappaianni, Alessia Monti, Alessandro Grecucci, Jorge Jovicich, et Nicola De Pisapia. 2020. « Trait and State Anxiety Are Mapped Differently in the Human Brain ». *Scientific Reports* 10 (1): 11112. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68008-z>.
- Schilling, Kurt, Yurui Gao, Vaibhav Janve, Iwona Stepniewska, Bennett A. Landman, et Adam W. Anderson. 2017. « Can Increased Spatial Resolution Solve the Crossing Fiber Problem for Diffusion MRI? » *NMR in Biomedicine* 30 (12): e3787. <https://doi.org/10.1002/nbm.3787>.
- Schmahmann, J. 1998. « The cerebellar cognitive affective syndrome ». *Brain* 121 (4): 561-79. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>.
- Schmahmann, J.D., J. MacMore, et M. Vangel. 2009. « Cerebellar Stroke without Motor Deficit: Clinical Evidence for Motor and Non-Motor Domains within the Human Cerebellum ». *Neuroscience* 162 (3): 852-61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.023>.
- Schmahmann, Jeremy D. 1991. « An Emerging Concept: The Cerebellar Contribution to Higher Function ». *Archives of Neurology* 48 (11): 1178. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>.
- Schmahmann, Jeremy D. 1998. « Dysmetria of Thought: Clinical Consequences of Cerebellar Dysfunction on Cognition and Affect ». *Trends in Cognitive Sciences* 2 (9): 362-71. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01218-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01218-2).

- Schmahmann, Jeremy D. 2019. « The Cerebellum and Cognition ». *Neuroscience Letters* 688:62-75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>.
- Schmahmann, Jeremy D., Xavier Guell, Catherine J. Stoodley, et Mark A. Halko. 2019. « The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition ». *Annual Review of Neuroscience* 42 (1): 337-64. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-070918-050258>.
- Schmahmann, Jeremy D., Jeffrey B. Weilburg, et Janet C. Sherman. 2007. « The Neuropsychiatry of the Cerebellum — Insights from the Clinic ». *The Cerebellum* 6 (3): 254-67. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>.
- Schouten, Robbert W., Victor J. Harmse, Friedo W. Dekker, Wouter Van Ballegooijen, Carl E.H. Siegert, et Adriaan Honig. 2019. « Dimensions of Depressive Symptoms and Their Association With Mortality, Hospitalization, and Quality of Life in Dialysis Patients: A Cohort Study ». *Psychosomatic Medicine* 81 (7): 649-58. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000723>.
- Schubert, Christine, Alhuda Dabbagh, Joseph Classen, Ulrike M. Krämer, et Elinor Tzvi. 2021. « Alpha Oscillations Modulate Premotor-Cerebellar Connectivity in Motor Learning: Insights from Transcranial Alternating Current Stimulation ». *NeuroImage* 241:118410. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118410>.
- Schultz, Wolfram. 2016. « Dopamine Reward Prediction-Error Signalling: A Two-Component Response ». *Nature Reviews Neuroscience* 17 (3): 183-95. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.26>.
- Seo, Dongju, Aneesha Ahluwalia, Marc N. Potenza, et Rajita Sinha. 2017. « Gender Differences in Neural Correlates of Stress-Induced Anxiety: Neural Correlates of Stress-Induced Anxiety ». *Journal of Neuroscience Research* 95 (1-2): 115-25. <https://doi.org/10.1002/jnr.23926>.
- Seo, J.P., et S.H. Jang. 2013. « Different Characteristics of the Corticospinal Tract According to the Cerebral Origin: DTI Study ». *American Journal of Neuroradiology* 34 (7): 1359-63. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3389>.
- Seyedi, Somayyeh, Raheleh Jafari, Ali Talaei, Shahrokh Naseri, Mahdi Momennezhad, Maliheh Dadgar Moghaddam, et Hossein Akbari-Lalimi. 2020. « Comparing VBM and ROI Analyses for Detection of Gray Matter Abnormalities in Patients with Bipolar Disorder Using MRI ». *Middle East Current Psychiatry* 27 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s43045-020-00076-3>.
- Shakkottai, Vikram G., Amit Batla, Kailash Bhatia, William T Dauer, Christian Dresel, Martin Niethammer, David Eidelberg, et al. 2017. « Current Opinions and Areas of Consensus on the Role of the Cerebellum in Dystonia ». *The Cerebellum* 16 (2): 577-94. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0825-6>.
- Silberstein, Juliete M., et Philip D. Harvey. 2019. « Assessment of Social Cognition ». In *Social Cognition in Psychosis*, 219-47. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815315-4.00009-4>.
- Sinha, Rajita. 2009. « Modeling Stress and Drug Craving in the Laboratory: Implications for Addiction Treatment Development ». *Addiction Biology* 14 (1): 84-98. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00134.x>.
- Snell, Heather D., Ariel Vitenzon, Esra Tara, Chris Chen, Jaafar Tindi, Bryen A. Jordan, et Kamran Khodakhah. 2022. « Mechanism of Stress-Induced Attacks in an Episodic Neurologic

- Disorder ». *Science Advances* 8 (16): eabh2675. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2675>.
- Sokolov, Arseny A., R. Chris Miall, et Richard B. Ivry. 2017. « The Cerebellum: Adaptive Prediction for Movement and Cognition ». *Trends in Cognitive Sciences* 21 (5): 313-32. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.02.005>.
- Sperandeo, Alessandra, Claudia Tamburini, Zoe Noakes, Daniel Cabezas de la Fuente, Francesca Keefe, Olena Petter, William Plumbly, Nicholas Clifton, Meng Li, et Kathryn Peall. 2022. « Cortical Neuronal Hyperexcitability and Synaptic Changes in *SGCE* Mutation-Positive Myoclonus Dystonia ». *Brain*, awac365. <https://doi.org/10.1093/brain/awac365>.
- Sridharan, Devarajan, Daniel J. Levitin, et Vinod Menon. 2008. « A Critical Role for the Right Fronto-Insular Cortex in Switching between Central-Executive and Default-Mode Networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (34): 12569-74. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>.
- Stoodley, Catherine J. 2012. « The Cerebellum and Cognition: Evidence from Functional Imaging Studies ». *The Cerebellum* 11 (2): 352-65. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>.
- Stoodley, Catherine J. 2014. « Distinct Regions of the Cerebellum Show Gray Matter Decreases in Autism, ADHD, and Developmental Dyslexia ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 8 (92). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00092>.
- Stoodley, Catherine J., Anila M. D’Mello, Jacob Ellegood, Vikram Jakkamsetti, Pei Liu, Mary Beth Nebel, Jennifer M. Gibson, et al. 2017. « Altered Cerebellar Connectivity in Autism and Cerebellar-Mediated Rescue of Autism-Related Behaviors in Mice ». *Nature Neuroscience* 20 (12): 1744-51. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0004-1>.
- Stoodley, Catherine J., Eve M. Valera, et Jeremy D. Schmahmann. 2012. « Functional Topography of the Cerebellum for Motor and Cognitive Tasks: An fMRI Study ». *NeuroImage* 59 (2): 1560-70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>.
- Strick, Peter L., Richard P. Dum, et Julie A. Fiez. 2009. « Cerebellum and Nonmotor Function ». *Annual Review of Neuroscience* 32 (1): 413-34. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>.
- Stroud, Anna, Stephen Tisch, et Benjamin P. Jonker. 2022. « Cerebellar Cortex Stimulation for Acquired Dystonia: A Case Report and Review of Its Role in Modern Surgical Practice ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 100 (5-6): 321-30. <https://doi.org/10.1159/000526072>.
- Synofzik, Matthis, Gottfried Vosgerau, et Albert Newen. 2008. « Beyond the Comparator Model: A Multifactorial Two-Step Account of Agency ». *Consciousness and Cognition* 17 (1): 219-39. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.03.010>.
- Takahashi, Naoya, Sara Moberg, Timothy A. Zolnik, Julien Catanese, Robert N.S. Sachdev, Matthew E. Larkum, et Dieter Jaeger. 2021. « Thalamic Input to Motor Cortex Facilitates Goal-Directed Action Initiation ». *Current Biology* 31 (18): 4148-4155.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.089>.
- Tarrano, Clément, Jean-Charles Lamy, Cécile Delorme, Eavan M. McGovern, Cyril Atkinson-Clement, Vanessa Brochard, Stéphane Thobois, et al. 2020. « Tactile Temporal Discrimination Is Impaired in Myoclonus-Dystonia ». *Movement Disorders* 35 (12): 2356-57. <https://doi.org/10.1002/mds.28253>.

- Tarrano, Clément, Nicolas Wattiez, Cécile Delorme, Eavan M. McGovern, Vanessa Brochard, Stéphane Thobois, Christine Tranchant, et al. 2020. « Visual Sensory Processing Is Altered in Myoclonus Dystonia ». *Movement Disorders* 35 (1): 151-60. <https://doi.org/10.1002/mds.27857>.
- Tavano, A., R. Grasso, C. Gagliardi, F. Triulzi, N. Bresolin, F. Fabbro, et R. Borgatti. 2007. « Disorders of Cognitive and Affective Development in Cerebellar Malformations ». *Brain* 130 (10): 2646-60. <https://doi.org/10.1093/brain/awm201>.
- Tewari, Alia, Rachna Jog, et Mandar S. Jog. 2016. « The Striatum and Subthalamic Nucleus as Independent and Collaborative Structures in Motor Control ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 10. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00017>.
- Tewari, Ambika, Rachel Fremont, et Kamran Khodakhah. 2017. « It's Not Just the Basal Ganglia: Cerebellum as a Target for Dystonia Therapeutics ». *Movement Disorders* 32 (11): 1537-45. <https://doi.org/10.1002/mds.27123>.
- Thomas Yeo, B. T., Fenna M. Krienen, Jorge Sepulcre, Mert R. Sabuncu, Danial Lashkari, Marisa Hollinshead, Joshua L. Roffman, et al. 2011. « The Organization of the Human Cerebral Cortex Estimated by Intrinsic Functional Connectivity ». *Journal of Neurophysiology* 106 (3): 1125-65. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>.
- Thulborn, Keith R., John C. Waterton, Paul M. Matthews, et George K. Radda. 1982. « Oxygenation Dependence of the Transverse Relaxation Time of Water Protons in Whole Blood at High Field ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 714 (2): 265-70. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90333-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90333-6).
- Timmann, D., J. Drepper, M. Frings, M. Maschke, S. Richter, M. Gerwig, et F.P. Kolb. 2010. « The Human Cerebellum Contributes to Motor, Emotional and Cognitive Associative Learning. A Review ». *Cortex* 46 (7): 845-57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.06.009>.
- Timmann, Dagmar, et Hans Christoph Diener. 2007. « Coordination and Ataxia ». In *Textbook of Clinical Neurology*, 307-25. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-141603618-0.10017-7>.
- Timmers, Elze R., Kathryn J. Peall, Joke M. Dijk, Rodi Zutt, Cees C. Tijssen, Bruno Bergmans, Elisabeth M. Foncke, et Marina A.J. Tijssen. 2020. « Natural Course of MYOCLONUS-DYSTONIA in Adulthood: Stable Motor Signs But Increased Psychiatry ». *Movement Disorders* 35 (6): 1077-78. <https://doi.org/10.1002/mds.28033>.
- Timmers, Elze R., Marenka Smit, Anouk Kuiper, Anna L. Bartels, Sterre van der Veen, A.M. Madelein van der Stouwe, Patrick Santens, Bruno Bergmans, et Marina A.J. Tijssen. 2019. « Myoclonus-Dystonia: Distinctive Motor and Non-Motor Phenotype from Other Dystonia Syndromes ». *Parkinsonism & Related Disorders* 69:85-90. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.015>.
- Todorov, Dmitrii I., Robert A. Capps, William H. Barnett, Elizaveta M. Latash, Taegyo Kim, Khaldoun C. Hamade, Sergey N. Markin, Ilya A. Rybak, et Yaroslav I. Molkov. 2019. « The Interplay between Cerebellum and Basal Ganglia in Motor Adaptation: A Modeling Study ». Édité par Genela Morris. *PLOS ONE* 14 (4): e0214926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214926>.
- Tolu, Silvia, Marie Claire Capolei, Lorenzo Vannucci, Cecilia Laschi, Egidio Falotico, et Mauricio Vanegas Hernández. 2020. « A Cerebellum-Inspired Learning Approach for Adaptive and Anticipatory Control ». *International Journal of Neural Systems* 30 (01): 1950028. <https://doi.org/10.1142/S012906571950028X>.

- Tricht, Mirjam J. van, Yasmine E. M. Dreissen, Danielle Cath, Joke M. Dijk, Maria Fiorella Contarino, Sandra M. van der Salm, Elisabeth M. J. Foncke, Justus L. Groen, Ben Schmand, et Marina A. J. Tijssen. 2012. « Cognition and Psychopathology in Myoclonus-Dystonia ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 83 (8): 814-20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301386>.
- Uddin, Lucina Q., B. T. Thomas Yeo, et R. Nathan Spreng. 2019. « Towards a Universal Taxonomy of Macro-Scale Functional Human Brain Networks ». *Brain Topography* 32 (6): 926-42. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>.
- Van Der Heijden, Meike E., Alejandro G. Rey Hipolito, Linda H. Kim, Dominic J. Kizek, Ross M. Perez, Tao Lin, et Roy V. Sillitoe. 2023. « Glutamatergic Cerebellar Neurons Differentially Contribute to the Acquisition of Motor and Social Behaviors ». *Nature Communications* 14 (1): 2771. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38475-9>.
- Van Oystaeyen, Bruno. 2016. « Imagerie par résonance magnétique (IRM) ». Physique pour la médecine. 2016. <https://www.phys4med.be>.
- Vanegas, Maria I., Anna Marcé-Grau, Laura Martí-Sánchez, Sara Mellid, Heidy Baide-Mairena, Marta Correa-Vela, Anna Cazorro, et al. 2020. « Delineating the Motor Phenotype of SGCE-Myoclonus Dystonia Syndrome ». *Parkinsonism & Related Disorders* 80:165-74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.023>.
- Venkatesh, Anu, Shauna M. Stark, Craig E.L. Stark, et Ilana J. Bennett. 2020. « Age- and Memory- Related Differences in Hippocampal Gray Matter Integrity Are Better Captured by NODDI Compared to Single-Tensor Diffusion Imaging ». *Neurobiology of Aging* 96:12-21. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.08.004>.
- Verpeut, Jessica L., Silke Bergeler, Mikhail Kislin, F. William Townes, Ugne Klibaite, Zahra M. Dhanerawala, Austin Hoag, et al. 2023. « Cerebellar Contributions to a Brainwide Network for Flexible Behavior in Mice ». *Communications Biology* 6 (1): 605. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04920-0>.
- Völlm, Birgit A., Alexander N.W. Taylor, Paul Richardson, Rhiannon Corcoran, John Stirling, Shane McKie, John F.W. Deakin, et Rebecca Elliott. 2006. « Neuronal Correlates of Theory of Mind and Empathy: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in a Nonverbal Task ». *NeuroImage* 29 (1): 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>.
- Voogd, Jan, et Mitchell Glickstein. 1998. « The Anatomy of the Cerebellum ». *Trends in Cognitive Sciences* 2 (9): 307-13. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01210-8](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01210-8).
- Vossel, Simone, Joy J. Geng, et Gereon R. Fink. 2014. « Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles ». *The Neuroscientist* 20 (2): 150-59. <https://doi.org/10.1177/1073858413494269>.
- Wagner, Mark J., Tony Hyun Kim, Joan Savall, Mark J. Schnitzer, et Ligu Luo. 2017. « Cerebellar Granule Cells Encode the Expectation of Reward ». *Nature* 544 (7648): 96-100. <https://doi.org/10.1038/nature21726>.
- Waite, Adrian J., Francesca A. Carlisle, Yiumo Michael Chan, et Derek J. Blake. 2016. « Myoclonus Dystonia and Muscular Dystrophy:  $\epsilon$ -sarcoglycan Is Part of the Dystrophin-associated Protein Complex in Brain ». *Movement Disorders* 31 (11): 1694-1703. <https://doi.org/10.1002/mds.26738>.
- Waite, Adrian, Caroline L. Tinsley, Matthew Locke, et Derek J. Blake. 2009. « The

- Neurobiology of the Dystrophin-Associated Glycoprotein Complex ». *Annals of Medicine* 41 (5): 344-59. <https://doi.org/10.1080/07853890802668522>.
- Wang, Samuel S.-H., Alexander D. Kloth, et Aleksandra Badura. 2014. « The Cerebellum, Sensitive Periods, and Autism ». *Neuron* 83 (3): 518-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>.
- Wang, Ya, Liangjun Chen, Zhengwang Wu, Tengfei Li, Yue Sun, Jiale Cheng, Hongtu Zhu, et al. 2023. « Longitudinal Development of the Cerebellum in Human Infants during the First 800 Days ». *Cell Reports* 42 (4): 112281. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112281>.
- Washburn, Samantha, Rachel Fremont, Maria Camila Moreno-Escobar, Chantal Angueyra, et Kamran Khodakhah. 2019. « Acute Cerebellar Knockdown of Sgce Reproduces Salient Features of Myoclonus-Dystonia (DYT11) in Mice ». *eLife* 8:e52101. <https://doi.org/10.7554/eLife.52101>.
- Weissbach, Anne, Elisa Werner, Julien F. Bally, Sinem Tunc, Sebastian Löns, Dagmar Timmann, Kirsten E. Zeuner, et al. 2017. « Alcohol Improves Cerebellar Learning Deficit in Myoclonus–Dystonia: A Clinical and Electrophysiological Investigation ». *Annals of Neurology* 82 (4): 543-53. <https://doi.org/10.1002/ana.25035>.
- Welniarz, Quentin, Yulia Worbe, et Cecile Gallea. 2021. « The Forward Model: A Unifying Theory for the Role of the Cerebellum in Motor Control and Sense of Agency ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 15:644059. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.644059>.
- Welter, Marie-Laure, David Grabli, Carine Karachi, Nicolas Jodoin, Sara Fernandez-Vidal, Yohann Brun, Soledad Navarro, et al. 2015. « Pallidal Activity in Myoclonus Dystonia Correlates with Motor Signs ». *Movement Disorders* 30 (7): 992-96. <https://doi.org/10.1002/mds.26244>.
- Wen, Wen, et Hiroshi Imamizu. 2022. « The Sense of Agency in Perception, Behaviour and Human–Machine Interactions ». *Nature Reviews Psychology*. <https://doi.org/10.1038/s44159-022-00030-6>.
- Wen, Wen, Hikaru Ishii, Ryu Ohata, Atsushi Yamashita, Hajime Asama, et Hiroshi Imamizu. 2021. « Perception and Control: Individual Difference in the Sense of Agency Is Associated with Learnability in Sensorimotor Adaptation ». *Scientific Reports* 11 (1): 20542. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99969-4>.
- Weng, Yi Ching, Chun Chieh Wang, et Yih Ru Wu. 2018. « Atypical Presentation of Dopa-responsive Dystonia in Taiwan ». *Brain and Behavior* 8 (2): e00906. <https://doi.org/10.1002/brb3.906>.
- Xiao, Jianfeng, Satya R. Vemula, Yi Xue, Mohammad M. Khan, Francesca A. Carlisle, Adrian J. Waite, Derek J. Blake, Ioannis Dragatsis, Yu Zhao, et Mark S. LeDoux. 2017. « Role of Major and Brain-Specific Sgce Isoforms in the Pathogenesis of Myoclonus-Dystonia Syndrome ». *Neurobiology of Disease* 98:52-65. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.11.003>.
- Xiao, Le, Caroline Bornmann, Laetitia Hatstatt-Burklé, et Peter Scheiffele. 2018. « Regulation of Striatal Cells and Goal-Directed Behavior by Cerebellar Outputs ». *Nature Communications* 9 (1): 3133. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05565-y>.
- Yang, Edward, Paolo G. Nucifora, et Elias R. Melhem. 2011. « Diffusion MR Imaging: Basic Principles ». *Neuroimaging Clinics of North America* 21 (1): 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.02.001>.



- Yokoi, Fumiaki, Mai T. Dang, Tong Zhou, et Yuqing Li. 2012. « Abnormal Nuclear Envelopes in the Striatum and Motor Deficits in DYT11 Myoclonus-Dystonia Mouse Models ». *Human Molecular Genetics* 21 (4): 916-25. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr528>.
- Yokoi, Fumiaki, Mai Tu Dang, Jianyong Li, et Yuqing Li. 2006. « Myoclonus, Motor Deficits, Alterations in Emotional Responses and Monoamine Metabolism in  $\epsilon$ -Sarcoglycan Deficient Mice ». *The Journal of Biochemistry* 140 (1): 141-46. <https://doi.org/10.1093/jb/mvj138>.
- Zang, Yunliang, et Erik De Schutter. 2021. « The Cellular Electrophysiological Properties Underlying Multiplexed Coding in Purkinje Cells ». *The Journal of Neuroscience* 41 (9): 1850-63. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1719-20.2020>.
- Zeidman, Peter, Amirhossein Jafarian, Nadège Corbin, Mohamed L. Seghier, Adeel Razi, Cathy J. Price, et Karl J. Friston. 2019. « A Guide to Group Effective Connectivity Analysis, Part 1: First Level Analysis with DCM for fMRI ». *NeuroImage* 200:174-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.031>.
- Zhang, Hui, Torben Schneider, Claudia A. Wheeler-Kingshott, et Daniel C. Alexander. 2012. « NODDI: Practical in Vivo Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging of the Human Brain ». *NeuroImage* 61 (4): 1000-1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>.
- Zhang, Lin, Fumiaki Yokoi, Dee S. Parsons, David G. Standaert, et Yuqing Li. 2012. « Alteration of Striatal Dopaminergic Neurotransmission in a Mouse Model of DYT11 Myoclonus-Dystonia ». *PloS One* 7 (3): e33669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033669>.
- Zhao, Yuxuan, Yi Zeng, et Guang Qiao. 2021. « Brain-Inspired Classical Conditioning Model ». *iScience* 24 (1): 101980. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101980>.
- Zhou, Yuan, Karl J. Friston, Peter Zeidman, Jie Chen, Shu Li, et Adeel Razi. 2018. « The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults ». *Cerebral Cortex* 28 (2): 726-37. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx307>.
- Zutt, Rodi, Joke M. Dijk, Kathryn J. Peall, Hans Speelman, Yasmine E. M. Dreissen, Maria Fiorella Contarino, et Marina A. J. Tijssen. 2016. « Distribution and Coexistence of Myoclonus and Dystonia as Clinical Predictors of SGCE Mutation Status: A Pilot Study ». *Frontiers in Neurology* 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00072>.
- Zutt, Rodi, Jan W. Elting, Jonathan C. Van Zijl, J. Han Van Der Hoeven, Christiaan M. Roosendaal, Jeannette M. Gelauff, Kathryn J. Peall, et Marina A.J. Tijssen. 2018. « Electrophysiologic Testing Aids Diagnosis and Subtyping of Myoclonus ». *Neurology* 90 (8). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004996>.

## Liste des annexes

<i>Annexe 1. Supplementary data - Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex.</i> .....	219
<i>Annexe 2. Supplementary data - Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in myoclonus-dystonia.</i> .....	239
<i>Annexe 3. Supplementary data - Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in MYC/DYT-SGCE.</i> .....	243



# **Annexe 1. Supplementary data - Psychiatric phenotype in neurodevelopmental myoclonus-dystonia is underpinned by abnormality of cerebellar modulation on the cerebral cortex.**

## **Supplementary materials**

### **Imaging data acquisition**

Whole brain scans were acquired on the 3T MRI scanner (Siemens Prisma, Germany) with a 64-channel head coil at the Paris Brain Institute neuroimaging platform.

#### **T1-weighted data**

3D T1-weighted MP2RAGE sequence was acquired in sagittal orientation, at 1 mm isotropic voxels resolution, with an in-plane matrix of 232 x 256 and 176 slices, TR = 5000 ms, TE = 2.96 ms, TI = 700 / 2500 ms, flip angle = 4 / 5°, grappa acceleration factor 3. Dummy scan were automatically discarded by the sequence, fat signal was suppressed.

#### **Resting-state data**

Resting state functional images were acquired using a multi-echo echo-planar imaging (EPI) sequence (350 time points), with a multi-slice, multi-echo acquisition scheme (TR = 1.9s, TE = 17/36/56ms, iPAT acceleration factor 2, Multi-band 2, isotropic voxel size 3mm, phase encoding direction P>A). The shim box was equal to the acquired volume. An interleaved ascending (MultiSlice) slice order was used during scans acquisition. Scans were acquired with the eyes opened with fixation on cross. The subjects were monitored with eye tracker system to assure that they were not somnolent during data acquisitions.

### **Functional magnetic resonance imaging preprocessing**

#### **T1-weighted data**

T1-weighted images were background denoised<sup>1</sup>, segmented and normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using the Computational Anatomy Toolbox (CAT12) implemented in SPM12.

#### **Resting-state data**

Concerning the scanner-side preprocessing: the reconstructed matrix was equal to the acquired matrix, there was no prospective motion correction, we used a signal inhomogeneity correction (option: "Prescan Normalize"), there was no distortion-correction. The preprocessing was performed using AFNI.<sup>2</sup> For slice-timing correction, the reference slice was the first slice ( $t=0$ ), we used a heptic (7th order) Lagrange polynomial interpolation. The motion correction was performed using rigid body transformations, without susceptibility correction, the reference scan was fixed with the option "MIN\_OUTLIER in afni\_proc.py". There was no intensity correction for BOLD. The despiking step was performed using the AFNI 3dDespike function. Subsequently, TEDANA combined signal across echoes and, used a principal component analysis to reduce the dimensionality of the dataset by removing thermal noise, and an independent component analysis decomposition to separate blood-oxygen-level dependent BOLD from non-BOLD components based on the echo time dependence of the BOLD component<sup>3</sup> (non-BOLD components were visually inspected for each individual). Then, using SPM12, denoised rs-fMRI images were co-registered to structural images using rigid body transformations, normalized mutual information and the 4th degree B-Spline interpolation method. The normalization to the MNI space was applied to the structural image and then to the rs-fMRI image. Finally, data were smoothed ( $FWHM = 4$  mm) and filtered (0.01–0.1 Hz) using the CONN toolbox.<sup>4</sup>

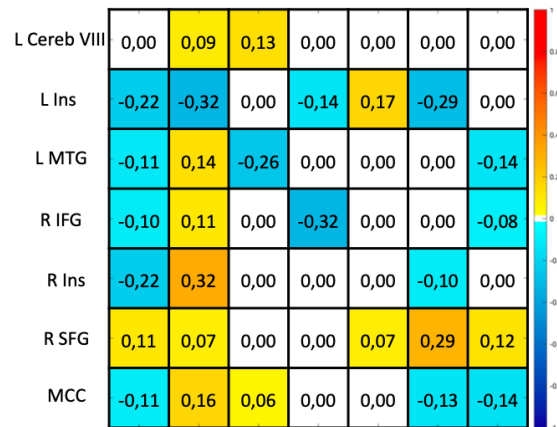
### **Optimal ICA decomposition**

We tested the effectiveness of ICA decomposition in 20 to 30 components on our dataset in accordance with previous publications<sup>5–9</sup> as follows: after ICA analysis of each number of components, networks were identified using spatial matching correspondence using Dice coefficient to the templates of the same networks from the Yeo 7-Networks atlas.<sup>10</sup> Then the mean of the Dice coefficients was calculated for each number of components. The highest average matching to the template corresponded to the optimal ICA decomposition (Supplementary Table 1). For the CEN, when the right and left CEN were separated by ICA, we used the right CEN as it is usually described as lateralized on the right side. Also, network dynamics among the DMN, CEN and SN are more robust in the right hemisphere.<sup>11,12</sup> For each network of interest resulting from the optimal ICA decomposition, the threshold to fit with the Yeo template was applied and then was parcellated into distinct regions using CONN toolbox.

## Hierarchical networks organization

To analyze the hierarchical network organization, we estimated a PEB (Parametric Empirical Bayes) model separately for each group (patients and healthy volunteers, HV), considering their own priors. The model parameter values were averaged and weighted by their model evidence, separately in each group. Then, in each PEB model, we computed the discrepancy between the absolute efferent and afferent connections<sup>13</sup> (with a posterior probability > 0.99) of each node.

For example, in patients, within the SN, the hierarchical strength of the cerebellum ( $|0| + |-0.22| + |-0.11| + |-0.10| + |-0.22| + |0.11| + |-0.11| - |0| - |0.09| - |0.13| - |0| - |0| - |0| - |0|$ ) is greater than that of the R SFG ( $|0| + |-0.29| + |0| + |0| + |-0.10| + |0.29| + |-0.13| - |0.11| - |0.07| - |0| - |0| - |0.07| - |0.29| - |0.12|$ ).



DYT-SGCE

### Hierarchical parametric empirical Bayes model of the Salience network in the group of patients.

Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging. Values and color represent the effect-size of each parameter. Only parameters with a posterior probability  $pp > 0.99$  are displayed in color. The order of nodes remains consistent along the x and y axes. MTG = Middle temporal gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; L = Left ; R = Right. The charts were created using the Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM12, Update Revision Number 7771, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implemented in MATLAB (R2022a, Version: 9.12.0.2327980, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, <https://www.mathworks.com>). The layout was done with Microsoft® PowerPoint software (version 16.87, <https://www.microsoft.com>).

## References

1. O'Brien, K. R. *et al.* Robust T1-Weighted Structural Brain Imaging and Morphometry at 7T Using MP2RAGE. *PLoS ONE* **9**, e99676 (2014).
2. Cox, R. W. AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* **29**, 162–173 (1996).
3. Kundu, P., Inati, S. J., Evans, J. W., Luh, W.-M. & Bandettini, P. A. Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI. *NeuroImage* **60**, 1759–1770 (2012).
4. Whitfield-Gabrieli, S. & Nieto-Castanon, A. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* **2**, 125–141 (2012).
5. Damoiseaux, J. S. *et al.* Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103**, 13848–13853 (2006).
6. Abou-Elseoud, A. *et al.* The effect of model order selection in group PICA. *Hum. Brain Mapp.* NA-NA (2009) doi:10.1002/hbm.20929.
7. Smith, S. M. *et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 13040–13045 (2009).
8. Smith, S. M. *et al.* Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **109**, 3131–3136 (2012).
9. Liu, X. & Duyn, J. H. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 4392–4397 (2013).
10. Thomas Yeo, B. T. *et al.* The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* **106**, 1125–1165 (2011).
11. Sridharan, D., Levitin, D. J. & Menon, V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 12569–12574 (2008).
12. Chen, A. C. *et al.* Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 19944–19949 (2013).
13. Zhou, Y. *et al.* The Hierarchical Organization of the Default, Dorsal Attention and Salience Networks in Adolescents and Young Adults. *Cereb. Cortex* **28**, 726–737 (2018).

## Supplementary results

**Supplementary Table 1. Dice coefficients of the different ICA decompositions**

	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
CEN	0.524	0.509	0.514	0.503	0.492	0.5	0.495	0.493	0.494	0.505	0.482
DAN	0.503	0.472	0.528	0.387	0.37	0.414	0.406	0.242	0.213	0.589	0.522
DMN	0.459	0.521	0.487	0.422	0.475	0.519	0.422	0.291	0.509	0.217	0.242
LN	0.219	0.246	0.377	0.321	0.384	0.339	0.338	0.366	0.395	0.384	0.318
SMN	0.558	0.526	0.522	0.524	0.479	0.537	0.524	0.512	0.489	0.425	0.42
SN	0.285	0.351	0.457	0.263	0.436	0.333	0.421	0.207	0.389	0.395	0.292
Mean	0.425	0.438	<b>0.481</b>	0.403	0.439	0.440	0.434	0.352	0.415	0.419	0.379
SD	0.139	0.114	0.057	0.102	0.052	0.091	0.067	0.128	0.112	0.126	0.112

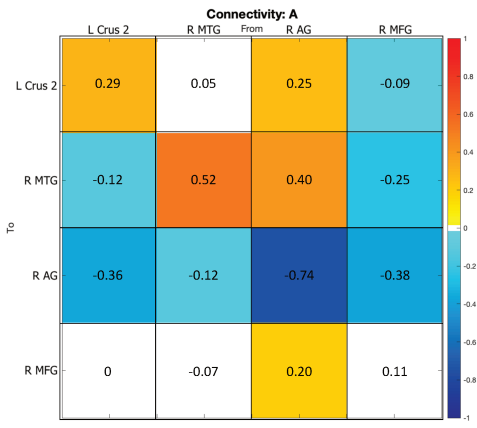
CEN = Central executive network ; DAN = Dorsal attention network ; DMN = Default mode network ; LN = Limbic network ; SMN = Sensorimotor network ; SN = Saliience network ; SD = Standard deviation



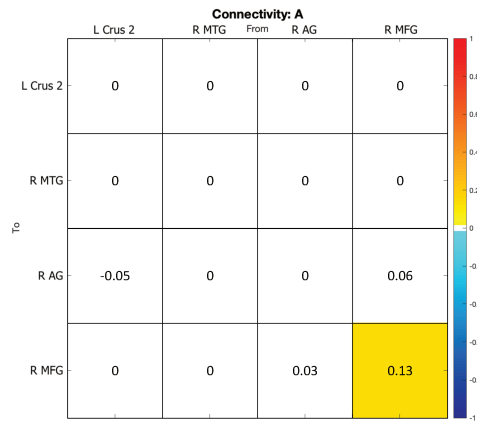
**Supplementary Table 2.**

<b>Modules</b>	<b>Network</b>	<b>ROI</b>	<b>Coordinates (MINI)</b>	
<b>Psychomotricity</b>	DAN	L SPL	-33, -38, 53	
		R SPL	34, -38, 54	
		L MTG	-51, -66, -3	
		R MTG	54, -59, -5	
		R MOG	42, -80, 20	
		L Precentral	-53, 6, 30	
		R Precentral	56, 9, 28	
		L Cerebellum VIII	-34, -45, -42	
		SMN	SMA	1, -25, 62
			Vermis III	1, -47, -17
L Oper	-40, -24, 17			
R Oper	41, -23, 17			
<b>Affectivity</b>	LN	L PHC	-30, -1, -34	
		R PHC	34, 2, -34	
	SN	L Insula	-50, -17, 13	
		R Insula	52, -14, 13	
		MCC	1, -29, 53	
		L MTG	-48, -70, 12	
		R IFG	45, 43, 4	
		R SFG	13, -3, 67	
		L Cerebellum VIII	-31, -49, -52	
		<b>Internal thought</b>	DMN	MedFG
L AG	-49, -61, 30			
R AG	54, -57, 30			
Precuneus	-2, -53, 29			
L MTG	-57, -10, -26			
R MTG	57, -5, -32			
L Crus1-2	-30, -81, -36			
R Crus1-2	31, -81, -35			
<b>Executive thought</b>	CEN			R MFG
		R AG	47, -53, 45	
		R MTG	64, -31, -15	
		L Crus2	-37, -73, -45	

DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; medFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right.

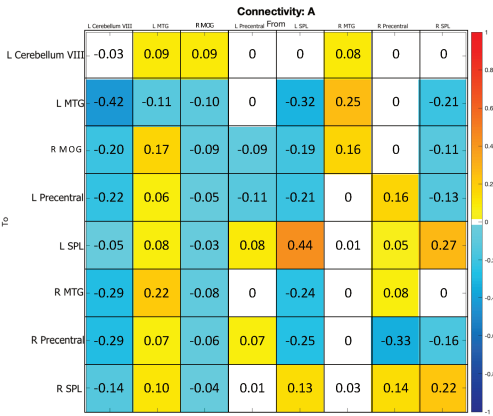


All Subjects

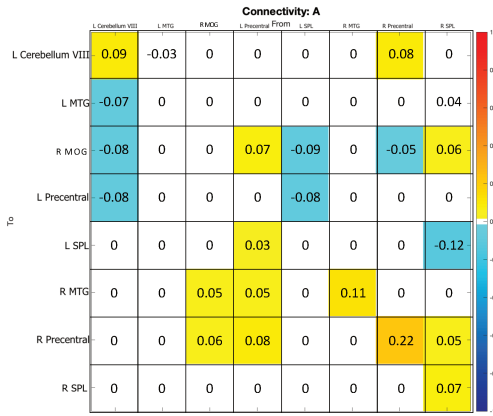


Patients > HV

CEN



All Subjects

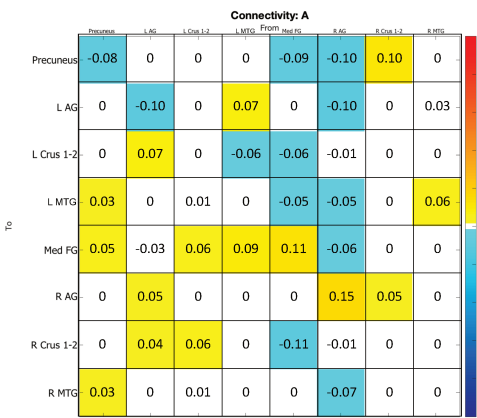


Patients > HV

DAN

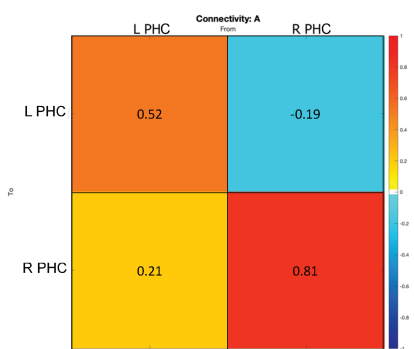


All Subjects

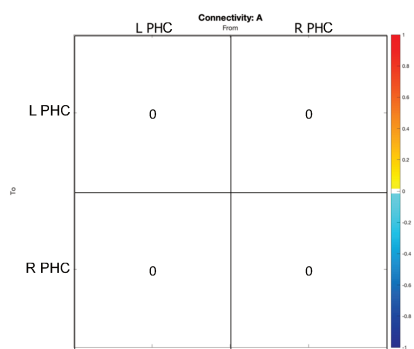


Patients > HV

DMN

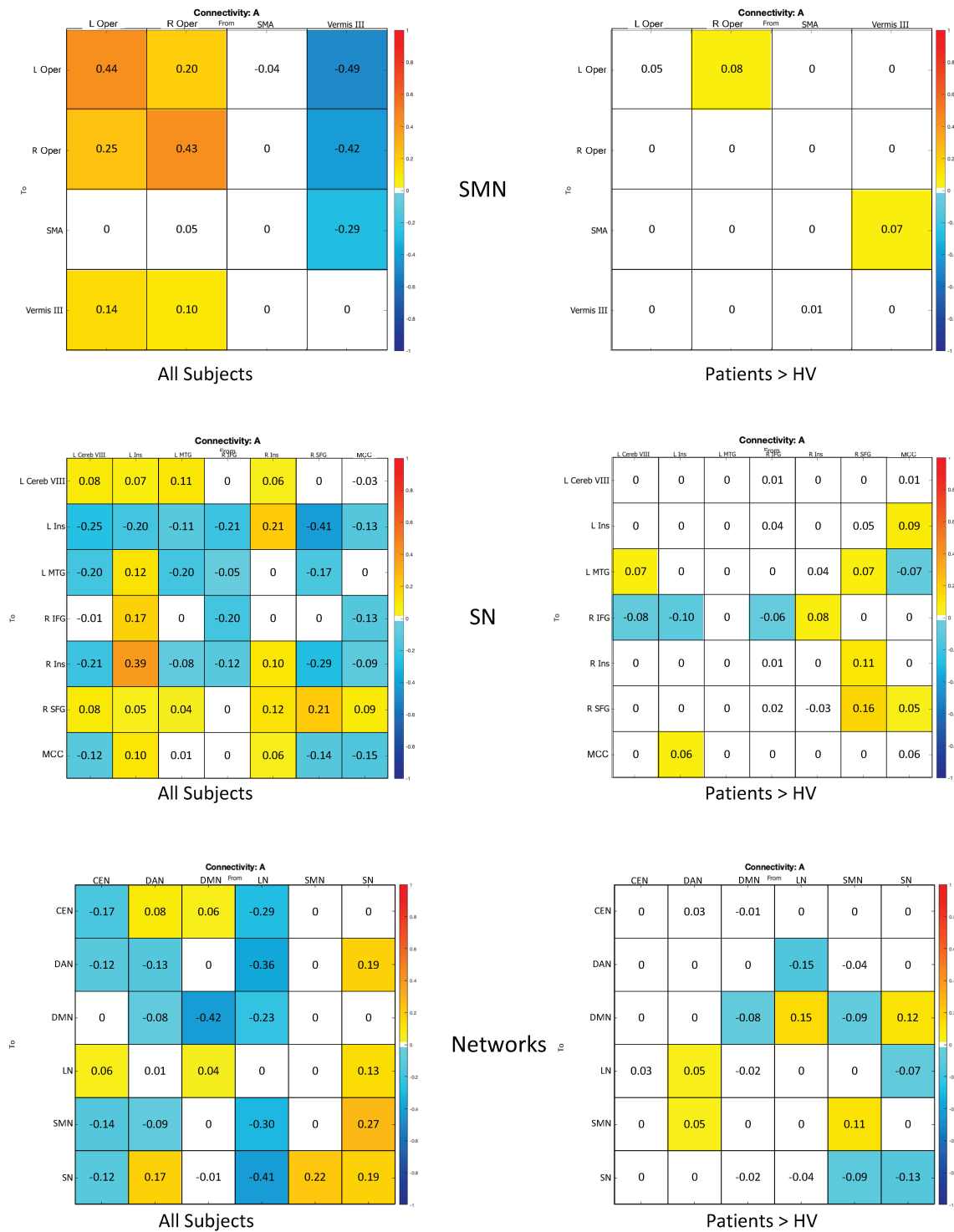


All Subjects



Patients > HV

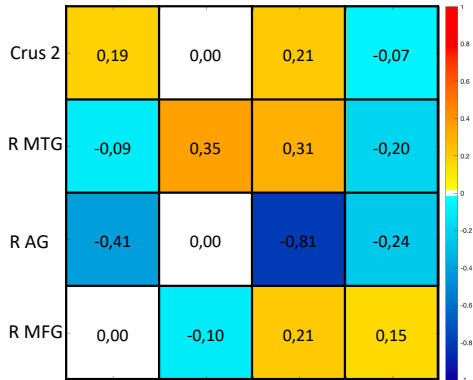
LN



**Supplementary Fig.1 Detailed hierarchical parametric empirical Bayes model across all subjects.**

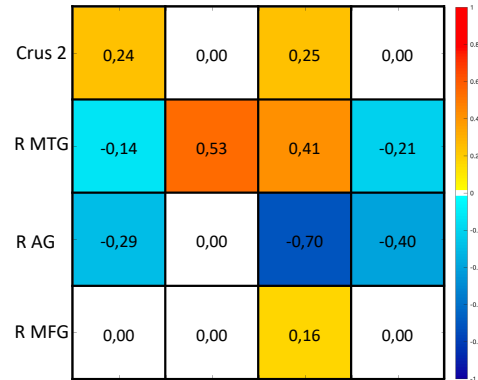
Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging. The left and the right charts represent respectively the effect of the entire group of participants and the between-group

effect. Values and color represent the effect-size of each parameter. Only parameters with a posterior probability  $pp > 0.99$  are displayed in color. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right. The charts were created using the Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM12, Update Revision Number 7771, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implemented in MATLAB (R2022a, Version: 9.12.0.2327980, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, <https://www.mathworks.com>). The layout was done with Microsoft® PowerPoint software (version 16.87, <https://www.microsoft.com>).

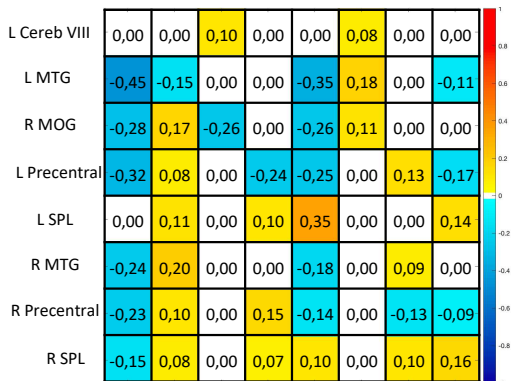


DYT-SGCE

CEN

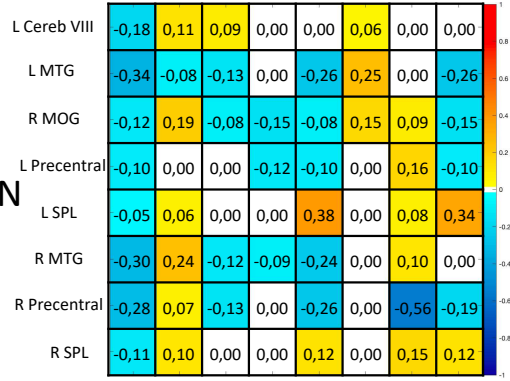


HV

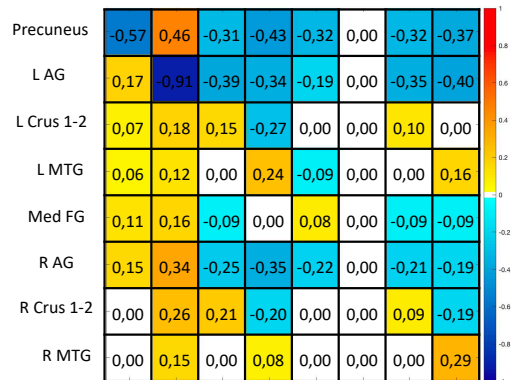


DYT-SGCE

DAN

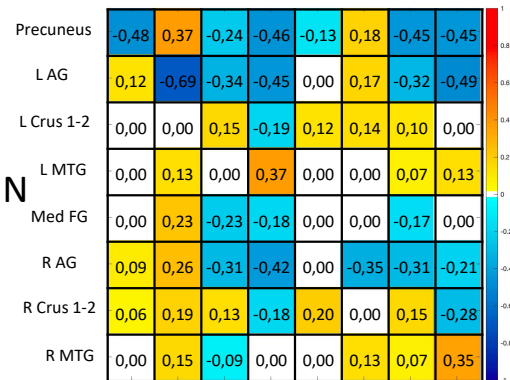


HV

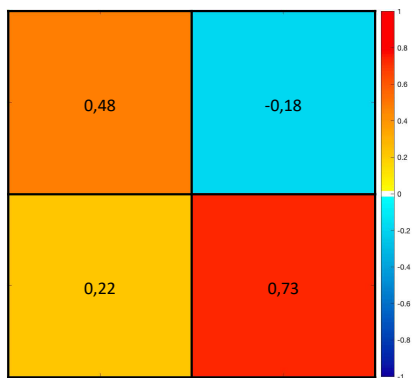


DYT-SGCE

DMN

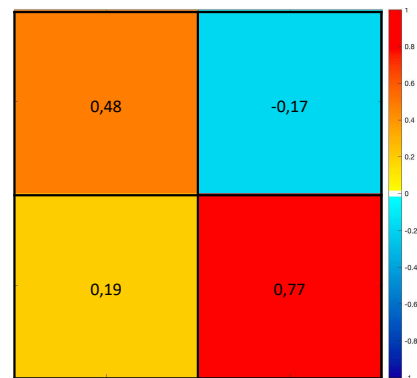


HV

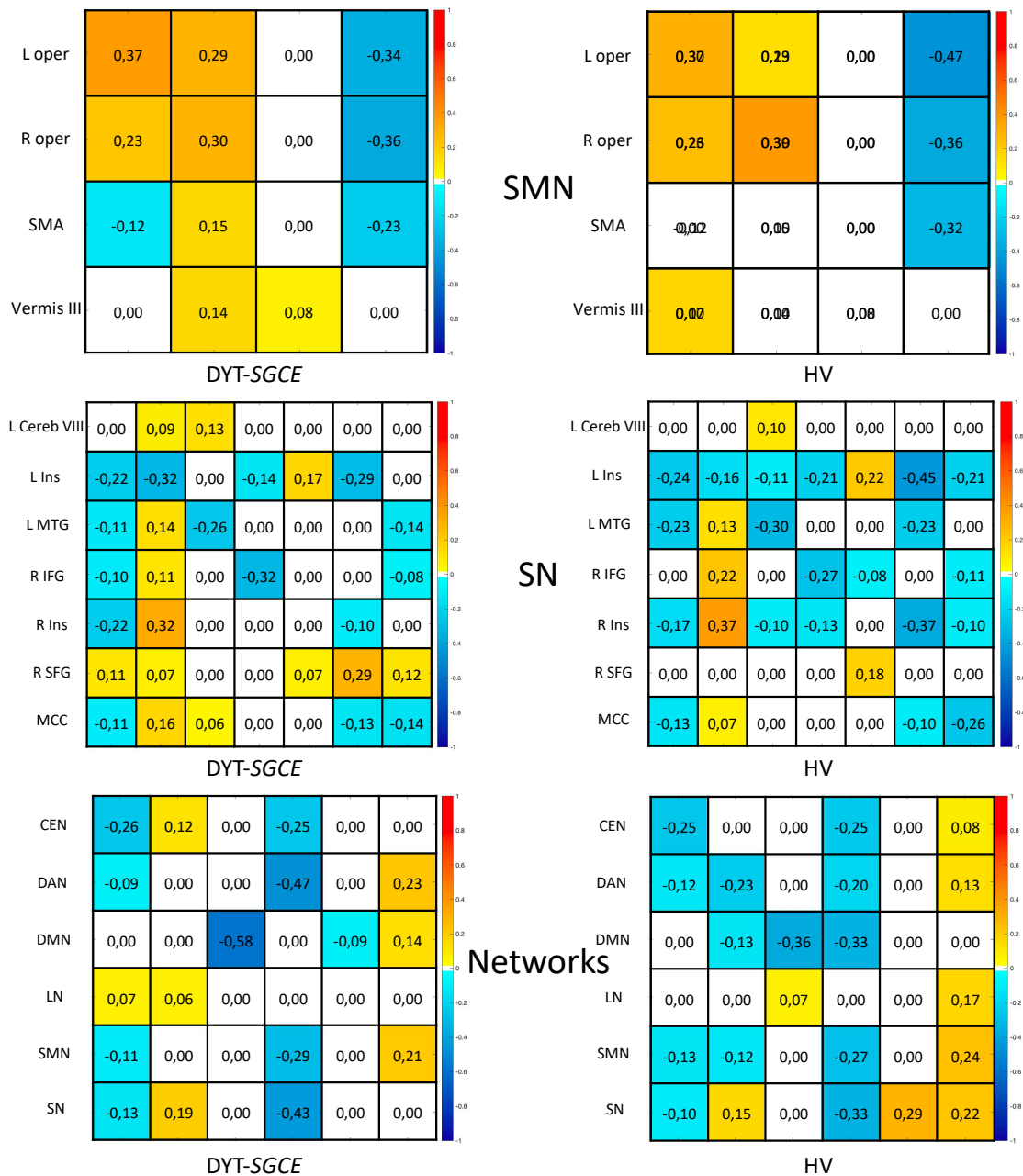


DYT-SGCE

LN



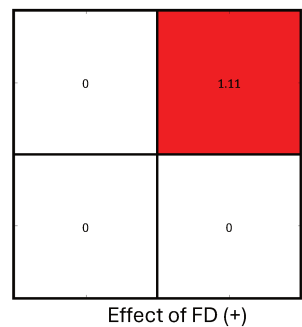
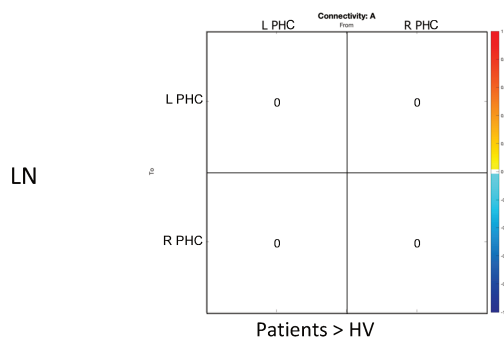
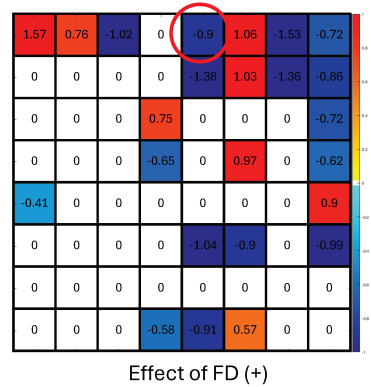
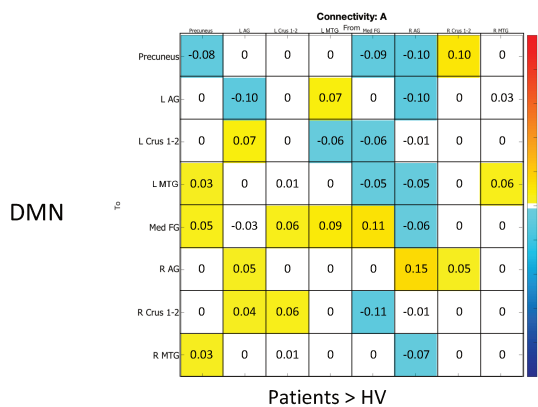
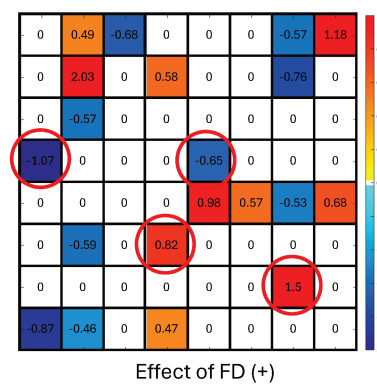
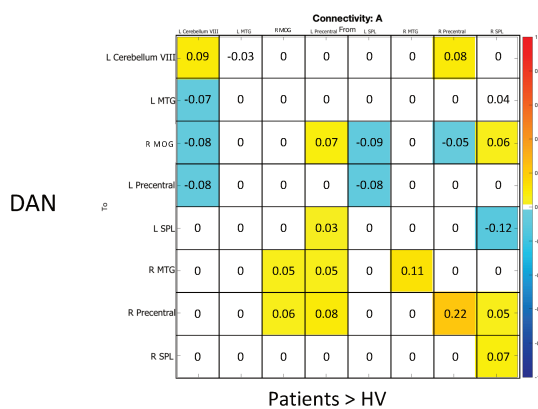
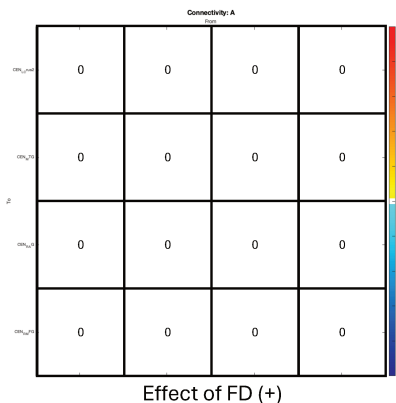
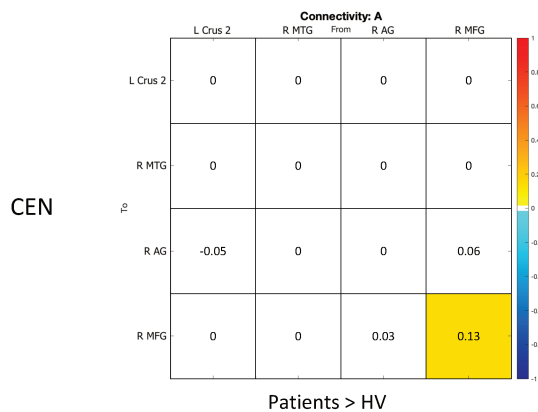
HV



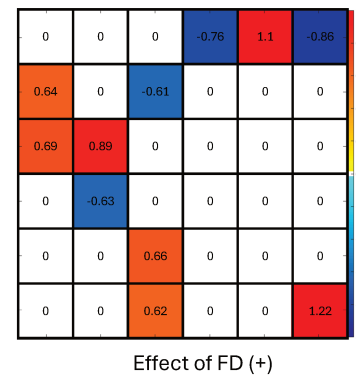
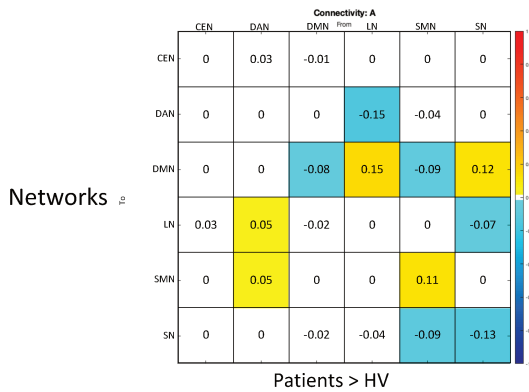
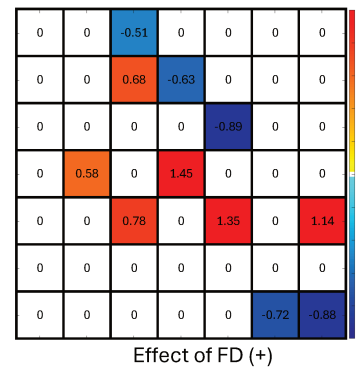
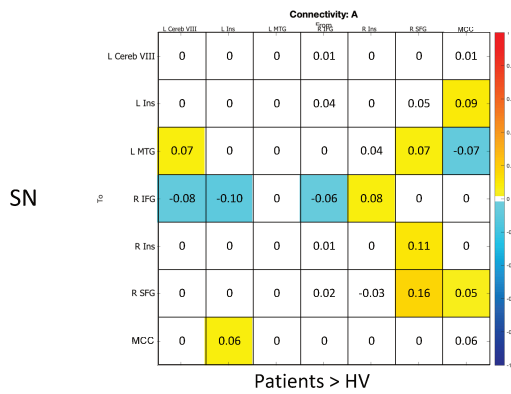
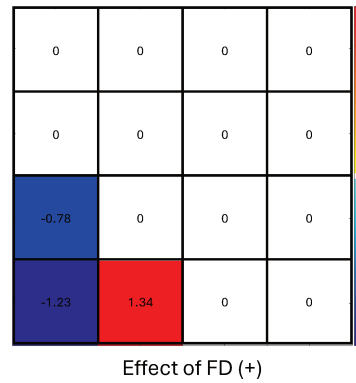
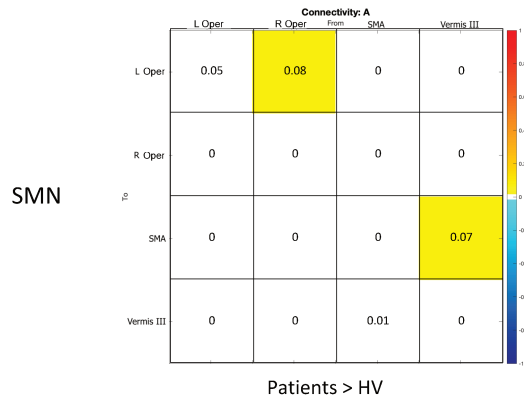
**Supplementary Fig.2 Detailed hierarchical parametric empirical Bayes model in the groups of patients and healthy volunteers.**

Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging. The left and the right charts represent respectively the effect of mean in the group of patients and in the group of healthy volunteers. The PEB models were run separately for each group. Values and color represent the effect-size of each parameter. Only parameters with a posterior probability  $pp > 0.99$  are displayed in color. The order of nodes remains consistent along the x and y axes. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ;

MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right. The charts were created using the Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM12, Update Revision Number 7771, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implemented in MATLAB (R2022a, Version: 9.12.0.2327980, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, <https://www.mathworks.com>). The layout was done with Microsoft® PowerPoint software (version 16.87, <https://www.microsoft.com>).



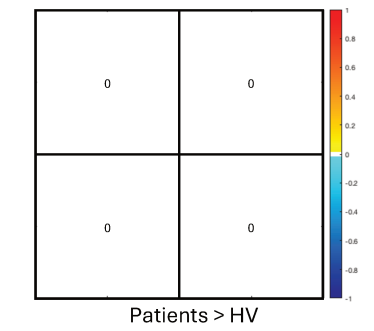
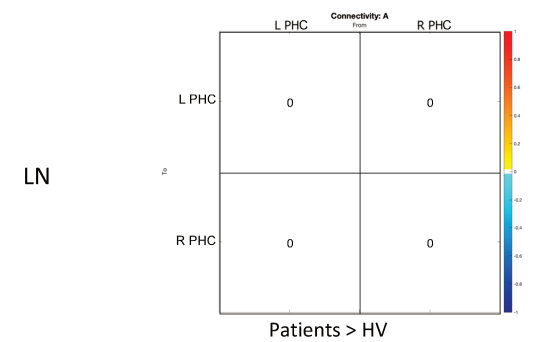
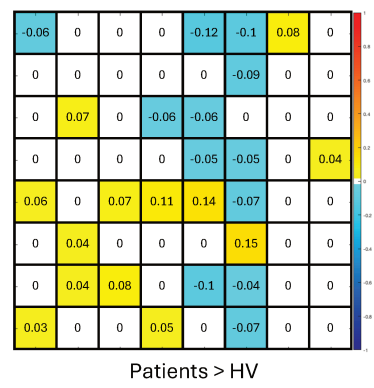
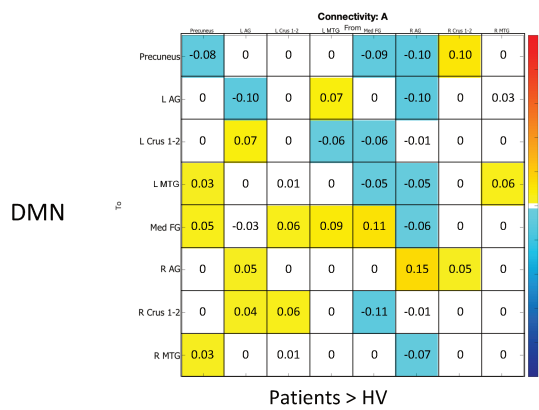
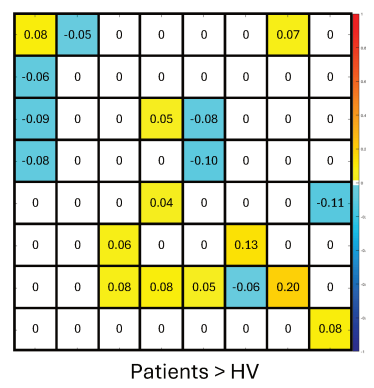
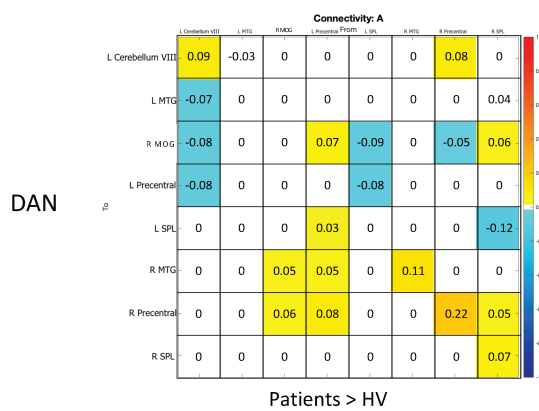
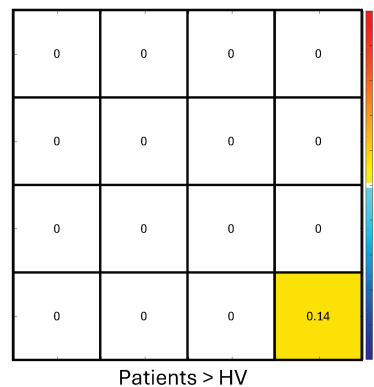
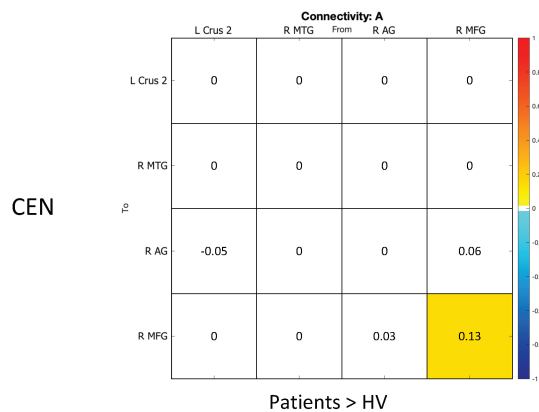


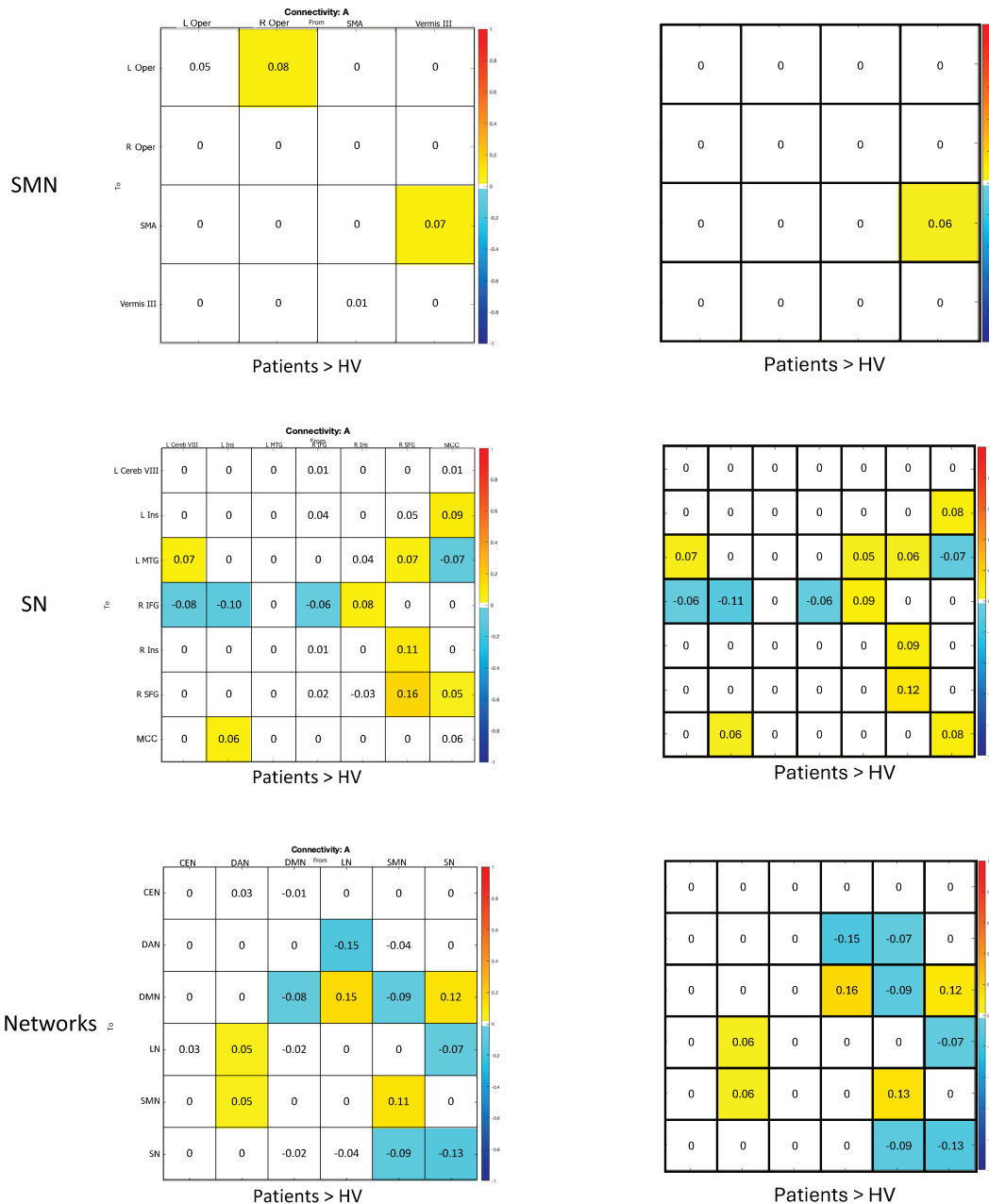


**Supplementary Fig.3. Effects of group and framewise displacement on connectivity.**

Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging (nodes are in the same order on both the left and right charts). The left and the right charts represent respectively the between-group effect (positive values indicate “higher” for patients) and the effect of FD (positive values indicate “higher” when FD increases). Values and color represent the effect-size of each parameter. Red circles indicate connections with effects going in the same direction across the contrasts. Only parameters with a posterior probability  $pp > 0.99$  are displayed in color. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule

; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right ; FD = Framewise displacement. The charts were created using the Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM12, Update Revision Number 7771, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implemented in MATLAB (R2022a, Version: 9.12.0.2327980, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, <https://www.mathworks.com>). The layout was done with Microsoft® PowerPoint software (version 16.87, <https://www.microsoft.com>).

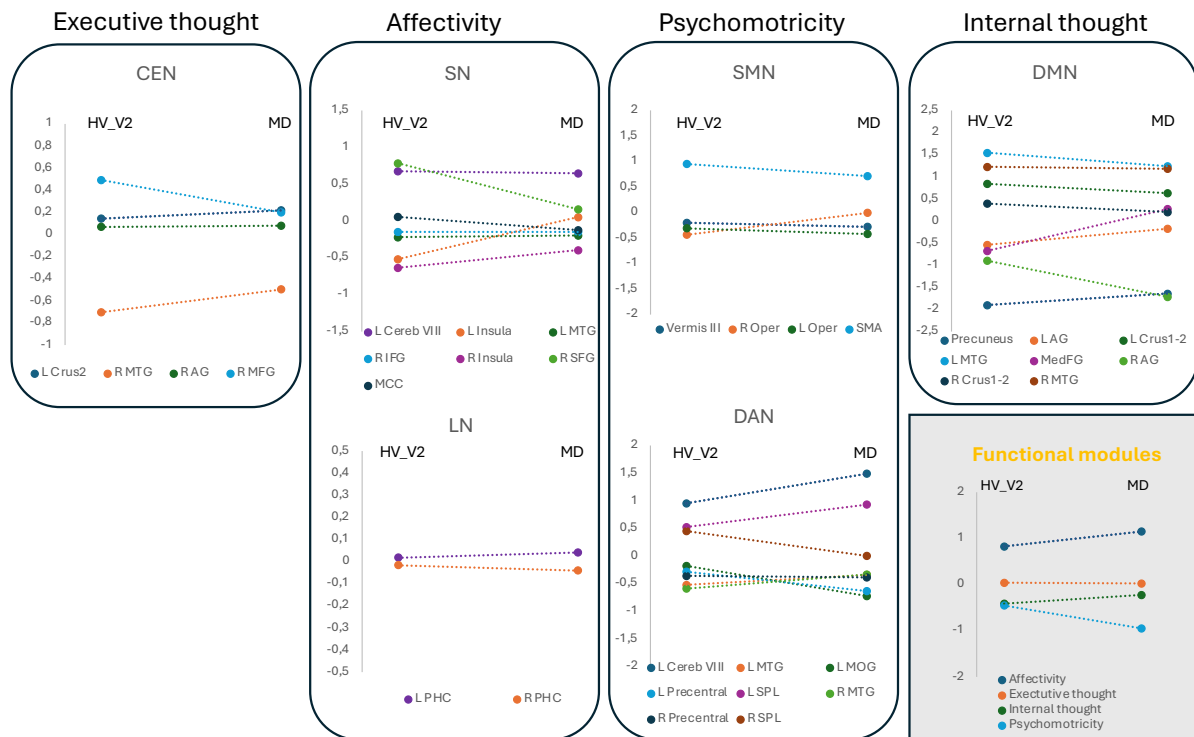




**Supplementary Fig.4. Effect of group depending on the exclusion of volunteers with psychiatric symptoms.**

Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging (nodes are in the same order on both the left and right charts). The left and the right charts represent respectively the between-group effect of the initial analysis and of the same analysis after excluding the two volunteers with psychiatric symptoms. Values and color represent the effect-size of each parameter. Red circles indicate connections with effects going in the same direction across the contrasts. Only parameters with a posterior probability  $pp > 0.99$  are displayed in color. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Saliience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA

= Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right. The charts were created using the Statistical Parametric Mapping toolbox (SPM12, Update Revision Number 7771, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implemented in MATLAB (R2022a, Version: 9.12.0.2327980, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc, <https://www.mathworks.com>). The layout was done with Microsoft® PowerPoint software (version 16.87, <https://www.microsoft.com>).



**Supplementary Fig.5. Hierarchical organization of networks between groups after excluding volunteers with psychiatric symptoms.**

Comparison of the hierarchical organization within each network and of functional modules between the groups of volunteers, after excluding the two volunteers with psychiatric disorders (HV\_V2), and patients (MD). Nodes at the top act as drivers, while nodes at the bottom serve as sinks. Only connections that differed between groups were considered. DAN = Dorsal attention network ; SMN = Sensorimotor network ; LN = Limbic network ; SN = Salience network ; DMN = Default mode network ; CEN = Central executive network ; SMA = Supplementary motor area; Oper = Rolandic operculum ; SPL = Superior parietal lobule ; MTG = Middle temporal gyrus ; MOG = Middle occipital gyrus ; IFG = Inferior frontal gyrus ; SFG = Superior frontal gyrus ; MCC = Middle cingulate cortex ; PHC = Parahippocampal cortex ; Cereb = Cerebellum ; Ins = Insula ; MFG = Middle frontal gyrus ; AG = Angular gyrus ; MedFG = extended Median frontal region ; L = Left ; R = Right.



## **Annexe 2. Supplementary data - Association of abnormal explicit sense of agency with cerebellar impairment in myoclonus-dystonia.**

### **Supplementary materials**

#### **Power parameters**

The number of participants was fixed according to a previous study utilizing our explicit agency behavioral task in cervical dystonia.<sup>1</sup> Using an ANOVA with an effect-size of  $f = 0.43$  and with  $\alpha = 0.05$ , 46 subjects were required to obtain a power of 80% (G-Power, v3.1).

#### **Behavioural tasks**

The order of inclusions over time was balanced between patients and healthy volunteers and the order of the behavioral tasks was random among participants.

-The explicit agency task was developed on an MacOS environment. The task comprised 15-second blocks, repeated six times in a random order (6x4 blocks in total). After each block, subjects rated their feeling of control and their feeling of performance. The total duration of the task was about 8 minutes depending on the subject.

-The implicit agency task was programmed using EventIDE software (OkazoLAB, Netherland, 2017). Each block included 40 consecutive trials. In each trial, the experimental conditions were presented in a constant order (“action” then “intention”) to facilitate understanding of the task. The duration of the task was about 10 minutes depending on the subject.

#### **Imaging data acquisition**

Whole brain scans were acquired on the 3T MRI scanner (Siemens Prisma, Germany) with a 64-channel head coil at the ICM neuroimaging platform.

3D T1-weighted MP2RAGE sequence was acquired in sagittal orientation, at 1 mm isotropic voxels resolution, with an in-plane matrix of 232 x 256 and 176 slices, TR = 5000 ms, TE = 2.96 ms, TI = 700 / 2500 ms, flip angle = 4 / 5°, grappa acceleration factor 3. Dummy scan were automatically discarded by the sequence, fat signal was suppressed. The head movements were video-tracked during the image acquisition, using the eye-tracking video system.



A multi-shell diffusion tensor imaging (DTI) acquisition was also performed (TR = 3.5s, TE = 75ms, Multi-band of 3, isotropic voxel size 1.75mm, 60 direction with  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ , 32 direction with  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  and 8 direction with  $b = 300 \text{ s/mm}^2$ , one  $b = 0$  was each 10 directions).

Resting state functional images were acquired using a multi-echo echo-planar imaging (EPI) sequence (350 time points), with a multi-slice, multi-echo acquisition scheme (TR = 1.9s, TE = 17/36/56ms, iPAT acceleration factor 2, Multi-band 2, isotropic voxel size 3mm, phase encoding direction P>A). The shim box was equal to the acquired volume. An interleaved ascending (MultiSlice) slice order was used during scans acquisition. Scans were acquired with the eyes opened with fixation on cross. The subjects were monitored with eye tracker system to assure that they were not somnolent during data acquisitions.

### **DTI preprocessing detail**

The 4D DWI raw data were first denoised and degibs<sup>2</sup> with mrtrix software. The B0 files with the Two-phase directions (AP-PA) were then used to correct for EPI susceptibility deformation with topup tool from fsl.<sup>3</sup> Topup compute the nonlinear spatial deformation constrained only along the phase encode direction. This deformation was then applied by eddy tool from FSL<sup>3,4</sup> which correction at the same time for subject motion, and apply the motion to the Diffusion gradient directions. Volumetric change are applied with the use of the Jacobian determinant of the deformation ( --resamp=jac options of eddy)

Finally, with use the automatic outlier detection implement in eddy with the -repol option.<sup>5</sup> The correction B=0 volume was then use to rigidly coregister the volume to the anatomical scan. After those preprocessings, we fit the Diffusion tensor model with dti\_fit from FSL. The mean diffusivity is then normalized to the MNI space using the normalization computed with the T1 anatomical volume (spm\_normalize function).

### **Resting state functional MRI preprocessing detail**

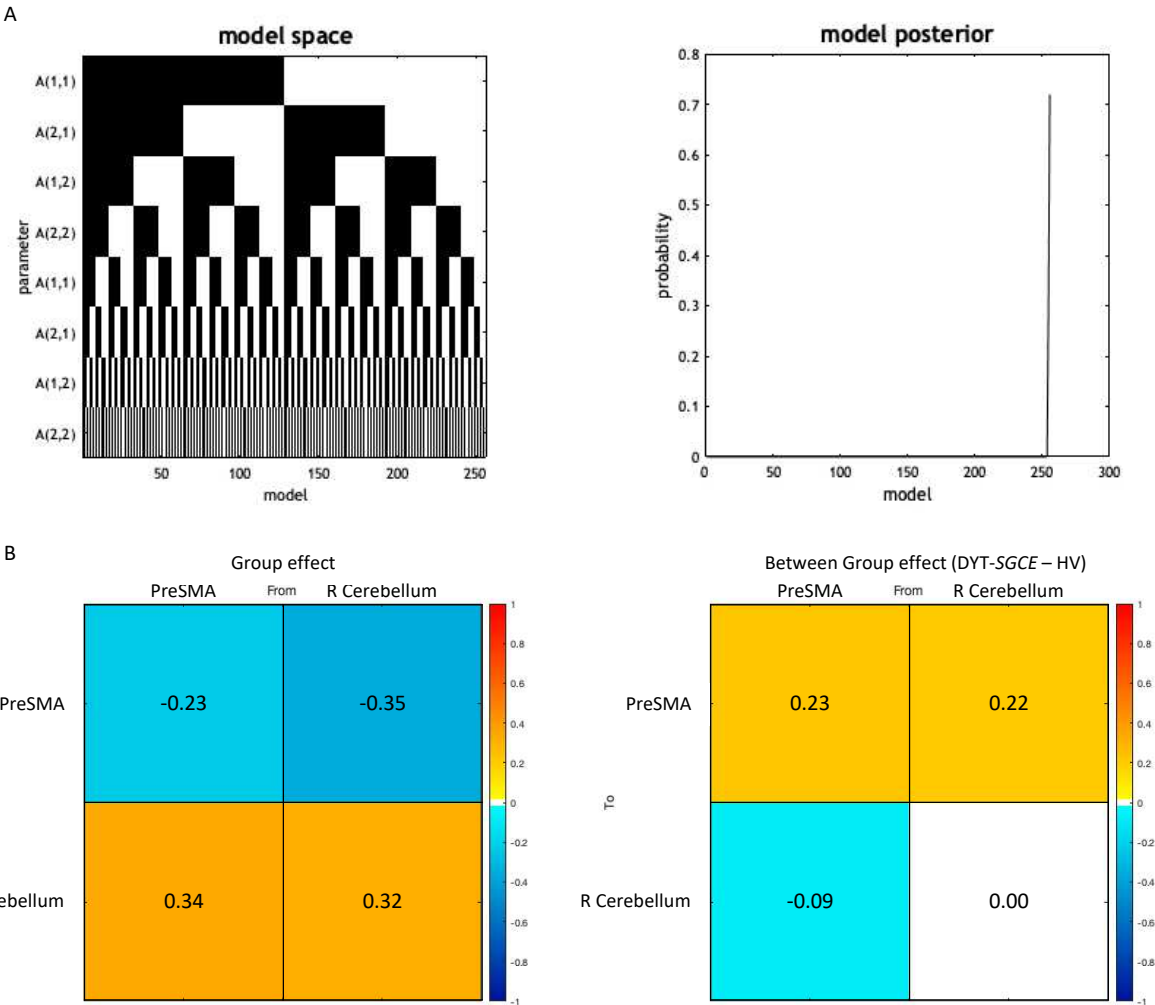
Concerning the scanner-side preprocessing: the reconstructed matrix was equal to the acquired matrix, there was no prospective motion correction, we used a signal inhomogeneity correction (option: "Prescan Normalize"), there was no distortion-correction. The preprocessing was performed using AFNI.<sup>6,7</sup> For slice-timing correction, the reference slice was the first slice ( $t=0$ ), we used a heptic (7th order) Lagrange polynomial interpolation. The motion correction was performed using rigid body transformations, without susceptibility correction, the

reference scan was fixed with the option “MIN\_OUTLIER in afni\_proc.py”. The functional-structural co-registration was performed using rigid body transformations, normalized mutual information and the 4th degree B-Spline interpolation method. There was no intensity correction for BOLD. The despiking step was performed using the AFNI 3dDespike function.

## References

1. Delorme C, Roze E, Grabli D, et al. Explicit Agency in Patients with Cervical Dystonia: Altered Recognition of Temporal Discrepancies between Motor Actions and Their Feedback. *PloS One*. 2016;11(8):e0162191.
2. Tournier JD, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *NeuroImage*. 2019;202:116137.
3. Andersson JLR, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage*. 2003;20(2):870-888.
4. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*. 2016;125:1063-1078.
5. Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *NeuroImage*. 2016;141:556-572.
6. Cox RW. AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Comput Biomed Res*. 1996;29(3):162-173.
7. Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of fMRI data. *NMR Biomed*. 1997;10(4-5):171-178.

# Supplementary results



**Supplementary Fig.1 Detailed Bayesian dynamic model analysis**

A. The left chart shows all combinations of switching off parameters from the Parametric Empirical Bayes (PEB) model performed by the search algorithm. The rows are connections which varied between the models and the columns are the models. White means a connection switched on, and black means a connection switched off. The right panel shows the posterior probability of the final iteration of this search. The posterior probability of the best model found by this search was  $P = 0.72$ .

B. Matrix A of each parameter in the model after Bayesian model averaging. The left and the right charts represent respectively the effect of the entire group of participants and the between-group effect. Values and color represent the effect-size of each parameter. PEB employs Bayesian statistics. Consequently, the outcomes do not rely on p-values but are presented in terms of posterior probabilities (PP). The connections with a posterior probability (PP)  $> 0.99$  are displayed in color whereas the non-relevant connections are displayed in white.

## **Annexe 3. Supplementary data - Microstructure of the cerebellum and its afferent pathways underpins dystonia in MYC/DYT-SGCE.**

### **Supplementary materials**

#### **T1-weighted imaging acquisition parameters**

3D T1-weighted MP2RAGE sequence was acquired in sagittal orientation, at 1 mm isotropic voxels resolution, with an in-plane matrix of 232 x 256 and 176 slices, TR = 5000 ms, TE = 2.96 ms, TI = 700 / 2500 ms, flip angle = 4 / 5°, grappa acceleration factor 3.

#### **T1-weighted imaging preprocessing**

T1-weighted images were background denoised<sup>1</sup> segmented and normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using the Computational Anatomy Toolbox (CAT12 - <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) implemented in SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>).

#### ***Fiber tractography***

The fiber tractography was performed to reconstruct the cerebello-thalamic (CTP), cortico-ponto-cerebellar (CPCP), spino-cerebellar (SCP), motor cortico-striatal (mCSP), and motor thalamo-cortical (mTCP) pathways in the group of patients. We used FSL 6.0 with the default parameters at each step of the procedure. First, we used “bedpostx” implemented in FSL to model crossing fibers within each voxel of the brain.<sup>2</sup> Three fibers were modelled in each brain voxels and we set the number of iterations before starting the sampling to 1000. Then, we used ProbtrackX (‘probtrackx2’)<sup>3</sup> to reconstruct the fibers of the CTP, CPCP, SCP, mCSP and mTCP with the default 0.5mm step length, 5000 samples and 2000 steps and enabled loopcheck settings. These tractography analysis were performed following the physiological directions of these pathways of interest and for each side separately (accounting for decussation when appropriate) and guided using waypoint, termination, and exclusion masks according to the neuroanatomical knowledges (supplementary Table 1).

The masks used were: a merged mask of supplementary motor area and primary motor cortex, thalamus, putamen and cerebellum lobule VI derived from the automated anatomical labeling

atlas (AAL).<sup>4</sup> We built masks (using FSLEyes) of the upper spinal cord, as well as the bilateral superior and middle-inferior cerebellar pedunculi.

For each subject, individual density maps were normalized on their individual total number of valid generated tracts (i.e. the “waytotal”).<sup>5</sup> Then, group tracts were created by averaging binarized (threshold of 0.2) normalized tract density maps across subjects.

### **Analysis of medications effect on DWI metrics related to clusters.**

We examined the effect of medications on DWI metrics associated with clusters. For each significant cluster identified through group comparisons and regression analysis based on clinical severity, we calculated the mean individual diffusion weighted imaging (DWI) metric within the cluster using the Marsbar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>). Subsequently, we performed regression analysis in Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), regressing the extracted DWI metric values against the presence of medication across patients.

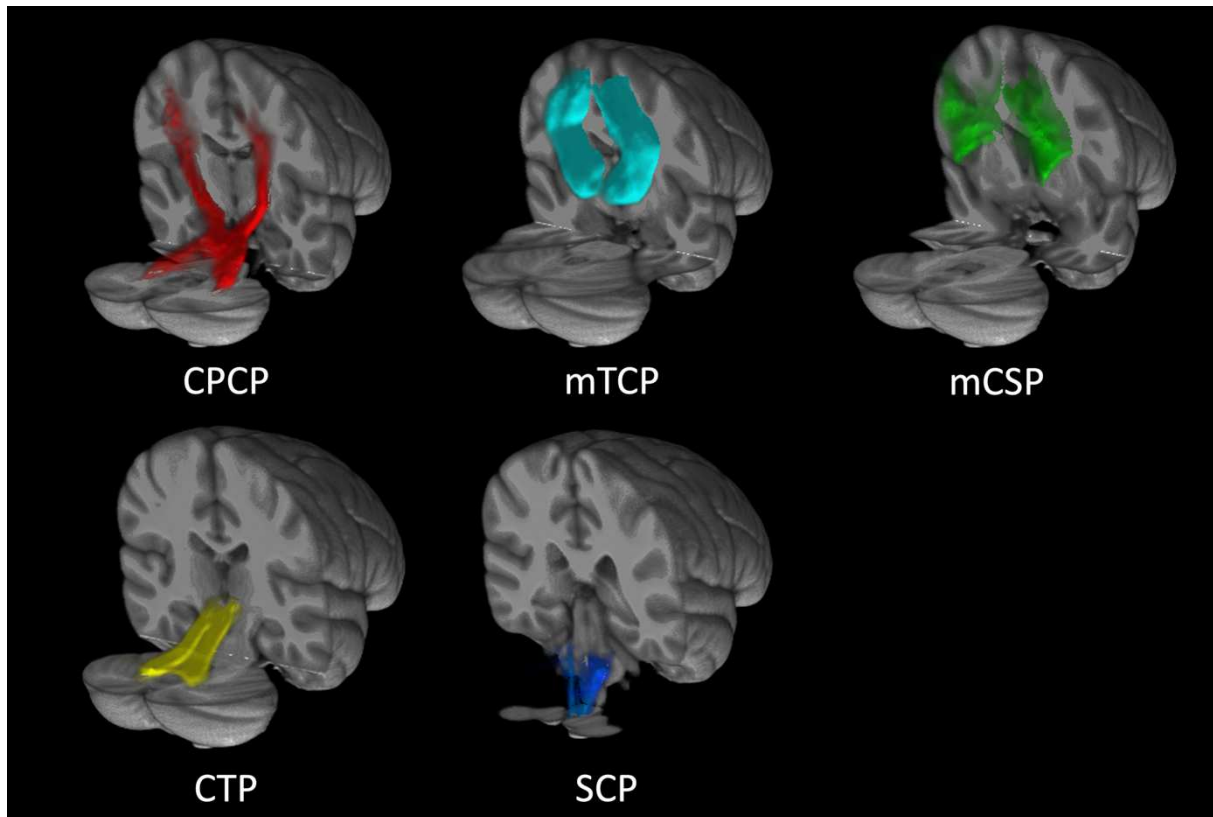
**Supplementary Table 1. Masks used to guide the tractography analysis**

	<b>Seed masks</b>	<b>Termination masks</b>	<b>Waypoint masks</b>	<b>Exclusion masks</b>
<b>CPCP</b>	<b>SMA + M1</b>	CL Cerebellum VI	Mid. + Inf. pedunculi CL Cerebellum	CL Cerebrum IL Cerebellum Superior pedonculi
<b>mTCP</b>	<b>Thalamus</b>	IL SMA + M1	IL SMA + M1	CL Cerebrum
<b>mCSP</b>	<b>SMA + M1</b>	IL Putamen	IL Putamen	CL Cerebrum
<b>CTP</b>	<b>Cerebellum VI</b>	CL Thalamus	Superior pedunculi CL Thalamus	IL Cerebrum CL Cerebellum Mid. + inf. pedonculi
<b>SCP</b>	<b>Spinal cord</b>	Cerebellum VI (left or right)	Mid. + Inf. pedunculi Cerebellum VI (same as the termination mask)	Cerebellum VI (CL to the termination mask) Mesencephalon Superior pedonculi

Abbreviations: CPCP = cortico-ponto-cerebellar pathway ; mTCP = motor thalamo-cortical pathway ; mCSP = motor cortico-striatal pathway ; CTP = cerebello-thalamic pathway ; SCP = spino-cerebellar pathway ; SMA = supplementary motor area ; CL = contralateral ; IL = ipsilateral ; Mid = middle ; Inf = Inferior.

## Supplementary results

### Supplementary figures



#### **Supplementary Figure 1. Motor pathways derived the tractography analysis.**

Masks of the pathways of interest obtained with the tractography analysis. In red: the cortico-ponto-cerebellar pathway (CPCP), in cyan: the motor thalamo-cortical pathway (mTCP), in green: the motor cortico-striatal pathway (mCSP), in yellow: the cerebello-thalamic pathway (CTP) and in blue: the spino-cerebellar pathway (SCP).

# GROUP COMPARISON

**Cerebellum & vermis IV, V, VI (L+R)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,001	5	,000	,269	,921 <sup>b</sup>
	Residual	,011	12	,001		
	Total	,013	17			

a. Dependent Variable: ODI\_Groups\_Cerebellum  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,504	,009		55,297	,000
	BDZ	,004	,032	,043	,112	,913
	ZND	,017	,021	,243	,830	,423
	AntiAch	,008	,024	,089	,308	,763
	SSRI	-,013	,032	-,116	-,419	,683
	Toxine	,002	,044	,018	,049	,962

a. Dependent Variable: ODI\_Groups\_Cerebellum

**Excluded Variables<sup>a</sup>**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
		1	Xenazine	-,000	-,000	,999

a. Dependent Variable: ODI\_Groups\_Cerebellum  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

ODI (MYC/DYT-SGCE > HV)

**Cerebellum & vermis IV, V, VI (R) + Cerebellum IV, V (L)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,001	5	,000	,600	,701 <sup>b</sup>
	Residual	,005	12	,000		
	Total	,007	17			

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_CerebellumVI  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,223	,006		36,063	,000
	BDZ	-,016	,022	-,262	-,729	,480
	ZND	-,018	,014	-,357	-,1,295	,220
	AntiAch	-,009	,017	-,143	-,521	,612
	SSRI	,002	,022	,018	,070	,946
	Toxine	,016	,030	,196	,552	,591

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_CerebellumVI

**Excluded Variables<sup>a</sup>**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
		1	Xenazine	-,000	-,000	,999

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_CerebellumVI  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

FA (MYC/DYT-SGCE < HV)

**Cerebellum VIIb & VIII (L)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,002	5	,000	,655	,664 <sup>b</sup>
	Residual	,006	12	,000		
	Total	,007	17			

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_L\_CerebellumVIII  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,189	,006		29,716	,000
	BDZ	,031	,022	,490	1,377	,194
	ZND	-,011	,014	-,201	-,734	,477
	AntiAch	,005	,017	,080	,296	,772
	SSRI	,006	,022	,072	,278	,785
	Toxine	-,014	,030	-,158	-,450	,661

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_L\_CerebellumVIII

**Excluded Variables<sup>a</sup>**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
		1	Xenazine	-,000	-,000	,999

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_L\_CerebellumVIII  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Cerebellum VIII (R)**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,003	5	,001	1,250	,346 <sup>b</sup>
	Residual	,005	12	,000		
	Total	,008	17			

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_R\_CerebellumVIII  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Coefficients<sup>a</sup>**

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,137	,006		22,768	,000
	BDZ	,006	,021	,100	,306	,765
	ZND	-,022	,014	-,394	-,1,576	,141
	AntiAch	-,017	,016	-,258	-,1,038	,320
	SSRI	,007	,021	,076	,318	,756
	Toxine	,004	,029	,046	,142	,889

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_R\_CerebellumVIII

**Excluded Variables<sup>a</sup>**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
		1	Xenazine	-,000	-,000	,999

a. Dependent Variable: FA\_Groups\_R\_CerebellumVIII  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ



# BFM

## NDI (Negative)

### Cerebellum VIII & IX (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,005	5	,001	,345	,876 <sup>b</sup>
	Residual	,036	12	,003		
	Total	,041	17			

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_R\_CerebellumVIII  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,874	,016		53,781	,000
	BDZ	-,029	,057	-,192	-,511	,618
	ZND	,011	,037	,086	,297	,772
	AntiAch	-,004	,044	-,026	-,092	,928
	SSRI	,041	,057	,196	,717	,487
	Toxine	,082	,078	,393	1,059	,311

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_R\_CerebellumVIII

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_R\_CerebellumVIII  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Brain stem

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,001	5	,000	,165	,971 <sup>b</sup>
	Residual	,011	12	,001		
	Total	,012	17			

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_Brainstem  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,964	,009		107,888	,000
	BDZ	-,003	,031	-,043	-,111	,913
	ZND	,006	,020	,095	,317	,756
	AntiAch	-,007	,024	-,091	-,309	,763
	SSRI	,017	,031	,152	,537	,601
	Toxine	,023	,043	,210	,548	,594

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_Brainstem

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_Brainstem  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Middle cerebellar peduncle (L)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,003	5	,001	,241	,937 <sup>b</sup>
	Residual	,027	12	,002		
	Total	,030	17			

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_L\_MidCerebellarPed  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,931	,014		66,433	,000
	BDZ	-,029	,049	-,228	-,596	,562
	ZND	,022	,032	,202	,687	,505
	AntiAch	-,020	,038	-,155	-,531	,605
	SSRI	-,003	,049	-,019	-,069	,946
	Toxine	,051	,067	,287	,760	,462

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_L\_MidCerebellarPed

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_L\_MidCerebellarPed  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Medulla oblongata

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,006	5	,001	,479	,785 <sup>b</sup>
	Residual	,028	12	,002		
	Total	,034	17			

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_MedullaOblongata  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,905	,014		62,902	,000
	BDZ	-,016	,051	-,116	-,316	,757
	ZND	,013	,033	,112	,397	,698
	AntiAch	-,006	,039	-,041	-,147	,885
	SSRI	,043	,051	,229	,857	,408
	Toxine	,078	,069	,412	1,136	,278

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_MedullaOblongata

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: NDI\_BFM\_MedullaOblongata  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

## ODI (Negative)

### Temporal sup & mid (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,005	5	,001	,658	,662 <sup>b</sup>
	Residual	,019	12	,002		
	Total	,025	17			

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Temporal  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,527	,012		44,408	,000
	BDZ	-,002	,042	-,018	-,049	,962
	ZND	,013	,027	,128	,470	,647
	AntiAch	,019	,032	,163	,601	,559
	SSRI	,064	,042	,398	1,537	,150
	Toxine	,035	,057	,217	,617	,549

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Temporal

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Temporal  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Calcarine, precuneus & lingual (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,008	5	,002	,804	,568 <sup>b</sup>
	Residual	,023	12	,002		
	Total	,031	17			

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Occipital  
b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,398	,013		30,387	,000
	BDZ	-,015	,046	-,114	-,327	,749
	ZND	-,005	,030	-,046	-,174	,865
	AntiAch	,058	,035	,435	1,642	,127
	SSRI	,040	,046	,220	,869	,402
	Toxine	,052	,063	,284	,826	,425

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Occipital

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	b	.	.	,000

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_Occipital  
b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

# BFM

## ODI (Negative)

### Cerebellum VI & VIII + vermis VI, VII, VIII (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,002	5	,000	,158	,973 <sup>b</sup>
	Residual	,030	12	,002		
	Total	,032	17			

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_CerebellumVI  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,437	,015		29,700	,000
	BDZ	-,007	,052	-,056	-,143	,889
	ZND	,007	,034	,064	,213	,835
	AntiAch	,016	,040	,120	,405	,693
	SSRI	,029	,052	,160	,564	,583
	Toxine	,035	,070	,189	,491	,632

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_CerebellumVI

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: ODI\_BFM\_R\_CerebellumVI  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

## ISOVF (Positive)

### Brainstem

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,003	5	,001	,511	,763 <sup>b</sup>
	Residual	,015	12	,001		
	Total	,019	17			

a. Dependent Variable: ISOVF\_BFM\_Brainstem  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,140	,011		13,287	,000
	BDZ	,024	,037	,237	,651	,527
	ZND	-,020	,024	-,237	-,845	,414
	AntiAch	-,008	,028	-,081	-,291	,776
	SSRI	-,027	,037	-,194	-,730	,480
	Toxine	-,054	,050	-,386	-,1072	,305

a. Dependent Variable: ISOVF\_BFM\_Brainstem

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: ISOVF\_BFM\_Brainstem  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

## FA (Positive)

### Calcarine & precuneus (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,005	5	,001	,640	,674 <sup>b</sup>
	Residual	,020	12	,002		
	Total	,025	17			

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_Occipital  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,308	,012		25,805	,000
	BDZ	-,008	,042	-,066	-,186	,856
	ZND	,009	,027	,092	,336	,742
	AntiAch	-,051	,032	-,431	-,1,585	,139
	SSRI	-,035	,042	-,218	-,839	,418
	Toxine	-,014	,057	-,089	-,252	,805

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_Occipital

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_Occipital  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Cerebellum VI (R)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,002	5	,000	,352	,871 <sup>b</sup>
	Residual	,011	12	,001		
	Total	,012	17			

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_CerebellumVI  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,244	,009		27,425	,000
	BDZ	-,004	,031	-,053	-,142	,889
	ZND	-,009	,020	-,124	-,432	,674
	AntiAch	-,019	,024	-,230	-,804	,437
	SSRI	-,027	,031	-,232	-,848	,413
	Toxine	-,011	,043	-,099	-,267	,794

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_CerebellumVI

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: FA\_BFM\_R\_CerebellumVI  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

## MD (Positive)

### Temporal inf, parahippocamp & Fusiform (L)

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,000	5	,000	,212	,951 <sup>b</sup>
	Residual	,000	12	,000		
	Total	,000	17			

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_L\_Temporal  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,001	,000		46,617	,000
	BDZ	2,783E-5	,000	,242	,630	,540
	ZND	-6,966E-6	,000	-,072	-,244	,812
	AntiAch	4,846E-6	,000	,042	,144	,888
	SSRI	-2,146E-5	,000	-,136	-,486	,636
	Toxine	-5,216E-5	,000	-,331	-,871	,401

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_L\_Temporal

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_L\_Temporal  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

### Brain stem

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	,000	5	,000	,328	,887 <sup>b</sup>
	Residual	,000	12	,000		
	Total	,000	17			

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_Brainstem  
 b. Predictors: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

#### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	,000	,000		46,082	,000
	BDZ	2,721E-5	,000	,305	,809	,434
	ZND	-9,654E-6	,000	-,128	-,444	,665
	AntiAch	4,495E-7	,000	,005	,018	,986
	SSRI	-2,068E-5	,000	-,169	-,615	,550
	Toxine	-4,602E-5	,000	-,376	-,1,010	,333

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_Brainstem

#### Excluded Variables<sup>a</sup>

Model	Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics Tolerance
1	Xenazine	<sup>b</sup>	.	.	,000

a. Dependent Variable: MD\_BFM\_Brainstem  
 b. Predictors in the Model: (Constant), Toxine, SSRI, AntiAch, ZND, BDZ

**Supplementary Figure 2. Effect of medications on diffusion-weighted imaging metrics related to clusters**

For each cluster, the upper table presents the results of the regression model (i.e., considering all medications together). The middle table ('coefficients') indicates whether each medication contributes significantly to the model. The lower table ('excluded variables') lists here variables redundant with others (e.g., when the same patient was under both toxin and Tetrabenazine - Xenazine®). BFM = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale ; ODI = orientation dispersion index ; NDI = neurite density index ; ISOVF = isotropic volume fraction ; FA = fractional anisotropy ; MD = mean diffusivity ; L = Left; R = Right ; Sup = Superior ; Mid = Middle, Inf = Inferior ; ZND = Zonisamide ; BDZ = Benzodiazepine ; AntiAch = Anticholinergics ; SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitors.

## References

1. O'Brien KR, Kober T, Hagmann P, et al. Robust T1-Weighted Structural Brain Imaging and Morphometry at 7T Using MP2RAGE. Margulies D, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99676.
2. Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Savio AM, Graña M, Behrens TEJ. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: How to get over fitting problems. *Magn Reson Med*. 2012;68(6):1846-1855.
3. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*. 2007;34(1):144-155.
4. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002;15(1):273-289.
5. Martínez-Molina N, Mas-Herrero E, Rodríguez-Fornells A, Zatorre RJ, Marco-Pallarés J. White Matter Microstructure Reflects Individual Differences in Music Reward Sensitivity. *J Neurosci*. 2019;39(25):5018-5027.

## Table des illustrations

Figure 1. Résumé des effets supposés de la stimulation cérébrale profonde du Globus pallidus interne.....	20
Figure 2. Anatomie du cervelet.....	31
Figure 3. Schéma fonctionnel des connexions cérébelleuses.....	33
Figure 4. Organisation et effets des fibres afférentes du cervelet.....	35
Figure 5. Le système vestibulo-cérébelleux.....	37
Figure 6. Le système spino-cérébelleux.....	38
Figure 7. Le système ponto-cérébelleux.....	39
Figure 8. Voies reliant le cervelet et les ganglions de la base.....	41
Figure 9. Le circuit des ganglions de la base.....	44
Figure 10. Organisation fonctionnelle cérébelleuse.....	47
Figure 11. Organisation de la boucle motrice, associative et limbique impliquant le cortex, les ganglions de la base et le cervelet.....	48
Figure 12. Organisation du modèle direct cérébelleux.....	49
Figure 13. Le circuit de « l’eyeblink conditionning ».....	53
Figure 14. Modèle intégratif du sens d’agentivité.....	55
Figure 15. Résumé des activations cérébelleuses selon la nature des tâches réalisées en IRM fonctionnelle d’activation.....	62
Figure 16. Orientation des protons lorsqu’un champ B0 est appliqué.....	72
Figure 17. Comportement des protons lorsqu’un champ B1 est appliqué.....	72
Figure 18. Évolution de Mz et de Mxy au cours du temps.....	74
Figure 19. Vue d’ensemble des étapes successives des analyses morphométriques.....	76
Figure 20. Différents types de diffusion de l’eau dans le cerveau.....	77
Figure 21. Représentation du mouvement des molécules d’eau, tel que modélisé par le tenseur de diffusion.....	78
Figure 22. Mesures calculées à partir du modèle du tenseur de diffusion.....	79
Figure 23. Principe de la tractographie basée sur le modèle du tenseur de diffusion.....	80
Figure 24. Représentation de la modélisation utilisée par le modèle du NODDI.....	81
Figure 25. Localisation des régions cérébelleuses identifiées dans les différentes études.....	189



## **Table des tableaux**

Tableau 1. Études investiguant le rôle du cervelet dans les fonctions cognitives.....	58
Tableau 2. Résultats des données démographiques et cliniques. ....	100

## **Titre : Étude de la physiopathologie de la symptomatologie motrice et non motrice du myoclonus dystonia : le rôle du cervelet**

Le myoclonus dystonia (MD) est une pathologie génétique se manifestant dès l'enfance par des mouvements anormaux, combinant de la dystonie et des myoclonies. Il existe aussi une prévalence élevée de troubles psychiatriques et de difficultés cognitives chez les patients. L'origine des symptômes moteurs semble résider dans une dysfonction du cervelet via son influence sur le réseau sensorimoteur. Cependant, étant donné le rôle du cervelet dans la régulation des processus cognitifs et émotionnels, il est envisageable que sa dysfonction contribue à l'ensemble des symptômes moteurs et non moteurs. L'objectif de cette thèse est d'explorer le rôle du cervelet et de ses connexions au sein des différents réseaux dans lesquels il est impliqué, influençant ainsi les perturbations des fonctions motrices et non motrices dans le myoclonus dystonia. Pour atteindre cet objectif, trois études complémentaires ont été menées chez des patients atteints de MD, comparativement à des sujets contrôles. La première étude examine, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle au repos et par une approche guidée par les données, la connectivité fonctionnelle du cervelet chez les patients, à la fois dans le réseau sensorimoteur et dans les principaux réseaux cérébraux non moteurs. Les résultats de cette recherche suggèrent que le cervelet module de manière anormale l'activité corticale à travers ces différents réseaux dans le MD. La deuxième étude se concentre sur une fonction cognitive spécifique, le sens d'agentivité, à travers une approche comportementale et de neuroimagerie multimodale. Les résultats indiquent une altération de cette fonction cognitive associée à une dysfonction cérébelleuse dans le MD. La troisième étude explore la nature et la localisation des anomalies au sein des boucles reliant le cervelet et le cortex cérébral. Nous utilisons l'imagerie de diffusion et les modèles du NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) et du tenseur de diffusion. Chez les patients, il existe une complexité anormalement élevée de neurites dans le cortex cérébelleux, ainsi qu'une association entre le phénotype moteur et la densité d'axones présents dans les afférences cérébelleuses. Dans l'ensemble, ces travaux suggèrent que dans le MD, le cervelet constitue une structure de convergence dysfonctionnelle, modulant anormalement le cortex, dans différents réseaux impliqués dans des fonctions motrices, cognitives et émotionnelles. Ces interactions contribueraient à la complexité du phénotype moteur et non moteur de cette pathologie.

Mots clés : Myoclonus dystonia ; Cervelet ; Cognition ; Contrôle moteur ; Émotions

## **Study of the pathophysiology of motor and non-motor symptoms in myoclonus dystonia: the role of the cerebellum**

Myoclonus dystonia (MD) is a genetic disorder that manifests in childhood through abnormal movements, combining dystonia and myoclonus. In addition, there is a high prevalence of psychiatric disorders and cognitive difficulties in patients. The origin of the motor symptoms seems to lie in a dysfunction of the cerebellum and its influence on the sensorimotor network. However, given the established role of the cerebellum in regulating cognitive and emotional processes, it is conceivable that its dysfunction contributes to both motor and non-motor symptoms. The objective of this thesis is to explore the role of the cerebellum and its connections within the various networks it participates in, influencing the disturbances of motor and non-motor functions in MD. To achieve this objective, three complementary studies were conducted in patients with MD, compared to control subjects. The first study explored, using resting-state functional imaging and a data-driven approach, the functional connectivity of the cerebellum in patients, both in the sensorimotor network and in the main non-motor brain networks. The results of this research suggest that the cerebellum abnormally modulates cortical activity across these different networks in MD. The second study focuses on a specific cognitive function, the sense of agency, through a behavioral and multimodal neuroimaging approach. The results indicate an impairment of this cognitive function associated with cerebellar dysfunction in MD. The third study explores the nature and location of abnormalities within the loops linking the cerebellum and the cerebral cortex. We use diffusion imaging and models of NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) and diffusion tensor imaging. In patients, there is an abnormally high complexity of neurites in the cerebellar cortex, as well as an association between the motor phenotype and the density of axons present in the cerebellar afferents. Overall, these works suggest that in MD, the cerebellum constitutes a dysfunctional hub, exerting abnormal modulation on the cortex, in different networks involved in motor, cognitive, and emotional functions. These interactions contribute to the complexity of the motor and non-motor phenotype of this disorder.

Keywords : Myoclonus dystonia ; Cerebellum ; Cognition ; Motor control ; Emotions