



Cognition et sclérose en plaques : développement de nouveaux outils d'évaluation "écologique" en réalité virtuelle et d'un programme spécifique de réhabilitation, caractérisation de l'humeur dépressive, évaluation de la qualité de vie et apport de l'imagerie cérébrale à l'étude de la réhabilitation.

Delphine Lamargue

► **To cite this version:**

Delphine Lamargue. Cognition et sclérose en plaques : développement de nouveaux outils d'évaluation "écologique" en réalité virtuelle et d'un programme spécifique de réhabilitation, caractérisation de l'humeur dépressive, évaluation de la qualité de vie et apport de l'imagerie cérébrale à l'étude de la réhabilitation.. Sciences cognitives. Université de Bordeaux, 2015. Français. <NNT : 2015BORD0120>. <tel-01246418>

HAL Id: tel-01246418

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01246418>

Submitted on 18 Dec 2015

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité Neurosciences

Par Delphine LAMARGUE HAMEL

Née le 30 octobre 1977 à Brive-la-Gaillarde

Cognition et sclérose en plaques :

développement de nouveaux outils d'évaluation « écologique » en réalité virtuelle et d'un programme spécifique de réhabilitation, caractérisation de l'humeur dépressive, évaluation de la qualité de vie et apport de l'imagerie cérébrale à l'étude de la réhabilitation.

Sous la direction du Professeur **Bruno BROCHET**

Soutenue le 1^{er} septembre 2015

Membres du jury :

Mr le Pr Jean-Philippe RANJEVA, PU, UMR 7339 Centre de Résonance Magnétique biologique et médicale, Université de Marseille, Président du jury.

Mr le Pr Pierre CLAVELOU, PU-PH, CHU de Clermont-Ferrand et UMR 1107, Université d'Auvergne, rapporteur.

Mr le Pr Thibault MOREAU, PU-PH, CHU de Dijon et U 866, Université de Bourgogne, Président de l'ARSEP, rapporteur.

Mr le Pr René DAUMAN, PU-PH, CHU de Bordeaux, CNRS UMR 5287 INCIA, Université de Bordeaux, examinateur.

Mme le Pr Scania De SCHONEN, PU, Directrice CNRS (retraîtée), UMR 8242 Institut Neurosciences et cognition, Université Paris V et hôpital Robert Debré, examinateur.

Mr le Pr Pierre-Alain JOSEPH, PU-PH, CHU de Bordeaux et EA 4136, Université de Bordeaux, examinateur.

Titre :

Cognition et sclérose en plaques : développement de nouveaux outils d'évaluation « écologique » en réalité virtuelle et d'un programme spécifique de réhabilitation, caractérisation de l'humeur dépressive, évaluation de la qualité de vie et apport de l'imagerie cérébrale à l'étude de la réhabilitation.

Résumé :

L'objet de ce travail est de mieux comprendre les modifications cognitives et cérébrales liées à la sclérose en plaques (SEP) et les facteurs pouvant les affecter afin de contribuer à améliorer la prise en charge cognitive des personnes vivant avec une SEP. Nous avons orienté nos travaux selon 2 axes. Le premier visait à optimiser les évaluations cognitives. Nous avons montré une diminution de la qualité de vie (QdV) liée à l'atteinte cognitive et à son retentissement sur le statut professionnel, ainsi que l'intérêt d'utiliser l'Echelle d'Humeur Dépressive version auto-questionnaire que nous avons validée et dont la dimension « perte de contrôle émotionnel » était particulièrement associée à la QdV. Nous avons aussi élaboré des tâches « écologiques » en environnement virtuel et montré leur potentiel à évaluer plusieurs composantes cognitives, voire leurs interactions, suggérant leur intérêt pour évaluer l'impact des troubles cognitifs dans les activités quotidiennes. Le second, pour lequel nous avons présenté les bases théoriques, la méthodologie et les résultats préliminaires, consistait à améliorer la prise en charge cognitive grâce à son évaluation et à la réhabilitation (étude REACTIV, en cours). Nous avons créé des paradigmes en IRMf et un programme de réhabilitation spécifique visant à guider les phénomènes de plasticité cérébrale afin d'optimiser le transfert des acquis dans la vie quotidienne et améliorer la QdV. Lors des résultats préliminaires, nous avons identifié en imagerie multimodale des mesures IRM de deux structures prédictives de la progression de certaines performances cognitives au cours de nos thérapies : le thalamus et le corps calleux.

Mots clés :

Sclérose en plaques-troubles cognitifs- plasticité cérébrale-qualité de vie- humeur dépressive-dépression-évaluation cognitive- évaluation écologique- réalité virtuelle- réhabilitation cognitive- imagerie cérébrale-IRM- biomarqueurs- thalamus- corps calleux.

Title :

Cognition and MS: development of new "ecological" assessment in virtual reality and of a specific rehabilitation program, characterization of depressed mood, assessment of quality of life and contribution of brain imaging to the study of rehabilitation.

Abstract :

The purpose of this work is to better understand the cognitive and brain changes associated with multiple sclerosis and the influencing factors to help improve cognitive support for people living with MS. We organized our work according to two axes. The first one was to optimize cognitive assessments. We have shown i) a decrease in quality of life (QoL) linked to cognitive impairment and its impact on the professional status and ii) interest in the use of Depressed Mood Scale self-questionnaire that we validated and whose lack of emotional control dimension was particularly associated with QoL. We also developed ecological tasks in virtual environment and showed their potential to evaluate several cognitive components or their interactions, suggesting an interest in evaluating the functional impact of cognitive impairment in daily activities of PwMS. The second, for which we presented the theoretical basis, methodology and preliminary results, was to improve cognitive care through its assessment and rehabilitation (REACTIV study in progress). We created fMRI paradigms and a specific rehabilitation program to guide brain plasticity phenomena in order to optimize the transfer of training in daily life and improve QoL. Preliminary results in multimodal imaging revealed MRI measures of two structures, the thalamus and the corpus callosum, which would be predictive of progression of certain cognitive performance during our therapies.

Keywords :

Multiple sclerosis- cognitive disorders- brain plasticity - quality of life- depression- depressive mood- cognitive assessment-ecological evaluation- virtual reality- cognitive rehabilitation- brain imaging- MRI- biomarkers- thalamus- corpus callosum.

Unité de recherche

Laboratoire Inserm U862, Équipe "Relations glie-neurone", Neurocentre Magendie,
Université de Bordeaux., 146 rue Léo Saïgnat 33076 Bordeaux cedex

Publications et communications scientifiques

PUBLICATIONS (revues à comité de lecture)

Ruet A, **Hamel D**, Deloire MS, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1-2):246-50.

Ruet A, Deloire M, **Hamel D**, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*. 2013 Mar;260(3):776-84.

Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, **Hamel D**, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2013;80(16).

Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, **Hamel D**, Brochet B. A new computerized cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(12):1665-72.

Deloire MS, Ruet A, **Hamel D**, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(13):1161-7.

Ruet A, Charré-Morin J, Brochet B, **Hamel D**, Deloire M. How to detect cognitive impairment in relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: S277-S505.

Deloire M, Ruet A, **Hamel D**, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010;16(5):581-7.

Brochet B, Bonnet M, Deloire M, **Hamel D**, Salort-Campana E. Cognitive disorders in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Jun;163(6-7):697-702. *Revue*.

Hamel D. Prise en charge cognitive dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*, 2008, vol 12, n°1-2.

Lamargue-Hamel D. Peut-on définir, évaluer, rééduquer les fonctions exécutives ? Actes des Entretiens d'Orthophonie, Expansion Scientifique Française, Entretiens de Bichat 2004, Paris.

Lamargue D., Chokron S., Bartolomeo P., 2002. Négligence spatiale unilatérale et référence égocentrique, *Glossa*, n°79, 50-67.

CONTRIBUTION A DES OUVRAGES COLLECTIFS

Lamargue-Hamel, D. Des notions d'attention, Rééducation orthophonique n°218, 2004, Ortho-Edition, Isbergues.

Lamargue-Hamel, D. Editorial et direction de Rééducation orthophonique « L'attention », n° 218, 2004, Ortho-Edition, Isbergues.

ARTICLES (soumis)

Lamargue Hamel D, Deloire MSA, Saubusse A, Ruet A, Taillard J, Philip P, Brochet B. Toward a cognitive evaluation by ecological tasks in virtual reality environment in multiple sclerosis. (Journal of the Neurological Sciences, soumis après revision)

Lamargue Hamel D, Deloire M, Ruet A, Charré-Morin J, Saubusse A, Ouallet J-C, Brochet B. Deciphering depressive mood in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis and its consequence on quality of life. (PLOS ONE, soumis après revision).

RESUMES PUBLIES

Hamel D, Deloire M, Saubusse A, Brochet B. Including ecological assessment in cognitive screening: a new approach to detect cognitive impairment in MS patients. REACTIV Study. Mult Scler. 2014 Sep;20(1Suppl)

Hamel D, Deloire MSA, Saubusse A, Brochet B, Including ecological assessment in cognitive screening: a new approach to detect cognitive impairment in MS patients", ACTRIMS-ECTRIMS, 10-13 September 2014, Boston, Etats-Unis. Mult Scler. 2014 Sep; 20(1 Suppl): 67–284.

Ruet A, Deloire M, **Hamel D,** Ouallet JC , Brochet B. Prediction of vocational status 10 years after the MS diagnosis by early information processing speed assessment, ECTRIMS 2012, october 10-12, Lyon, France.

Ruet A, Charré-Morin J, Brochet B, **Hamel D,** Deloire M. How to detect cognitive impairment in relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2011; 17 Suppl 10: S277-S505.

Hamel D, Ruet A, Deloire M, , Ouallet JC, Brochet B. Quality of life and cognition in early multiple sclerosis. Mult Scler 2010 Oct; 16: S7-S352

POSTERS

Moroso A, Ruet A, **Hamel D**, Munsch F, Deloire M, Coupé P, Planche V, Moscufo N, Meier D, Tourdias T, Guttmann C, Dousset V, Brochet B. Cerebellar sub-structures in cognitive impairment: volumetric and microstructural analyses at different stages of multiple sclerosis. ECTRIMS 2015, 7-10 octobre, Barcelone, Espagne.

Planche V, Ruet A, Coupé P, **Hamel D**, Deloire M, Munsch F, Saubusse A, Charré-Morin J, Moscufo N, Meier D, Guttmann C, Dousset V, Brochet B, Tourdias T. Hippocampal microstructural damage and memory impairment in clinically isolated syndrome. ECTRIMS 2015, 7-10 octobre, Barcelone, Espagne. (poster accepté)

Hamel D, Deloire MSA, Saubusse A, Brochet B, Including ecological assessment in cognitive screening: a new approach to detect cognitive impairment in MS patients", ACTRIMS-ECTRIMS, 10-13 September 2014, Boston, Etats-Unis.

Ruet A, Deloire M, **Hamel D**, Ouallet JC, Brochet B. Prediction of vocational status 10 years after the MS diagnosis by early information processing speed assessment, ECTRIMS 2012, October 10-12, Lyon, France.

Ruet A, Deloire M, **Hamel D**, Ouallet JC, Brochet B. Prediction of vocational status by cognitive impairment in early MS patients: a 7-year longitudinal study. International Multiple Sclerosis Cognition Society, IMSCOGS, 2012, Bordeaux, France.

Ruet A, Charré-Morin J, Brochet B, **Hamel D**, Deloire M. How to detect cognitive impairment in relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17 Suppl 10: S277-S505.

Ruet A, **Hamel D**, Deloire M, Brochet B. Physical and cognitive predictors of employment status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a 7-year longitudinal study. American Academy of Neurology 2011, Honolulu.

Ruet A, **Hamel D**, Deloire M, Brochet B. Physical and cognitive predictors of employment status in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a 7-year longitudinal study. 11^{èmes} Journées scientifiques de l'école doctorale 2011, Arcachon, France.

Hamel D, Ruet A, Deloire M, Ouallet JC, Brochet B. Quality of life and cognition in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16 Suppl 10. S7-S352.

Hamel D, Quality of life and cognition in multiple sclerosis. 10^{èmes} Journées scientifiques de l'école doctorale Sciences de la Vie, 2010, Arcachon, France.

Lamargue-Hamel D., Belin C., Moroni, C., Nioche, C., Gelbert, F., Sabbah, P., Lévêque, C., Salama, J-Z., Renard, J-L., Flocard, F., Cordoliani, Y-S, de Schonen S., 2004. Language studies : which tests to determine hemispheric dominance. Congress of the European Neuropsychological Societies, 18-20, Modene, Italie.

Renard J-L., Taillia H., **Lamargue D.**, De Greslan Th., Flocard F., Béquet D., 2003. Broca's aphasia with isolated lesion of the left rolandic operculum. Journées de Neurologie de Langue Française, avril 8-12, Nantes, France.

Renard J-L., **Lamargue D.**, De Greslan Th., Flocard F., Béquet D., 2003. Hemineglect and right anterior choroidal stroke. European Neurology Society, jun 17, Istanbul, Turkey

PRINCIPALES COMMUNICATIONS ORALES

Hamel D., Deloire MSA, Saubusse A, Brochet B. Ecological assessment in cognitive screening in multiple sclerosis patient Réunion Cognition du Club Francophone de la Sclérose en plaques, 19-20 juin 2014, Callian, France.

Hamel D. Avancement des projets IRM REACTIV et SCICOG. Journées d'animation scientifique TRAIL, Translational Research and Advanced Imaging Laboratory, Cluster of excellence (ANR-10-LABX-57), 25 juin 2014, Bordeaux, France.

Hamel D., Deloire MSA, Saubusse A, Brochet B. Ecological attention assessment as new cognitive tasks to detect cognitive impairment in MS patients. International Multiple Sclerosis Cognition Society, IMSCOGS, 13-14 juin 2014, Barcelone, Espagne.

Hamel D. Basis of cognitive rehabilitation in MS. 9^{ième} workshop IRM de la fondation ARSEP, Institut du Cerveau et de la Moelle, 7 fev 2014, Paris.

Hamel D. Réhabilitation cognitive et SEP. Symposium SEP et Cognition, Paris, 29-30 nov, 2013, Paris.

Camdessange J-P & **Hamel D.** Troubles cognitifs et fatigue. ARSEP Congrès, journée des patients, Ateliers, 5 avr 2014, Paris.

Hamel D. & Lebrun-Grandié P. L'annonce diagnostique. Colloque Inter-régional du Grand Sud-Ouest autour de la SEP. Ateliers pratiques, 24-25 mai 2013, Toulouse, France.

Hamel D. Cognition et remédiation cognitive pour les patients vivant avec une sclérose en plaques. 7^{ème} journée de formation pluridisciplinaire du Réseau MIPSEP (Réseau de santé Midi Pyrénées sclérose en plaques), vendredi 7 déc 2012, Toulouse, France.

Hamel D. Randomised controlled clinical Trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis : Reactiv study. Congrès ARSEP, 9 mars 2012, Palais des Congrès, Paris, France.

Hamel D., et coll. Vivre avec une SEP. Congrès ARSEP, Ateliers des patients, 9 mars 2012, Palais des Congrès, Paris, France.

Hamel D. Sclérose en plaques et cognition. Maison de la SEP, 25-26 mai 2011, Bordeaux, France.

Hamel D. Les troubles de la déglutition des personnes vivant avec une SEP : dépistage et prise en charge. Maison de la SEP, 25-26 mai 2011, Bordeaux, France.

Hamel D. Sclérose en plaques et cognition. Congrès national de la Société française de médecine physique et de réadaptation, SOFMER, 23-25 oct 2008, Mulhouse, France.

Hamel D. Qu'est-ce que les fonctions exécutives? NAFSEP, Journée régionale d'information des patients, 20 jan 2007, Saint-Médard-en-Jalles, France.

Hamel D. Multiple sclerosis and cognition, proposition of a cognitive rehabilitation program for MS patients, 1^{ère} Rencontre de Neurologie franco-espagnole, 17-19 nov 2006, Bilbao, Espagne.

Lamargue-Hamel D. Cognitive aspects in multiple sclerosis, prospects speech therapy in Aquitaine, Jubilé de l'Ecole d'Orthophonie: 50ème anniversaire du Département d'Orthophonie, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 15-16 sept 2006, Bordeaux, France.

Lamargue-Hamel D. Peut-on définir, évaluer et rééduquer les fonctions exécutives ? Entretiens d'Orthophonie, Entretiens de Bichat, 24-25sept 2004, Paris, France.

Lamargue-Hamel D. Troubles neurovisuels et négligence spatiale unilatérale: aspects théoriques et cliniques, évaluation et rééducation. Journée régionale du syndicat des orthophonistes de Normandie-Picardie, 24 nov 2003, Rouen, France.

Lamargue-Hamel D. Fonctions exécutives: théories, évaluation et rééducation dans les pathologies neurologiques de l'adulte. Journée régionale du syndicat des orthophonistes de Normandie-Picardie, 24 nov 2003, Rouen, France.

Lamargue D. Unilateral neglect Space: Theory, assessment, remediation means and efficacy of speech therapy, Vème congrès européen du CPLOL, 5-7 sept 2003, Edimbourg, Royaume-Uni.

Remerciements

Très honorée de leur présence, je tiens à remercier sincèrement les membres de mon jury de thèse : le Pr René Dauman, le Pr Pierre-Alain Joseph, le Pr Scania de Schonen d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et l'intérêt témoigné, le Pr Pierre Clavelou et le Pr Thibault Moreau d'avoir accepté de relire ce manuscrit pendant la période estivale et d'en être les rapporteurs, le Pr Jean-Philippe Ranjeva d'avoir accepté de présider ce jury de soutenance.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à mon directeur de thèse, le Pr Bruno Brochet, qui m'a accueillie à Bordeaux et offert de travailler à ses côtés, au sein du réseau AQUISEP, et, en parallèle, d'élaborer mon projet de recherche, de mener à bien mes travaux de thèse et, je l'espère, d'acquérir les compétences pour continuer mon travail scientifique. Je vous remercie de votre confiance, de votre bienveillance, de vos conseils et encouragements, des perspectives professionnelles que vous m'offrez. Je vous sais gré aussi de m'avoir mise sur la voie d'apprendre à dire non..., j'y travaille !
Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect ainsi que ma grande admiration pour votre carrière et votre vivacité d'esprit.

Je remercie le Pr Scania de Schonen qui, dès l'année à l'EHESS, m'a fait découvrir le monde de Hebb ! et qui, lors de l'encadrement de mon master, m'a appris non seulement les fondamentaux et l'exigence de la recherche mais aussi la modestie de la recherche en psychologie cognitive, plus largement en neurosciences. Je vous remercie pour votre grand soutien, votre disponibilité, votre pédagogie, et nos échanges qui ont été et sont toujours une réelle effervescence intellectuelle !

Je remercie chaleureusement Vincent Dousset pour ses encouragements à m'orienter vers la voie universitaire, son écoute, pour sa bienveillance, son dynamisme sans pareil, et pour nous avoir toujours trouvé une place en nous accueillant dans ses locaux !

Je remercie particulièrement le Dr Mathilde Deloire pour nos échanges tout au long de ces années, pour ses encouragements, notamment dans les statistiques. Je te remercie de ton implication ainsi que pour toute la coordination au sein de l'équipe de recherche clinique du CHU sans laquelle ces études ne pourraient être menées.

Je tiens à remercier Stéphane Oliet de m'avoir accueillie dans l'unité INSERM U 862, de m'avoir apporté avec une très grande réactivité le soutien logistique nécessaire, et d'encourager les projets intégrant recherche fondamentale et comportementale, de l'animal à l'humain. Merci à toute l'équipe de l'U 862 pour leur accueil, en particulier à Nadège et Aurélie, ainsi qu'à Vincent Planche et à Thomas Tourdias, pour nos collaborations, son expertise et la révision des images.

Je tiens à adresser un grand merci :

- à l'équipe d'Aquisep et des cliniques de la SEP du réseau : Alain, Aurélie, Cécile, Dominique, Emmanuel, Manuel Bo, Jean-Christophe, Katy-Kim, Laurent, Pierre, pour m'avoir permis de mener ces travaux en parallèle, pour nos échanges qui nous permettent, toujours dans la bonne humeur, de suivre attentivement les personnes et de progresser dans nos pratiques et réflexions cliniques. Soyez assurés de mon profond respect et de mon grand plaisir de travailler avec vous tous ! Une pensée particulière pour Catherine et Ivania ;
- aux neurologues du réseau AQUISEP pour leur confiance et leur aide précieuse pour le recrutement des patients : Michel Aupy, Alain Bredin, Cécile Dulau, Jean-Marc Fauchoux,

Philippe Gäida, Alain Laporte, Pierre Louiset, Jean-Christophe Ouallet, Fataï RADJI, Aurélie Ruet, et Bruno Brochet ;

- aux membres de l'équipe de recherche clinique : Mathilde, Timothé, Dyenaba, avec qui nous avons partagé les bureaux et le quotidien au labo pendant toutes ces années avant leur retour au tripode, Aurore pour avoir poursuivi l'aventure REACTIV avec nous après ses études, ainsi que Julie, Laurence, Emilie et Marion ;

- aux infirmières, et aides-soignantes, ainsi qu'aux internes du service de neurologie, désormais du 9^{ème}L3 ; un remerciement particulier à Virginie pour nos partages et à Nathalie pour sa présence, pour les moments de bonne humeur et pour toutes ses qualités humaines;

- aux orthophonistes avec qui j'ai pu collaborer dans le cadre du réseau Aquisep et à celles qui se sont particulièrement investies dans REACTIV : Claire Lété, Nelly Blanchot, Bénédicte Darrigrand, Virginie Berland, Karine Munoz, Cécile Bellorini, Emmanuelle Sous, Lorena Bedouch, Alice Roux, Karine Munoz, Isabelle Chaubron, Elodie Laborie, ... L'étude REACTIV n'aurait pu être menée sans la participation des orthophonistes qui ont accepté de prendre du temps, de se former voire de changer leur pratique et d'appliquer le protocole avec sérieux et brio, toujours attentives aux personnes... merci pour tous nos échanges, pour votre confiance, pour vos chaleureux retours, vos témoignages et vos encouragements ;

- à Pierrick Coupé pour notre nouvelle collaboration et pour la génération d'images de diffusion d'une telle qualité !

- à Charles Guttmann, Nicola Moscufo et Dominique Meyer pour nos chaleureux échanges et pour leur grande contribution à la génération des masques de lésions;

- aux membres du couloir de la plateforme pour nos partages de la vie quotidienne : Anne, Claire, Amandine, Fanny, Iris, Dominique, Jean-François.

- à l'équipe du GENPHASS pour son accueil, en particulier Jacques Taillard pour son soutien logistique et Patricia, Muriel, Aurélien ainsi qu'au Pr P. Philipp; j'en profite pour remercier aussi Guillaume Chaumet ;

- à Madeleine Torrell et l'équipe de Komenvoir pour m'avoir suivie dans l'aventure de l'Urban DailyCog afin que puisse être réalisée la partie infographie par Alexandre Bouas que je remercie particulièrement pour son investissement,

- à Bixente Dilharreguy et Michèle Allard pour leur contribution à la mise en place du protocole d'imagerie ;

- aux manipulateurs radio de l'IRM recherche, en particulier Martine, Loïc, Valentine et Frédéric ;

- aux collègues enseignants et étudiants du Département cette année, Caroline, Delphine, Gaëlle, Claire, Sophie, Amélie, Elodie... qui m'ont encouragée;

-à Pierre Joly pour nos échanges et la confirmation de mes choix statistiques. J'espère que nous poursuivrons notre récente collaboration.

Je remercie le Labeix TRAIL, la fondation ARSEP ainsi que Merck Serono SA pour leur contribution au financement nécessaire au projet REACTIV.

Je remercie respectueusement toutes les personnes vivant avec une SEP et tous les sujets volontaires qui ont aimablement accepté de participer aux protocoles et sans qui ces travaux n'auraient pu être réalisés.

Je tiens ici à remercier aussi ceux et celles qui ont contribué directement ou indirectement au chemin vers une thèse, parmi eux :

- le Dr Patrick Sabbah pour m'avoir littéralement embarquée dans l'aventure de l'IRMF et encouragée à poursuivre cette aventure en me confiant les clés de ses projets de recherche au Val-de-Grâce après son départ...merci pour votre grande confiance et votre esprit avant-gardiste ;
- les équipes du Val-Grâce de l'époque, particulièrement le Pr Daniel Béquet, le Pr Hervé Taillia, le Dr J-L Renard, Emmanuel Baudelle et le Dr Anthony Faivre, les Drs Guillaume Dutertre et Bruno Pouit, Christophe Nioche ;
- Josette Couillet pour m'avoir éveillée aux rééducations de l'attention et de la mémoire de travail lors de mon stage d'été à Garches;
- Sylvie Chokron et Paolo Bartholomeo pour avoir encadré mon mémoire de fin d'études d'orthophonie et m'avoir fait découvrir le travail au sein de l'Inserm, ainsi que le Pr Laurent Cohen qui, à travers ses enseignements et ses vifs encouragements en tant que Président de mon jury de soutenance en orthophonie, m'avait confortée dans la voie de la recherche sur la compréhension des processus cérébraux et cognitifs.

Enfin je remercie les proches qui m'ont accompagnée et soutenue.

Mes grands remerciements vont :

- à Françoise, pour être là, présente y compris dans les moments douloureux;
- à mes amis de longue date Myriam, Alix, Paul, une pensée pour Damien, Anthony, le club des 4 ;
- à Caroline Ba, Nelly, Alex, Sylvie et Caro Bo pour leur présence et leur bonne humeur, à Hélène et à Marie pour tous les bons moments, pour leur attention et leur soutien;
- à Pierre, Éric, Laurence, Françoise, Annick, Christian, pour leur présence, leur joie, leur écoute et leur soutien infailible en particulier dans les épreuves douloureuses traversées ces derniers mois ainsi qu'à Isabelle, Charles, Ghislaine, Jean-Paul, Erwan et Michèle pour leur soutien tout au long de cette année, à Aude, Stephen, Pierre, Virginie, Gabriel, Christophe, Bertrand, Audrey, Mylène, Cyril, Isabelle, Odile, Philippe, Laetitia, Cyrielle, Anne...pour leur présence d'esprit;
- à Serge et Huguette pour tout depuis toujours;
- à Ninie et Albert pour leur présence et leur bienveillance, à Pierre pour ses conseils et son écoute tout au long de ces années;
- à mon cousin Pierre qui aurait été heureux de voir ces projets pour améliorer la prise en charge de personnes vivant avec une maladie neurologique;

Mes pensées les plus intenses et mes tendres remerciements vont à mes fils, Alexandre et Benjamin, qui font mon bonheur quotidien, à ma mère pour son amour inconditionnel, pour sa générosité, pour sa présence depuis toujours, pour le goût des études qu'elle a su me transmettre, ainsi qu'à mes grands-parents, Annie et Henri, Annie pour son dynamisme, sa vivacité d'esprit, sa polyvalence, ses encouragements, Henri qui est toujours dans mon cœur et aurait été très fier de me voir arriver jusque-là. Je tiens à vous témoigner de mon amour et vous remercie tous de votre amour, de nos partages, de votre soutien et de toutes les valeurs que vous m'avez transmises et qui j'espère sont ancrées en moi.

Alexandre, Benjamin, je vous remercie pour TOUT ce que vous êtes. Je pourrais ajouter (et j'ajouterai de vive voix !) tant de mots et de superlatifs pour décrire vos qualités de cœur et d'esprit, votre enthousiasme et vos valeurs...je vous aime de tout mon cœur « le plus grand du monde, à l'infini » ! Ce travail vous est dédié.

A mes fils, Alexandre et Benjamin...

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	19
OBJECTIFS	23
PARTIE I SEP ET COGNITION : CONTEXTES ET CONSIDERATIONS THEORIQUES.....	25
CHAPITRE 1 INTRODUCTION A LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	26
I.1.1 Fréquence et étiologie	26
I.1.2 Une maladie inflammatoire auto-immune du SNC.....	27
I-1-3 Manifestations cliniques.....	28
I.1.4 Modalités évolutives et diagnostic	29
I.1.5 Diagnostic	30
I.1.6 Traitements.....	31
I.1.6.1 Traitements médicamenteux des SEP-RR	31
I.1.6.2 Traitements médicamenteux des formes progressives	31
I.1.6.3 Traitements symptomatiques	31
CHAPITRE 2 TROUBLES COGNITIFS DANS LA SEP.....	32
I.2.1 Troubles cognitifs dans la SEP : un handicap	32
I.2.2 Fréquence des troubles cognitifs dans la SEP et problèmes méthodologiques posés par les critères de déficience cognitive adoptés	35
I.2.3 Caractérisation des troubles cognitifs de la SEP	37
I.2.3.1 Processus cognitifs atteints.....	37
I.2.3.2 Le rôle central de la vitesse de traitement de l'information dans les atteintes cognitives de la SEP.....	38
I.2.3.3 Atteinte des fonctions attentionnelles.....	41
I.2.3.4 Spécification des troubles mnésiques dans la SEP	41
I.2.3.5 Atteinte des fonctions exécutives	44
I.2.3.6 Fluence verbale : reflet des capacités exécutives et mise en jeu de la VTI	46
I.2.3.7 Atteinte des capacités langagières.....	46
I.2.4 Variabilité interindividuelle de l'atteinte cognitive.....	47
I.2.5 Troubles cognitifs selon le phénotype de SEP.....	49
I.2.6 Histoire naturelle des troubles cognitifs de la SEP.....	51
I.2.7 Troubles cognitifs en tant que marqueurs prédictifs.....	52
I.2.7.1 Troubles cognitifs comme marqueurs de la capacité à effectuer des activités quotidiennes.....	52
I.2.7.2 Troubles cognitifs comme marqueur de l'identification des patients à risque d'évolution du handicap ..	52
PARTIE II APPROCHE COGNITIVE GLOBALE ET OPTIMISATION DE L'EVALUATION DES DYSFONCTIONNEMENTS COGNITIFS DANS LA SEP	55
CHAPITRE 1 RETENTISSEMENT DES TROUBLES COGNITIFS SUR LA VIE DES PVSEP	58
II.1.1 Concept de qualité de vie	58
II.1.2 Qualité de vie, troubles cognitifs et SEP	60
II.1.3 Impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes et sur la vie socioprofessionnelle des personnes vivant avec une SEP	62
II.1.4 Etude préliminaire des relations qualité de vie, cognition, et dépression : « Quality of life and cognition in early multiple sclerosis » (published abstract, ECTRIMS 2010).....	66
II.1.5 Qualité de vie, cognition, et dépression : commentaires du poster et intégration des données dans les perspectives d'une prise en charge cognitive	70
II.1.6 Prédiction des troubles cognitifs sur le statut professionnels et la qualité de vie: "Cognitive impairment, health related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study" (article J. Neurol, 2013).....	73
II.1.7 Impact de la cognition sur le statut professionnel et la qualité de vie : commentaires de l'article.....	92
II.1.8 Perspectives.....	94
CHAPITRE 2 L'HUMEUR DEPRESSIVE: UN DES PRINCIPAUX FACTEURS ASSOCIE AUX TROUBLES COGNITIFS	97
II.2.1 Troubles cognitifs dans la SEP : facteurs influant et de confusion	97

II.2.1.1 Facteur influant : exemple de la fatigue.....	98
II.2.1.2 Dépression, cognition et qualité de vie dans la SEP.....	99
II.2.2 “Deciphering depressive mood in multiple sclerosis and its consequences on quality of life” (article en révision)	103
II.2.3 Intégration de la détermination de la dépression dans la prise en charge cognitive	123
II.2.3.1 Commentaires de l’article	123
III.3.3.2 Argument supplémentaire à la prise en compte de l’humeur dépressive dans la prise en charge : données d’imagerie impliquant les régions frontales et thalamiques	126
CHAPITRE 3 EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES DANS LA SEP : VERS UNE APPROCHE « ECOLOGIQUE »	129
II.3.1 Evaluations cognitives « classiques » dans la SEP	129
II.3.1.1 La plainte cognitive peut-elle être un reflet des troubles cognitifs ?	130
II.3.1.2 Tests et batteries « classiques » d’évaluation des fonctions cognitives dans la SEP.....	132
II.3.2 Une nouvelle approche d’évaluation des troubles cognitifs dans la SEP: tests "écologiques" dans un environnement virtuel	137
II.3.2.1 Pourquoi une approche « écologique » des troubles cognitifs de la SEP ?	137
II.3.2.2 Quelles évaluations dans le cadre d’une approche « écologique » des troubles cognitifs?	139
II.3.2.2.1 Aperçu des tests écologiques	139
II.3.2.2.2 Notions de réalité virtuelle (RV)	146
II.3.2.2.3 Validité écologique des tests cognitifs	148
II.3.2.3 Justification de la création de l’Urban Daily Cog et de la double tâche en simulation de conduite.....	150
II.3.2.4 Urban Daily Cog : conception et développement d’un nouvel outil d’évaluation dans un environnement virtuel (EV)	150
II.3.2.4.1 Choix méthodologiques et contraintes de l’Urban Daily Cog :	151
II.3.2.4.1.1 Contrainte budgétaire	151
II.3.2.4.1.2 Choix concernant les possibilités d’interaction avec l’EV	151
II.3.2.4.1.3 Détermination des modalités sensorielles	152
II.3.2.4.1.4 RV ou EV ?	152
II.3.2.4.1.5 Contraintes liées au scénario.....	153
II.3.2.4.2 Les tâches de l’Urban Daily Cog.....	153
II.3.2.4.3 Etapes de construction des tâches de l’UrbanDaily Cog	155
II.3.2.5 Tâches en simulation de conduite : développement d’une double tâche en simulation de conduite....	163
II.3.2.6 Nouvelle approche du fonctionnement cognitif des PvSEP, une étude préliminaire: Cognitive evaluation by ecological tasks in virtual reality environment in multiple sclerosis (article en révision)	167
II.3.2.7 Commentaire de l’article et perspectives	186
PARTIE III REHABILITATION COGNITIVE ET SEP	189
CHAPITRE 1 CONTEXTE DE LA REHABILITATION COGNITIVE ET SEP.....	190
III.1.1 Spécificité de la prise en charge cognitive des PvSEP	190
III.1.2 Quelle prise en charge proposée aux PvSEP présentant une atteinte cognitive ?	191
III.1.3 Quel concept de réhabilitation cognitive adapté aux troubles cognitifs des PvSEP?.....	192
III.1.4 Pronostic « fonctionnel » des troubles cognitifs dans la SEP	196
III.1.4.1 Eléments factoriels du pronostic fonctionnel cognitif	196
III.1.4.2 Paramètres IRM comme biomarqueurs des troubles cognitifs et de leur évolution	197
III.1.4.2.1 Imagerie cérébrale dans la SEP : principaux paramètres IRM utilisés dans les études et dans l’étude REACTIV, intérêts et exemples de données	197
III.1.4.2.1.1 Marqueurs IRM prédictifs des troubles cognitifs	199
III.1.4.2.1.2 Anomalies de la SB et de la SG	200
III.1.4.2.1.3 Exemples d’approches en imagerie multimodale.....	203
III.1.4.2.1.3.a IRM morphologique conventionnel et IRM de diffusion.....	203
III.1.4.2.1.3.b IRM multimodale morphologique et fonctionnelle	204
III.1.4.2.2 Prédiction de l’évolution des troubles cognitifs et imagerie cérébrale	205
III.1.4.3 Concepts de réserve cognitive et de réserve cérébrale dans la SEP	208

<i>CHAPITRE 2 BASES DE LA REHABILITATION COGNITIVE DES PERSONNES VIVANT AVEC UNE SEP : PHENOMENES DE COMPENSATION, LA PLASTICITE CEREBRALE COMME CLE MAJEURE DE LA COMPENSATION</i>	211
III.2.1 Notions de plasticité cérébrale	211
III.2.2 Compensation et plasticité cérébrale dans la SEP	215
III.2.2.1 Mise en évidence de phénomènes de compensation dans la SEP	217
III.2.2.2 Compensation cognitive et prise en charge précoce	218
III.2.2.3 Effets de la réhabilitation cognitive dans la SEP	221
III.2.2.4. Biais et difficultés d'évaluation	229
III.2.2.5 Considérations sur la réorganisation cérébrale due à la réhabilitation cognitive dans la SEP	230
III.2.2.6 Perspective de réhabilitation cognitive dans la SEP : prémices du programme REACTIV	233
III.2.2.7 Stratégies de réhabilitation.....	234
<i>CHAPITRE 3 ETUDE REACTIV</i>	237
III.3.1. Spécificités, apports scientifiques et cliniques de l'étude REACTIV	237
III.3.2 Objectifs, Hypothèses de la recherche et résultats attendus	241
III.3.2.1 Objectifs	241
III.3.2.2 Hypothèses	243
III.3.2.3 Résultats attendus	243
III.3.2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	245
III.3.2.5 Plan de l'étude et état d'avancement	246
III.3.3 Programme de rééducation spécifique REACTIV	248
III.3.3.1 Principales bases théoriques « cognitives » de l'étude REACTIV et de programme de réhabilitation spécifique.....	248
III.3.3.2 Eléments de contenu du programme de réhabilitation	250
III.3.3.2.1 Quelques clés pratiques de conception du programme.....	250
III.3.3.2.2 Top 10 des caractéristiques du programme de réhabilitation	252
III.3.4 Evaluations cognitives de l'étude REACTIV	254
III.3.4.1 Tests écologiques	254
III.3.4.2 Tests classiques	255
III.3.4.3 Autoquestionnaires	256
III.3.5 Examens IRM	258
III.3.5.1 IRM morphologique (incluant l'imagerie de diffusion)	258
III.3.5.2 IRM fonctionnelle : élaboration et mise en œuvre de tâches de difficultés croissantes en IRMf	258
III.3.5.2.1 Présentation des tâches et hypothèses.....	259
III.3.5.2.2 Elaboration des tâches et évaluation IRMf.....	260
<i>CHAPITRE 4 ETUDE ET RESULTATS PRELIMINAIRES : recherche de biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des performances cognitives aux tests impliquant la VTI au décours d'une thérapie</i>	262
III.4.1 Contexte.....	262
III.4.2 Arguments supplémentaires à la prise en compte des composantes de la VTI dans la prise en charge et la prédiction de l'efficacité de cette prise en charge: données impliquant le thalamus et le CC dans l'intégration des informations et la synchronisation des traitements des informations	264
III.4.3 Hypothèses et objectifs.....	270
III.4.4 Méthode	272
III.4.4.1 Population et interventions cliniques	272
III.4.4.1.1 PvSEP-RR	272
III.4.4.1.2 Témoins.....	273
III.4.4.2 Procédures	273
Le design expérimental général est présenté figure 19.	273
.....	273
Figure 19 Design expérimental de l'étude préliminaire sur la recherche de biomarqueurs IRM pouvant permettre de prédire la progression des performances cognitives au décours d'une réhabilitation	273
III.4.4.2.1 Evaluation clinique	273
III.4.4.2.2 Evaluation cognitive	274

III.4.4.2.3 Thérapies	274
III.4.4.2.4 Acquisition des données IRM	274
III.4.4.3 Analyses	275
III.4.4.3.1 Analyses des images IRM	275
III.4.4.3.1.1 Analyses volumétriques et masques de lésions	275
III.4.4.3.1.2 Analyses des images de diffusion	276
III.4.5 Analyses Statistiques.....	277
III.4.5.1 Comparaison des données de l'imagerie de diffusion à l'inclusion.....	278
III.4.5.2 Comparaison des données démographiques et cliniques à l'inclusion	278
III.4.5.3 Analyses de corrélations	278
III.4.6 Résultats	279
III.4.6.1 Caractéristiques démographiques et cliniques	279
III.4.6.3 Progression des performances cognitives entre V0 et V4.....	281
III.4.6.4 Comparaison des mesures d'IRM volumétriques et de diffusion entre les PvSEP-RR à l'inclusion.....	284
III.4.6.4.1 Comparaison des mesures d'IRM volumétriques.....	284
III.4.6.4.2 Comparaison des données d'IRM de diffusion	285
III.4.6.4.2.2 Comparaison des mesures d'IRM de diffusion	286
III.4.6.5 Relations entre les paramètres IRM et les pourcentages de progression des performances cognitives de VTI à V4	286
III.4.6.5.1 Relations entre les paramètres IRM volumétriques de la SG, de la SB, du LCR et le pourcentage de progression	286
III.4.6.5.2 Relations entre les paramètres IRM de diffusion de la SB.....	286
III.4.6.5.3 Relations entre les pourcentages de progression et les paramètres IRM des 2 régions d'intérêt : le thalamus et le CC	286
III.4.6.6 Prédiction des pourcentages de progression des performances cognitives de VTI à V4 : recherche de biomarqueurs IRM	289
III.4.6.6.1 Biomarqueurs volumétriques IRM prédictifs de la progression du SDMT.....	289
III.4.6.6.2 Biomarqueurs en IRM de diffusion prédictifs de la progression du SDMT	290
III.4.6.7 SDMT : données complémentaires	293
III.4.6.6.2 Relations score SDMT et mesures IRM à l'inclusion	293
III.4.6.6.3 Progression des scores du SDMT entre V0 et V4.....	293
III.4.6.7.4 Relations pourcentage de progression au SDMT et données cliniques et démographiques	294
III.4.6.8 Biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des différents scores cognitifs reflétant la VTI autres que celui du SDMT	294
III.4.8 Discussion	295
III.4.8 Implications potentielles de ces résultats préliminaires pour la réhabilitation : quelles pourraient être les perspectives de prise en charge cognitive des PvSEP suite à la mise en évidence de biomarqueurs de la progression cognitive au décours d'une réhabilitation tels que les thalamus et le CC?	305
BIBLIOGRAPHIE	317
ANNEXES.....	353
.....	45

Liste des annexes

Annexe A: Article Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis

Annexe B: Article MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis

Annexe C: Article Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later

Annexe D: Echelle d'Humeur Dépressive version auto-questionnaire

Annexe E: Notions d'attention et d'interactions de processus attentionnels avec d'autres processus cognitifs

Annexe F: Exemples de fiches de séances et d'exercices du programme de réhabilitation spécifique REACTIV

INTRODUCTION GENERALE

Les maladies et les traumatismes du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) affectent près d'un milliard de personnes dans le monde. Leur compréhension, en termes de causes et de mécanismes, ainsi que l'évolution de leurs traitements sont un défi majeur à l'échelle mondiale relevé par les neurosciences. Celles-ci ont profondément modifié l'approche des pathologies du système nerveux central (SNC) par les progrès en médecine, biologie et neurosciences cognitives (psychologie cognitive incluse) sur les bases neurobiologiques des dimensions comportementales et cognitives du fonctionnement mental humain. Parmi les personnes atteintes d'affections neurologiques, 2,3 millions dans le monde vivent avec la sclérose en plaques (SEP) dont 300 000 en Europe occidentale et près de 100 000 en France.

La SEP est une maladie chronique auto-immune du système nerveux central (SNC). Elle constitue la première cause de handicap non traumatique neurologique de l'adulte jeune et conduit par conséquent à une altération précoce de la qualité de vie (QdV) de ces personnes. Les troubles cognitifs sont désormais considérés comme des symptômes caractéristiques de la maladie et concernent environ une personne sur deux. Affectant directement la vie familiale et socio-professionnelle, les activités quotidiennes, l'autonomie, ou encore l'adhésion aux traitements. Les troubles cognitifs constituent un facteur d'altération de la QdV dont les conséquences socio-économiques sont importantes.

L'identification des processus cognitifs atteints spécifiquement dans la SEP, de leurs mécanismes et des facteurs influant sur ces processus sont depuis plusieurs années de plus en plus étudiés sur le plan comportemental et physiopathologique. Les évaluations visant à détecter et caractériser ces processus sont de plus en plus réalisées en pratique clinique. L'imagerie cérébrale, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM), principal outil d'investigation et de suivi, a largement contribué à l'amélioration des connaissances de ces processus et des modifications cérébrales liés à ceux-ci dans les maladies neurologiques comme la SEP. Ainsi l'IRM, par une approche intégrée des composantes anatomiques et fonctionnelles, permet l'accès in vivo à la dynamique des réseaux neuronaux en condition physiologique, à leur altération et leur adaptation aux décours de processus pathologiques ouvrant ainsi une fenêtre de compréhension possible sur les possibilités de compensation.

Les données issues de l'imagerie cérébrale constituent un apport considérable à la connaissance du fonctionnement neurocognitif humain. Dans la SEP, elles ont mis en évidence certains marqueurs de l'atteinte cognitive et ont objectivé des phénomènes cérébraux, structurels et

fonctionnels, d'adaptation attestant les possibilités de plasticité cérébrale des personnes vivant avec une SEP (PvSEP) dès les premiers stades de la maladie mais aussi des limitations de la compensation dans des tâches plus exigeantes. Dans d'autres pathologies, comme la maladie d'Alzheimer, ont été développés les concepts de « réserve cérébrale » pour rendre compte des discordances observées entre clinique cognitive et neuropathologie, et de « réserve cognitive » destiné à rendre compte de la limitation de l'atteinte cognitive fonctionnelle en fonction d'un certain niveau de capacité (particulièrement le niveau d'éducation). De même, des possibilités de compensation avec des performances comportementales correctes et des modifications cérébrales fonctionnelles ont été mises en évidence dans la SEP. Durant leur vie les PvSEP, doivent s'adapter régulièrement à l'environnement, lui-même en perpétuel mouvement et adaptation, et modifier leurs interactions environnementales en fonction des atteintes liées à la maladie et à son évolution. A l'âge adulte, indépendamment de facteurs limitants, le cerveau, qui a développé des outils pour traiter l'information et interagir avec certains aspects de l'environnement et selon les environnements, présente des facultés variables d'un individu à l'autre permettant la dynamique requise pour cette adaptation. Le cerveau possède en effet d'extraordinaires capacités de plasticité à différents niveaux, de la synapse au réseau de neurones. Ces capacités sont utilisées tout au long de la vie, à chaque apprentissage, face à de nouvelles situations ou lorsqu'une réorganisation est nécessaire comme dans le cas d'une atteinte cérébrale liée à la SEP. Cent milliards de neurones, chacun en moyenne connecté à 500 autres à la naissance, à 10000 à l'adolescence, et finalement 1 million de milliards de connexions possibles à l'âge adulte sous l'effet de facteurs génétiques, neurotrophiques, ou encore environnementaux exogènes mais aussi endogènes (ex. cellules gliales, vascularisation) modifiées sans cesse au fil du temps et le cas échéant par la survenue ou l'évolution d'une pathologie telle que la SEP. Ainsi lors de dysfonctionnements cognitifs liés à la SEP, le cerveau est, dans un certain nombre de cas, capable d'utiliser des éléments fonctionnels pour s'adapter afin que l'être humain malade puisse poursuivre ses activités, interagir, communiquer. Ce maintien des performances fonctionnelles, la possibilité de mobilisation de stratégies nouvelles, ou l'amélioration de ces performances rapportée au décours d'une réhabilitation, reposeraient donc sur la plasticité cérébrale. Toutefois lorsque les atteintes sont trop importantes ou ont des conséquences fonctionnelles trop importantes, cette adaptation peut être limitée voire impossible, et la QdV affectée. Des limites ou du moins des freins à la compensation pour parvenir à effectuer une tâche correctement et sans gêne semblent donc exister et il paraît important d'identifier les marqueurs cérébraux des possibilités ou des limites des phénomènes de compensation.

A un stade précoce ou d'atteinte légère à modérée, avec la mise en œuvre de compensation spontanée ou encore lors de procédures quotidiennes devenues très automatiques, les troubles cognitifs peuvent être à peine perceptibles en ce sens que le patient conserve intactes de multiples procédures de conduite intelligente et d'interaction sociale. De plus il se peut qu'à première vue les difficultés de la PvSEP soient attribuées à la difficulté de la vie quotidienne de la PvSEP, à son état psychologique ou encore à d'autres symptômes, tels que les aspects moteurs de ses déficits ou la fatigue. Mais les déficits cognitifs constituent souvent un handicap fonctionnel. La première étape de leur prise en charge est leur identification et leur caractérisation, qui est parfois difficile. Malgré les progrès considérables des thérapies médicamenteuses, aucun médicament n'a significativement prouvé son efficacité sur les troubles cognitifs. L'absence de traitement efficace place la prise en charge rééducative au centre des réponses possibles. La réhabilitation a une place primordiale dans la prise en charge des troubles chez des PvSEP. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux pertes fonctionnelles liées aux atteintes cognitives, y compris dans des situations complexes et écologiques, ainsi que des processus cérébraux influant sur l'évolution et des possibilités de réorganisations cérébrales structurelles et fonctionnelles pourrait ouvrir la voie à de nouvelles techniques d'intervention et à des programmes de réhabilitation centrés sur l'expression clinique mais aussi sur les mécanismes des déficiences.

Face aux exigences nécessaires de l'Evidence-Based Medicine, l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'une prise en charge thérapeutique est nécessaire, mais il est aussi nécessaire que cette thérapie soit fondée sur des considérations théoriques elles-mêmes fondées sur des preuves. Ainsi les recherches sur les processus cognitifs et leur prise en charge dans la SEP convergent pour apporter des éléments de preuve en intégrant aux études cliniques, prise en charge comportementale, et imagerie cérébrale ainsi qu'en utilisant de nouveaux outils technologiques tels que la réalité virtuelle permettant d'explorer de nouvelles dimensions cognitives en simulant des environnements du quotidien. Plusieurs études récentes évaluant les effets d'une prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la SEP ont par exemple utilisé l'IRM fonctionnelle (IRMf), mais aussi l'imagerie morphologique et de diffusion. Ces études ont montré des modifications de l'organisation et des connexions neuronales à l'issue des prises en charge, suggérant l'existence d'une relation entre ces modifications et les effets liés de la réhabilitation cognitive. Un des principaux enjeux actuels concerne la prise en charge cognitive dans ses dimensions d'évaluation et de réhabilitation.

Ils consistent notamment à :

- optimiser la phase d'évaluation (i) en tenant compte des facteurs de confusion, les facteurs de confusion influençant aussi la réhabilitation, et des retentissements des troubles cognitifs sur la QdV liée à la santé qui reflète le ressenti des gênes vécues au quotidien, et (ii) en proposant des outils de détection des troubles cognitifs efficaces, focalisés sur des sous-composantes ou sur des interactions cognitives plus proches de la vie quotidienne,

Et,

- proposer des programmes de réhabilitation cognitive efficaces favorisant les phénomènes de plasticité cérébrale et limitant l'impact des troubles dans la vie quotidienne.

A ceux-ci s'ajoute un défi commun à la clinique et à la recherche, celui d'établir des biomarqueurs des atteintes et de leurs progressions.

Des paramètres IRM reflètent les phénomènes physiopathologiques induisant les troubles cognitifs et reflètent les modifications cérébrales morphologiques et fonctionnelles au décours de la maladie ou des thérapies. Ces paramètres IRM constituent alors des biomarqueurs de l'atteinte cognitive et des possibilités d'évolution mais aussi des marqueurs potentiels prédictifs des possibilités d'adaptation et d'évolution sur le plan cognitif.

OBJECTIFS

L'objet de ce travail est de mieux comprendre les modifications cognitives et cérébrales liées à la SEP et les facteurs pouvant influencer sur ces modifications afin de contribuer à l'amélioration de la prise en charge cognitive des PvSEP. Pour ce faire, nos travaux s'orientent selon 2 axes sous-tendant la prise en charge: l'évaluation, la réhabilitation et l'étude des phénomènes cérébraux impliqués dans les perturbations cognitives et dans la compensation de ces phénomènes.

Le premier axe consiste à **optimiser l'évaluation des troubles cognitifs** :

- en étudiant le retentissement des troubles sur la QdV dans les phases précoces de la maladie et le devenir à long-terme des PvSEP afin de rendre compte des gênes liées à ces troubles dans la vie des PvSEP et de juger de l'intérêt de ces mesures dans la détermination des objectifs de prise en charge et dans l'appréciation des apports de la réhabilitation. Notre hypothèse est que les troubles cognitifs altèrent plus la QdV dans ses dimensions mentales et que la présence de ces troubles à un stade précoce peut être associée à des modifications du statut professionnel.

- en décryptant l'un des principaux facteurs de confusion, à savoir la dépression, selon les dimensions de perte de contrôle émotionnel et d'émoussement affectif. Nous étudierons les relations entre les dimensions de l'humeur dépressive évaluées par l'Echelle d'Humeur Dépressive (EHD) et un outil d'évaluation de la dépression ne distinguant pas les différentes dimensions de la dépression (Beck Depression Inventory) ainsi qu'entre l'EHD et les tests cognitifs. Nous faisons l'hypothèse que l'humeur dépressive contribue à l'altération de la QdV. Nous avons complété la validation de cette échelle de passation rapide en établissant des normes chez l'adulte sain afin qu'elle puisse être utilisée en pratique clinique d'évaluation et guider nos choix thérapeutiques. Nous déterminerons dans quelle mesure ces dimensions sont associées à la QdV avant de conclure sur l'implication de nos résultats dans la pratique clinique des évaluations cognitives.

- en élaborant et en proposant des outils innovants d'évaluation cognitive plus « écologiques », plus proches de la vie quotidienne, dans des environnements reflétant ainsi différemment la mise en jeu et les interactions des processus cognitifs. L'hypothèse est que des tests réalisés dans un environnement proche de celui des activités de la vie quotidienne permettraient d'évaluer d'autres mises en jeu des fonctions cognitives que celles révélées par les tests classiques, en particulier des interactions entre différentes fonctions cognitives. J'ai ainsi développé deux types de tests écologiques en réalité virtuelle, l'un en collaboration avec Komenvoier pour la partie infographie, l'autre en utilisant un des équipements du GENPHASS conjointement à une nouvelle tâche cognitive. J'ai comparé leurs résultats à ceux obtenus aux tests plus classiques.

Le deuxième axe, pour lequel nous présenterons les bases théoriques, la méthodologie et les premiers résultats, consiste à **améliorer la réhabilitation cognitive**:

-en proposant une prise en charge cognitive complète incluant des évaluations cognitives classiques, informatisées et écologiques, des examens d'imagerie cérébrale ainsi qu'un programme de réhabilitation cognitive. J'ai ainsi élaboré et testé la faisabilité d'un programme de réhabilitation cognitive spécifique aux PvSEP présentant une atteinte légère à modérée. L'hypothèse est que cette réhabilitation cognitive utilisant diverses stratégies thérapeutiques, en exploitant les capacités de plasticité des PvSEP, maintiendra voire favorisera ces dernières et permettra d'améliorer non seulement certaines performances aux tests cognitifs « classiques » mais aussi la compensation lors de tâches complexes en IRM fonctionnelle, ce que j'ai examiné en adaptant et complexifiant un paradigme qui avait déjà été utilisé dans la SEP. Secondairement, nous avons aussi émis l'hypothèse que des modifications cérébrales structurelles seraient possibles et que les patients pourraient être plus performants lors de tâches écologiques et/ou percevoir moins de gênes dans leur vie quotidienne permettant ainsi une meilleure QdV. L'imagerie multimodale est proposée dans cette étude pour étudier les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte cognitive et les phénomènes structuro-fonctionnels de réorganisation fonctionnelle cérébrale des PvSEP à l'issue de la réhabilitation.

J'ai ainsi élaboré le projet central de ma thèse, l'étude REACTIV. L'étude a été réalisée en lien avec notre équipe de recherche clinique. Quarante PvSEP dont j'ai mis en place la prise en charge, coordonné et ajusté la réhabilitation en lien avec des orthophonistes à proximité du lieu de vie des PvSEP ont été inclus dans cette étude. Les recrutements de PvSEP viennent de s'achever et l'insu sera levé dans quelques semaines.

- en déterminant si certains paramètres IRM peuvent être prédictifs de l'adaptation aux troubles cognitifs, favorisant ou limitant la réponse thérapeutique. Le travail préliminaire présenté consiste à identifier des paramètres en imagerie par IRM multimodale pouvant être des marqueurs prédictifs des possibilités d'adaptation cérébrale, c'est-à-dire de plasticité, face à la maladie et au décours d'une prise en charge. Nous faisons l'hypothèse qu'au-delà de modifications fonctionnelles qui peuvent être mises en évidence en IRMf, les modifications des processus cognitifs liées à la maladie peuvent être visualisables par l'IRM conventionnelle et par l'imagerie de diffusion et que de tels paramètres IRM peuvent être des marqueurs prédictifs de la capacité du sujet à répondre ou non à une réhabilitation. Notre hypothèse sous-jacente est que certains paramètres volumétriques et de diffusion au niveau de régions spécifiques ou plus globalement, et qui sont liés aux performances cognitives des PvSEP, pourraient prédire pour certains ou limiter pour d'autres leurs capacités à évoluer au décours d'une prise en charge.

PARTIE I

SEP ET COGNITION :

CONTEXTES ET

CONSIDERATIONS

THEORIQUES

CHAPITRE 1

INTRODUCTION A LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP est une maladie inflammatoire évolutive auto-immune pouvant toucher toutes les parties du système nerveux central (SNC), c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière. Si certaines descriptions cliniques semblent dater du XIV^e siècle, c'est en 1842 que le Pr Jean Cruveilhier rapporte les premières lésions caractéristiques de la SEP. En 1863, Eduard von Rindfleisch évoque déjà la possibilité qu'une inflammation soit responsable de la démyélinisation. Trois ans plus tard, Alfred Vulpian utilise pour la première fois le terme "sclérose en plaques " qui sera défini plus spécifiquement pour la première fois par Jean-Martin Charcot en 1868 à partir de sa description minutieuse au chevet de la patiente Joséphine Vauthier puis à partir de descriptions anatomo-pathologiques. Depuis les données concernant la SEP tant sur le plan des neurosciences que clinique ne cessent d'évoluer, toutefois nombres d'interrogations persistent et chaque nouvelle étude est une pierre de plus apportée à l'édifice de la compréhension et de la prise en charge de la maladie.

I.1.1 Fréquence et étiologie

A ce jour l'incidence de la SEP est d'environ 4000 nouveaux cas diagnostiqués par an avec une prédominance féminine, environ 3 femmes pour un homme. En France, une personne sur 1000 est ainsi atteinte de la maladie et, selon la situation géographique, les taux de prévalence pour 100 000 varient autour de 130,5 (129,8 à 131,2) chez les femmes et de 54,8 (54,4 à 55,3) chez les hommes selon un gradient nord-sud, affectant plus les populations du nord et de l'est de la France que celle du sud (Fromont et al., 2010). La SEP débute le plus souvent chez l'adulte jeune, en pleine vie active, entre 20 et 40 ans (Fromont et al., 2010), 3 à 5% des SEP débutent pendant l'enfance.

Son étiologie précise demeure méconnue, toutefois cette maladie inflammatoire a une origine multifactorielle impliquant des facteurs endogènes (génétiques) et exogènes (environnementaux tels que le climat ou le tabac, ou encore viraux) (Brochet, 2001).

I.1.2 Une maladie inflammatoire auto-immune du SNC

Des mécanismes auto-immuns cellulaires et moléculaires complexes conduisant à l'atteinte du SNC provoquant une démyélinisation et une atteinte axonale, sont à l'origine des lésions cérébrales et de la survenue, puis de l'aggravation du handicap. Dans la SEP, suite à une altération de la barrière hémato-encéphalique, des cellules immunitaires vont pénétrer dans le SNC sous l'effet de mécanismes moléculaires distincts et spécifiques à chaque type cellulaire et conduire à une inflammation chronique qui aboutit à la destruction de la gaine de myéline, et donc à l'apparition de plaques de démyélinisation, puis à la dégénérescence des fibres nerveuses. La démyélinisation perturbe ou bloque la transmission de la conduction dans le SNC et altère certaines fonctions contribuant ainsi aux symptômes et signes de la maladie. Les lésions, appelées plaques, visibles en imagerie, sont disséminées dans le système nerveux central. Ces plaques associent donc démyélinisation, inflammation et souffrance axonale conduisant souvent à une dégénérescence axonale. En effet, aux phénomènes de démyélinisation et remyélinisation caractéristiques de la maladie s'ajoute une perte axonale dans les plaques aiguës et chroniques ainsi qu'à distance des lésions de façon plus diffuse. Cette perte axonale est le principal déterminant de la sévérité du handicap mais reste à ce jour inaccessible à des thérapeutiques spécifiques.

De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans les possibilités de plasticité cérébrale en réponse à la maladie elle-même ou à son traitement thérapeutique, dont des composants de la réponse immunitaire. Il a par exemple été montré récemment que, parmi tous les composants de la réponse immunitaire qui participent aux phénomènes des atteintes du SNC, les astrocytes (Prineas, 2012) présents précocément dans la plaque et qui vont évoluer vers la gliose cicatricielle, pouvaient aussi jouer un rôle dans la transmission de l'information synaptique, et que les oligodendrocytes, bien que raréfiés, interviendraient dans les processus de remyélinisation.

Kutzelnigg et al. (2005) ont suggéré que la SEP commence comme une maladie inflammatoire du SNC focal induisant des plaques de démyélinisation circonscrites dans la substance blanche (SB). Selon eux, avec la chronicité, l'inflammation diffuse s'accumule dans l'ensemble du cerveau, et est associée à une atteinte axonale lente et progressive dans la SB d'apparence normale et à une démyélinisation corticale.

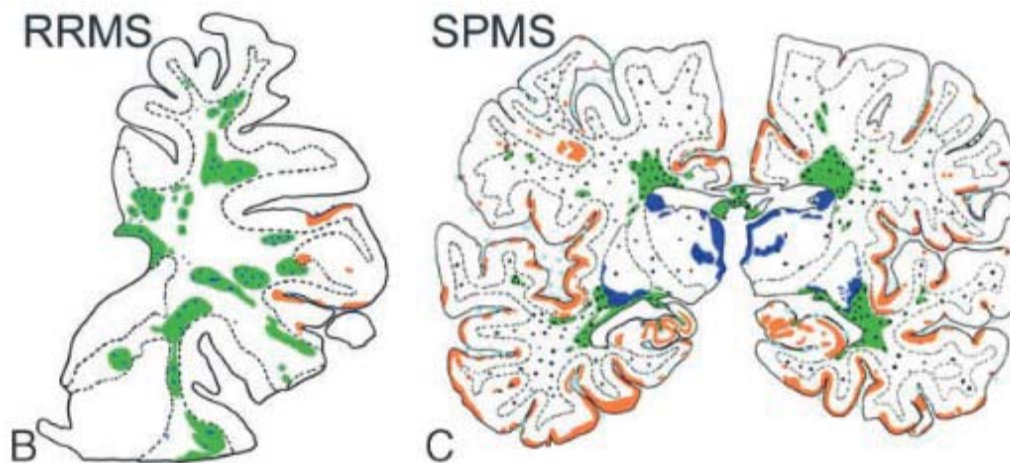


Figure 1 Représentation schématique des atteintes lésionnelles de la SEP d'après Kutzelnigg et al. (2005).

A droite celle d'une PvSEP avec une forme rémittente et à gauche avec une forme secondairement progressive. En vert : plaques démyélinisantes focales de la SB; en orange : démyélinisation corticale ; en bleu : lésions démyélinisantes de la substance grise profonde; points bleu foncé: infiltrats inflammatoires dans le cerveau, points bleu clair : infiltrats inflammatoires dans les méninges.

I-1-3 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques ainsi que leur évolution sont très diverses. Elles peuvent correspondre à des symptômes visibles et facilement objectivables ou plus insidieux et invisibles. Les troubles de la SEP peuvent ainsi être moteurs, sensitifs, visuels, cérébelleux, thymiques et psychiatriques, vésico-sphinctériens ou encore cognitifs. Les signes cliniques peuvent résulter des atteintes lésionnelles à différents endroits du SNC et à différents moments, ou encore de l'atteinte axonale diffuse dont l'atrophie corticale ou profonde est le reflet. Ils sont donc très variés mais certains tableaux cliniques sont très caractéristiques de la maladie comme les névrites optiques inflammatoires, les myélites et les atteintes du tronc cérébral. Ils peuvent apparaître isolément ou associés entre eux avec une intensité différente ou non et variable dans le temps, certains s'estompent lors des phases de rémission ou s'aggravent lors des phases évolutives. Certains troubles sont plus régulièrement présents. Parmi ceux-ci, les symptômes invisibles tels que la fatigue, un des symptômes les plus fréquemment rapportés et considéré comme l'un des plus handicapants par les PvMS, ou encore les troubles de l'humeur ou les troubles cognitifs sont aussi fréquemment présents.

Les degrés de handicap varient d'une PvSEP à l'autre. Dans la SEP, l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke,1983), ou la version révisée de Brochet (2009), se fonde d'une part sur l'examen neurologique pour évaluer différentes fonctions (motricité, sensibilité, vision,

équilibre, contrôle des mouvements, et) et d'autre part sur le degré d'autonomie essentiellement motrice . Le score établi évalue le niveau du handicap selon 3 niveaux : un premier niveau (EDSS de 0 à 3,0) qui tient compte des déficiences fournies par l'examen clinique, un deuxième niveau (EDSS de 3,5 à 7,0) caractérisé par une limitation à divers degrés de la marche et un troisième niveau (EDSS > 7,0) au cours duquel la marche est devenue impossible. Les troubles cognitifs ne sont que très imparfaitement pris en compte dans l'élaboration de ce score.

L'activité clinique au début de la maladie (fréquence et sévérité des poussées, handicap) ne prédit qu'imparfaitement l'évolution à long terme de la maladie. Il a été évoqué l'intérêt de certains paramètres cognitifs comme marqueurs prédictifs du handicap, comme nous l'évoquons dans le chapitre 2.

I.1.4 Modalités évolutives et diagnostic

L'expression clinique de la SEP se traduit par différentes formes et différents stades : les syndromes cliniquement isolés (SCI), les formes rémittentes (SEP-RR), les formes secondairement progressives (SEP-SP) et les formes progressives d'emblée ou progressives primaires (SEP-PP). Le premier évènement clinique inaugural des SEP-RR est appelé SCI, toutefois tous les SCI n'évoluent pas vers une SEP et certains patients ne présenteront pas de deuxième évènement clinique.

Au début de la maladie, deux modes d'évolution sont observés, l'un par poussées (SEP-RR), l'autre progressif (SEP-PP). Une poussée correspond à l'apparition d'un ou plusieurs nouveaux symptômes ou à l'aggravation nette de troubles déjà existants durant au moins 24 heures à 48 heures, le début de la dernière poussée datant de plus de 30 jours et les facteurs d'aggravation (chaleur, fièvre, exercice physique, phénomène d'Uhthoff) ou de troubles paroxystiques transitoires ayant été exclus. Les poussées sont séparées de périodes de rémission: récupération complète ou partielle avec de possibles séquelles.

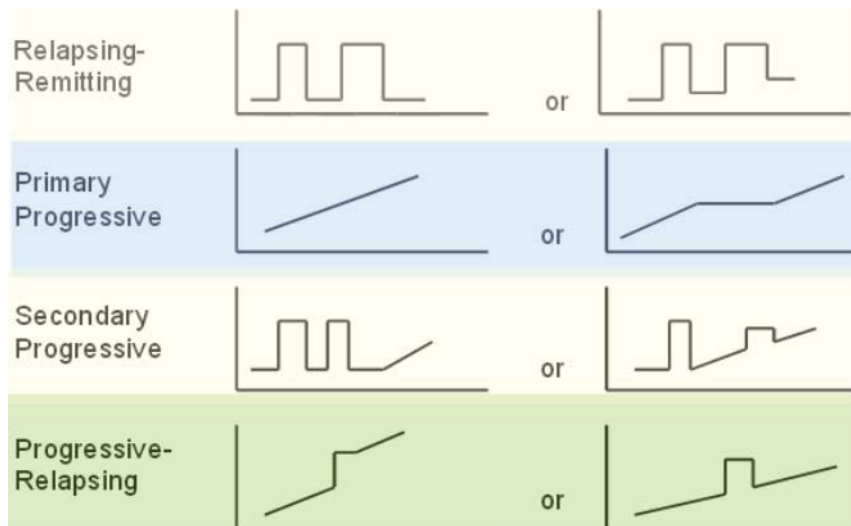


Figure 2. Modalités évolutives de la SEP d'après Lublin and Reingold (1996)

La SEP-RR est caractérisée par la survenue de poussées successives entrecoupées de périodes de rémission totale ou partielle durant lesquelles la maladie ne progresse pas (pas de progression continue du handicap). La SEP-RR concerne environ 85% des personnes en début de maladie. Après une période variable, la maladie évolue souvent, chez près d'une personne sur deux, vers une phase progressive définissant ainsi la SEP secondairement progressive (SEP-SP). Cette forme dite « progressive secondaire » (SEP-SP) correspond donc à une évolution progressive avec ou sans poussée surajoutée dans la continuité d'une forme rémittente. La forme dite « progressive primaire » (SEP-PP) représente approximativement 15% des cas en début de maladie. La maladie évolue alors d'emblée et est caractérisée par une progression continue du handicap avec ou sans poussée surajoutée.

I.1.5 Diagnostic

Le diagnostic de SEP est posé en présence de manifestations cliniques évocatrices après démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions sur la clinique et/ou l'imagerie selon des critères spécifiques dont les derniers en date sont les critères révisés de McDonald (Polman et al., 2005, 2011). Ces critères permettent dans certains cas un diagnostic après un premier épisode démyélinisant en s'appuyant sur les données de l'imagerie.

D'autres examens peuvent être pratiqués tels qu'une ponction lombaire ou encore des potentiels évoqués et peuvent s'ajouter à la clinique pour fournir un faisceau d'arguments diagnostiques.

I.1.6 Traitements

La prise en charge thérapeutique concerne d'une part le traitement des poussées et de l'évolution de la maladie et d'autre part le traitement des symptômes.

I.1.6.1 Traitements médicamenteux des SEP-RR

L'objectif du traitement d'une poussée est une récupération la plus rapide et la plus complète possible en proposant un traitement le plus souvent par corticoïdes.

L'objectif des traitements de fond est de ralentir l'évolution naturelle de la maladie en diminuant la survenue des poussées et l'atteinte cérébrale visible par IRM et en retardant la survenue de séquelles et donc d'un handicap. Il existe des traitements de première ligne à effet immunomodulateur agissant sur les lymphocytes (acétate de galtiramère, interféron Bêta, teriflunomide ou dimethyl-fumarate). Dans le cadre de SEP plus active ou non répondeuse au traitement de première ligne, des traitements de seconde ligne principalement agissant sur les lymphocytes pour réduire l'inflammation en empêchant les lymphocytes de passer la barrière hémato-encéphalique (comme le fingolimod ou le natalizumab qui est un anticorps monoclonal) ou en agissant comme immunosuppresseur (mitoxantrone) sont disponibles.

I.1.6.2 Traitements médicamenteux des formes progressives

Dans les formes progressives, dont l'expression est moins inflammatoire, un interféron spécifique peut être proposé lorsque des poussées sont associées. Des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, méthotrexate ou mycophénolate mofétil) sont parfois proposés pour stabiliser la maladie ou certains traitements corticoïdes peuvent aussi être indiqués de manière régulière.

Plusieurs essais thérapeutiques sont en cours pour évaluer l'efficacité de nouvelles molécules ou d'indication d'une molécule à telle posologie.

I.1.6.3 Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques concernent les troubles intellectuels, psychologiques et physiques. La fatigue ou les troubles moteurs, urinaires, sexuels, spastiques, dépressifs ou encore cognitifs peuvent ainsi faire l'objet d'une prise en charge spécifique avec un thérapeute, le plus souvent un rééducateur (médecin de médecine physique et de réadaptation, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste,...) ou un psychologue, et dans la mesure du possible dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire. La SEP est une affection de longue durée (ALD).

CHAPITRE 2

TROUBLES COGNITIFS DANS LA SEP

Au cours des deux dernières décennies, les troubles cognitifs de la SEP ont connu un intérêt croissant et sont maintenant reconnus comme une caractéristique importante de la maladie.

Jean-Martin Charcot avait, dès 1868, observé la présence de troubles cognitifs chez les PvSEP et indiquait alors avec précision : « Il y a un affaiblissement marqué de la mémoire ; les conceptions sont lentes ; les facultés intellectuelles et affectives émoussées dans leur ensemble ». A cette description mettant en lumière les troubles cognitifs, il ajoute plusieurs éléments concernant les désordres émotionnels « il n'est pas rare de les voir tantôt rire [...] tantôt au contraire fondre en larmes sans plus de raison ». Ainsi, les fonctions cérébrales contribuant à déterminer la personnalité unique de chacun, avec ses propres émotions et capacités cognitives, étaient déjà décrites comme affectées directement ou indirectement par la SEP. Malgré les premières descriptions de la maladie intégrant la dimension cognitive, les troubles cognitifs ont été jusqu'à récemment sous-estimés par les cliniciens ou les chercheurs et n'ont souvent été pris en compte qu'aux stades avancés de la maladie. Dans ce travail, nous nous attacherons aux troubles de la cognition référant à l'ensemble des activités mentales telles que le traitement de l'information, l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives (inhibition, flexibilité, planification, résolution de problème, conduite d'autocontrôle...), la visuo-construction, ou encore le langage. Au préalable, nous revenons sur la notion de handicap et sur les notions qui y sont liées.

I.2.1 Troubles cognitifs dans la SEP : un handicap

Depuis notamment les 40 dernières années, les évolutions scientifiques, médico-sociales mais aussi juridiques participent à la progression des prises en charge du handicap. Notre objectif dans ce paragraphe n'est pas de traiter de la question du handicap mais d'aborder, à travers des écrits entérinés par l'OMS comme la Classification Internationale du Fonctionnement du handicap et de la santé (CIF), certaines conceptions essentielles aux études et prises en charge des troubles cognitifs dans la SEP et d'introduire la reconnaissance des troubles cognitifs en tant que handicap.

La CIF, entérinée par l'OMS le 22 mai 2001, indique que « le handicap est le terme générique pour désigner les déficiences, les limitations d'activités et les restrictions de participations ». Selon cette classification, la notion d'activité, remplaçant la notion d'incapacité, peut être qualifiée de

manière positive, en terme de fonctionnement, ou de manière négative en terme de handicap, et la notion de participation, remplaçant celle de handicap, concerne plus l'aspect social de l'activité du sujet. La CIF a proposé certaines définitions dont les suivantes :

- Les déficiences désignent des problèmes dans la fonction organique ou la structure anatomique tel qu'un écart ou une perte importante.
- Les limitations d'activités désignent les difficultés que rencontre une personne dans l'exécution d'activité.
- Les restrictions de participation désignent les problèmes qu'une personne peut rencontrer dans son implication dans une situation réelle.
- Les facteurs environnementaux constituent les environnements physique, social et attitudinal dans lequel les individus vivent et gèrent leur vie.
- Une activité signifie l'exécution d'une tâche ou d'une action par une personne.
- La participation désigne l'implication d'une personne dans une situation de vie réelle

La CIF constitue une classification du fonctionnement et du handicap qui adopte une position neutre quant à l'étiologie. Elle reprend certaines définitions initiales du modèle de Wood mais introduit d'autres dimensions, notamment les facteurs situationnels, plus particulièrement les facteurs environnementaux qui constituent des facteurs centraux dans les courants anthropologiques s'intéressant au handicap et distinguant les facteurs environnementaux personnels et contextuels. De par son approche multi dimensionnelle, médicale et sociale, voire psychologique, elle recouvre à la fois des domaines de la santé et des domaines connexes de la santé (par exemple le travail) et est organisée en deux parties, l'une traitant du fonctionnement et du handicap et l'autre des facteurs contextuels, environnementaux ou personnels. La CIF distingue les facteurs environnementaux, incluant les facteurs individuels (lieux de vie personnel ou professionnel, relations avec les autres...) et sociétaux (structures sociales, règles de conduite...), des facteurs personnels (âge, sexe, éducation, mode de vie) qui bien que reconnus ne sont pas classifiés. Dans la SEP, les différents facteurs nous intéressent y compris les facteurs personnels impliqués dans les processus physiopathologiques et dans les phénomènes de compensation.

Une définition importante de cette classification est celle considérant les fonctions organiques comme "les fonctions physiologiques des systèmes organiques, y compris les fonctions psychologiques", ce qui rejoint la définition princeps de la notion d'« impairment » de Wood (1980, ICIDIH, World Health Organisation) : "perte ou anomalie d'une fonction ou d'une structure psychologique, physiologique ou anatomique". Ainsi les fonctions organiques et les structures anatomiques désignant « les parties du corps, comme les organes, les membres et leurs

composantes » sont clairement distinguées. Nos recherches et nos prises en charge cliniques considèrent ces aspects indépendamment mais aussi leurs liens.

L'article 2 de la loi n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées, réformant la loi d'orientation en faveur des personnes handicapées du 30 Juin 1975, reprend l'article L. 114 : « Constitue un handicap,[...], toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. »

Le handicap est ici présenté dans toutes ses composantes, physique, sensorielle, mentale, psychique et cognitive. Ainsi la loi, au-delà des handicaps visibles bien connus, reconnaît le handicap invisible, ou du moins pas toujours visible, lié à une altération cognitive transitoire, durable ou définitive. Elle reconnaît aussi que cette altération cognitive peut engendrer des obstacles dans la vie quotidienne, dans la participation à la vie sociale, dans un environnement. Sont retrouvées les notions de limitation, concernant les activités, et de restriction, concernant la participation, qui mesurent la différence entre la performance observée et la performance attendue, notions précisées aussi dans la CIF. Cette conception de performance correspond à ce jour en grande partie aux mesures effectuées lors des évaluations cognitives réalisées dans la plupart des études cliniques, la performance attendue étant celle de la norme dans une population « donnée » ou « contrôle » et représentant donc l'expérience vécue par les personnes qui ne présentent pas de pathologie. D'où l'importance des entretiens cliniques mais aussi celle d'adjoindre des questionnaires afin de recueillir d'autres informations.

La notion d'environnement est très pertinente dans le cadre des pathologies du SNC où les connexions cérébrales s'établissent, se font, se défont aussi en réponse à l'environnement. Hamonet (2006) rappelle que les situations de handicap naissent de la confrontation (concrète ou non) entre une personne et la réalité d'un environnement physique, social et culturel : « Les situations de handicap se rencontrent dans : les actes de la vie courante, de la vie familiale, de la vie de loisirs, dans l'éducation, dans le travail et dans toutes les autres activités de la vie, y compris les activités bénévoles, de solidarité et de culte, dans le cadre de la participation sociale ». Ainsi une personne handicapée est une personne handicapée « pour... ».

Ce rappel nous amène directement à prendre en compte l'impact du handicap engendré par les troubles cognitifs sur la QdV des PvSEP et à préciser le cadre des prises en charges cognitives, évaluations ou réhabilitations. Les évaluations cognitives ont pour objectifs de déterminer les fonctionnements et handicaps ainsi que, le cas échéant, les axes de réhabilitation. La

réhabilitation, telle que nous la concevons dans la SEP, visera donc avec la participation active de la PvSEP à limiter voire réduire le handicap « pour ... », en travaillant dans un premier temps en amont des situations de handicap de la PvSEP dans son environnement et en les intégrant de manière théorique et pratique progressivement, à guider vers de nouveaux fonctionnements, à maintenir et renforcer les fonctionnements, tout en gardant toujours en tête l'ultime objectif : optimiser le fonctionnement dans les activités mais aussi sur le plan cérébral afin d'améliorer la QdV de la personne. L'étape préalable à l'évaluation et à la réhabilitation est de cerner les processus pathologiques de la maladie ainsi que les caractéristiques cognitives de la maladie et leurs répercussions potentielles.

I.2.2 Fréquence des troubles cognitifs dans la SEP et problèmes méthodologiques posés par les critères de déficience cognitive adoptés

Selon les études, les troubles cognitifs concernent 40 à 72% des personnes atteintes de SEP (Prosiegel et al., 1993, Rao, 1995, Defer, 2001, Fisher, 2000, Wallin et al., 2006, Nocentini et al., MS, 2006). Les fréquences indiquées varient selon la représentativité des échantillons évalués (forme clinique, degré d'atteinte clinique, durée d'évolution, présence d'un groupe témoin, nombre de sujets...), des tests inclus dans l'évaluation cognitive ou encore des critères adoptés pour définir l'atteinte cognitive. Chez l'enfant par exemple, la fréquence des atteintes cognitives est estimée à un peu plus de 30% (Ghezzi et al., 2010).

Les études réalisées sur des échantillons de patients recrutés dans la population générale, en évitant les biais inhérents au recrutement des centres spécialisés, et incluant différentes formes cliniques et durées d'évolution, ont indiqué une prévalence autour de 40% (Rao et al., 1991a; McIntosh-Michaelis et al., 1991). Rao et al. (1991a), pour éviter une surestimation liée aux biais de recrutement, ont par exemple réalisé 31 tests cognitifs auprès de 100 PvSEP issues de la population générale (non uniquement hospitalière) et 100 témoins appariés. Quarante-huit PvSEP et 5 témoins étaient déficitaires à au moins 4 tests sur les 31, soit 43 % des PvSEP. Deloire et al., (2006) rapportent plus de 50% des PvSEP présentant des scores significativement inférieurs à ceux des volontaires sains à au moins deux tests neuropsychologiques.

Patti et al. (1999), à partir d'une cohorte multicentrique de 550 PvSEP-RR, ont montré que le pourcentage de PvSEP-RR variait selon le critère d'atteinte retenu. Selon que le critère retenu est au moins 2 ou au moins 3 tests cognitifs atteints (un test étant considéré comme révélant un

déficit lorsque le score est en dessous du 5^{ème} percentile), le pourcentage de PvSEP-RR considérées comme atteintes était respectivement de 34,9% et de 19,5%.

En utilisant une batterie spécifique à la SEP, la (Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination) (BRB-N), Sepulcre et al. (2006) ont souligné les variations de pourcentage de PvSEP atteintes cognitivement. Ils ont analysé 9 catégories de patients en fonction de la présence de déficit dans 1 test ou plus, 2 tests ou plus ou 3 tests ou plus et en fonction du nombre d'ET considéré (<1, 1,5, ou 2) pour chaque situation. Dans ces 9 catégories, les pourcentages de PvSEP variaient de 30,5 à 89,83 selon le critère retenu soulignant ainsi la question du nombre de tests échoués et du seuil à adopter pour définir une atteinte. De plus en réalisant un z-score global des performances observées à tous les tests, les auteurs indiquent que comparativement aux 152 témoins appariés, les 59 PvSEP présentaient globalement une performance située à 0,7 écart-type en dessous des performances des témoins, ce qui est assez éloigné des standards cliniques souvent utilisés pour déterminer un score pathologique à un test, à savoir de 1,5 à 1,64 (5^{ème} percentile) voire 2 écarts-types (ET) en dessous de la moyenne. Ceci nous engage à la prudence et à réviser les critères d'atteintes chez les PvSEP.

Ainsi à la question de la détermination de la fréquence sont liés les questionnements complexes des choix des seuils pathologiques ou encore de ce que reflète l'atteinte considérée en termes de déficit. Nous pouvons en effet nous interroger : dans quelle mesure le type d'évaluation et les choix méthodologiques réalisés sous-estiment ou non les dysfonctionnements cognitifs ? En pratique, à partir de quel seuil peut-on considérer qu'une personne présente un trouble cognitif ? Un des choix méthodologiques lié à un choix conceptuel et pragmatique essentiel concerne celui de considérer le score d'un test cognitif comme atteint lorsqu'il est inférieur au 5^{ème} percentile ou lorsqu'il est inférieur à 1, 1,5 ou 2 ET de la moyenne. De plus, nombre de patients se plaignent et pour autant leurs évaluations ne semblent pas pathologiques. Les évaluations classiques peuvent-elles détecter une perturbation légère et détectent-elles vraiment les perturbations de processus cognitifs mis en jeu dans la vie quotidienne ? Un trouble est-il assimilable à la gêne ressentie qui pourrait aussi avoir une autre origine non directement liée à la maladie ? Une personne ayant un score à -1 écart-type reflétant la capacité de stockage en mémoire de travail et des scores par ailleurs supérieurs à +2 ET ne va-t-elle pas être gênée dans son fonctionnement quotidien si avant la maladie elle était habituée à des performances plus efficaces de ses capacités de mémoire de travail ? La moyenne utilisée comme référence doit-elle être celle proposée dans le manuel du test édité parfois sur un groupe de sujets peu nombreux et avec des ET très importants ou celle obtenue avec un groupe de témoins appariés ? Autant de questions qui ouvrent des fenêtres de réflexion sur la classification d'une PvSEP comme atteinte

ou non sur le plan cognitif et plus largement sur l'interprétation des scores dont le sens sera à confronter avec d'autres éléments cliniques, parfois plus subjectifs. Aussi, il est fort possible qu'à ce jour, les troubles cognitifs soient encore sous-estimés, d'une part parce que le dépistage n'est pas systématique et d'autre part parce que les outils d'évaluation utilisés jusqu'ici ne sont pas toujours assez fins ou encore exploités avec des seuils assez fins pour détecter les atteintes légères présentes dans la SEP. De plus, nous y reviendrons dans le chapitre II de la partie II, les tests cognitifs habituellement utilisés, en pratique clinique et dans la plupart des protocoles de recherche donnant lieu aux publications, évaluent peu d'interactions entre les processus cognitifs mis en jeu dans la vie quotidienne.

I.2.3 Caractérisation des troubles cognitifs de la SEP

I.2.3.1 Processus cognitifs atteints

Le ralentissement de la VTI (vitesse de traitement de l'information) apparaît être un déficit cognitif central chez les patients ayant une SEP (DeLuca et al., 2004; Forn et al., 2008) et est le plus fréquent (Hamel, 2008). Bien que ne constituant pas une fonction cognitive à proprement parlé, mais plutôt une caractéristique du fonctionnement cognitif, la notion de VTI est assimilée à un domaine cognitif dans la littérature de la SEP ; nous conserverons donc ce point de vue.

L'étude AQUISEP a montré en utilisant notamment la BRB-N que les tests les plus fréquemment atteints étaient le Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) et le Paced-Auditory-Serial Addition-test (PASAT) suggérant alors que l'atteinte cognitive à ce stade est dominée par l'atteinte de la VTI. Cette étude concernait des personnes recrutées en population au stade du diagnostic de SEP (après la deuxième poussée) (Deloire et al., 2005 ; 2006, 2010, 2011; Brochet et al., 2008). Dans la littérature, la mémoire épisodique vient en deuxième position après la VTI, pour sa fréquence de déficit chez les personnes avec SEP.

Cette répartition des troubles est retrouvée dans la méta-analyse publiée par Prakash et al. (2008) à partir de 57 études des troubles cognitifs regroupant 3891 PvSEP-RR en utilisant la méthodologie de la taille de l'effet. Zakzanis et al. (2000), à partir d'une méta-analyse à partir de 34 études contrôlées réalisées entre 1983 et 1997 sur 1845 PvSEP, concluent que les troubles cognitifs dans la SEP sont dominés par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information), ainsi que des troubles de l'attention et de la mémoire. Des atteintes des fonctions exécutives et de la conceptualisation ont également été décrites. Rao et al. (1991a) indiquent que, parmi 48 PvSEP identifiés comme atteints à au moins 4 tests sur 31, le pattern d'atteinte cognitive n'est pas uniforme. Ils notent en particulier la présence de troubles mnésiques à court terme et visuo-spatiaux en précisant que les PvSEP étaient le plus fréquemment atteints aux

scores de mémoire récente, d'attention soutenue, de fluence verbale, de raisonnement conceptuel ou encore de perception visuo-spatiale et moins fréquemment aux mesures de langage et à certaines mesures de mémoire épisodique (mémoire immédiate et à long terme). Cette relative préservation de la mémoire épisodique n'est pas caractéristique de la SEP et elle est rarement présente dans les autres études. Les atteintes des capacités visuo-constructives peuvent avoir un retentissement non négligeable sur les représentations mentales et les fonctions cognitives qui en dépendent.

Les troubles plus caractéristiques d'atteintes corticales focales tels que les apraxies ou les agnosies, ou encore les aphasies sont très rares. De même, les démences restent rares dans la SEP (Filley et al., 1989).

I.2.3.2 Le rôle central de la vitesse de traitement de l'information dans les atteintes cognitives de la SEP

L'étude de la taille de l'effet de 34 études contrôlées réalisées entre 1983 et 1997 sur 1845 patients (Zakzanis, 2000) confirme que les tests des fonctions attentionnelles et de la VTI apparaissent les plus perturbés. Les effets les plus importants sont observés au SDMT, au test des codes de la WAIS-R, très similaire au SDMT, et au Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) évaluant l'attention auditive et la mise à jour de la mémoire de travail, très sensible à la vitesse de traitement de l'information. Toutefois le PASAT fait intervenir des capacités de calcul en plus de l'attention auditive et de la mémoire de travail ; cependant des mesures quantitatives ont récemment objectivé la perception négative de ce test par les PvSEP (Walker et al., 2012) qui peuvent être souvent gênées dans leur réponse par le stress engendré par la passation.

Le rôle dominant de l'atteinte de la VTI a été souligné par DeLuca et al. (2004). Ces auteurs ont montré que l'atteinte de la VTI était plus importante que celle de la mémoire de travail et que le déficit primaire des processus de traitement de l'information est celui de la vitesse de traitement. En effet, si on distingue la VTI « automatique » au cours de tests d'attention visuelle soutenue à la VTI de processus contrôlés mettant en jeu la mémoire de travail, la première est plus perturbée dans la SEP (Janculjak et al., 2002).

Denney et al. (2011) ont étudié l'impact du fait de savoir qu'une épreuve est chronométrée ou non sur les performances de VTI chez les PvSEP avec une batterie informatisée en indiquant explicitement les mesures de temps ou en chronométrant secrètement. Les mesures explicites étaient issues du test de Stroop et d'un test de dénomination. Les mesures réalisées secrètement étaient les latences durant lesquelles des processus attentionnels ont été mis en jeu pour parvenir à une solution correcte lors d'un test de rotation de figures, d'un test d'association de mot

(Remote Association Test) et du test de la Tour de Londres. Les résultats ont montré des différences significatives entre les PvSEP et les témoins concernant les deux types de mesures de VTI, explicites ou non, avec une taille de l'effet plus importante concernant les mesures explicites.

Afin d'évaluer l'évolution dans le temps du déclin des différentes domaines cognitifs, Van Schependom et al. (2015) ont récemment réalisé une analyse de survie à partir des données neuropsychologiques d'une batterie de tests cognitifs (NSBMS, Neuropsychological Screening Battery for MS) et du SDMT de 514 PvSEP. Ils ont examiné l'influence de la forme de SEP, de l'âge au début de la maladie, du sexe ainsi que de la dépression et du niveau d'éducation au cours du temps (âge ou maladie) en utilisant des modèles de Cox. Les courbes de survie des tests portant sur la VTI ont diminué plus rapidement que les tests avec des exigences moins spécifiquement liées à la VTI. L'âge médian du déclin pathologique était de 56,2 ans pour le SDMT et de 63,9 ans pour le test de mémoire épisodique. Les auteurs ont ainsi conclu que la VTI était le domaine cognitif le plus largement touché et le premier déficit cognitif à émerger dans la SEP.

Les atteintes physiopathologiques spécifiques de la SEP, (atteintes démyélinisantes et axonales) et leur progression caractéristique expliquent ce ralentissement du traitement de l'information et cette évolution. De plus l'atteinte de la VTI est d'autant plus spécifique de la SEP qu'elle est présente dans les formes rémittente et progressive (Ruet et al., 2013a, annexe A). En effet, la VTI est aussi la fonction la plus atteinte dans les études concernant les formes progressives primaires (Camp et al., 1999).

Certains auteurs n'ont pas mis en évidence la place prépondérante de la VTI dans la SEP. Berrigan et al. (2013) ont par exemple remis en cause le modèle « Original Relative Consequence Model of cognition in multiple sclerosis » (DeLuca et al., 2004) qui considère la VTI comme le déficit primaire altérant les fonctions cognitives plus complexes. Berrigan et al. (2013) ont souligné que la plupart des études sur la VTI se basaient sur le PASAT, test faisant intervenir d'autres processus cognitifs, ils ont alors réalisé une évaluation de la VTI par des tests de temps de réaction (TR) simple ou à choix (visuel et sémantique). De plus, ils ont aussi proposé un empan de lecture et des séquences lettres-chiffres pour évaluer la mémoire de travail, le SDMT, le PASAT ainsi que des tests évaluant les capacités d'apprentissages et les fonctions exécutives. Dans leur population (70 PvSEP-RR de moins de 8 ans de durée de maladie), les performances de VTI mesurée par les tâches de temps de réaction n'étaient pas significativement différentes de celles des témoins. Il en était de même pour le SDMT, en revanche les performances différaient pour le PASAT. Les PvSEP présentaient une atteinte de la mémoire de travail dès les premières

années de la maladie. En utilisant un modèle d'équations structurelles (sans inclure le SDMT et le PASAT), ils ont mis en évidence un rôle de médiateur ou du moins de facteur intervenant de la mémoire de travail (et non de la VTI) dans le fonctionnement cognitif chez les PvSEP-RR dans les premières années de la maladie. Les auteurs ajoutent qu'à d'autres stades, dans des formes plus sévères de SEP, la VTI peut être considérablement ralentie, la maladie ayant une incidence sur les processus de mémoire de travail d'une part, indirectement, en ralentissant les processus cognitifs et d'autre part, en affectant directement les substrats neurologiques de mémoire de travail.

Les différentes interprétations proposées et les difficultés d'interprétation à partir de tests cliniques classiques et non de paradigmes expérimentaux spécifiques, sont en partie dues à trois éléments : le choix de la classification de chaque test dans tel domaine cognitif (un test n'étant pas pur et pouvant être attribué à des domaines différents selon les auteurs), la prise de position de considérer la VTI de façon unitaire ou comme un domaine, et les modèles cognitifs utilisés pour interpréter les tests, ces modèles (principalement ceux de mémoire de travail, des fonctions exécutives ou attentionnelles) présentant des recouvrements. Ainsi le PASAT met en jeu la VTI mais aussi d'autres composantes cognitives telles que la mise à jour de la mémoire de travail, l'attention soutenue, l'inhibition ou encore la flexibilité, et est par exemple considéré comme un test de VTI, d'attention soutenue ou encore de mémoire de travail selon les études. Si le PASAT est plus exigeant en termes de ressources, le SDMT bien que moins « effortfull » présente aussi ce caractère multidimensionnel. De la même façon, des tâches de temps de réaction à choix comme celles utilisées par Berrigan et al. (2013) pour évaluer la VTI, font intervenir des processus d'identification, de sélection, d'inhibition, de flexibilité ou encore des traitements sémantiques. Elles impliquent donc d'autres fonctions cognitives, qui doivent être synchronisées pour parvenir à une réponse efficace, mais aussi les interactions entre ces fonctions.

Si l'atteinte prédominante de la VTI est clairement décrite dans la majorité des publications, la question, ou du moins le choix conceptuel d'interprétation clinique, est donc de savoir si l'on considère la VTI comme le mécanisme initial crucial engendrant ou majorant des difficultés dans des domaines tels que l'attention, la mémoire de travail, les fonctions exécutives ou encore le langage. Une autre possibilité serait qu'une atteinte légère d'une fonction engendre un ralentissement du travail de cette fonction (par ex. un aspect du langage) plutôt qu'un échec de ce travail. Cette augmentation du temps de traitement pourrait dans un premier temps être nécessaire pour parvenir à effectuer correctement une tâche et donc constituer un signe de la compensation. Lorsque l'atteinte deviendrait plus importante, ce temps ne suffirait plus à permettre un traitement efficace laissant alors de plus en plus apparaître les difficultés spécifiques aux fonctions touchées elles-mêmes. Dans les deux hypothèses, ces processus de ralentissement

seraient liés à la déconnexion fonctionnelle et/ou anatomique des aires corticales, des structures sous-corticales ou cérébelleuses impliquées dans les fonctions cognitives atteintes. Ces hypothèses sont importantes à considérer dans le choix des stratégies de réhabilitation.

I.2.3.3 Atteinte des fonctions attentionnelles

Zakzanis (2000) rapporte la dominance de troubles de l'attention et de la concentration en se basant principalement sur les performances aux tests de type substitution de codes, le plus souvent considérés dans la SEP comme des tests de VTI, tels que le SDMT qui était, dans cette méta-analyse, le test le plus discriminant entre les PvSEP et les témoins comparé aux scores au PASAT et au subtest des codes (Digit Symbol) de la WAIS-R. Les recherches menées auprès de patients atteints de SEP ont montré des perturbations lors de tâches d'attention complexes. Ces troubles ont été interprétés comme une réduction de la capacité à traiter et à manipuler les informations correspondant à des déficits des processus communément conceptualisés comme des fonctions de la mémoire de travail ou de supervision attentionnelle (Rogers et Panegyres, 2007). Toutefois peu d'études ont cherché à distinguer les différents aspects de l'attention comme l'attention sélective, soutenue, ou divisée. Une étude a montré une atteinte globale de l'attention sans préciser d'atteinte prédominante d'une composante particulière (De Sonneville et al., 2002). Parmi les déficits attentionnels, des altérations de l'attention sélective, de l'attention divisée et de l'attention soutenue ont été soulignées (Rao et al., 1991a ; Prosigel & Michael, 1993 ; Kujala et al., 1995 ; De Sonneville et al., 2002 ; Penner et al., 2003 ; MacCarthy et al., 2005 ; Deloire et al., 2005). Adler et Lembach (2015) ont récemment montré une altération légère mais significative de l'attention sélective chez 531 PvSEP comparées à 84 témoins. La surcharge attentionnelle pourrait avoir un impact sur la VTI: quand la demande cognitive est trop importante, la capacité des régions cérébrales saines à compenser devient insuffisante (Bonnet et al., 2010).

I.2.3.4 Spécification des troubles mnésiques dans la SEP

Zakzanis (2000) indique aussi qu'après les troubles de la VTI et des fonctions attentionnelles viennent les troubles de la mémoire épisodique (rappel différé du Selective Reminding Test (SRT), test révisé de mémoire de Wechsler, California Verbal Learning Test) qui concerneraient plus le rappel différé que l'encodage et le rappel immédiat. Pour Benedict et al. (2009), cette atteinte du rappel différé serait plus liée à une atteinte de la consolidation que de la récupération même des informations. Des atteintes de l'encodage ont cependant été rapportées (Marié et Defer, 2001 ; Defer et al., 2006). Les troubles de mémoire de travail sont moins décrits dans la littérature mais semblent bien présents (Marié & Defer, 2001). Adler et Lembach (2015) ont

rapporté une atteinte mineure mais significative de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail. De plus, la mémoire à court terme et la mémoire de travail sont perturbées dès les phases les plus précoces de la maladie (Feuillet et al., 2007). Feuillet et al. (2007) ont proposé 18 tests cognitifs à 40 personnes présentant depuis peu un SCI évocateur de SEP et à 30 sujets sains appariés. Les résultats étaient significativement différents entre les deux groupes à un test de VTI et de mise à jour de mémoire de travail (le PASAT), à des tests de stockage de l'information à court terme et de mémoire de travail (les empanns auditifs de chiffres direct et indirect) et à un test de flexibilité (le Trail Making Test B (TMT)).

Si les principales anomalies rapportées pendant longtemps concernaient le rappel à long terme de la mémoire épisodique verbale, il semble toutefois judicieux, tout comme pour les processus attentionnels ou exécutifs, de déterminer avec précision les processus mnésiques épisodiques atteints. La caractérisation de patient avec SEP comme sa prise en charge thérapeutique en bénéficieront : le développement de traitements efficaces pour remédier à la détérioration de la mémoire sera, par exemple, différent selon le déficit primaire considéré.

Certains considèrent qu'un déficit de récupération est le déficit mnésique primaire dans la SEP (Bobholz et al., 2006; Rao et al., 1993). Cette considération est principalement basée sur le constat d'un déficit en rappel différé et d'une reconnaissance intacte. Toutefois la qualité de l'apprentissage n'était pas toujours prise en considération dans les analyses. De plus, cela semble incompatible avec les démonstrations de la variabilité de la qualité de l'apprentissage et de ses liens avec les capacités de récupération et de reconnaissance développées selon certaines théories dont la théorie des niveaux de traitements (Craik & Lockhart, 1972) pour laquelle une meilleure qualité d'apprentissage induit une meilleure récupération grâce, par exemple, à la profondeur du traitement de l'information reçue. En effet, des différences qualitatives dans l'apprentissage initial ont un impact sur la récupération chez les personnes atteintes de SEP (Thornton, et al., 2002). Plusieurs auteurs ont indiqué que les performances en reconnaissance, la reconnaissance reflétant les capacités de stockage, ne fournissent que peu d'informations sur la qualité de l'apprentissage initial et que la reconnaissance est moins difficile que la récupération (Craik & McDowd, 1987). Un apprentissage initial faible pourrait être suffisant pour parvenir à une reconnaissance adéquate mais insuffisant pour parvenir à une bonne récupération (Westerberg et al., 2006). Plusieurs études ont montré des capacités de reconnaissance préservées chez les PvSEP (Rao et al., 1993), toutefois d'autres études ont indiqué des déficits dans ces capacités (Beatty et al., 1988).

Si certains considèrent qu'un déficit de récupération est le déficit mnésique primaire dans la SEP, d'autres considèrent que c'est l'inefficacité de l'apprentissage initial qui constitue le déficit mnésique primaire en engendrant secondairement de mauvaises performances sur des tâches de

rappel différé (DeLuca et al., 1994; DeLuca et al., 1998; Demaree et al., 2000). L'équipe de DeLuca a montré que les PvSEP ont besoin de plus d'essais pour obtenir un apprentissage initial des informations satisfaisant mais qu'une fois les informations apprises, les PvSEP n'ont pas de difficultés dans les tâches de rappel différé. De même, les capacités d'apprentissage des PvSEP sont généralement décrites comme atteintes comparativement aux témoins (Beatty et al., 1988; DeLuca et al., 1994).

Récemment, DeLuca et al. (2013) en utilisant un paradigme d'évaluation mnésique selon une procédure « selective reminding » ont confronté l'hypothèse d'un déficit primaire d'apprentissage à une mesure directe de la maladie, à savoir l'atrophie cérébrale. L'atrophie cérébrale était associée négativement avec les scores d'apprentissage et de rappel différé, mais après ajustement sur l'apprentissage initial, l'atrophie n'était plus associée au rappel différé. Cette étude a aussi mis en évidence que l'atrophie était associée avec un apprentissage inefficace durant les essais de la phase d'apprentissage ainsi qu'à un faible score total d'apprentissage mais qu'elle n'était pas associée aux performances de rappel différé chez les patients ayant réussi la phase d'apprentissage dans les limites de la normale. Les auteurs soulignent que la relation entre la récupération mnésique et la SEP est principalement médiée par l'apprentissage initial.

Les troubles de la mémoire ne concernent donc généralement pas le stockage de l'information, comme dans la maladie d'Alzheimer, par exemple, mais l'encodage et/ou la récupération de l'information liée semble-t-il en grande partie à l'apprentissage initial ce qui soulève la question de la part de déficits des troubles de vitesse de traitement de l'information, de mémoire de travail et des fonctions attentionnelles et exécutives dans ce déficit « mnésique ». La question qui se pose alors est de savoir quels processus sont à l'origine d'un apprentissage déficitaire ou du moins quelles prises en charge thérapeutiques sont les plus optimales pour pallier ces difficultés. Vaut-il mieux utiliser des thérapies centrées sur des stratégies d'apprentissage ou sur des processus de traitement de l'information pouvant être considérés comme plus en amont des processus d'apprentissage (par ex., processus attentionnels, exécutifs ou de mémoire de travail voire de VTI) ? Une étude Chiaravalloti et al. (2003a) portant sur des tests cognitifs chez 92 patients atteints de différentes pathologies a notamment mis en évidence à partir d'une analyse en composante principale une relation significative entre la VTI et l'habileté à de nouveaux apprentissages. En manipulant les délais de réalisation d'une tâche complexe de mémoire de travail informatisée chez 53 PvSEP et 36 témoins, Leavitt et al. (2011) ont montré que les performances correctes des PvSEP présentant une altération de la VTI étaient améliorées de manière significative lorsque les PvSEP disposaient de plus de temps pour le traitement de l'information en mémoire de travail. Ces données ont conduit à une discussion quant à

l'intégration de la régulation des délais de traitement dans les stratégies de réhabilitation. Une étude récente (Van Schependom et al., 2015) à partir d'analyses de survie et d'un modèle de Cox des données démographiques et de 514 PvSEP, a mis en évidence que les tests ciblés sur la VTI déclinaient plus rapidement que les tests avec des demandes moins spécifiques en terme de VTI. Les auteurs ont conclu que non seulement la VTI était le domaine cognitif le plus largement touché par la maladie mais était aussi le premier déficit cognitif à émerger dans la SEP.

I.2.3.5 Atteinte des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives regroupant les processus d'inhibition, de flexibilité mentale, de catégorisation, de déduction et d'identification de règles ou encore d'organisation et de planification d'une action, peuvent être affectées à différents niveaux. Ainsi, des atteintes des capacités d'inhibition (Deloire et al., 2005), de la flexibilité (Marié & Defer, 2001), de la planification (Arnett et al., 1997) et de la résolution de problème (Prosiegel & Michael, 1993) ou encore le contrôle, notamment l'autocontrôle, des difficultés de conceptualisation ou du raisonnement abstrait (Rao, 1986 ; Zakzanis, 2000) ont pu être observées.

Il existe une atteinte fréquente de la flexibilité (Trail making test B). Une étude récente (Cerezo García et al., 2015) portant sur 100 PVSEP est une des rares, voire la seule, étude publiée ayant proposée une évaluation très complète des fonctions exécutives (TMT, test de Stroop, Wisconsin Card Sorting Test, complètement d'images, séquences lettres-chiffres, sub-tests compréhension et similarités de la WAIS-III, tâches de fluences phonologique et sémantique, ainsi que le test du zoo, le test de jugement temporel et le questionnaire « Behavioural Dysexecutive Questionnaire » (DEX-Q) de la Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADSD)). Trois composantes étaient principalement déficitaires dans la SEP : la flexibilité, l'inhibition et les capacités d'abstraction. De plus, les performances les plus faibles concernaient les PvSEP avec une forme progressive et un EDSS élevé. Ceci pourrait rejoindre un élément que nous avons préalablement indiqué sur l'impact de la réduction d'activités, ici liée au handicap physique, qui peut engendrer une réduction des interactions cognition-environnement affectant le maintien des capacités cognitives telles que les fonctions exécutives mise en œuvre dans les capacités d'adaptation quotidiennes

Dans le domaine de l'inhibition, le Stroop est plus fréquemment atteint que le Go/No-Go. Cependant les résultats concernant les tests des fonctions exécutives comme le test de Wisconsin ou des tests de stratégie sont discordants (Marrie et Defer, 2001 ; Birnboim et Miller, 2004 ; Henry et Beatty, 2006). Zakzanis (2000) indique la tendance d'un déficit primaire dans la formation des concepts et des tendances de persévérations chez les PvSEP de forme progressive

qui ne sont pas retrouvés chez les PvSEP de forme rémittente. Il souligne que lorsque les PvSEP sont étudiés comme un seul groupe, toutes formes confondues, la spécificité de cette tendance est moins marquée et l'interprétation des résultats équivoque. Dans cette méta-analyse de Zakzanis (2000), les scores les plus significativement différents entre les PvSEP et les témoins sont obtenus aux tests des matrices de Raven (Progressive Matrices de Raven) suivis par le score d'interférence Stroop et par les scores des réponses persévératrices et de catégories réalisées au Wisconsin Card Sorting Test. L'analyse des sous-groupes selon la forme de maladie a aussi montré que le degré d'atteinte au test des similitudes de la WAIS est plus important chez les PvSEP de forme progressive qu'au sub-test vocabulaire de la WAIS-R, ce qui n'est pas retrouvé chez les PvSEP de forme rémittente. Denney et al. (2005) notent que les perturbations observées aux tests des fonctions exécutives seraient essentiellement un ralentissement alors que le nombre d'erreurs ne serait pas augmenté si on laisse le temps au sujet d'achever la tâche. La contribution du ralentissement, associé à un déficit de la planification, aux troubles des stratégies observés avec la tour de Hanoi a été suggérée (Arnett et al., 1997). Denney et al. (2011) ont confirmé que la VTI intervenait dans la réussite à une version complexe du test de la Tour de Londres considéré ici comme évaluant les processus de planification. Les PvSEP présentaient des temps de planification plus longs, ainsi qu'une plus grande disparité dans leurs délais moyens de planification, que les témoins, et d'autant plus marqués que le niveau de difficulté augmentait. Cependant, aucune différence en terme de performances de planification à proprement parlé n'a été trouvée ni entre les PvSEP et les témoins, ni entre les PvSEP-RR et PvSEP-SP, contrairement à ce qui avait été rapporté dans d'autres études appliquant des limites de temps pour résoudre chaque problème.

Parmi les troubles fréquemment rencontrés, nous pouvons constater également que certaines altérations mnésiques (mémoire de travail, mémoire épisodique verbale et/ou visuelle) avec des difficultés de récupération d'informations peuvent être au moins en partie liées aux perturbations exécutives. Meulemans et al. (2004) remarquent d'ailleurs que les fonctions exécutives sont actives lors de la recherche volontaire d'informations en mémoire, en permettant notamment le maintien efficace d'une attention soutenue et une gestion de la vitesse de traitement. Une concomitance des troubles de la VTI, de la mémoire à court terme et de travail, ainsi que de la mise à jour de la mémoire de travail et de la flexibilité a été rapportée dès les stades très précoces de la maladie, chez 40 personnes présentant depuis peu un SCI évocateur de SEP. Les résultats étaient significativement différents aux tests de flexibilité (le Trail Making Test B (TMT)).

I.2.3.6 Fluence verbale : reflet des capacités exécutives et mise en jeu de la VTI

Les tâches de fluence verbale (ou encore appelée tâches de disponibilité lexicale ou d'évocation) sont le plus souvent faites pour tester la flexibilité (passage d'un mot à un autre) lors d'une génération de mots selon un critère donné et dans un temps limité (Cardebat et al., 1990). Globalement, après avoir mémorisé la consigne, la tâche de fluence sémantique en modalité verbale implique des processus tels que l'initiation, l'utilisation de stratégies face à une demande inhabituelle, l'organisation de la recherche dans le stock lexical et la production verbale, l'inhibition des réponses déjà données et de mots ne correspondant pas aux critères (Henry et al., 2004) tout en gérant la vitesse de traitement afin de s'adapter aux contraintes de temps (Mayr, 2002).

Dans la SEP, il existe une réduction importante de la fluence qui a été dans certaines publications (Kujala et al., 1996) considérée comme une mesure de capacité langagière. Cependant il est important de déterminer si ce déficit correspond à un déficit touchant spécifiquement le langage ou à un déficit plus général de capacités exécutives ou de mémoire indépendamment du domaine (lexique, visuo-spatial, etc.). Rovaris et al. (2002) ont montré que les sujets SEP ayant une réduction de performances aux tests exécutifs avaient aussi une fluence alphabétique réduite. Henry et Beatty. (2006) dans une autre méta-analyse ont mis en évidence une atteinte similaire de la fluence phonémique et de la fluence sémantique qui interviendrait, en fréquence, juste après l'atteinte de la VTI à la forme orale du SDMT. Ces auteurs ont souligné le lien entre le ralentissement de la VTI et l'atteinte de la fluence verbale qui, selon eux, est plus fréquente que l'atteinte aux tests des fonctions exécutives et de la mémoire de travail.

I.2.3.7 Atteinte des capacités langagières

Très peu d'études sont disponibles concernant spécifiquement le langage chez les PvSEP. Le langage est traditionnellement décrit comme relativement préservé. Toutefois les patients se plaignent fréquemment d'un langage moins fluent, de difficulté à trouver un mot précis. Si la tâche de fluence est considérée comme une tâche reflétant des capacités langagières, ces capacités peuvent être considérées comme altérées puisqu'il existe une réduction importante de la fluence (Zakzanis, 2000). Plusieurs études indiquant des altérations du langage avec des performances significativement inférieures chez les PvSEP dans les tâches de fluence verbale et, dans une moindre mesure, de dénomination (Boston naming Test) (Drake et al., 2002). Ces deux tâches sont le plus souvent les seules utilisées dans les évaluations de suivi en pratique clinique ce qui

explique en partie le manque de données spécifiques et précises quant aux capacités langagières. Une évaluation plus précise des fonctions langagières serait à inclure dans les évaluations cognitives des PvSEP (Kujala et al., 1996). Wallace et Holmes (1993) ont décrit un déficit des capacités cognitivo-linguistiques en constatant des performances moindres chez les PvSEP dans des tâches de description d'objets ou d'images, de génération orale et écrite de mots, de définition de concept, de génération écrite, toutefois les effectifs de leur étude était très faible, 4 PvSEP et 4 témoins.

Kujala et al. (1996) ont étudié les capacités de lecture, d'écriture et de dénomination dans deux groupes de PvSEP qui ne différaient que de par leur état cognitif. Les PvSEP présentant un déclin cognitif présentaient un ralentissement mais aussi plus d'erreurs que celles avec des capacités cognitives préservées et que les sujets sains. Cette étude suggère que la détérioration des fonctions langagières est associée au déclin cognitif des PvSEP, les troubles du langage étant plus présents chez les PvSEP présentant une atteintes cognitives modérées à sévères. De plus, un déficit d'accès au stock lexical identifié lors de l'épreuve de dénomination du Boston Naming Test apparaît plus fréquent chez les PvSEP avec une forme progressive secondaire que rémittente (Joly et al., 2014). Récemment, Barwood et Murdoch (2013) ont analysé certaines capacités de langage et métalinguistiques chez 5 PvMS-PP. Cette étude préliminaire a montré là encore une préservation des capacités linguistiques générales mais des déficiences légères dans les capacités linguistiques de haut niveau, ce qui souligne notamment l'intérêt d'investigations plus spécifiques des capacités métalinguistiques. Les atteintes spécifiques de certains aspects du langage, telles que les aphasies, les anomies, les agraphies, ou encore les agnosies auditives sont très rares dans la SEP (Merson et Rolnick, 1998). Dans la littérature, seuls quelques rares cas d'aphasie (Habek, 2006) ont été décrits, un cas d'alexie avec agraphie Day et al. (1987) a aussi été publié ainsi qu'un cas d'alexie sans agraphie (Mao-Draayer et Panitch, 2004) faisant suite à une publication de Dogulu et al (1996) sur ces symptômes.

I.2.4 Variabilité interindividuelle de l'atteinte cognitive

A l'hétérogénéité des troubles cognitifs, même si certains troubles semblent plus spécifiques de la maladie, s'ajoute une variabilité interindividuelle, comme préalablement indiquée dans le chapitre consacré à l'expression de la SEP, quant au type d'atteinte cognitive et à la sévérité de cette atteinte (Bobholz et Rao, 2003). Cette variabilité est directement liée à la localisation et au type des atteintes cérébrales, les troubles cognitifs étant considérés comme le reflet de l'atteinte cérébrale, en particulier de l'atrophie de la SG corticale et profonde ainsi que des disconnexions entre les structures cérébrales liées à l'atteinte axonale diffuse et aux lésions disséminées de la SB.

Les patterns cognitifs peuvent aussi différer selon les stades de la maladie impliquant des modifications physiopathologiques responsables des atteintes cérébrales. De plus, certains facteurs intrinsèques à la personne, permettant la mise en place de phénomènes de compensation par exemple, interviennent dans l'adaptation des processus cognitifs face à la maladie. Les interactions cognitives mises en jeu dans la vie quotidienne diffèrent aussi selon les personnes. Certaines PvSEP se disent gênées sur le plan cognitif. Cette gêne peut dépendre de leur contexte socio-familial ou professionnel ou même de facteurs psychologiques, tels que l'existence d'une dépression ou une diminution de l'estime d'eux-mêmes. Les PvSEP peuvent se limiter ou être limitées dans certaines activités. Or une réduction d'activités entraîne une réduction des stimulations, des traitements d'informations et des adaptations comportementales liées aux activités et échanges quotidiens, ce qui peut in fine majorer les dysfonctionnements cognitifs.

Les domaines atteints dans les tests cognitifs utilisés, la sévérité et l'évolution des atteintes cognitives peuvent donc varier selon les personnes. Certains ne présenteront aucun trouble cognitif, d'autres auront des troubles légers à sévères. Bien qu'en général ces troubles soient légers à modérés, des formes de SEP avec des troubles cognitifs sévères existent, de rares cas de démence de type « corticale » ont été décrits (Zarei et al, 2003). Par ailleurs, certains cas de poussées dites « cognitives » ont aussi été décrits (Pardini et al., 2014). Les poussées de SEP peuvent entraîner des troubles cognitifs avec une aggravation très importante et très rapide, ces symptômes pouvant régresser lors de la phase de rémission.

Une étude (Bodling et al., 2012) a porté non pas sur l'atteinte de la VTI, désormais bien documentée, mais sur la variabilité individuelle dans les processus de vitesse de traitement. 39 PVSEP-RR et PvSEP-SP et 32 témoins ont réalisé des tâches de temps de réaction, le test de Stroop et un test d'apprentissage verbal (Rey Auditory Verbal Learning Test) évaluant l'apprentissage mais aussi les effets d'interférence et le rappel. Les PvSEP répondaient plus lentement et avec une plus grande variabilité individuelle que les témoins. Des analyses de régression logistique ont mis en évidence que les mesures de cette variabilité, au-delà des mesures classiques de VTI (moyennes de temps de réaction), discriminaient les groupes et qu'il existait un « effet de complexité ». En effet, en plus des différences en termes de moyennes de temps de réaction, une variabilité a généralement été mise en évidence dans les tâches faisant plus appel aux ressources exécutives centrales. Cette étude, compatible avec les deux hypothèses proposées dans le paragraphe I.2.3.2, confirme ainsi aussi la mise en difficulté des PvSEP face à des tâches complexes ou faisant intervenir de manière intense une fonction cognitive particulière, cette mise en difficulté se traduisant par un ralentissement mais aussi par des variations plus importantes dans les temps de réponses.

Par ailleurs, en dehors de leur caractéristiques intrinsèques, les troubles cognitifs peuvent être modulés, majorés voire même engendrés par différents facteurs en dehors de la maladie elle-même qui vont alors influencer sur leur expression et leur évolution. Ainsi la fatigue, les douleurs, les troubles du sommeil ou même les troubles vésico-sphinctériens peuvent agir sur la cognition. Les troubles de l'humeur comptent parmi les facteurs influant et de confusion auxquels les cliniciens sont fréquemment confrontés et pour lesquels ils s'accordent à souligner la difficulté à distinguer ce qui est lié à la SEP de ce qui est lié aux troubles de l'humeur, réactionnels ou non, et comment cela pourrait ou non entraver une progression au décours d'une réhabilitation.

I.2.5 Troubles cognitifs selon le phénotype de SEP

Si pendant longtemps, les troubles cognitifs étaient considérés comme l'apanage des formes évoluées de la SEP, plusieurs études ont montré qu'ils pouvaient être fréquents aux stades initiaux de la maladie (Grant et al., 1984, Lyon-Caen et al., 1986, Feinstein et al., 1992, Achiron et Barak, 2003). Les déficits cognitifs peuvent apparaître à tous les stades de la maladie, y compris au cours du SCI, et dans tous les phénotypes SEP-RR, SEP-SP, SEP-PP, ou même lors de SEP dites bénignes ainsi que dans les syndromes radiologiquement isolés (Lebrun, 2010). Les patterns cognitifs diffèrent toutefois selon les stades de la maladie, probablement en relation avec les différents processus pathologiques qui les sous-tendent.

Bien que, lorsque l'on compare les phénotypes de SEP, les patients ayant une SEP-PP (Ruet et al. 2013a, Rodrigues et al., 2011) ou une SEP-SP ont généralement montré une plus grande sévérité du déficit cognitif que les patients atteints de SEP-RR, plusieurs études ont récemment montré que les fonctions cognitives peuvent être atteintes dès le début de la maladie. L'une des premières études de cohorte ayant révélé une atteinte cognitive dès les stades précoces est la cohorte bordelaise Aquisep. Dans cette étude, 44.8% des PvSEP-RR présentaient des performances inférieures au cinquième percentile des sujets témoins, à au moins deux tests de la batterie, et plus de 80% à au moins un test (Deloire et al., 2005). Chez les personnes au stade de SCI évocateur d'une SEP, les troubles cognitifs ont aussi été détectés (Amato et al 2006; Rovaris et al 2009; Portaccio et al., 2009) mais semblent moins fréquents (25 à 30% des personnes) et plus focaux (Lyon-Caen et al., 1986; Feinstein et al., 1992; Callanan et al., 1989; Pelosi et al., 1997; Achiron et Barak, 2003; Feuillet et al., 2007; Zipoli et al, 2010) que chez les personnes dont le diagnostic de SEP-RR est posé. Les sujets atteints de syndromes radiologiques isolés (RIS) évocateurs de la SEP peuvent aussi présenter des troubles cognitifs à ce stade préclinique de la maladie (Lebrun et al., 2010; Amato et al., 2012). A ce stade préclinique, les troubles cognitifs similaires à ceux présents dans des SEP diagnostiquées ont été détectés chez 27,6% (Amato et al., 2012) à 30,8%

(Lebrun et al., 2010) des sujets. Par ailleurs, ces mises en évidence à des stades très précoces renforcent le fait que les troubles cognitifs soient un reflet direct de l'atteinte cérébrale et confortent l'intérêt de la recherche de marqueurs mais aussi l'idée même de l'existence de marqueurs IRM fiables des atteintes cognitives et de leurs évolutions.

Chez les PvSEP, de nombreuses études font état de la fréquence de l'atteinte cognitive, le nombre de publications concernant la cognition chez les PvSEP évoluant sur un mode progressif est bien moindre (Comi et al., 1995; Foong et al., 2000; Huijbregts et al., 2004; Wachowius et al., 2005) et très peu d'études ont comparé le fonctionnement cognitif dans les différents phénotypes de la maladie. Denney et al. (2004) ont rapporté une différence entre les PvSEP-RR et les PvSEP-PP comparativement aux sujets contrôles uniquement pour les scores de VTI après ajustement de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, de la fatigue, et de la dépression. Gaudino et al. (2001) ont étudié les atteintes cognitives dans les 3 phénotypes de SEP et ont montré une atteinte plus fréquente et plus sévère chez les PvSEP évoluant sur un mode progressif comparées aux PvSEP-RR. Toutefois cette étude ne comportait pas de groupe de sujets témoins, ne comprenait pas d'évaluation cognitive complète et ne portait que sur 18 PvSEP-PP, 21 PvSEP-RR et 25 patients ayant SEP-SP. Une étude plus importante (Huijbregts et al., 2004) portant sur 71 PvSEP-SP et 55 PvSEP-RR comparativement à 67 sujets contrôles a mis en évidence de meilleures performances des PvSEP-RR à deux tests de VTI (SDMT et PASAT-3 secondes) en ajustant les données sur l'âge et le sexe ; mais cette différence de résultats n'était plus significative entre les 2 groupes après ajustement sur le score de handicap (score EDSS).

Nous avons récemment étudié les troubles cognitifs chez des PvMS-RR et PvMS au regard de sujets appariés et mis en évidence une différence dans les patterns cognitifs des deux phénotypes (Ruet et al., 2013a). Dans les deux groupes de PvSEP, l'atteinte de la VTI était le trouble le plus fréquent. Dans notre population, près de la moitié des patients avec une SEP-PP et moins d'un cinquième des patients atteints de SEP-RR présentaient une atteinte à au moins deux domaines cognitifs et les PvSEP-PP présentaient des déficits cognitifs plus marqués. Les troubles cognitifs des PvSEP-PP et PvSEP-RR différaient entre eux en termes de fréquence d'individus pour les domaines de mémoire verbale épisodique et les fonctions exécutives, et en termes de sévérité pour la mémoire épisodique verbale et la mémoire de travail.

L'ensemble des données de la littérature et de nos données (Ruet et al., 2013a) indiquent que les troubles cognitifs sont non seulement présents mais aussi fréquents chez les PvSEP quel que soit le mode d'évolution, avec une atteinte plus sévère dans les formes progressives primaires et secondaires (Planche et al., 2015). Huijbregts et al., (2004) ont plus spécifiquement rapporté une

atteinte plus importante de la VTI chez des PvSEP-SP et PvSEP-PP comparativement à des PvSEP-RR. Une étude rétrospective (Planche et al., 2015) a comparé 41 PvSEP-RR ayant débuté leur maladie au moins 10 ans auparavant, 37 PvSEP-SP et 23 PvSEP-P. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'EDSS, la durée de la maladie et le niveau d'éducation, les résultats montrent que la VTI, les fonctions exécutives, les mémoires de travail et épisodique, et la visuo-construction étaient au moins 2 fois plus souvent altérées et le nombre de personnes ayant un déficit à au moins deux tests était plus élevé chez les PvSEP-SP que chez les PvSEP-RR. Les PvSEP-PP étaient plus atteints que les PvSEP-RR à l'épreuve de fluence verbale, et présentaient plus souvent au moins un domaine cognitif altéré ; toutefois elles ne différaient des PvSEP-SP que pour la construction visuo-spatiale.

Le mode d'évolution serait un facteur majeur quant au type de dysfonctionnement cognitif détecté, probablement du fait des différences d'atteinte tissulaire cérébrale mises en évidence dans les différents phénotypes et de l'étendue de ces atteintes.

I.2.6 Histoire naturelle des troubles cognitifs de la SEP

Les études longitudinales contribuant à la connaissance de l'histoire naturelle des troubles cognitifs restent peu nombreuses en particulier celles réalisées dès les stades précoces de la maladie et celles considérant chaque forme clinique. Il semble que l'évolution du déficit cognitif à court terme (2-4 ans) soit plutôt lente (Rosti, 2007; Huijbregts, 2006, Jonsson, 2006), bien qu'un déclin de la VTI ait été montré sur 3 ans dans une population de SEP PP (Denney, 2007), alors que ce déficit semble progresser à long terme (8-10 ans) dans les formes rémittentes (Bergental, 2006, Amato, 2001). Il semble aussi que la progression soit plus importante chez les PvMS cognitivement atteintes à l'inclusion (Huijbregts, 2006, Bergental, 2006, Kujala, 1997).

Reuter et al. (2011a) ont montré une augmentation de la proportion de patients atteints cognitivement de 29% au stade de SCI à 54% 5 ans plus tard. Un suivi de 18 ans a été mené par Strober et al (2014). Parmi 32 PvSEP, 9 étaient considérés cognitivement atteints à l'inclusion alors que 13 l'étaient 18 ans après. Les résultats ont montré une progression de l'atteinte cognitive, un déclin significatif aux mesures de VTI, d'attention auditive simple et complexe, d'apprentissage et de mémoire épisodique ainsi que de visuo-construction, le SDMT démontrant une fois de plus ses caractéristiques de sensibilité dans le suivi cognitif des PvSEP. Amato et al. (2001a) ont aussi constaté l'émergence et l'aggravation des dysfonctionnements cognitifs chez une proportion importante de PvSEP. Quarante-cinq PvSEP ont été évalués lors de l'inclusion au début de leur maladie, à 4 ans et à 10 ans de l'inclusion. Des déficits d'attention et de mémoire à court terme sont apparus à 10 ans en plus des déficits de mémoire verbale, de raisonnement

abstrait et des capacités linguistiques déjà mis en évidence auparavant et toujours présents. Seulement 20 des 37 patients qui ne présentaient pas de déficit cognitif lors de l'inclusion ont conservé des capacités cognitives préservées à 10 ans, tandis que la proportion de sujets atteints atteignaient alors 56%. Le degré d'incapacité physique, la progression de la maladie, et l'âge prédisait l'ampleur du déclin cognitif. Lorsque la maladie évolue, l'atteinte neurologique induisant le handicap et l'atteinte cognitive avaient tendance à converger. Les données de la littérature sont contradictoires quant aux liens entre atteinte cognitive, nombre de poussées et durée de la maladie (Defer, 2007) ou entre atteinte cognitive et variables cliniques telles que la durée de la maladie mais aussi le degré de handicap et le profil d'évolution de la maladie (Langdon et al., 2011).

Les observations cliniques de PevSEP de forme bénigne avec parfois un déficit cognitif (Amato et De Stefano, 2007a) et de patients très handicapés physiquement ne présentant pas d'altérations cognitives (Heaton et al., 1985 ; Beatty et al., 1990) ne sont pas en faveur d'un lien ou du moins n'indiquent qu'un lien assez faible entre la gravité des incapacités physiques ou la durée de maladie et la détérioration cognitive dans la SEP.

I.2.7 Troubles cognitifs en tant que marqueurs prédictifs

I.2.7.1 Troubles cognitifs comme marqueurs de la capacité à effectuer des activités quotidiennes

Les troubles cognitifs prédisent la capacité à conduire (Schultheis et al, 2001. Lincoln and Radford, 2008), ou encore le statut professionnel indépendamment du handicap (Morrow et al., 2010, Ruet and al., 2013a, Strober and al., 2014). Nous reprendrons ces données au cours de la deuxième partie consacrée à la QdV des PvSEP et au retentissement des troubles cognitifs dans la vie quotidienne.

I.2.7.2 Troubles cognitifs comme marqueur de l'identification des patients à risque d'évolution du handicap

Les mécanismes biologiques conduisant aux manifestations cliniques aiguës semblent être différents des mécanismes responsables de l'invalidité irréversible à long terme (Bjartmar et al., 2001; Trapp et Nave, 2008). Il semble aussi que l'invalidité permanente soit liée à l'accumulation de la perte axonale dont les processus commencent dès le début de la maladie (Trapp et al., 1998). Les troubles cognitifs résultent en partie de cette atteinte des connexions intracérébrales constituant notamment le mécanisme initial du ralentissement de la VTI. Nous avons vu qu'ils

pouvaient être présents à tous les stades, y compris pré-cliniques, de la maladie. De plus, dans l'étude Aquisep (Deloire et al., 2005), l'atteinte cognitive des PvSEP-RR récemment diagnostiquées (depuis moins de 6 mois) était associée aux marqueurs IRM reflétant plus l'atteinte diffuse cérébrale qu'à ceux reflétant les lésions focales. Ainsi, les déficits cognitifs seraient potentiellement de bons candidats cliniques à être des marqueurs associés aux lésions axonales diffuses. Nous avons donc étudié dans quelle mesure ils permettraient, dès les premiers mois de la maladie, de prédire le handicap à plus long terme (Deloire et al., 2010) qui résulte en grande partie du cumul de la perte axonale mais aussi des lésions et de l'atrophie cérébrale dont elle constitue un facteur déterminant. Nous avons supposé que l'atteinte cognitive pourrait être un marqueur pronostique détectable en clinique au début de la SEP. Ainsi, nous avons continué le suivi des PvSEP-RR de l'étude Aquisep durant 7 ans et avons mis en évidence que le dépistage précoce des troubles cognitifs, dans les mois qui suivent le diagnostic, pouvait prédire au moins partiellement l'incapacité physique évaluée par le score EDSS 5 et 7 ans plus tard (Deloire et al., 2010, annexe C). Dans cette étude, lors de l'inclusion, l'EDSS ne différait pas chez les PvSEP cognitivement atteintes (47,8%) comparées aux PvSEP non cognitivement atteintes alors qu'à 7 ans, l'EDSS était significativement plus faible chez les PvSEP cognitivement atteintes et que la progression de l'EDSS était significativement plus importante entre la 5^{ème} et la 7^{ème} année après l'inclusion chez les PvSEP cognitivement atteints. Ces données nous indiquaient que la détection précoce des troubles cognitifs chez les patients ayant une SEP pouvait permettre d'identifier les patients à haut risque de handicap et d'évolution vers une maladie plus sévère. Plusieurs corrélations significatives, plus ou moins fortes, ont été mises en évidence entre les scores EDSS à différentes périodes de suivi et les tâches de VTI et de mémoire épisodique verbale. Les analyses de corrélation et de régression ont montré que l'aggravation de l'EDSS au cours des 5 et 7 premières années était significativement corrélée avec le score de VTI mesuré par le SDMT et les scores de mémoire épisodiques du SRT, en particulier le score de stockage à long terme (LTS, Long Term Storage, calculé à partir des apprentissages successifs du SRT) et la détérioration de l'EDSS sur les 5 et 7 premières années. Ces résultats mettent en évidence que les troubles cognitifs peuvent être des marqueurs permettant de pronostiquer certaines évolutions au cours de la maladie et qu'ils doivent être évalués aux stades les plus précoces.

Plusieurs études ont rapporté des corrélations plus ou moins fortes entre le score EDSS et des tests cognitifs (Nocentini et al., 2006), en particulier les tests de VTI (De Sonneville et al., 2002), notamment dans les formes évoluant depuis au moins 10 ans (Amato et al., 2001a) ou plus précocement (Lynch et al., 2005). Les variabilités de l'intensité des corrélations pourraient en partie dépendre des capacités de compensation mises en œuvre par les patients dans les tests

cliniques. Malgré des relations parfois contradictoires sur les relations entre l'atteinte cognitive et l'incapacité physique dans la SEP, il semble que les mesures précoces de VTI puissent avoir une certaine valeur pronostique.

Le fait que les troubles cognitifs soient l'une des caractéristiques de la maladie ayant un retentissement sur la vie des patients et sur l'ensemble de la prise en charge et qu'ils reflètent l'atteinte cérébrale et puissent être prédictifs de certaines incapacités et évolutions donne une place prépondérante à l'évaluation cognitive, et ceci dès les stades précoces de la maladie.

PARTIE II

APPROCHE COGNITIVE

GLOBALE ET OPTIMISATION

DE L'ÉVALUATION DES

DYSFONCTIONNEMENTS

COGNITIFS DANS LA SEP

Si les outils d'évaluation permettent d'obtenir un bilan de l'état et du fonctionnement cognitif des PvSEP, l'interprétation des résultats et la mise en place du projet thérapeutique doivent intégrer certains facteurs interférant ou coexistant (traitement, symptômes), ou encore le retentissement des troubles cognitifs, et, plus globalement, le retentissement de la maladie dans la vie de la PvSEP à différents niveaux (de la souffrance ressentie ou de l'estime de soi à l'état psychologique, des activités impactées à la QdV). Le projet thérapeutique doit aussi intégrer certaines limites d'interprétation liées au manque de données sur certains processus, aux tests utilisés (tests focalisés sur une fonction, allègement des contraintes environnementales durant les évaluations, fluctuation des performances en raison d'autres symptômes de la maladie,...). Le niveau d'atteinte établi à partir des tests n'évolue pas de pair avec l'altération du fonctionnement des PvSEP dans leur vie quotidienne et leur QdV, ou leur niveau de handicap physique ou cognitif.

Bien que les évaluations des PvSEP soient le plus souvent réalisées dans un contexte pluridisciplinaire, les contraintes de temps ou l'absence de cliniciens spécialistes ne permettent pas toujours une évaluation exhaustive. L'utilisation d'auto-questionnaires ou de tests informatisés peut alors être une alternative pour une approche cognitive plus globale du fonctionnement de la PvSEP. Lorsqu'une évaluation cognitive exhaustive peut être effectuée, elle est très longue et les tests ne peuvent malgré tout pas évaluer toutes les composantes des processus cognitifs. Les tests utilisés sont classiquement des tests papier-crayon ou informatisés classiques, focalisés sur une composante cognitive, et ne reflètent pas forcément le fonctionnement ou la gêne ressentie par la PvSEP dans la vie quotidienne. De plus, dans la SEP, plusieurs facteurs, tels que la fatigue ou la dépression, ont été identifiés comme ayant un effet sur la cognition, voire comme recouvrant certains dysfonctionnements. C'est par exemple le cas pour l'un des troubles cognitifs central de la SEP, le ralentissement de la VTI pour lequel nous avons proposé un test de screening, une version informatisée du SDMT, le CSCT, sensible pour évaluer la VTI dans la SEP (Ruet et al., 2013b). Toutefois, lorsque des troubles sont mis en évidence, les tests de VTI ne permettent pas de distinguer ce qui est directement lié à la maladie de ce qui est lié à d'autres facteurs qui peuvent intervenir dans le ralentissement comme les caractéristiques de la personnalité, le fonctionnement avant la maladie, l'environnement de test mais aussi le contexte et les habitudes de vie (automatisation de certains processus, interactions environnementales), le niveau d'éducation, les traitements médicamenteux, l'anxiété, la fatigue ou encore la dépression. Cela est un enjeu d'autant plus important qu'une part de variabilité demeure à ce jour méconnue, liée à des phénomènes non connus, aux possibilités de compensation, ou encore liée à des facteurs de l'environnement lui-même variable, plus ou moins complexe, avec lequel la PvSEP va

interagir en adaptant les processus cognitifs impliqués, leurs interactions entre eux et avec l'environnement.

De plus, certains de ces facteurs, tels que la dépression, constituent des symptômes à part entière, importants à détecter au plus tôt pour limiter leur impact sur les autres fonctions et sur la QdV en les prenant en charge spécifiquement.

Le clinicien doit donc, tant dans son interprétation de l'évaluation que dans les orientations thérapeutiques proposées, non seulement disposer d'outils efficaces pour détecter et spécifier les processus cognitifs atteints mais aussi pouvoir discerner leur origine, ou du moins pouvoir tenir compte des différentes possibilités étiologiques et des retentissements, effectifs ou potentiels, dans la vie quotidienne qu'il aura été possible de mettre en évidence au cours de l'entretien mais aussi par des outils d'évaluation subjectifs ou plus objectifs en plaçant la PvSEP dans une situation d'évaluation plus proche de situations de la vie réelle.

CHAPITRE 1

RETENTISSEMENT DES TROUBLES

COGNITIFS SUR LA VIE DES PVSEP

II.1.1 Concept de qualité de vie

Durant les 40 dernières années, les évolutions scientifiques, médico-sociales mais aussi juridiques participent à la progression des prises en charge et des considérations du handicap en réponse notamment aux répercussions socio-psycho-économiques du handicap et aux avancées de l’OMS. Nous avons abordé les notions liées au handicap dans le début du chapitre 1. Une notion essentielle liée au handicap est celle de la QdV liée à la santé. Des prémices de la QdV et de ses premiers indicateurs ainsi que des liens entre le handicap et la QdV étaient déjà présents dans les années 40 où émergent l’échelle de Katz sur les activités de la vie quotidienne ou encore celle Karnofski sur l’état physique du patient. A la fin des années 40, l’OMS introduit déjà la notion de bien-être comme un élément à part entière de la santé en définissant la santé comme « une absence de maladie ou d’infirmité mais aussi un état de bien-être physique, mental et social ». Depuis les années post-1968 et la prise en compte des maladies chroniques dans les années 1970, la QdV (QdV) incluant les aspects physiques mais aussi émotionnels ou sociaux, a fait l’objet d’un nombre croissant de réflexions et d’études mesurant l’impact de différents états sur la vie quotidienne des personnes, issues ou non d’un sous-groupe spécifique de la société, à des fins économiques, psychosociales ou biomédicales. La QdV ne peut en effet se réduire à la qualité de la santé médicalement parlant, la santé ne permettant d’expliquer à elle seule les variabilités du niveau de QdV. Certains sujets dont le niveau fonctionnel et de santé est considéré comme faible ont une QdV élevée, ou inversement (Rejesky et Mihalko, 2001). Bien que la définition de la QdV puisse être modulée selon que l’approche soit politique, économique, sociale, psychologique ou médicale, il semble que la définition indiquée par le World Health Organization Quality of Life Group (WHOQL, 1994) puisse être consensuelle. Elle définit la QdV comme « la perception qu’a un individu de sa place dans l’existence, dans le contexte culturel et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s’agit d’un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne,

son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

Nous avons abordé la notion de handicap à travers la CIF qui s'attache aux déficiences, en termes de perte de structures ou de fonctions, aux restrictions de participation (réduction de la capacité à accomplir une activité de la vie quotidienne dans des conditions de vie « normale » qui dépend beaucoup des facteurs environnementaux), ou encore aux limitations d'activité (réduction de la capacité à accomplir une activité de la vie quotidienne dans des conditions « optimales », ce qui renvoie à la notion d'incapacité). Cette classification bien que prenant en compte les aspects sociaux et environnementaux et dont certains indicateurs reflètent certains éléments contribuant à la QdV, n'a pas pour objectif principal de rendre compte de la QdV mais du handicap. La QdV est un concept multidimensionnel (Lepège, 2001 ; Rejesky et Mihalko, 2001) et renvoie aux notions de bien-être, de satisfaction de vie et de santé perçue. L'approche de la QdV privilégiée dans les évaluations par auto-questionnaires est de considérer que la QdV correspond à la perception qu'a une personne de son bien-être, celui-ci étant un élément à part entière de la santé. Il est le plus souvent structuré en plusieurs dimensions, principalement autour des axes d'état physique (autonomie, capacités...), somatique (douleurs, symptômes ressentis suite à un contexte, une pathologie ou une thérapie), psychologique et cognitif (émotivité, anxiété, dépression, ralentissement), ou encore de l'axe familial et socioprofessionnel (relations...). Des échelles génériques et spécifiques ont été proposées, sachant que la QdV est un concept multidimensionnel relié à une multitude de notions (satisfaction, bien être, utilité, volonté, aisance matérielle, coping, objectifs atteints, ...) et très fortement lié à des éléments objectifs, y compris cognitifs, mais aussi à des éléments subjectifs (Formarier, 2007).

Deux approches (Insee, 2010) concernant l'évaluation de la QdV semblent possibles, l'une plus objective évaluant la situation d'une personne dans plusieurs dimensions à partir de nombreux indicateurs (comme par exemple certains des indicateurs de la CIF), l'autre plus subjective où la personne évalue sa vie ou des situations de vie selon la satisfaction ou encore le bien-être. Seule la personne peut en effet évaluer son niveau de QdV au regard de ce qui est important pour elle, de ses valeurs et de ses croyances, de son environnement matériel, social, professionnel et familial ou encore de la spécificité de sa maladie. Au fil des années, plus encore au cours de la maladie, en fonction de l'âge, du vécu, de la maturité, de la culture, de l'état de santé ou du handicap, la perception de la QdV peut varier chez une même personne, elle est dépendante du contexte spatio-temporel et de la capacité même de la personne à traiter les informations, analyser, interpréter. Les troubles cognitifs peuvent directement influencer sur des dimensions de la QdV mais aussi influencer sur la santé perçue ou sur la façon de compléter le questionnaire. Selon le caractère,

l'état psychologique, le ressenti, l'environnement ou encore la culture, une atteinte cognitive légère peut entraîner d'importants changements dans la vie d'une personne (par exemple un arrêt ou changement de travail) tandis que pour d'autres le même degré d'atteinte ne modifiera pas leur vie soit parce qu'ils ont pu bénéficier ou mettre en place de aménagements soit parce qu'ils peuvent s'adapter soit parce que leurs activités ne nécessitent pas les facultés perturbées ou que ces perturbations n'entravent pas la bonne réalisation de la tâche simple voire plus complexe. Une QdV vécue comme très faible en Europe pourrait aussi apparaître très élevée dans un pays moins industrialisé, ou moins consommateur.

Dans la conception des soins actuels des pays les plus industrialisés, traiter « médicalement » le patient n'est plus suffisant, l'objectif est de lui permettre de vivre le mieux possible, compte tenu de son état, de son vécu et de son ressenti. La QdV est au cœur des préoccupations de tous les professionnels de santé (médecins, infirmières, rééducateurs, psychologues...). Cependant, dans certains cas, les points de vue du patient, celui du professionnel de santé et celui de la société sur la QdV peuvent différer, les préoccupations des personnels soignants et celles des patients ne concordant pas nécessairement (Lepège, 2001). La mesure subjective de la QdV, dans le domaine de la santé notamment, va permettre de rendre compte du point de vue des personnes concernées elles-mêmes, de leur regard et de leur jugement sur leur vie, sur leur équilibre psychique, sur leurs difficultés physiques ou non, et finalement peut, dans le cadre d'une pathologie, non seulement refléter d'une certaine manière le vécu de l'adaptation des personnes voire le cas échéant l'efficacité des stratégies de coping ayant pu être mises en place, mais aussi guider les objectifs thérapeutiques.

II.1.2 Qualité de vie, troubles cognitifs et SEP

Nous avons précédemment indiqué que la SEP constitue la première cause de handicap neurologique non traumatique de l'adulte jeune et conduit par conséquent à une altération précoce de la QdV de ces personnes (Janardhan, 2000). L'évaluation de la QdV nécessite l'utilisation d'outils validés. Parmi les échelles génériques qui offrent la possibilité de comparer les mesures de la PvSEP à des normes établies chez les sujets sains, la plus utilisée et traduite en français est le Short-Form-36 (SF-36). Le SF-36 comprend 36 items répartis en 8 dimensions mesurées individuellement et réparties selon une dichotomie physique/mental dont résultent deux scores composites. Bien que cette dichotomie ne puisse pas être adaptée à toutes les dimensions, elle peut être utile pour cibler rapidement si une dimension des difficultés perçues, plus d'origine physiques ou non, prédomine. Un auto-questionnaire a été proposé par Vickrey et al. (1995), le Multiple Sclerosis Quality of Life-54 items (MSQoL-54), afin d'évaluer la QdV et

obtenir une mesure de la QdV de façon générale et spécifique à la SEP. La fiabilité élevée et la consistance interne du MSQoL-54 ont confirmé la validité de son contenu et de sa forme (Vickrey et al., 1995). La SF-36 est incluse dans le MSQOL-54 qui comprend 23 items plus spécifiques à la SEP répartis selon 7 axes (détresse, cognition, fonctions sexuelles, satisfaction sexuelle, bien-être général, sommeil et support social). L’auto-questionnaire MSQoL-54 a été traduit, adapté et validé dans la population française de PvSEP sous l’appellation SEP-59 (Vernay et al., 2000). Très peu de questionnaires spécifiques aux PvSEP sont disponibles en français. Simeoni et al. (2008) ont validé une version française d’un autre auto-questionnaire multidimensionnel, le « Multiple Sclerosis International Quality of Life » (MusiQoL, Baumstarck-Barrau et al., 2011a).

Plusieurs facteurs sont susceptibles d’affecter la QdV (tableau 1). La cognition et la dépression comptent parmi les facteurs prédictifs importants de l’altération de la QdV. Il a en effet été rapporté que la dépression, la fatigue ou encore le niveau de handicap pouvaient être prédictifs de la QdV (Amato et al, 2001b). Barker-Collo et al. (2006) ont mis en évidence que les mesures de VTI, indépendamment de l’EDSS, étaient associées à la QdV.

Eléments prédictifs forts	Eléments prédictifs modérés	Eléments prédictifs faibles
Dépression	Fatigue	Maladie de longue durée
Perte d’espoir	Anxiété	Forme de maladie
Atteinte cognitive	Difficultés de communication	Chômage
Perte d’autonomie	Aggravation rapide de la maladie	Charge lésionnelle à l’IRM
Manque de soutien	Manque d’estime de soi	
Douleur		

Tableau 1 : Facteurs prédictifs d’une réduction de la QdV d’après P. Clavelou (Qualité de vie dans la sclérose en plaques, brochure ARSEP (Fondation pour la recherche sur la sclérose en plaques) 2012)

La question de la validité des questionnaires de QdV chez les PvSEP cognitivement atteintes se pose. Nous avons indiqué que la cognition pouvait être un facteur influant la QdV. La perception de la santé d’une PvSEP avec une atteinte cognitive très légère pourrait, dans certains cas, être négative alors que celle d’une personne très atteinte cognitivement pourrait ne pas l’être. Dans une étude sur 117 PvSEP utilisant le SEP-59, Gerbaud et al. (2006) ont étudié si l’existence d’une atteinte cognitive pouvait modifier la perception qu’ont les patients de leur QdV. Ils ont montré

que l'atteinte cognitive modifiait la perception de la QdV liée à la santé en engendrant une surestimation de la QdV et une sous-estimation du handicap. Les auteurs ont souligné la prudence à avoir quant aux interprétations selon le niveau de fonctionnement cognitif des patients dès lors qu'ils doivent répondre à des dimensions mettant en jeu leur propre perception. Ces données ont été obtenues à partir de PvSEP ayant un score supérieur à 24 au Mini Mental State Examination, les scores compris entre 24 et 27 traduisant une nette détérioration, il est possible que la nature et le degré d'atteinte cognitive n'influent pas de la même façon selon les stades. Baumstarck et al. (2012) en utilisant deux auto-questionnaires l'un plus générique, le SF-36, l'autre plus spécifique, le MusiQOL, mais un seul test cognitif, le Stroop auprès de 124 PvSEP dont 55 étaient considérées comme cognitivement atteintes, n'ont pas rapporté de telles différences. Les auteurs ont conclu que le dysfonctionnement exécutif ne compromettait pas la fiabilité et la validité des auto-questionnaires de QdV. Le retentissement des troubles cognitifs à un même niveau d'atteinte peut varier d'une personne à l'autre selon sa personnalité ou encore son contexte environnemental. L'atteinte cognitive peut aussi entraver les réponses aux auto-questionnaires de manière directe ou indirecte, par exemple dans le cas d'un effet cascade de la dépression sur la fatigue et de la fatigue sur la cognition. Penner et al. (2007) ont rapporté que la dépression était le principal facteur influençant la fatigue chez les PvSEP et que la fatigue était corrélée avec des actions de contrôle.

Les relations entre l'atteinte cognitive et la QdV sont essentielles à déterminer afin de préciser les dysfonctionnements cognitifs impliqués dans l'altération de la QdV ainsi que le cadre d'utilisation et les limites d'interprétation de ces échelles, et d'apprécier dans quelles mesures certains indicateurs peuvent être aussi des objectifs et indicateurs d'évaluation de la réhabilitation cognitive.

II.1.3 Impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes et sur la vie socioprofessionnelle des personnes vivant avec une SEP

Si de prime abord les PvSEP précisent souvent les retentissements liés au handicap physique ou à certains symptômes physiques qui peuvent limiter ou restreindre les activités de la vie quotidienne ou encore induire des modifications socioprofessionnelles, les PvSEP indiquent aussi fréquemment des ressentis de gêne cognitive voire des difficultés pour parvenir à effectuer correctement une activité. Ils rapportent par exemple des difficultés à réaliser rapidement les tâches, à rester concentré, à gérer deux tâches en même temps ou à être attentif à plusieurs

choses, à inhiber les distracteurs de l'environnement, à reprendre une activité après une interruption, à mémoriser ou à se rappeler certains éléments au moment opportun. Les patients rapportent souvent des ressentis de gênes, des limitations ou des restrictions dans leurs activités quotidiennes, professionnelles ou leurs loisirs. Répondre et échanger au téléphone tout en poursuivant l'activité en cours, ou encore suivre une conversation lors d'un repas avec plusieurs convives peuvent ainsi être devenus très difficiles voire impossibles. Si un certain nombre de situations posant problème sont récurrentes dans les entretiens cliniques des PvSEP, la mise en évidence et l'évaluation de ces déficits dans la vie réelle ne sont pas aisées en pratique clinique et peu documentées dans la littérature. Les données disponibles proviennent essentiellement d'études longitudinales ou d'études évaluant les troubles cognitifs en tant que marqueurs prédictifs.

Les déficits cognitifs chez les PvSEP ont une forte incidence sur les activités professionnelles et sociales (Rao et al., 1991b; Brochet et al., 2007). Quel que soit leur niveau d'atteinte, ils peuvent avoir des conséquences voire conduire à des limitations dans la vie sociale et professionnelle des PvSEP, quels que soient leur niveau d'atteinte et le degré d'incapacité physique (Bobholtz et Rao, 2003) et, par conséquent, contribuent largement à l'impact social de la maladie.

A partir d'une étude sur 100 PvSEP répartis en deux groupes, cognitivement atteint et non atteint, sans différence de handicap physique ni de durée d'évolution de la maladie, Rao et al. (1991b) ont souligné que les PvSEP cognitivement atteintes avaient moins d'activités professionnelles, de relations sociales et amicales, et présentaient plus de difficultés pour réaliser des tâches de la vie courante.

Amato et al. (1995) ont suivi sur 4 ans 50 PvSEP ayant une durée moyenne de maladie de 1,58 ans et ayant réalisé plusieurs questionnaires et évaluations dont l'Environmental and the Incapacity Status Scales. L'importance du déclin cognitif initial, le niveau de handicap initial et la forme de la maladie étaient des déterminants indépendants dans la vie professionnelle et les activités sociales des PvSEP. Toutefois, le handicap physique et l'atteinte cognitive ne se développaient pas en parallèle. Amato et al. ont notamment montré des retentissements socio-professionnels importants liés à la sévérité de l'atteinte cognitive. Parmi les 16 PvSEP qui présentaient initialement un déficit cognitif important (5 tests atteints sur 8), 11 PvSEP avaient diminué ou arrêté leur activité professionnelle au cours des 4 ans, l'intervention d'une tierce personne pour la réalisation des activités quotidiennes avait été nécessaire pour 6 d'entre eux et 5 avaient réduit considérablement leurs contacts sociaux.

Dans leur étude longitudinale sur 10 ans portant sur 45 PvSEP, Amato et al. (2001a) ont montré que les limitations dans le travail et dans les activités sociales étaient corrélées avec le degré de

déclin cognitif, indépendamment du degré d'incapacité physique. Le niveau de handicap et le degré d'atteinte cognitive étaient donc des facteurs prédictifs indépendants de handicap d'un patient dans le milieu social et professionnel.

Plusieurs études ont rapporté la valeur pronostique des troubles cognitifs pour le statut professionnel indépendamment du handicap (Morrow et al., 2010; Strober and al., 2014). Récemment, nous avons établi un lien entre les données cognitives dans les mois qui suivent le diagnostic et le maintien dans la vie professionnelle (Ruet et al., 2013b), cet article est présenté ultérieurement dans ce chapitre.

Récemment, Cadden et al. (2014) ont inclus un ensemble de facteurs (l'âge, la durée de maladie, la fatigue, la dépression, les difficultés motrices) dont les troubles cognitifs dans la prédiction du statut professionnel chez 57 PvSEP étudiées par un modèle de régression logistique (2 groupes, PvSEP travaillant ou non) et ont réalisé des modèles de médiation. Ils ont rapporté des résultats similaires aux études antérieures, à savoir que la fonction cognitive prédisait le statut professionnel, plus que la fatigue, la dépression, et la fonction motrice. De plus, la fonction cognitive médiatisait partiellement l'effet de l'âge et de durée de maladie sur le statut professionnel. Les auteurs concluent que les interventions ciblant les difficultés cognitives des PvSEP peuvent être efficaces pour permettre aux individus de maintenir leur emploi.

La relation entre les troubles cognitifs et la capacité à conduire des PvSEP a aussi été étudiée. L'une des activités quotidiennes principalement étudiée est la conduite. Conduire une voiture peut en effet être affecté par une atteinte des fonctions cognitives, d'autant que les capacités cognitives ont été récemment identifiées comme facteurs prédictifs de la capacité à conduire chez les personnes atteintes de SEP à partir de tests de conduite automobile informatisés (Schultheis et al., 2001). Lincoln et Radford (2008), à partir d'évaluation dont une échelle d'évaluation de la sécurité de la conduite et des tests cognitifs (tels que le Stroop, un test de mémoire, le PASAT) ont montré des différences significatives aux tests de fonctions exécutives, de mémoire visuelle, de traitement de l'information, de concentration et de traitement de l'information, ou de capacités visuo-spatiales entre les PvSEP classées « prudentes » et « non prudentes ». A partir des résultats de leur analyse de prédiction, les auteurs rapportent que les capacités cognitives sont des facteurs prédictifs de la sécurité de la conduite automobile chez les PvSEP. Récemment, Dehning et al. (2014) ont étudié la fréquence des violations en conduite automobile chez 35 PvSEP âgés de 25 à 65 ans et dont les scores aux tests cognitifs différaient des 35 témoins appariés. Dans cette étude rétrospective, ils se sont aussi intéressés à la relation entre la largeur du troisième ventricule, l'atrophie du thalamus, et les infractions de la route. Ils ont montré une fréquence plus élevée des infractions chez les PvSEP. Ils ont aussi pu établir un lien direct entre ce retentissement des

troubles cognitifs et l'atteinte cérébrale en montrant que le nombre de violations pouvait être prédit par l'atrophie thalamique.

De plus, nous pouvons citer d'autres facteurs cognitifs, au sens plus large du terme, qui peuvent avoir un retentissement dans la vie quotidienne et qui, s'ils ne sont pas directement l'objet de nos travaux sont liés aux troubles cognitifs et sont à prendre en considération dans les interprétations des évaluations et dans l'approche adoptée en réhabilitation cognitive. Les troubles de la cognition sociale (troubles concernant la théorie de l'esprit ou encore la perception des émotions) chez les PvSEP (Banati et al., 2009, Henry et al., 2011) induisent en particulier une altération dans l'interprétation et la prédiction des comportements d'autrui et souvent dans les ajustements nécessaires face à différentes contraintes, et peuvent alors retentir sur le fonctionnement social, professionnel et interpersonnel. Des facteurs psycho-sociaux tels que la perte de confiance en soi, la gestion du ressenti du regard des autres, l'acceptation des changements dans la vie quotidienne mais aussi parfois dans les relations et les positions sociales et familiales, ou encore le déclin de l'estime de soi, affectent aussi la vie des PvSEP. Plusieurs études ont rapporté le stress perçu par les PvSEP comme un facteur important dans le début de la maladie, les poussées ou encore les adaptations symptomatologique et psychologique. Parthena et al. (2015) ont par exemple examiné le rôle de l'estime de soi en prenant en compte les caractéristiques sociodémographiques, la dépression et le type de personnalité. A partir d'un modèle de régression hiérarchique appliqué aux données de 70 PvSEP-RR, ces auteurs ont montré que les facteurs haut niveau d'éducation, dépression et baisse de l'estime de soi étaient significativement associés à l'augmentation du stress perçu. Ces auteurs ont encouragé les interventions ciblant notamment l'estime de soi.

De surcroît, il a été rapporté que les troubles cognitifs peuvent perturber l'observance du traitement (Bruce and al. 2010).

Compte tenu des effets significatifs des dysfonctionnements cognitifs sur la vie quotidienne des PvSEP, la réduction de ces déficits doit être un objectif majeur clinique et de recherche mais aussi de santé publique. Plusieurs des études de prédiction révélant le retentissement des troubles cognitifs sur la vie quotidienne ont ainsi conclu à l'intérêt d'interventions thérapeutiques en vue de réduire les retentissements de ces troubles sur les activités étudiées.

II.1.4 Etude préliminaire des relations qualité de vie, cognition, et dépression : « Quality of life and cognition in early multiple sclerosis » (published abstract, ECTRIMS 2010)

Dans une première étude à la base de nos travaux, nous avons souhaité apprécier les liens entre les troubles cognitifs et la QdV (QOL en anglais) en tenant compte de la fatigue, de la dépression et du handicap. Plusieurs auteurs ont souligné l'impact des troubles cognitifs sur les capacités sociales et professionnelles (Rao et al. 1991a, Brochet et al., 2007) ou sur des activités quotidiennes (Schultheis et al., 2001, Lincoln et Radford, 2008). Glanz et al. 2010 avaient rapporté de faibles corrélations entre mesures aux tests cognitifs et QdV (QOL). Ils avaient cependant indiqué l'existence d'une association significative entre les scores de VTI et des mesures de QdV (Glanz et al. , 2010).

QUALITY OF LIFE AND COGNITION IN EARLY MULTIPLE SCLEROSIS

D Hamel², A Ruet^{1,2}, M Deloire^{1,2}, JC Ouallet¹, B Brochet^{1,2}

¹Department of Neurology, CHU Bordeaux and ²Neurobiology of Myelin Disorders Laboratory (EA2966), University V Segalen, France.

Published abstract, Mult Scler October 2010 16: S7-S352

26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)

P380

Quality of life and cognition in early multiple sclerosis

D. Hamel, A. Ruet, M. Deloire, J.C. Ouallet, B. Brochet

University of Bordeaux (Bordeaux, FR); CHU Bordeaux (Bordeaux, FR)

Background: Health-related quality of life (QOL) is frequently impaired in MS due to physical disability, fatigue and depression. Knowledge on the links between QOL and cognition which is also often altered is limited.

Objective: To determine if the QOL in early MS is altered by cognitive dysfunction independently of fatigue, depression and physical disability.

Methods: 54 patients RRMS and 11 PPMS were recruited at the time of their diagnosis. Each patient underwent clinical assessment, including EDSS, MADRS (depression), UKNDS (fatigue), SEP-59 (QOL scale), and a neuropsychological examination comprising Rao's brief repeatable battery, Boston naming test, similarities Wais-R. SEP-59 is the 59-items validated French version of the MS-QOL-54 which includes all the SF-36 axes. Scores of 15 different subscales (0-100) and two composite scores (QOL mental and QOL physical) were calculated (Vickrey et al., 1995), with higher scores indicating a better QOL. Control data for cognitive assessment were obtained by testing a population of 65 healthy subjects matched with RRMS patients for sex, age, and educational level. Control data for SF-36 scores were obtained from normative data of French healthy subjects (HS) (Leplege et al., 2001).

Results: 56 % of the patients RRMS presented cognitive disorders for information processing speed (IPS), working memory (WM), verbal (VM) and visual episodic memory, and abstraction domains. Patients with PPMS were cognitively impaired for IPS, WM and VM. RRMS patients had lower scores HS for all QOL subscales ($p < 0.001$). PPMS patients had lower scores than HS for all subscales except for emotional well being. Linear regression analysis showed that MSQOL-cognitive axis is associated with depressive symptoms. The MSQOL-physical composite score is associated with depression and fatigue ($p < 0.0001$) but not the EDSS, although the MSQOL-mental composite score is associated with depression and attention/IPS capacities ($P < 0.0001$).

Conclusion: Alteration of QOL at the early stages of MS is associated with cognitive performances independently of the physical deficiencies, fatigue and depression.

Multiple Sclerosis 2010; 16: S41-S196



BACKGROUND: Health-related quality of life (HRQoL) is frequently impaired in MS due to physical disability, fatigue and depression. Knowledge on the links between HRQoL and objective cognitive measures is limited in early MS. Cognitive impairment concerns mainly information processing speed (IPS), attention and memory in MS.

OBJECTIVE: To determine if the HRQoL in early MS is altered in relation to cognitive dysfunction independently of fatigue, depression and physical disability.

METHODS: 65 newly diagnosed MS patients, 54 REMS and 11 PPMS, were recruited. Each patient underwent clinical assessment including EDSS, MADRS (depression), UKNDSS fatigue score, SEP-59 (HRQoL scale) and a neuropsychological examination. The neuropsychological battery explored the following domains: verbal and spatial memory (immediate and delayed recall) (SRT, SRT-DR, SPART and SPART-DR), IPS and attention (PASAT 3 and 2s, SDMT), semantic verbal fluency (VLF) and conceptualization (WAIS-III, similarities subtest), SEP-59 is a 59-items validated French version of the MSQoL-54 which includes all the SF-36 axes. Scores of 15 different subscales (0-100) and two composite scores (mental composite score (MCS; MSQoL 59) and physical composite score (PCS; MSQoL 59) were calculated according to MSQoL 54 composite scores definition (Vickrey et al., 1995), with higher scores indicating a better HRQoL. Two composite scores derived from SF-36 scale were also used in patients and controls (physical, PCS; SF-36 and mental, MCS; SF-36). Control data for SF-36 scores were obtained from normative data of French healthy subjects matched with REMS and PPMS patients for gender, age and educational level. The raw scores of each of the 10 individual measures derived from the cognitive battery were transformed to z scores using the mean and standard deviation for MS patients at baseline of this score as reference data. Two domain-specific z-scores were created for memory (SRT-LTS, SRT-CLTR, SRT-DR, SPART 1 and SPART-DR) and IPS and healthy controls on at least two tests of the battery at baseline and cognitively unimpaired (CU) if they did not. **Statistical analysis:** All comparisons of cognitive and HRQoL scores between patients and matched controls and between the CI and CU groups in REMS patients were performed using the t-test. In REMS patients, the univariate correlations between the cognitive z scores and the clinical scores with the HRQoL composite scores at baseline were assessed using a Pearson correlation coefficient. Multivariate linear regressions were performed to assess the correlation between HRQoL composite scores and clinical and cognitive scores. The model included age, MADRS, fatigue and EDSS. Only independent variables with a conservative significance level of p<0.25 in the univariate analysis were entered simultaneously in the multiple model. Factors not significant at the 0.05 level were removed from the model by stepwise elimination.

RESULTS (1) :

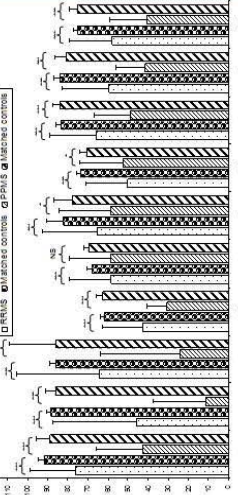
1- Demographic and clinical characteristics:

	REMS patients (n=54)	PPMS patients (n=11)
Gender (Male/Female)	13/41	7/4
Mean age (SD)	37.3 ± 9.3	47.5 ± 11.8
Disease duration mean (SD) (months)	61.6 ± 66.2	24.9 ± 3.6
EDSS median (range)	1.75 (0.5-5)	3.0 (0.6-6.0)
MADRS median (range)	3 (0-21)	6 (0-23)
Fatigue score median (range)	1 (0-5)	2 (0-4)

2- Cognitive deficit at baseline :

Cognitive impairment was diagnosed in 56 % of REMS patients. At baseline, REMS patients presented deficits in verbal and visuo-spatial memory (SRT/CLTR, SRT/DR, SPART/DR), IPS (SDMT, PASAT 3s and 2s) and conceptualization (similarities sub-test of WAIS-R). Patients with PPMS were cognitively impaired for verbal memory (SRT) and IPS (SDMT, PASAT 3s and 2s).

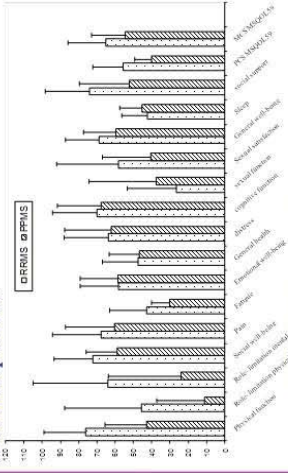
3- HRQoL deficit at baseline :



REMS patients had lower scores of healthy subjects for all SF-36 HRQoL subscales (p<0.001). PPMS patients had lower scores than healthy controls for all SF-36 subscales except for emotional well-being scale. NS : p>0.05, ; p<0.001.

RESULTS (2):

4- SEP-59 HRQoL characteristics in RRMS and PPMS patients :



6- Several SEP-59 HRQoL scales were associated with cognitive z scores :

SEP-59 HRQoL scales	Memory z score	IPS z score
Physical function	0.143, p= 0.30 ^{ns}	0.464, p<0.001
Role- limitation physical	0.273, p<0.06	0.275, p<0.06
Role- limitation mental	0.244, p=0.07 ^{ns}	0.205, p= 0.14 ^{ns}
Social well-being	0.303, p<0.06	0.289, p=0.05 ^{ns}
Pain	0.289, p<0.06	0.576, p<0.0001
Fatigue	0.091, p= 0.51 ^{ns}	0.213, p= 0.12 ^{ns}
Emotional well-being	0.223, p= 0.11 ^{ns}	0.257, p=0.06 ^{ns}
General health	0.276, p<0.06	0.392, p<0.01
cognitive function	0.131, p= 0.08 ^{ns}	0.445, p<0.001
sexual function	-0.184, p=0.20 ^{ns}	-0.214, p=0.13 ^{ns}
Sexual satisfaction	0.319, p<0.06	0.288, p<0.05
General well-being	0.138, p= 0.32 ^{ns}	0.32, p<0.05
Sleep	0.038, p= 0.78 ^{ns}	-0.016, p=0.91 ^{ns}
social support	0.166, p=0.23 ^{ns}	0.213, p=0.12 ^{ns}
PCS MSQoL 59	0.208, p= 0.14 ^{ns}	0.378, p<0.01
MCS MSQoL 59	0.249, p= 0.07 ^{ns}	0.383, p<0.01

NS : p > 0.05.

Similarities z score was significantly correlated with Pain and physical composite score (PCS; MSQoL 59) (p<0.05). VLF z scores was significantly associated with pain scale and Boston z score with sleep scale.

5- Physical disability and depression are associated with lower HRQoL measures :

The EDSS was significantly related to SEP-59 HRQoL scales measuring physical function, role-limitation physical, pain, general health and the physical and mental composite scores (PCS-MSQoL 59 and MCS-MSQoL 59). The MADRS (depression) and the fatigue scores were associated to all SEP-59 HRQoL scales except those measuring pain, sleep and social support.

7- EDSS and Fatigue are independently associated with the « Physical » HRQoL composite score but IPS and Depression are independently associated with the « Mental » HRQoL composite score in linear regression models

MSQoL 59 HRQoL composite scores	Retained independent variables (p<0.25)	R	P value univariate analyses	Adjusted R ² model	P-value
Physical	EDSS	-0.442	<0.001	0.339	<0.0001
	MADRS	-0.383	<0.01		
	Memory z score	0.209	0.14 ^{ns}		
	IPS z score	0.378	<0.01		
	Similarities z score	0.397	<0.05		
Mental	Age	-0.282	0.06 ^{ns}		
	Fatigue	-0.434	<0.001		
	EDSS	-0.290	<0.05	0.513	<0.0001
	MADRS	-0.670	<0.0001		
	Memory z score	0.249	0.07 ^{ns}		
IPS z score	IPS z score	0.353	<0.01		
	Similarities z score	0.165	0.23 ^{ns}		
	Age	-0.252	0.07 ^{ns}		
Fatigue	Fatigue	-0.453	<0.001		

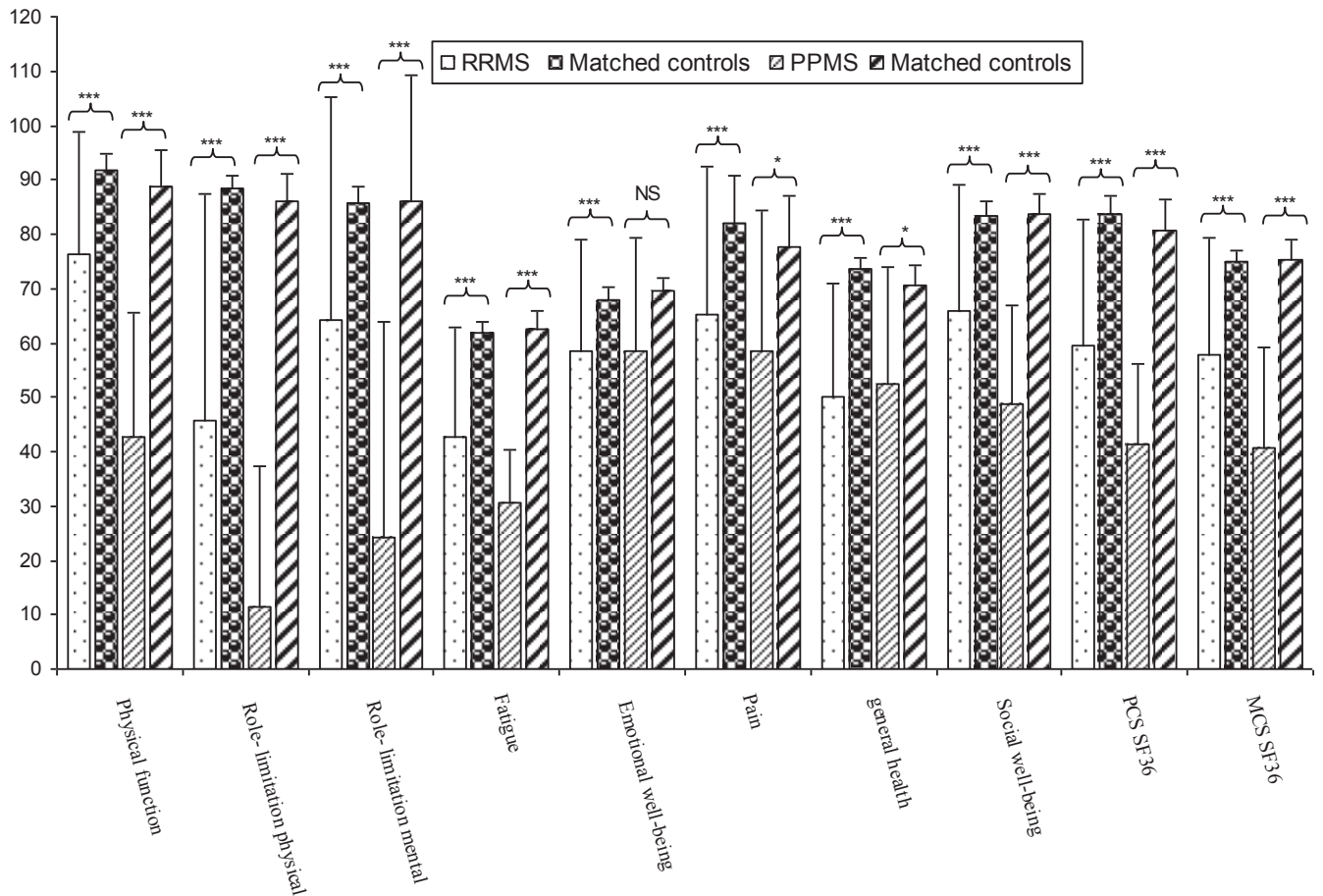
P value univariate analyses : NS : p > 0.05
Only independent variables with a conservative significance level of p<0.25 in the univariate analysis were entered in the multiple model. Variables significantly correlated to cognitive changes in final multivariate model are in bold police.

IPS z score was not related to MADRS score (p = 0.63).

CONCLUSION: Impairment in information processing speed at early stages of MS is associated with altered HRQoL independently of physical impairment, depression and fatigue.

This work has been supported in part by grants of ARSEP and Schering France SA. Corresponding author : bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

Figure et tableau extraits du poster :



Altération de la QdV à l'inclusion chez les PvSEP-RR, PvSEP-PP et témoins

MSQoL 59 HRQoL composite scores	Retained independent variables (p<0.25)	R	P value univariate analyses	Adjusted R ² model	P value model
Physical	EDSS	-0.442	<0.001	0.339	<0.0001
	MADRS	-0.385	<0.01		
	Memory z score	0.209	0.14 ^{NS}		
	IPS z score	0.378	<0.01		
	Similarities z score	0.297	<0.05		
	Age	-0.282	0.05 ^{NS}		
	Fatigue	-0.434	<0.001		
Mental	EDSS	-0.290	<0.05	0.513	<0.0001
	MADRS	-0.670	<0.0001		
	Memory z score	0.249	0.07 ^{NS}		
	IPS z score	0.353	<0.01		
	Similarities z score	0.165	0.23 ^{NS}		
	Age	-0.252	0.07 ^{NS}		
	Fatigue	-0.455	<0.001		

Variables associées aux scores composites de QdV

II.1.5 Qualité de vie, cognition, et dépression : commentaires du poster et intégration des données dans les perspectives d'une prise en charge cognitive

Nous avons étudié la QdV chez 56 PvSEP et 11 PvSEP-PP (cohorte Aquisep) au moment du diagnostic (diagnostic < 6 mois) où plus de la moitié des PvSEP présentaient déjà une atteinte cognitive (DeLoire et al., 2005). Lors de l'inclusion et 7 ans après, la batterie d'évaluation (DeLoire et al., 2005) comprenait un examen neurologique et cognitif. Les mesures étaient des z-scores pour des domaines cognitifs (VTI, attention, mémoire de travail, mémoire épisodique, fonctions exécutives, langage), un score de fatigue issu de l'échelle Neurological Disability Scale (UKNDS) un score de dépression établi à partir de l'échelle Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) et un score de handicap établi à partir de l'EDSS. Les z-scores des domaines étaient établis à partir des tests de mémoire épisodique (rappel immédiat et différé) verbale, le Sélective Reminding Test (SRT), et spatiale, le Spatial Recall Test (SPART), à partir des tests de VTI et d'attention, le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3 and 2s) et le Symbol Digit Modalities Test (SDMT), de fluence verbale sémantique, le World List Génération (WLG), et de conceptualisation, le substest « similarité » de la WAIS-III. Les PvSEP réalisaient aussi l'autoquestionnaire SEP-59 (Leplège et al 2001) pour évaluer la QdV. Le SEP-59 correspond à la version française du MSQoL-54, les axes du SF-36 (36-items Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey) selon deux dimensions donnant lieu à deux scores composites, le score mental et le score physique. La dimension physique comprend les axes activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité (vitalité-fatigue), vie et relation avec les autres. La dimension mentale comprend les axes limitations dues à l'état psychique ou encore santé psychique. Les axes complémentaires du SEP-59 sont aussi en majorité inclus dans les scores composites physique (fonctions sexuelles...) et mental (bien-être général, détresse, fonctions cognitives), cette dichotomie ne s'appliquant pas à des axes tels que la satisfaction sexuelle, le support social ou encore le sommeil.

Nos résultats ont mis en évidence une nette détérioration de la QdV des PvSEP. Ils confirment les données de la littérature rapportant une altération de la santé liée à la QdV chez des PvSEP (Mitchell et al., 2005). Les deux dimensions de la QdV évaluées par le score mental et le score physique sont affectées. Les PvSEP-RR avaient des scores significativement plus faibles à tous les axes de la SF-36 ($p < 0.001$) et les PvSEP-PP à tous les axes excepté à l'axe bien-être émotionnel. L'EDSS était, comme attendu, corrélé aux axes de la dimension physique de la QdV, fonctions physiques, limitation due à l'état physique, douleur, santé générale, et les deux scores composites,

physique et mental. L'état dépressif et la fatigue étaient corrélés à tous les axes de la QdV excepté ceux mesurant la douleur, le sommeil et le support social. De plus, les modèles de régression ont révélé que les scores de handicap et de fatigue étaient associés à l'altération de la dimension physique de la QdV et que la dépression et l'atteinte de la VTI, évaluée par le SDMT et le PASAT, étaient associées à l'altération de la dimension mentale de la QdV. Le z-score de la VTI n'était pas corrélé au score de dépression, et les z-scores mémoire et VTI n'étaient pas corrélés à l'axe fonctions cognitives du QOL-59.

L'implication de la dépression dans les dimensions physique et mentale a déjà été rapportée. La dimension physique de la QdV a été associée non seulement au handicap physique, mais aussi à la fatigue et à la dépression, et la dimension mentale de la QdV a été associée à la dépression et à la fatigue (Amato et al, 2001b; Benedict et al., 2005), avec une forte corrélation négative entre la dépression, la fatigue et le score composite mental du MSQoL-54 dans l'étude d'Amato et al. (2001b) portant sur 103 PvSEP. Plusieurs études ont souligné des résultats similaires concernant l'impact de la dépression et de la fatigue sur la QdV (Janardhan et Bakshi, 2002 ; Bueno et al., 2015). Benedict et al. (2003) et Deloire et al. (2006) avaient rapporté que la plainte cognitive n'était pas significativement corrélée aux scores cognitifs des tests mais plus liée à la dépression. Ces études suggéraient que le ressenti de la gêne cognitive rapporté dans les questionnaires de plainte cognitive ou dans les items cognitifs des questionnaires de QdV serait influencé par la dépression. Cependant, nous pouvons aussi nous demander si les tests et critères cognitifs habituellement utilisés en pratique clinique décèlent les atteintes subtiles, focales ou celles des différentes facettes des processus cognitifs et donc s'ils sont en mesure de correspondre aux gênes dans leur vécu rapportées par les PvSEP. Il n'est donc pas exclu que des dysfonctionnements cognitifs mis en jeu dans la vie quotidienne, différents de ceux évalués en situation de test, puissent notamment à ce stade de la maladie intervenir dans la QdV. Nos résultats confirment l'association de l'atteinte cognitive et de la détérioration de la QdV comme d'autres auteurs en ont déjà fait état (Benito-Leon et al., 2002), en partie en ce qui concerne la VTI (Benedict et al., 2005 ; Glanz et al., 2010). Il n'est pas surprenant que dans cette cohorte de PvSEP diagnostiquées depuis moins de 6 mois, parmi les atteintes cognitives, celle de la VTI prédise significativement le score « mental » de QdV. L'atteinte de la VTI est en effet l'une des atteintes centrales et des plus précoces dans la SEP. Le ressenti de la PvSEP recueilli non pas directement par les items cognitifs spécifiques (axe fonctions cognitives) mais plus largement par des items portant sur la QdV au travers de situations de vie impliquant une dimension mentale, pourrait refléter non seulement un état dépressif mais aussi, et indépendamment, des difficultés cognitives et en particulier un ralentissement. Le fait que notre étude ait souligné,

qu'indépendamment des autres facteurs, l'altération de la VTI puisse prédire la QdV dans sa dimension « mentale » renforce l'intérêt de dépister les altérations de la VTI ou d'autres fonctions cognitives dont le dysfonctionnement peut engendrer un ralentissement, telles que les composantes attentionnelles. Parallèlement, ces résultats ont confirmé l'importance de dépister et prendre en charge le plus tôt possible les états dépressifs, en proposant notamment un outil plus spécifique à la SEP, évaluant les dimensions émotionnelles de la dépression pouvant être perturbées dans les pathologies neurologiques. L'optimisation des évaluations des troubles de l'humeur dépressive et des troubles cognitifs est donc un enjeu essentiel afin d'évaluer, pour chacun, la ou les composantes les plus impliquées dans l'altération de la QdV et la part de cette implication, ainsi qu'afin de proposer des stratégies thérapeutiques ciblées le plus tôt possible pour maintenir la QdV des PvSEP dès les stades précoces de la maladie.

II.1.6 Prédiction des troubles cognitifs sur le statut professionnels et la qualité de vie: “Cognitive impairment, health related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study” (article J. Neurol, 2013)

J Neurol (2013) 260:776–784
DOI 10.1007/s00415-012-6705-1

ORIGINAL COMMUNICATION

Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study

Aurélie Ruet · Mathilde Deloire · Delphine Hamel ·
Jean-Christophe Ouallet · Klaus Petry ·
Bruno Brochet

Received: 5 January 2012/Revised: 4 October 2012/Accepted: 6 October 2012/Published online: 19 October 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Abstract The association between cognitive impairment, health-related quality of life (HRQoL) and vocational status has been studied in recent years in cross-sectional studies in multiple sclerosis (MS), but longitudinal data are still lacking. This study assesses this association in a sample of 65 newly diagnosed MS patients followed longitudinally. Each patient underwent a standardised clinical assessment, cognitive tests and the HRQoL SEP-59 questionnaire six months after the MS diagnosis (baseline) and seven years later (y7). Vocational status was also established at baseline and at y7 in MS patients. The HRQoL at baseline was severely reduced in MS patients compared with healthy subjects. The independent predictors for HRQoL composite scores at y7 were the baseline depression score and the memory Z-score. Accordingly, 81.5 % of MS patients worked at baseline and only 54.4 % worked at y7. Among the MS patients who did not work at y7, 72.7 % of them were cognitively impaired, while 27.3 % were unimpaired at baseline. The vocational status at y7 was significantly associated with the baseline IPS Z-score, EDSS and age. Vocational status at y7 and its change over 7 years was significantly associated with cognitive deterioration. IPS or memory dysfunction in the early stages of MS is correlated with a decreased level in health perception, independent of fatigue, depression and physical

disability. Cognitive impairment at the diagnosis of MS increases the risk of changing vocational status in MS patients seven years later.

Keywords Multiple Sclerosis · Information processing speed · Cognition · Quality of life · Work · Vocational status

Introduction

The goal of health-related quality of life (HRQoL) scales is to provide tools adapted to the evaluation of various dimensions of a given situation, including concerns that are not usually taken into account by standard medical assessment [1]. Many studies have used these scales to assess the perceived health in persons with multiple sclerosis (PwMS) [2]. These studies consistently showed that PwMS have a significant decrease in HRQoL. The key factors for such low HRQoL scores have been studied, and low ratings of HRQoL have been associated with physical disability, fatigue and depression [2]. Physical HRQoL was associated with EDSS, fatigue and depression, while mental HRQoL was associated with only depression and fatigue [3].

Cognitive impairment is a prominent feature of multiple sclerosis (MS), and deficits occur in information processing speed (IPS), memory, attention, working memory and executive functions [4]. The contribution of cognitive disturbances to low HRQoL has been investigated in few studies [5–8]. One study including 92 patients with CIS and RRMS with a disease duration less than three years showed that after controlling for depression, three cognitive scores were associated with HRQoL measures. There were two tests of IPS (correlation between the PASAT and physical

A. Ruet · D. Hamel · K. Petry · B. Brochet (✉)
INSERM U.1049 Neuroinflammation, Imagerie et Thérapie de la
Sclérose en plaques, Université de Bordeaux, Case 78,
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France
e-mail: bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

A. Ruet · M. Deloire · J.-C. Ouallet · B. Brochet
CHU de Bordeaux, INSERM-CHU CIC-P 0005,
and Services de Neurologie, 33076 Bordeaux, France

COGNITIVE IMPAIRMENT, HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE AND VOCATIONAL STATUS AT EARLY STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS: A 7-YEAR LONGITUDINAL STUDY

Aurélie Ruet^{1,2}, MD, Mathilde Deloire^{1,2} PhD, **Delphine Hamel**¹, Jean-Christophe Ouallet^{1,2}, MD, PhD, Klaus Petry¹, PhD and Bruno Brochet^{1,2} MD

1 Université de Bordeaux, INSERM U.1049 Neuroinflammation, Imagerie et Thérapie de la Sclérose en plaques, F-33076 Bordeaux, France

2 CHU de Bordeaux, INSERM-CHU CIC-P 0005, & Service de Neurologie, F-33076 Bordeaux, France

Corresponding author: Prof. Bruno Brochet, INSERM U.1049 Neuroinflammation, Imagerie et Thérapie de la Sclérose en plaques, case 78, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

Telephone: +33(0)557571552; Fax: +33(0)5 57574818;

e-mail: bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

The authors do not have to disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organisations that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

ABSTRACT

The association between cognitive impairment, health-related quality of life (HRQoL) and vocational status is not well known in multiple sclerosis (MS). This study assesses this association in a sample of 65 newly diagnosed MS patients followed longitudinally. Each patient underwent a standardised clinical assessment, cognitive tests and the HRQoL SEP-59 questionnaire six months after the MS diagnosis (baseline) and seven years later (y7). Vocational status was also established at baseline and at y7 in MS patients. The HRQoL at baseline was severely reduced in MS patients compared with healthy subjects. The independent predictors for HRQoL composite scores at y7 were the baseline depression score and the memory Z-score. Moreover, 81.5% of MS patients worked at baseline and only 54.4% worked at y7. Among the MS patients who did not work at y7, 72.7% of them were cognitively impaired, while 27.3% were unimpaired at baseline. The vocational status at y7 was significantly associated with the baseline IPS Z-score, EDSS and age. Vocational status at y7 and its change over seven years was significantly associated with cognitive deterioration.

IPS or memory dysfunction in the early stages of MS is correlated with a decreased level in health perception, independent of fatigue, depression and physical disability. Cognitive impairment at the diagnosis of MS increases the risk of changing vocational status in MS patients seven years later.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis; Information Processing Speed; Cognition; Quality of life; Work; Vocational Status.

1. Introduction

The goal of health-related quality of life (HRQoL) scales is to provide tools adapted to the evaluation of various dimensions of a given situation, including concerns that are not usually taken into account by standard medical assessment [1]. Many studies have used these scales to assess the perceived health in persons with multiple sclerosis (PwMS) [2]. These studies consistently showed that PwMS have a significant decrease in HRQoL. The key factors for such low HRQoL scores have been studied, and low ratings of HRQoL have been associated with physical disability, fatigue and depression [2]. Physical HRQoL was associated with EDSS, fatigue, and depression, while mental HRQoL was associated with only depression and fatigue [3].

Cognitive impairment is a prominent feature of multiple sclerosis (MS), and deficits occur in information processing speed (IPS), memory, attention, working memory, and executive functions [4]. The contribution of cognitive disturbances to low HRQoL has been hypothesised, but few studies have addressed this question [5-8]. One study including patients with CIS and RRMS with disease duration less than 3 years showed that after controlling for depression, only a few cognitive scores, measuring IPS, were mildly associated with several measures of HRQoL, including the physical composite score of the Short-Form 36 (SF-36) and the modified social support survey [8].

In their pioneering study on cognition in MS, Rao et al. [9] showed that PwMS with cognitive impairment are less likely to be working. The link between vocational status and cognitive impairment has been consistently confirmed by recent studies [3, 10-11]. In a cross-sectional study, HRQoL and vocational status were measured in a sample of 120 MS patients [3]. Vocational status was predicted by objective measures of cognitive function

(information processing speed and executive functions) and disease duration. A few studies focused on PwMS at early stages of the disease [12-14] or included a significant sample of PwMS at these early stages [15]. These studies suggested that HRQoL is altered very quickly following the onset of the disease. To date, there is no longitudinal and prospective study focusing on the relationship between HRQoL, vocational status and cognitive impairment in a homogeneous group of MS patients at early stages. We took advantage of a longitudinal cohort of newly diagnosed MS patients [16-17] to study the link between HRQoL, vocational status and early cognitive status. The main objective of this study was to investigate the relationship between cognitive impairment at baseline in MS patients and HRQoL and vocational status at y7. We hypothesised that the cognitive impairment at baseline could predict the HRQoL and the vocational status seven years after the MS diagnosis.

2. Materials and Methods

2.1 Subjects

2.1.1 Patients

A longitudinal cohort study of newly diagnosed MS patients was initiated in the Aquitaine region (south-western France) in November 2000. Participation in the study was suggested to every patient who was newly diagnosed with clinically definite MS, according to Poser et al. criteria, by neurologists in the Aquitaine MS network (AQUISEP, a clinical network which includes private and hospital neurologists involved in MS care in the Aquitaine region). All eligible patients agreed to be included. The exclusion criteria were as follows: patients with other neurological diseases, history of psychiatric illness, head trauma and alcohol or drug abuse. The patients did not receive any compensation. Sixty-nine patients recently diagnosed with MS (less than 6 months) were enrolled, including fifty-eight patients with relapsing-remitting MS (RRMS) [19] and 11 patients with progressive MS (PMS) (either primary progressive MS (PPMS) [19] or transitional progressive MS (TPMS)) [20]. The patients were consecutively referred to the coordinating centre and gave written informed consent before inclusion in the study, according to the Declaration of Helsinki. This study was approved by the local ethics committee.

One patient was excluded from the study due to reconsideration of the MS diagnosis, and another patient was excluded because he was evaluated during an exacerbation. All assessments were performed more than 30 days after the patient's last exacerbation. The

percentage of MS patients receiving disease-modifying therapy according to their clinical status and to the available recommendations at any time during the study was 95.8%.

2.1.2 Healthy subjects

A sample of 65 healthy subjects matched for sex, age and the number of years of education received a neuropsychological assessment at baseline. These subjects served as a reference for the cognitive evaluation of the MS patients. Their data, compared with that of the MS patients, allowed us to classify patients according to their cognitive status (cognitively impaired or unimpaired).

For the HRQoL, data from the French population were obtained from those published by Leplège et al. [21]. The mean value in each category for age- and gender-matched control subjects was compared to that of each patient.

2.2 Measures

2.2.1. Neuropsychological assessment

The neuropsychological assessment included the similarities subtest of the WAIS-R (testing conceptualisation), the Brief Repeatable Battery (BRB-N) with the Selective Reminding Test (SRT and 3 subscores: SRT-LTS = long-term storage; SRT-CLTR = consistent long-term retrieval and SRT-DR = delay recall, which tests verbal memory), the 10/36 spatial recall test for short- (SPART) and long-term visuo-spatial memory (SPART-DR), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT, attention and IPS), the PASAT 3 and 2 seconds (PASAT 3s and PASAT 2s; working memory and IPS) and the Word List Generation test (WLG; verbal fluency). The RRMS patients were compared to 54 healthy subjects and the PMS patients were compared to 11 healthy subjects, all matched for sex, age and educational level.

At baseline, the MS patients were classified as patients cognitively impaired (PCI) if they performed less than 1.5 standard deviations (SD) below that of the matched controls on at least two tests of the battery, and as patients cognitively unimpaired (PCU) if they did not. For all neuropsychological tests, Z-scores were created based on the data from the healthy controls matched for sex, age and the number of years of education. The formula we used is as follows: $Z\text{-score} = (\text{patient's score at baseline} - \text{mean value of matched healthy subjects at baseline}) / \text{standard deviation of matched healthy subjects at baseline}$. Two domain-specific

Z-scores were created for memory (SRT-LTS, SRT-CLTR, SRT-DR, SPART and SPART-DR) and IPS (SDMT, PASAT 3s and 2s).

Patients were classified as cognitively deteriorated if their cognitive performances declined between $\gamma 7$ and baseline by at least 1.0 SD of controls in at least one domain (memory or IPS).

2.2.2 Quality of life

We used SEP-59 subscores to assess different dimensions of HRQoL. The SEP-59 scale is a specific French HRQoL MS scale, adapted from the MSQoL-54 [1]. It contains 59 items divided into 15 scales and scores, graded from 0% to 100%; higher scores indicate a better HRQoL. The MSQoL-54 was created by adding disease-specific items to those of the Short Form-36 health survey questionnaire (SF-36) [22]. It includes subscales from the SF-36 (physical functioning, role limitations relating to physical health (role physical), bodily pain, general health perceptions, vitality, social functioning, role limitations relating to mental health (role emotional), and mental health) and specific subscales from the SEP-59 (distress, cognitive function, sexual function, satisfaction with sexual function, overall HRQoL, sleep and social support). For the axes bodily pain, social functioning and general health perceptions, some questions are taken into account only for calculating the SEP-59 scores, but not the SF-36 scores. We used two composite scores derived from the SF-36 questionnaire: the Physical Composite Score (PCS/SF-36), which includes physical functioning, role physical, bodily pain, general health perceptions, and the Mental Composite Score (MCS/SF-36), which includes role emotional, mental health, vitality and social functioning. Data from the French population were obtained from Leplège [22]. The values from each patient were compared to the mean value for each category from the age- and gender-matched control subjects.

Then, we calculated two composite scores adapted from MSQoL-54 mental and physical composite scores. The Physical Composite Score/SEP-59 (PCS/SEP-59) included physical functioning, role physical, bodily pain, vitality, general health perceptions, social functioning and distress. The Mental Composite Score/SEP-59 (MCS/SEP-59) included role emotional, mental health, cognitive function, distress and overall QoL. Each subscale is scored from 0% to 100%, with higher scores indicating a better HRQoL.

2.2.3 Vocational status

The employed group consisted of patients who were paid workers, working full-time or with a reduction in their duties, and students. The unemployed group consisted of housewives, volunteers, recipients of disability benefits, persons on prolonged medical leave, and retired workers. Vocational status was established at baseline and at y7. The patients were classified according to their vocational status change between baseline and y7 (loss of employment, reduction in duties, or becoming workers).

2.2.4. Other clinical measures

The patients received a standardised neurological examination performed by a neurologist at baseline and at y7 to establish the Expanded Disability Status Score (EDSS). At y7, the patients were considered to have clinically declined if they had an EDSS score increase ≥ 1.0 with a baseline EDSS < 6.0 or if they had an EDSS score increase ≥ 0.5 with a baseline EDSS ≥ 6.0 .

At baseline and at y7, other measures included the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) to assess depressive symptoms and the 5-graded fatigue subscale of the United-Kingdom Neurological Disability Scale (UKNDS) to assess fatigue.

2.3 Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Statview version 5.0 software for Windows. MS patients were compared using the chi-square test for proportion comparisons (gender and cognitive impairment according to vocational status) and the t test for comparisons between MS patients at y7 and all MS patients at baseline (age, disease duration, EDSS, MSFC, MADRS, fatigue and cognitive scores at baseline). Student's t test was used for SF-36 composite score and cognitive score comparisons between MS patients and healthy subjects. We compared MS patients according to vocational status at y7 based on age, EDSS, MADRS, fatigue scores and cognitive Z-scores using a t test. Deterioration of HRQoL composite scores during 7 years was assessed using the paired t test in MS patients.

Several univariate analyses were performed for prediction of the HRQoL and the vocational status at seven years and over seven years. The variables with a conservative significance level of $p < 0.25$ in the univariate analysis were entered simultaneously in the regression model as independent variables for prediction of the HRQoL composite scores

and vocational status. All parameters at the 0.05 level were removed from the model by stepwise elimination. Differences were considered significant for all analyses when the p values were less than 5%.

-Prediction of HRQoL:

Linear regression analyses were performed to assess the correlation between baseline clinical or cognitive variables (age, EDSS scores, depression, fatigue scores and cognitive Z-scores) and each HRQoL composite score (PCS/SEP-59 and MCS/SEP-59). The patients who did not complete an HRQoL questionnaire at baseline (n=2) were excluded from the statistical analyses.

-Prediction of vocational status:

Logistic regression analyses were used to assess the measures that predict vocational status at y7 or its change over 7 years. The dependent variables were vocational status at y7 in the 2 models. In one model, we entered age, the EDSS, MADRS and fatigue scores, and the Z-scores for IPS, memory, and WLG as independent variables. In the other model, we entered cognitive deterioration and EDSS deterioration as independent variables. The dependent variable was the change in vocational status over 7 years in the 2 last models, with an adjustment for the vocational status at baseline; one model used baseline parameters as independent variables, and the other model used cognitive and EDSS deterioration as independent variables. Working status at baseline was taken into account for vocational status change over 7 years because the loss of employment or a reduction in duties was relevant for our analysis of patients who worked at baseline.

3. Results

3.1. Demographic characteristics

Sixty-five MS patients completed the HRQoL questionnaire at baseline, and 48 patients completed it at y7. The demographic and clinical findings are presented in Table 1. There was no significant difference between the followed-up MS group (n=48) and the whole MS group (n=65) for demographics, neuropsychological and clinical parameters at baseline.

Table 1: Clinical and demographic findings of MS patients

	MS patients at baseline RRMS (n=54) PMS (n=11)	MS patients followed for 7 years RRMS (n=41) PMS (n=7)
Gender (Male/Female)	20/45	12/36
Mean age (SD)	39.0±10.4	39.73±9.95
Mean disease duration (SD) (months)	31.2±38.2	30.69±38.02
EDSS median (range)	2.0 (0-6.0)	2 (0-6)
MSFC mean (SD)	-0.003±0.599	-0.043 ±0.60
MADRS median (range)	4 (0-28)	3 (0-28)
Fatigue score median (range)	1 (0-5)	1 (0-5)

RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis patients ; PMS: Progressive Multiple Sclerosis patients ;
SD: standard deviation

3.2. Cognitive evaluation

The patients had lower scores in comparison with matched healthy subjects for episodic memory (SRT-LTS, SRT-CLTR, SRT-DR and SPART-DR, all $p < 0.01$), IPS (SDMT and PASAT 2 s, $p < 0.001$, PASAT 3 s, $p < 0.01$) and executive functions (similarities subtest of the WAIS-R), $p < 0.001$).

Compared with matched healthy subjects, 34 of 65 MS patients (52.3%) were classified as cognitively impaired (PCI) at baseline, and 31 of 65 patients (47.7%) were classified as cognitively unimpaired (PCU).

The proportion of MS patients considered to have cognitively deteriorated over 7 years was 54.2% for the memory domain, 19.1 % for the IPS domain and 72.3% for the memory or IPS domain.

3.3. Neurological examination

The EDSS scores at baseline and at 7 years are detailed in Table 1. Twenty-eight of 48 patients (58.3%) were listed as having deteriorated according to the EDSS at 7 years.

3.4. Health related quality of life

3.4.1. HRQoL at baseline

Two patients did not complete the HRQoL questionnaire at baseline. Figure 1 presents the results of the SF-36 questionnaire (scores and composites) for the RRMS group (n=54) and the PMS group (n=11) and their matched controls from the French population. For all axes, the HRQoL was lower in the MS patients than in their matched controls. The results of the SEP-59 scale for each specific axis and the composite scores are also detailed for MS patients in Figure 1.

3.4.2. Evolution of HRQoL over seven years

Physical functioning ($p=0.001$), cognitive function ($p<0.001$), sexual function ($p<0.05$) and overall HRQoL ($p<0.05$) scales deteriorated during 7 years. The composite scores did not change significantly during 7 years in the MS patients.

3.4.3. Predictors of HRQoL at seven years

The PCS/SEP-59 and the MCS/SEP-59 at y7 did not differ among MS patients according to their cognitive status at baseline (PCI/PCU).

For the PCS/SEP-59, the baseline variables entered in the multivariate model were age, the EDSS, MADRS and fatigue scores, and the Z-scores for memory and IPS. The PCS/SEP-59 was predicted independently by the MADRS score ($p<0.001$, $R^2= 0.230$) and the memory Z-score ($p<0.05$, $R^2= 0.093$) (p model <0.0001 ; R^2 model =0.350).

For the MCS/SEP-59, the baseline variables entered in the multivariate model were age, the EDSS, MADRS and fatigue scores, and the Z-scores for memory and IPS. The MCS/SEP-59 was predicted independently by the MADRS score ($p=0.0005$, $R^2= 0.245$) and the memory Z-score ($p<0.05$, $R^2= 0.124$) at baseline (p model <0.0001 ; R^2 model=0.376).

3.4.4. Predictors of HRQoL change over seven years

The PCS/SEP-59 and the MCS/SEP-59 over 7 years did not differ among MS patients according to their cognitive status at baseline (PCI/PCU). Over 7 years, the PCS/SEP-59 and the MCS/SEP-59 were not predicted by any of the baseline variables.

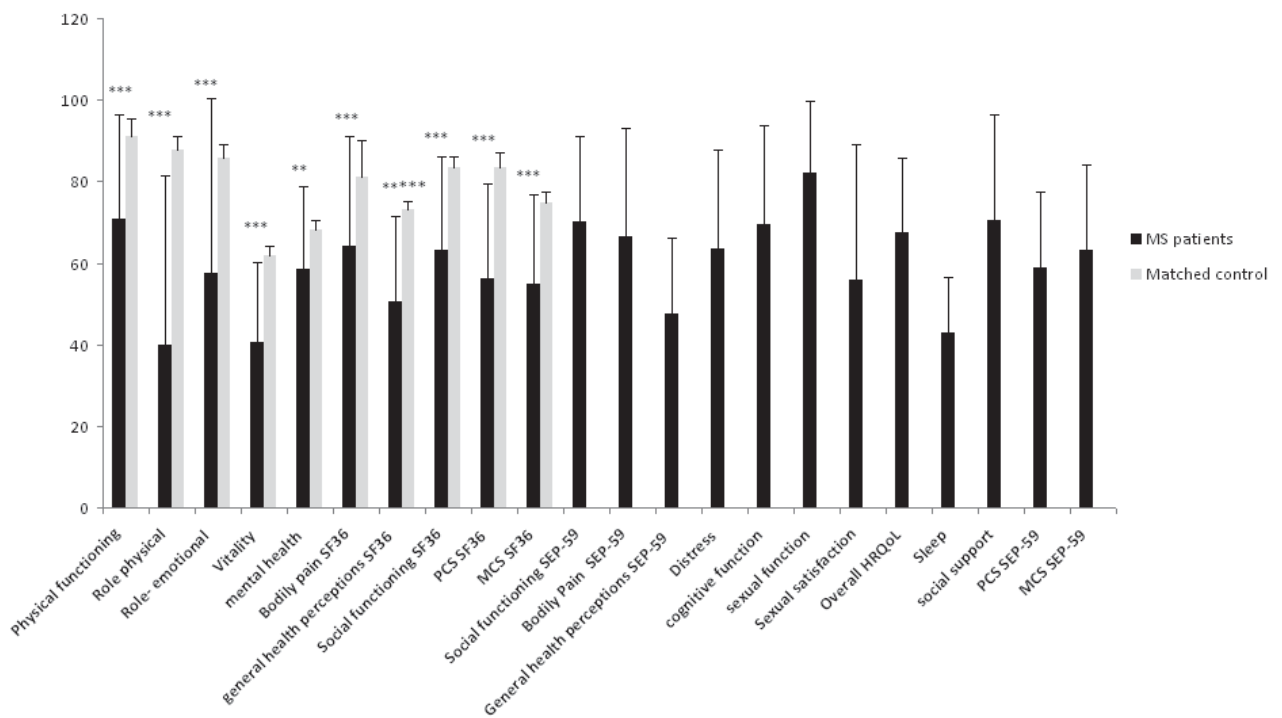


Figure 1: Scores of the SF-36 questionnaire and SF-36 composites scores for patients with RRMS (n=54) and PMS (n=11) and their matched controls from the general population [21]. NS= not significant. PCS/SF-36 = Physical Composite Score including physical functioning, role physical, bodily pain, general health perceptions. MCS/SF-36 = Mental Composite Score including role emotional, mental health, vitality and social functioning. * indicates p<0.05; ** indicates p<0.01; *** indicates p<0.001.

3.5. Vocational status

3.5.1. Vocational status at baseline

At baseline, 53 of 65 (81.5%) MS patients worked. Among the workers, four patients were students, whereas among the unemployed patients, one patient was a housewife and one patient was a volunteer. Eight patients received disability benefits at baseline.

3.5.2. Vocational status at seven years

At seven years, 26 of 48 MS patients (54.1%) worked. Two patients had restricted their activities and were included in the group with vocational status change, and twenty-one patients had received disability benefits at seven years.

3.5.3. Vocational status change over seven years

None of the MS patients without work at baseline were working at year 7. Thirteen of 48 patients (27.1%) changed their employment status over the 7-year study period.

3.5.4. Predictors of vocational status

Cognitive status (PCI/PCU) was associated with vocational status at y7. Among the MS patients who did not work at y7, 72.7% of them were PCI at baseline, whereas 27.3% were PCU at baseline ($p < 0.05$, OR=3.64, 95% CI: 1.08-12.31). The cognitive status (PCI/PCU) in MS patients was not associated with their vocational status change over seven years.

The predictors of vocational status at 7 years and its change over seven years are detailed in Table 2 based on baseline variables (multivariate models with cognitive Z-scores) and in Table 3 based on cognitive and disability deterioration.

Table 2: Predictors of vocational status in MS patients based on baseline variables

Dependent variables	Independent variables	B	OR [95 % CI]
Vocational status at y7	Age ^{b*}	0.24	1.28 [1.04- 1.56]
	EDSS ^{b*}	3.28	26.54 [1.67-420.93]
	IPS Z-score ^{b*}	-3.08	20 [1.59-333.33]
	WLG Z-score ^a		
	Memory Z-score ^a		
	MADRS ^a		
	Fatigue ^a		
Change of vocational status over 7 y	Age		
	EDSS ^a		
	IPS Z-score ^{b*}	-0.837	2.31 [1.04-5.13]
	Fatigue ^a		
	MADRS		
	Vocational status at yo		

*indicates $p < 0.05$, ** indicates $p < 0.01$; PCI: patients cognitively impaired, PCU: patients cognitively unimpaired; ^a Variables included in multivariate analyses but not significantly correlated with vocational status in final models. ^b Variables significantly correlated with vocational status in multivariate analyses.

Table 3: Predictors of vocational status in MS patients based on cognitive and disability deterioration over seven years

Dependent variables	Independent variables	B	OR [95 % CI]
Vocational status at y7	Cognitive deterioration over 7 years*	1.94	6.97 [1.34- 36.34]
	EDSS deterioration over 7 years		
Change of vocational status over 7 years	Cognitive deterioration over 7 years*	1.70	5.46 [1.01- 29.39]
	EDSS deterioration over 7 years		
	Vocational status at y0		

*indicates p <0.05

4. Discussion

According to this longitudinal study, HRQoL is severely altered in newly diagnosed RRMS and PMS patients, and cognitive impairment contributes significantly but weakly to this HRQoL alteration. Early cognitive status, together with physical disability, contributes to vocational status seven years after the MS diagnosis.

This study shows that HRQoL is significantly decreased in this sample of MS patients compared with the general population. The worst SF-36 scores observed in MS patients were for role limitation due to physical problems, vitality and general health perception subscales. In the present study, we used the SEP-59 scale, which is the French version of MSQoL-54, a validated scale for French-speaking PwMS [1], and includes all the axes of the generic scale SF-36 as well as additional axes specifically designed for MS. Here, we used the SEP-59 scale both as a generic scale to compare the results of MS patients to the French general population data (which are available for the SF-36 scale) and as a disease-targeted HRQoL measure. The scores of the two composite scores, generated from the SF-36 survey questionnaire and all SF-36 scales, were significantly lower for MS patients than controls in

the French population. This emphasizes that both the whole health perception (general health perceptions) is altered in newly diagnosed MS patients as well as specific aspects covered by the subscales (social functioning and mental health, pain, physical functioning, role physical, role emotional, and vitality). The composite scores were both predicted by the MADRS score at seven years in the MS patients. This is in accordance with the results of the study by Benedict et al. published in 2005 [3]. It is important to consider that the distress axis is part of these two composite scores. Moreover, our results confirm previous studies conducted in the Netherlands and in Germany comparing the scores of recently diagnosed RRMS patients who completed a HRQoL questionnaire with those of the general population [12, 14]. The Dutch study used the SF-36 survey and compared data obtained in newly diagnosed patients in several MS clinics with data from the general Dutch population [12]. They observed that 9% to 38.5% of the patients had “aberrant” scores compared to those of the general population according to the subscales. The most deteriorated scales were role limitation due to physical health problems (38.5%), physical functioning (26.3%) and general health perceptions (25%). The German study included a large sample of RRMS patients with a median disease duration of 13 months and used the EQ-5D questionnaire, which consists of two parts: a visual analogue scale (VAS) and a descriptive part addressing five fields rated with a 3-point graded scale (mobility, self-sufficiency, normal activity, pain/discomfort, and fear/depression) [14]. The VAS value of the RRMS patients was significantly inferior to the mean VAS of the normal German population. However, this study did not analyse specific subscales and did not include patients with PMS. Other studies used HRQoL scales in PwMS in early stages of the disease [12, 15], but did not compare the results to normative data. The analysis of the disease-targeted axes showed poor scores for several domains (sleep, social support, and sex) of the SEP-59 scale and for two SEP-59 composite scores. The cognitive function subscale scores cannot be compared with the general population data because this subscale is not included in the SF-36 survey. The score of this subscale is greater than 70%, which is quite high. However, we have previously demonstrated that this score is not correlated with neuropsychological testing; rather, it is correlated with the depressive score in the RRMS group at baseline [23], suggesting that it reflects psychological distress more than cognitive status

To the best of our knowledge, no other study has compared HRQoL scores of newly diagnosed patients with PMS with normal controls. The scores from these patients, in spite

of the very low sample size of this group, were lower than those of the general population for the SF-36 subscales, which showed the severity of this alteration. A comparison between newly diagnosed PMS patients and RRMS patients for these SF-36 scores and for some SEP-59 specific scores (social support, mental health, sexual function and satisfaction) suggest that the newly diagnosed PMS patients have a greater decrease of HRQoL than RRMS patients with a similar disease duration. Over seven years, the composite scores from the HRQoL scale did not change significantly in the MS group, although some subscales deteriorated (physical functioning, cognitive function, overall QoL, and sexual function). In the Dutch longitudinal study, the SF-36 physical function subscale deteriorated significantly over 3 years [12, 24].

Cognitive impairment is frequent in MS, even at an early stage. We previously showed in this sample that approximately half of the newly diagnosed RRMS patients had a cognitive impairment predominantly affecting IPS [16]. We found a correlation between cognitive scores and magnetic resonance imaging (MRI) parameters reflecting diffuse tissue injury [16], suggesting that these cognitive deficiencies could be due to disconnection caused by diffuse axonal pathology. This interpretation was strengthened by the presence of diffuse pathology in newly diagnosed RRMS patients, as evidenced by MRI, which is also predictive of cognitive deterioration during the following seven years [17]. We also observed that cognitive impairment at baseline was an independent predictor of EDSS deterioration over five to seven years [26]. Altogether, these results show that the cognitive deterioration detected in newly diagnosed RRMS patients is a good marker of diffuse brain pathology already present at this stage. However, the level of impairment for most neuropsychologist tests is, at worst, moderate. It is debatable whether this impairment is clinically relevant and whether it has consequences in the daily lives of patients. IPS and memory impairment contribute only slightly to HRQoL degradation in these patients. For the physical composite score of SEP-59 at seven years, the MADRS score assessing depressive symptoms and the memory Z-score explained 23% and 9.3% of the variance respectively. For the mental composite of SEP-59 at seven years, the MADRS score and the memory Z-score explained 24.5% and 12.4% of the variance respectively.

In our study, vocational status seven years after the MS diagnosis was predicted by cognitive deterioration during these years and by early IPS function evaluated 6 months after the MS diagnosis. In PwMS with various disease durations, several studies showed that

cognitive impairment could lead to working limitations [5, 10-12]. In the present study, we showed the impact of cognitive deficiencies on vocational status at early stages of the disease. At baseline, a majority of the patients worked (81.5%), but after seven years, 27.1% of patients changed their vocational status. Among MS patients who did not work at y7, 72.7% of them were PCI at baseline, whereas 27.3% were PCU at baseline. It appears that the cognitive status at baseline plays a major role in vocational status after seven years. The vocational status at y7 was associated with the baseline IPS Z-score, age and baseline EDSS. However, cognitive deterioration over seven years significantly predicted vocational status change over seven years, independently of EDSS deterioration, after adjustment of vocational status at baseline.

Strober et al. showed that employment status was related to test scores that assess IPS (SDMT) and learning and memory (SRT) in a sample of 101 MS patients [26].

Employment status was also associated with disease duration, MS subtype, the level of neurological impairment and fatigue. In a longitudinal study focusing on vocational status in MS patients, it was reported that many employees with MS left their job mainly because of fatigue, mobility-related symptoms, arm and hand difficulties and cognitive deficits [27]. However, in this study, neuropsychological tests were not performed.

The main limitation of this study is the sample size. However, in spite of this limitation, the population basis of this sample strengthens these results. Every person diagnosed with MS by the neurologists from the network during the inclusion period was referred to be included in the study. One can assume that this community-based sample is less subject to selection bias than a sample recruited from a MS clinic population and more closely reflects the MS population at the time of diagnosis. IPS impairment, the most common cognitive alteration observed in newly diagnosed MS patients, was associated with the risk of quitting work or the reduction of duties for MS patients in the years following diagnosis. Another limitation of our study is that the cognitive test battery did not comprehensively evaluate executive functions, which was been associated with vocational status in prior studies [3]. However, two tests of executive functions were performed, including the WLG, a test of verbal semantic fluency, and the similarities subtest of the WAIS-R. Another limitation is that control subjects did not fill the HRQoL scale. The SEP-59 is a disease specific HRQoL scale and is not appropriate for healthy subjects. However, for the SF-36 part of the scale, we used the

normative data published by Leplege et al. [21] obtained from a sample of healthy subjects representative of the French population.

Cognitive impairment in newly diagnosed MS patients increased the risk of quitting their employment or reducing their duties in the years following MS diagnosis.

Funding

The study was conducted as part of a study supported by the Association pour la Recherche contre la Sclérose en Plaques, (ARSEP), France, and Schering SA, France. The sponsors did not participate in any aspects of the design or conduct of the study, including data collection, management, analysis, and interpretation, as well as preparation, review, and approval of the manuscript. Dr. Ruet is a recipient of a fellowship-grant from Fondation pour la Recherche Médicale.

References

- [1] Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, et al. (2000) Quality of life and multiple sclerosis: validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59) *Rev Neurol (Paris)*, 156, 247-263.
- [2] Mitchell AJ, Benito-León J, Morales González JM, Rivera-Navarro J (2005) Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol*, 4, 556-66.
- [3] Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R et al. (2005) Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*; 231, 29-34.
- [4] Brochet B (2011) Prevalence, profile and functional impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In Amato MP (Elsevier) *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*, Milano, pp. 1-8.
- [5] Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J (2002) Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*, 9, 497-502.
- [6] Barker-Collo SL (2006) Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect? *Arch Clin Neuropsychol*; 21, 167-7.

- [7] Miller DM, Cohen JA, Kooijmans M, Tsao E, Cutter G, Baier M (2006) Change in clinician-assessed measures of multiple sclerosis and subject-reported quality of life: results from the IMPACT study. *Mult Scler*, 12, 180-6.
- [8] Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL (2010) The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 290, 75-9.
- [9] Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-6.
- [10] Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S (2001) Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*; 58, 1602-6.
- [11] Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. (2010) Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*, 24, 1131-45.
- [12] de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Polman CH, Bouter LM (2005) The initial course of daily functioning in multiple sclerosis: a three-year follow-up study. *Mult Scler*, 11, 713-8.
- [13] Kern S, Schrempf W, Schneider H, Schultheiss T, Reichmann H, Ziemssen T (2009) Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler*, 15, 752-8.
- [14] Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, et al. (2009) Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 16, 713-20.
- [15] Patti F, Pozzilli C, Montanari E, Pappalardo A, Piazza L, Levi A, et al. (2007) Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 13, 783-91.
- [16] Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. (2005) Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *JNNP*, 76, 519-26.
- [17] Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B (2011) MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*, 76, 1161-7.

- [18] Lublin FD, Reingold SC (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46, 907-11.
- [19] Gayou A, Brochet B, Dousset V (1997) Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *JNNP*, 63, 396-8.
- [20] Keller SD, Ware JE Jr, Bentler PM, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, et al. (1998) Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol*; 51, 1179-88.
- [21] Lepège A, Ecosse E Coste J, Pouchot J, Perneger T (2001) Le questionnaire MOS SF-36: Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores (Editions Estem), Paris.
- [22] Vickrey BG. (1995) Multiple Sclerosis Quality of life (MSQOL)-54 Instrument. University of California, Los Angeles.
- [23] Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. (2006) How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*, 12, 445-52.
- [24] de Groot V, Beckerman H, Uitdehaag BM, de Vet HC, Lankhorst GJ, Polman CH et al. (2006) The usefulness of evaluative outcome measures in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 129, 2648-59.
- [25] Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B (2010) Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*, 16, 581-7.
- [26] Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, Westervelt HJ, Melville P, Scherl WF, Weinstock-Guttman B, Rizvi S, Goodman AD, Krupp LB (2011). Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler*, 19.
- [27] Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA (2010). Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*, 257 (6): 926-36.

II.1.7 Impact de la cognition sur le statut professionnel et la qualité de vie : commentaires de l'article

Parallèlement, nous avons poursuivi les analyses concernant cette cohorte et étudié l'évolution de la QdV et l'impact des difficultés cognitives sur la QdV sur 7 ans en incluant les données concernant la cognition, la fatigue, la dépression, le handicap, la QdV et la vie professionnelle à 7ans, chez 48 des 65 PvSEP initialement inclus.

A l'inclusion, comme indiqué dans l'étude préliminaire, la QdV des PvSEP-RR et des PvSEP-PP comparée à celle des témoins appariés en âge, sexe et niveau d'éducation (ici le nombre d'années d'étude) était altérée. Les deux dimensions de la QdV évaluées par le score mental et le score physique étaient affectées. Les PvSEP-RR avaient des scores significativement plus faibles à tous les axes de la SF-36 ($p < 0.001$) et les PvSEP-PP à tous les axes excepté à l'axe bien-être émotionnel. L'EDSS était comme attendu corrélé aux axes de la dimension physique de la QdV. De plus, 81,5% des PvSEP travaillaient. Le groupe « en activité » comprenait les PvSEP qui étaient salariés, travailleurs à temps plein ou à temps partiel, ou étudiants. Le groupe « sans activité professionnelle » comprenait les femmes au foyer, les bénévoles, les bénéficiaires de prestations d'invalidité, les personnes en congé de longue maladie, et les travailleurs retraités.

Lors du suivi 7 ans après l'inclusion, les PvSEP réalisaient les mêmes évaluations qu'à l'inclusion et étaient considérées comme cognitivement détériorées si leurs performances cognitives aux tests avaient décliné d'au moins une déviation standard entre l'inclusion et la 7^{ème} année comparativement au groupe des témoins appariés. Le statut professionnel était aussi déterminé à 7 ans, date à laquelle seulement 54.4 % des PvSEP travaillaient. Parmi les PvSEP qui ne travaillaient pas entre 7 ans et 7,5 ans après le diagnostic, 72.7 % étaient cognitivement atteintes. Les changements de statut professionnel ont été considérés entre l'époque de l'inclusion et la 7^{ème} année en termes de perte d'emploi, réduction de l'activité professionnelle ou au contraire le fait de retrouver une activité professionnelle. Le statut professionnel à 7 ans était significativement associé avec les performances de VTI, le score EDSS et l'âge à l'inclusion ; mais seule la performance initiale aux tests de VTI pouvait prédire le changement du statut professionnel sur 7 ans. De plus, le déclin cognitif sur les 7 années après le diagnostic de SEP était associé à la fois au statut professionnel à 7 ans et à son évolution sur 7 ans. Parallèlement, les performances cognitives de VTI ou de mémoire aux stades précoces de la maladie étaient corrélées avec une diminution du niveau de perception de la santé, indépendamment de la fatigue, de la dépression et du handicap physique. La détérioration cognitive était le seul facteur prédictif du statut

professionnel à 7 ans et de son évolution au cours de cette période indépendamment de la progression de l'invalidité physique dans notre cohorte.

Le statut cognitif initial (« atteint » ou « non cognitivement atteint ») associé au handicap physique contribuait à la prédiction de la situation professionnelle 7 ans après le diagnostic de SEP dans la cohorte Aquisep. Rao et al. (1991b) avaient rapporté que les PvSEP présentant des troubles cognitifs étaient plus souvent sans emploi et avaient moins d'activités socio-professionnelles. Les pourcentages de PvSEP avec ou sans activité professionnelle varient d'un extrême à l'autre selon les études (LaRocca et al., 1985; Kornblith et al., 1986; Julian et al., 2008), en partie du fait des différences méthodologiques et des différences de populations étudiées. Il est exclu de trouver un chiffre fiable. Dans certaines études, plus de 90% des PvSEP étaient en activité avant la survenue des premiers symptômes de la maladie (LaRocca et al., 1982). Kornblith et al. (1986) rapportent plus de 70% de PvSEP sans emploi dans les 5 ans suivant le diagnostic de SEP. La durée de la maladie et une forme progressive de la maladie ont aussi été identifiées comme des facteurs de risque de la perte d'emploi chez les PvSEP (Strober et al., 2012). LaRocca et al. (1985), à partir d'un groupe de 312 PvSEP, ont rapporté que le sexe féminin, le faible niveau d'éducation, l'importance du handicap physique et l'âge n'expliquent qu'une faible partie (14%) des différences de statut d'emploi. Nos résultats convergent avec les résultats de Benedict et al. (2005) qui ont mis en évidence à l'aide d'un modèle de régression multilinéaire que, parmi un ensemble de facteurs (tels que l'âge, la durée de maladie, le handicap, les troubles cognitifs ou encore les troubles thymiques), la durée d'évolution de la maladie et les performances cognitives étaient les 2 facteurs prédictifs du statut professionnel. Il est important de préciser qu'en dehors des études portant sur les aspects cognitifs et thymiques, d'autres symptômes spécifiques de la SEP contribuent au fait de ne pas travailler, par exemple les troubles de la marche (O'Connor et al., 2002.), les troubles vésico-sphinctériens, la sensibilité à la chaleur (Simmons et al., 2010), la fatigue ou encore le type de personnalité (Strober et al., 2012).

La relation entre les troubles cognitifs et la QdV demeure contradictoire dans la SEP. Nos résultats aux stades précoces de la SEP sont en accord avec plusieurs études antérieures concernant la QdV. Le dysfonctionnement cognitif influait sur la QdV des sujets dans une étude incluant 100 patients atteints de SEP (Rao et al., 1991b). Dans les premières études sur les retentissements des troubles cognitifs de la SEP, Rao et al. (1991b) avaient déjà fait état d'un lien entre les troubles cognitifs et la QdV, ce qui a été confirmé par plusieurs études portant sur les liens entre les troubles cognitifs et le bien-être mais aussi l'état d'invalidité des PvSEP (Benito-Leon et al., 2002; Chiaravalloti et al., 2008; Clavelou et al., 2009; Glanz et al., 2010, Fernandez et al., 2011). L'étude COGIMUS incluant 331 PvSEP-RR suivis sur 3 ans, n'a pas montré de

différence significative des scores composites de QdV (MSQoL-54) en fonction de l'état cognitif initial des PvSEP (Patti et al., 2011) . Dans une autre étude incluant 124 PvSEP, cette association entre atteinte cognitive et QdV était faible (Baumstarck-Barrauet al., 2011b). Les performances initiales aux tests de mémoire étaient indépendamment associées avec les scores composites de QdV évalués quelques années plus tard. En outre, une faible association a été retrouvée entre la QdV, évaluée à l'aide des questionnaires SF-36 et MusiQoL, et l'atteinte cognitive. Plusieurs études ont rapporté que les symptômes dépressifs et ceux liés à l'anxiété étaient corrélés avec la QdV (Wang et al., 2000; Clavelou et al., 2009; Chahraoui et al., 2010). Dans notre étude longitudinale, le score EDSS initial ne prédisait pas le score composite physique de QdV à 7 ans; les symptômes dépressifs initiaux étaient en revanche associés de façon significative avec les 2 scores composites (score mental et score physique) de QdV à 7 ans. Ces résultats renforcent l'implication considérable de l'état dépressif dans l'appréciation de la QdV comme nous l'avons déjà évoqué, avec de possibles effets cascades des symptômes dépressifs sur d'autres symptômes voire d'un diallèle plus complexe (dépression, fatigue, cognition, sommeil, activités quotidiennes, QdV...).

Nous n'avons pas observé de différences pour les axes de QdV, excepté concernant les axes de détresse et de douleur, en fonction du statut cognitif des PvSEP établi à partir de l'atteinte à au moins 2 tests cognitifs. Ceci complète les résultats Baumstarck et al. (2012) indiquant que les scores de QdV ne différaient pas en fonction de l'atteinte des fonctions exécutives des PvSEP et conforte la fiabilité des questionnaires de QdV y compris chez des PvSEP ne présentant pas des atteintes sévères.

II.1.8 Perspectives

Les données et résultats de l'étude préliminaire, renforcés par l'étude de suivi à 7 ans, ont conforté les projets menés dans le cadre de ce travail de thèse. Nous avons en effet apprécié l'impact de l'état dépressif et nous proposons par la suite d'étudier les dimensions émotionnelles d'une échelle d'humeur dépressive et son utilisation dans le cadre de l'évaluation cognitive des PvSEP. Nous avons aussi développé de nouveaux outils d'évaluation « écologiques » afin d'identifier des dysfonctionnements cognitifs potentiels dans la vie quotidienne, qui pourraient aussi être plus prédictifs de l'impact de ces dysfonctionnements sur la QdV. Afin de parvenir au maintien d'une meilleure QdV professionnelle et sociale des patients, nous avons élaboré un programme de rééducation cognitive spécifique axé notamment sur la VTI et les fonctions attentionnelles en accord avec les conclusions de cette étude préliminaire et celles de Glanz et al. (2010). Ainsi l'étude REACTIV, présentée dans la troisième partie de ce travail, inclut un

entraînement spécifique de l'attention et des fonctions interagissant fortement avec les fonctions attentionnelles, des évaluations plus écologiques (simulateur de conduite et tâches en réalité virtuelle), des questionnaires de QdV, de ressenti de la gêne cognitive, d'état dépressif et de fatigue, ainsi que des examens par IRM permettant de visualiser les structures mais aussi les phénomènes de plasticité avant et après la rééducation (Penner et al, 2006). Enfin, nous avons cherché à identifier des marqueurs IRM des possibilités de progression cognitive des PvSEP. Dans l'étude préliminaire présentée apparaissait donc déjà la dimension plurifactorielle de la prise en charge cognitive que nous explorons dans ce travail de thèse et dans laquelle nous poursuivons notre cheminement au chapitre 2. Les résultats du suivi confirment la valeur pronostique des troubles cognitifs aux stades précoces de la SEP pour le changement de statut professionnel plusieurs années après le diagnostic de SEP, l'altération de la QdV et la nécessité d'une approche globale lors des évaluations cognitives.

Malgré le caractère subjectif des outils d'évaluation de la QdV, ces questionnaires permettent d'avoir une visibilité sur l'une des composantes essentielles de la santé, le bien-être, de manière assez large, prenant en compte les domaines physiques, cognitifs et psychologiques, et sociaux. Ils deviennent essentiels dans une démarche qualité, notamment d'une part pour améliorer les objectifs de soin et adapter les stratégies thérapeutiques, d'autre part pour mesurer l'efficacité des prises en charges ou des thérapies.

Il n'y a pas à ce jour de consensus quant à l'interprétation de la quantification des questions qualitatives et subjectives des auto-questionnaires de QdV, la question de la valeur du changement minimal cliniquement significatif demeure (Brozek et al., 2006), même si le changement d'une valeur quantifiable peut être difficile à interpréter et n'est peut-être pas toujours le meilleur indicateur de l'amélioration de la QdV d'une PvSEP. En effet, un élément de la vie quotidienne évoluant au décours d'un traitement peut par exemple contribuer à améliorer considérablement la QdV sans pour autant que cela soit reflété dans les questionnaires ou du moins sans que cela soit reflété à la hauteur de son importance dans le contexte de vie de la PvSEP. Le concept d'Evidence-Based Medicine est un progrès considérable et nécessaire, et important dans l'approche des prises en charge. L'approche humaine doit coexister et n'est pas incompatible avec des approches objectives, statistiques, et économiques. La dimension humaine doit rester au centre des prises en charge qui, bien que désormais codifiées voire parfois « protocolisées », se veulent avant tout centrées sur la personne et adaptées à ses difficultés, à ses possibilités dans le but ultime qu'elle soit et se sente le mieux possible...dans le but ultime d'une QdV. Les questionnaires de QdV peuvent permettre de cibler des difficultés mises en évidence ou non au cours des autres évaluations ou de l'entretien, d'identifier les besoins, les attentes et les

objectifs de la personne voire de faciliter le dialogue en intégrant la prise en compte de l'avis du patient et les propositions du praticien. Les questionnaires QdV pourraient aussi fournir, comme cela a déjà été suggéré dans le cadre des incapacités physiques, des éléments prédictifs de la progression des symptômes de la maladie et du devenir des PvSEP.

CHAPITRE 2

L'HUMEUR DEPRESSIVE: UN DES PRINCIPAUX FACTEURS ASSOCIE AUX TROUBLES COGNITIFS

II.2.1 Troubles cognitifs dans la SEP : facteurs influant et de confusion

La question des facteurs associés à la maladie reste controversée dans la littérature. Nous avons indiqué dans la première partie que les relations entre les troubles cognitifs et les variables cliniques telles que la durée de la maladie, le niveau d'invalidité et le profil d'évolution de la maladie sont contradictoires (Langdon et al., 2011). Rao et al. (1991a) ont indiqué l'existence d'un lien entre les troubles cognitifs et le handicap physique. Compte-tenu du caractère polysymptomatique et variable de la maladie, certains symptômes, pour ne pas dire presque tous, peuvent avoir un réel retentissement, ponctuellement ou de manière plus constante, avec une intensité plus ou moins importante, sur les performances cognitives dans la vie quotidienne ou dans les situations plus spécifiques de bilan. Des douleurs ou même des troubles vésico-sphinctériens (impériosités urinaires...) peuvent par exemple interférer dans une activité et ne pas permettre une concentration optimale. Un trouble visuel ou oculo-moteur peut considérablement entraver une tâche attentionnelle, exécutive ou mnésique réalisée à partir d'un support visuel. Un trouble moteur, même léger, telle une faiblesse musculaire entravant une manipulation efficace d'un stylo, peut gêner les réalisations cognitivo-motrices, or de nombreuses épreuves font appel à l'écrit, il sera alors important de tenir compte des symptômes moteurs ou cérébelleux pouvant impacter les performances. Nous avons récemment étudié les relations entre les différentes fonctions cognitives et le fonctionnement moteur cérébelleux testé notamment par un test d'exécution motrice, le Nine-Hole Peg Test (NHPT) chez 60 PvSEP-RR dont la durée de maladie n'excède pas 8,2 ans (Ruet, Hamel, Deloire et al., 2014). Les analyses multivariées ont confirmé que les performances au NHPT étaient significativement corrélées aux mesures de VTI mais pas aux autres tests cognitifs qui n'impliquaient pas de composante de vitesse de traitement.

Ce résultat confirme ainsi les liens entre l'atteinte cérébelleuse et la vitesse de traitement de l'information.

Les effets de certains traitements pouvant stimuler ou inhiber l'efficacité cognitive ainsi que les effets des troubles du sommeil, de la fatigue ou de la dépression, comptent parmi les plus étudiés. D'autres facteurs, motivationnels, émotionnels, psychologiques, environnementaux peuvent aussi interférer avec le fonctionnement cognitif. Les cliniciens peuvent alors avoir des difficultés à déterminer si la fatigue, par exemple, est due à la SEP ou à l'humeur dépressive ou encore si des dysfonctionnements cognitifs sont liés à la SEP ou à l'humeur dépressive, et peuvent donc avoir des difficultés à sélectionner le traitement le plus approprié. De plus, la cognition est généralement sensible à de multiples facteurs potentiellement perturbateurs, dont des processus comme le vieillissement ou certaines modifications hormonales, des substances ingérées (sucre, alcool, drogue...) mais aussi le stress, les troubles du sommeil, la fatigue ou encore la dépression. Spécifiquement dans la SEP, les troubles du sommeil, la fatigue, l'anxiété ou encore la dépression ont été identifiés comme des facteurs pouvant influencer sur le fonctionnement cognitif, notamment en majorant les dysfonctionnements. La part d'impact de ces symptômes moins apparents est discutée dans la littérature et d'autant plus en clinique que les performances cognitives sont fluctuantes.

En pratique clinique, il est possible de voir émerger certains symptômes inclus dans ces facteurs. C'est le cas de la fatigue par exemple. Une forme de fatigue, une fatigabilité, peut s'installer au cours d'une tâche et se manifester par une baisse des performances à la fin de la tâche comparativement au début de la tâche. Au cours d'une évaluation, d'autres facteurs environnementaux liés à l'état psychologique ou physique, au vécu de la PvSEP (contexte familial, événements quotidiens, professionnels ou sociétaux contemporains, projet de vie) ou d'autres facteurs environnementaux exogènes, tels qu'un événement (téléphone, personne qui entre dans le bureau, sirène de pompier), le contexte des évaluations (situation duelle dans un bureau neutre au calme), ou même les conditions climatiques le jour des évaluations (Leavitt et al., 2012) peuvent aussi directement perturber ou stimuler l'état mental de la personne au cours d'une évaluation. Une personne anxieuse ou motivée ne réalisera pas le test dans les mêmes dispositions cognitives qu'une personne plus détendue ou désintéressée.

II.2.1.1 Facteur influant : exemple de la fatigue

La fatigue, très fréquente dans la SEP, est souvent associée à une altération dans l'exécution des activités quotidiennes, à une mauvaise qualité de la vie voire à un arrêt prématuré du travail. La relation entre les dysfonctionnements cognitifs et la fatigue est controversée, certaines études ne

permettent pas de confirmer ces relations, d'autres rapportent un lien entre la fatigue et la diminution des performances cognitives même s'il semble que certaines études aient plus porté sur la notion de fatigabilité suite à des efforts soutenus qu'à la notion plus globale de fatigue. Cela soulève la question de la similitude entre la fatigue évaluée dans le cadre de contraintes spécifiques et celle de la vie quotidienne. Beatty et al. (2003) ont cherché à savoir si la fatigue imputable à une journée de travail pouvait diminuer objectivement les performances physiques et cognitives des PvSEP, et si ces performances diminuaient plus rapidement que celles des témoins en fonction du temps engagé dans l'activité mentale. Krupp et Elkins (2000) ont rapporté une détérioration rapide de la performance des PvSEP sur deux tests cognitifs parmi 5 après avoir effectué 3 heures de tâches très demandeuses en terme d'effort cognitif, allant ainsi à l'encontre d'autres études utilisant des tâches demandant moins d'effort entre les deux évaluations. Dans leur étude, Neumann et al. (2014) ont constaté que les temps de réaction (TR) mesurés en ligne de base étaient plus longs chez les PvSEP que chez les témoins (391 ms vs 205 ms). Après plus de 2 heures de tests cognitifs induisant une charge cognitive importante selon les auteurs, les TR des PvSEP augmentaient significativement tandis que ceux des témoins restaient inchangés. Enfin, après une heure de récupération, les mesures de TR revenaient au niveau de celles de la ligne de base chez la plupart des patients. Les auteurs ont conclu que les mesures de VTI pouvaient être considérées comme un marqueur de substitution pour évaluer la fatigue, plus particulièrement la fatigabilité. Ces conclusions soulignent la complexité des évaluations cognitives et du choix conceptuel à adopter dans l'interprétation d'une mesure cognitive.

II.2.1.2 Dépression, cognition et qualité de vie dans la SEP

L'OMS relève une prévalence du trouble dépressif variant sur une vie entière entre 20 et 30 p. 100 en fonction des critères diagnostiques retenus. Selon l'OMS, la dépression est un problème de santé publique majeur à un niveau mondial, puisqu'elle était classée selon les données de QdV recueillies en 2000 comme la quatrième pathologie le plus handicapante. Plus récemment, en considérant les pays riches, elle était classé en première position et pourrait devenir la seconde cause d'invalidité après l'ischémie cardiaque (Mathers CD et al., 2006). Dans la population générale, la dépression est aussi associée à une moins bonne QdV (Sheehan et al., 2005). La dépression serait même plus invalidante que certains troubles physiques chroniques (Braam et al., 2005). La dépression est donc déjà à elle toute seule une pathologie invalidante, ayant un poids économique certain et d'une manière générale un impact délétère sur la santé voire sur la longévité du fait du nombre de suicides. Associée à la SEP, les conséquences se surajoutent au retentissement lié à la maladie.

Selon le DSM-IV, les troubles de l'humeur comprennent le trouble dépressif, les troubles bipolaires, et les autres troubles dépressifs (dus à une affection médicale, ou induits par une substance). Les critères d'épisode dépressif caractérisé sont définis par le DSMIV et inclut l'humeur dépressive. Au moins 5 des symptômes parmi une liste définie doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur; parmi ces symptômes au moins l'un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. Toutefois, la détection d'un trouble de l'humeur n'implique pas le diagnostic d'un épisode de dépression caractérisée. Selon le DSM IV, les troubles dépressifs comprennent le trouble dépressif majeur - épisode isolé, le trouble dépressif majeur-récurrent, le trouble dysthymique et le trouble dépressif non spécifié.

Comme cela a été souligné pour les personnes âgées (Watson et al., 2004 , Amore et al., 2007), les classifications du DSM-IV ne sont peut-être pas adaptées à la SEP et les troubles dépressifs pourraient de ce fait être sous-estimés. Par exemple, il a été montré dans un échantillon de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans lequel aucun des patients ne répondait aux critères d'épisode dépressif majeur ou de trouble d'anxiété généralisée, une proportion importante des patients (8%) répondant aux critères de trouble dysthymique (Bungener et al., 1996).

Dans la symptomatologie dépressive, des dimensions coexistent à côté de piliers que sont la tristesse, l'inhibition ou le ralentissement. Les troubles cognitifs peuvent aussi être un symptôme de la dépression rendant le diagnostic différentiel parfois difficile. L'analyse sémiologique à la base des démarches diagnostique et thérapeutique implique un effort de déchiffrement des émotions et vise à repérer la maladie, à discerner ce qui s'apparente au symptôme de ce qui s'organise en syndrome, mais aussi à dégager certaines spécificités pour mieux évaluer et traiter les personnes déprimées et donc limiter l'impact des altérations de l'humeur dépressive sur la QdV et les autres symptômes (cognitifs inclus). L'humeur dépressive a une place centrale dans le diagnostic, elle est à la base d'arbres diagnostiques décisionnels comme celui proposé par l'American Psychiatric. Outre le diagnostic, elle pourrait permettre de dépister des symptômes dépressifs moins marqués. Une définition de l'humeur communément acceptée est celle de Jean Delay : « L'humeur est cette disposition fondamentale riche de ses instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles du plaisir et de la douleur». Plusieurs dimensions de l'humeur dépressive ont été proposées par Jouvent et al. (1988). Ces dimensions pourraient être plus adaptées pour orienter les choix thérapeutiques et plus généralement décrypter la dépression chez les PvSEP où un certain nombre de symptômes

dépressifs recouvre ceux de la maladie. Une perte d'initiative ou une distractibilité peuvent par exemple être dues à une dépression ou à des troubles exécutifs.

Dépression	Sclérose en plaques
Perte d'énergie	Fatigue et Fatigabilité
Ralentissement	Ralentissement
Désinvestissement	Incapacités fonctionnelles
Troubles de la concentration et de la mémoire	Troubles cognitifs
Troubles du sommeil	Troubles du sommeil
Troubles de l'appétit	Diminution de l'appétit

**Tableau 2 : Recouvrement des symptômes entre dépression et SEP
proposé par M. Montreuil et J. Pelletier (2010)**

La prévalence de la dépression durant la vie des PvSEP est estimée à environ 50% (Sadownik et al, 1996; Jones et al., 2012) bien que les chiffres puissent différer selon les études (Minden et al., 2013). La fréquence est supérieure à celle d'autres maladies chroniques ou d'autres affections neurologiques (Goldman Consensus Group, 2005). La survenue de la dépression pourrait avoir des conséquences négatives sur les symptômes de la maladie, sur les soins neurologiques, sur l'adhésion et l'observance des traitements, ou encore sur la réadaptation (WIROTIUS) et pourrait en fin de compte contribuer à une dégradation liée à la santé de QdV. La QdV est altérée dans la SEP et l'est aussi dans la dépression, Janardhan et Bakshi (2002) ont étudié les relations entre le handicap mesuré par l'EDSS, la dépression mesurée par l'échelle de dépression de Hamilton, la fatigue par la Fatigue Severity Scale, et la QdV par le Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQOL-54) chez 60 PvSEP réparties en groupes selon la forme de la maladie (PvSEP-RR et PvSEP-SP), selon qu'elles étaient considérées comme fatiguées ou non, dépressives ou non. Les résultats ont montré que la fatigue et la dépression étaient associées de façon indépendante avec la QdV, après prise en compte du handicap physique. Les auteurs ont conclu que la reconnaissance et le traitement de ces troubles étaient donc susceptibles d'améliorer la QdV.

Dans la SEP, l'humeur dépressive est en effet l'un des principaux facteurs de confusion de plusieurs symptômes, notamment des troubles cognitifs. D'une manière générale, les descriptions cliniques des troubles dépressifs comprennent toujours des perturbations cognitives : un ralentissement dans le traitement de l'information, des difficultés de concentration, des plaintes mnésiques, voire de réelles difficultés à mémoriser ou à se rappeler des informations, une distractibilité ou une sensibilité à l'interférence. Selon Widlocher (1983,1989), le ralentissement

psychomoteur, affectant l'activité motrice mais aussi verbale et mentale, se situe au cœur de la symptomatologie dépressive. Ces perturbations cognitives pourraient être la conséquence de l'état dépressif mais aussi des facteurs pouvant contribuer à l'apparition et au maintien de l'humeur dépressive ou pourraient être la conséquence directe ou indirecte de la SEP. Les PvSEP peuvent ressentir et manifester des symptômes émotionnels liés à l'annonce du diagnostic, à l'évolution de la maladie, aux adaptations nécessaires ou encore aux thérapies de leur maladie (interférons, corticostéroïdes ou autres traitements symptomatiques) et peuvent, dans certains cas, aller jusqu'au passage à l'acte suicidaire. La dépression peut aggraver le dysfonctionnement cognitif et il est donc aussi pour cette raison important de la traiter (Arnett et al., 1999).

La dépression est un facteur pouvant moduler le fonctionnement cognitif. Elle peut avoir un impact sur l'efficacité des prises en charge, en influant sur la compliance et l'investissement plus ou moins actif dans les thérapies (particulièrement de la réhabilitation). Elle peut limiter les stratégies de coping (Lazarus et Folkman, 1984), qui correspond à « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu ». La dépression peut ainsi contribuer à altérer considérablement la QdV des PvSEP qui constitue l'objectif ultime de toute prise en charge.

Au regard des données de la littérature et des besoins cliniques, notre objectif dans cette partie était donc double, il s'agissait d'une part de proposer un outil aisément utilisable en clinique qui puisse mesurer plus spécifiquement les dimensions de l'humeur dépressive pouvant être liées à la SEP afin d'orienter au mieux les stratégies thérapeutiques, et d'autre part de déterminer la part d'implication de ces dimensions sur la QdV.

II.2.2 “Deciphering depressive mood in multiple sclerosis and its consequences on quality of life” (article en révision)

DECIPHERING DEPRESSIVE MOOD IN MULTIPLE SCLEROSIS AND ITS CONSEQUENCES ON QUALITY OF LIFE

Delphine Hamel, Msc, Mathilde Deloire, PhD, Aurélie Ruet, MD, PhD, Julie Charré-Morin, Msc, Aurore Saubusse, Msc, Jean-Christophe Ouallet, MD, PhD, Bruno Brochet, MD.

1 Université de Bordeaux, France

2-INSERM U.862, Neurocentre Magendie, Bordeaux, France

3 CHU de Bordeaux, INSERM-CHU CIC-P 0005, & Service de Neurologie, F-33076 Bordeaux, France

Corresponding author:

Bruno Brochet, Service de Neurologie, CHU Bordeaux, F-33076 Bordeaux cedex, France.

Tel: +33 557574817

Fax: +33 557574818

bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

Words: 2986 words

Abstract: 198 words

Tables: 3

References : 22

Key words: multiple sclerosis; depressive mood; emotional disorders; depression; anxiety; cognition; quality of life.

ABSTRACT

Background: Depressive mood and other emotional symptoms are common in multiple sclerosis (MS). The patient-reported outcome version of the “Echelle d’Humeur Dépressive” (EHD-PRO) aims to differentiate between two dimensions of depressive mood in people living with MS (PwMS).

Objective: First, to compare EHD-PRO assessment and its two dimensions, loss of emotional control and emotional blunting, between a large sample of healthy controls (HCs) and two samples of PwMS, relapsing-remitting MS (RRMS) and primary progressive MS (PPMS); and second, to analyse the relationships between EHD-PRO scores with neurological disability, cognitive function, fatigue and health-related quality of life (HR-QOL).

Results: Regardless of their phenotype, PwMS had significantly higher EHD-PRO scores than HCs. EHD-PRO scores did not differ between the two MS groups. EHD-PRO scores did not correlate with disability and fatigue scores, disease duration or cognitive z scores. In RRMS, the loss of emotional control was independently associated with a decrease in HR-QOL.

Conclusion: The EHD-PRO is able to easily detect depressive mood and to differentiate between two clinical dimensions, emotional blunting and loss of emotional control. The scale is sensitive and seems robust to confounding factors. Loss of emotional control seems to contribute significantly to altered HR-QOL in RRMS.

Depressive mood (DM), anxiety and other emotional symptoms are more frequent in people living with multiple sclerosis (PwMS) than in the general population.¹ These symptoms can be related to factors unrelated to MS or to specific factors such as reactions to diagnosis, disability, or iatrogenic effects of treatments, as well as to immunological and neurological dysfunction.² Depression can have negative consequences on neurological care, adherence to medication or rehabilitation treatments.² Depression can also interfere with cognitive performance and ultimately contribute to a degraded health-related quality of life (HR-QOL).³

The identification and characterization of depressive symptoms, especially outside the context of major depressive disorder, may be difficult in neurological diseases in which confounding symptoms such as fatigue and cognitive symptoms can interfere with emotional assessment.^{2,4} Some symptoms, such as apathy, anger, and emotional incontinence, can be attributed to depression, but they also belong to psycho-behavioural disorders associated with brain damage. Two scales have been reported to be less sensitive to somatic confounds, the Beck Depression Inventory-Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS)⁵ and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).⁶ These scales are useful for detecting major depression, but it is necessary to differentiate a symptom of depression from the syndrome of major depression and to decipher the sub-components of DM.⁴ A DM scale, called “Echelle d’Humeur Depressive” (EHD)⁷ has been developed. The focus of the EHD is not to determine a global score of depression; instead, it aims to characterize various emotional dimensions. It enables the identification of subjects who lack major depression or generalized anxiety disorder but who do have significant emotional disturbances. The original EHD consists of 18 items assessed by the examiner. The answer to each item is given using a 5-point Likert-type scale, from 0 (none) to 4 (severe). The authors performed

principal components analysis, which revealed 5 factors: emotional blunting (EB), emotional incontinence, explosive mood/irritability, emotional lability and painful sadness.⁷ From these factors the authors distinguished two clinical dimensions, emotional deficits and the loss of emotional control (EC) and proposed a dichotomy between depression in which inhibition predominates and depression in which anxious or agitated symptoms predominate.⁸ Because patient-reported outcome (PRO) tools are easier to use in clinical practice and research, a self-report version of the EHD (EHD-PRO) has been developed and validated in a sample of 77 MS patients.⁹ Principal components analysis confirmed a 2-factor structure that matched the two clinical dimensions of DM previously identified: EB, based on 7 items, which explained 33.5% of the variance; and EC, based on 4 items, which explained 20% of the variance. Internal consistency, test-retest reliability and external validity were good.⁹ In that study, the two clinical dimensions of the scale were correlated with a global assessment of depression using the BDI. However, normative values in healthy subjects of the EHD-PRO were not established and correlations with disease parameters are unknown.

The aims of the present study were two-fold: First, to compare the EHD-PRO assessment and its two specific dimensions, loss of EC (EHD-EC) and EB (EHD-EB), between two samples of PwMS and a large sample of healthy controls (HC) to determine the prevalence of these emotional disorders in two clinical phenotypes of the disease, relapsing-remitting MS (RRMS) and primary progressive MS (PPMS); and second, to analyse the relationships between EHD-PRO scores with neurological disability, cognitive function, fatigue and HR-QOL.

PATIENTS AND METHODS

Participants:

The study population and eligibility criteria have been already described in detail.¹⁰ All participants were required to be older than 18 years old and French speakers. Briefly, 60 PwMS with a diagnosis of RRMS¹¹ and 41 with a diagnosis of PPMS¹² were recruited between April 2009 and April 2011. HCs were divided into 20 groups according to five age categories, sex, and education level to be matched with PwMS. HCs received compensation for participating in the study.

The study was approved by the institutional review board of Bordeaux (CPP Bordeaux 2009/31). All subjects gave written informed consent prior to participation in the study.

Assessment:

Disability was measured using a French-adapted version of the Expanded Disability Status Scale (EDSS).¹³

Mood assessment:

Each subject completed PRO questionnaires concerning mood (EHD-PRO), depressive symptoms (BDI-II¹⁴ and BDI-FS⁵), and anxiety, State-Trait Anxiety Inventory, State Form (STAI-S) ¹⁵ and received a fatigue score based on the UK Neurological Disability Scale .¹⁶

The EHD-PRO scores include a total EHD-PRO score and two sub-scores (EHD-EC and EHD-EB). The EHD-EB score includes items 3, 6, 7 and 8, and the EHD-EC score includes items 1, 2, 4, 5, 9, 10 and 11. The EHD-PRO total score was the sum of the two dimensions of sub-scores.

According to the BDI-II, subjects were considered to be free of depressive symptoms if their BDI II score was less than 14 and to have moderate or severe depression if their score was above 20. The thresholds for the BDI-FS were 9 and above for moderate depression and 13 and above for severe depression. Abnormal fatigue or anxiety was defined by a score that was less than the 5th percentile of the HCs.

Health-Related Quality of Life (HR-QOL)

The French-validated version of the Short-Form 36 questionnaire¹⁷ was used and two composite scores were calculated: the Physical Composite Score (PCS/SF-36) and the Mental Composite Score (MCS/SF-36).¹⁷

Neuropsychological assessment:

PwMS and HCs were assessed with a comprehensive neuropsychological (NP) battery that has been described previously.¹⁰ Briefly, it included the tests from the Brief Repeatable Battery–Neuropsychological,¹⁸ but the Computerized Speed Cognitive Test (CSCT)¹⁹ was used instead of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) to assess information processing speed (IPS). The battery also included computerized sub-tests from the Test of Attentional Performance (TAP)²⁰ and some additional tests for executive functions, working memory and visuoconstruction.¹⁰ Seven cognitive domains were categorized: IPS, attention, working memory, verbal and visual episodic memory, visuoconstruction, and executive function.¹⁰

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed with StatView version 5.0 software for Windows. Means and standard deviations (SDs) were calculated for age, disease duration, and for EHD-PRO and NP scores; medians and ranges were calculated for EDSS scores. Clinical characteristics and scores were compared using Chi-square, unpaired Student's t or Mann-Whitney tests as appropriate.

Normative data were established from the mean and SD of the EHD-PRO scores of 415 HCs that were divided into different categories according to age and gender.

Z scores were calculated for each NP score and domain as previously reported.¹⁰

The univariate correlations between each EHD-PRO and cognitive score and between EHD-PRO scores and age, gender, EDSS, UKNDS, BDI-FS, STAI-S and HR-QOL composite scores

were calculated using Pearson's test in each phenotype group. Factors not significant at the 0.05 level were removed by backward elimination. Two types of multivariate models were performed for each clinical phenotype. First, linear regression was performed to study the correlation of fatigue, anxiety and depression with EHD-PRO scores in each PwMS group. Age, gender and EDSS scores were used in the models. Second, linear regression was used to evaluate correlations between HR-QOL composite scores and EHD-PRO scores, taking other variables into account (age, gender, educational level, disease duration, EDSS score, fatigue and cognitive z scores). Only independent variables with a conservative significance level of $p < 0.25$ in the univariate analysis were simultaneously entered in the multivariate models. For all analyses, differences were considered significant when the p values were less than 5% except for univariate correlation analyses, where Bonferroni correction was applied.

RESULTS

Characteristics of PwMS and HCs

Forty-one PwPPMS, 60 PwRRMS, and 415 HCs were included in this study. Table 1 shows the clinical characteristics of the PwMS. Based on their demographic and clinical characteristics, the PwPPMS and PwRRMS were compared with 263 and 310 HCs, respectively. Thirty-six PwPPMS (87.8%) and 53 PwRRMS (88.3%) were taking disease-modifying drugs at the time of the examination. Among all the clinical characteristics, EDSS score, age, and gender differed significantly between the two groups of PwMS ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively).

Comparison of EHD-PRO scores and other PRO scores between PwMS and HCs

The EHD-PRO scores and other PRO results for the two PwMS groups and their respective matched HCs are presented in Table 1. Significant differences in clinical and PRO scores between each MS phenotype and the matched HCs are presented in Table 1. Regardless of

group, PwMS had significantly higher scores on the EHD-PRO and its two dimensions as well as on all PRO (depression, anxiety, fatigue and HR-QOL) compared to their matched HCs.

EHD-PRO scores and other PRO scores, according to MS phenotype

EHD-PRO scores and other PRO scores did not differ between the RRMS group and the PPMS group, except for the physical composite score of the SF-36. No significant difference was found between the proportion of PwRRMS and PwPPMS with moderate-to-severe depression detected by the BDI-II or the BDI-FS. Similarly, no significant difference was found between the proportion of PwRRMS and PwPPMS identified as having moderate-to-severe depression when these two scales were applied separately or together. The proportion of anxious patients did not differ between the two groups.

Detection of depressive mood disorders with the EHD-PRO in PwMS with moderate and severe depression or without depression

Eight out of 9 PwRRMS (88.9%) had moderate or severe depression according to the BDI-II and had at least one abnormal EHD-PRO score, whereas 5 out of 9 were diagnosed with moderate or severe depression using the BDI-FS. Nine PwRRMS, who were not diagnosed with moderate or severe depression according to the BDI, had at least one abnormal EHD-PRO score.

Nine out of 10 PwPPMS (90%) had moderate or severe depression according to the BDI and had at least one abnormal EHD-PRO score. All PwMS in the group with moderate-to-severe depression according to the BDI-FS had abnormal EHD-PRO scores. Six PwPPMS, who were not diagnosed with moderate or severe depression according to the BDI, had at least one abnormal EHD-PRO score.

Normative data of EHD-PRO scores

Normal values of the EHD-PRO scores and the two sub-scores established in 415 HCs are presented in Table 2, according to age and gender.

EHD-PRO and other PRO scores, according to cognitive impairment

The proportion of PwMS who were impaired in at least one cognitive domain (CI) was 25.4% in the RRMS group and 47.3% in the PPMS group ($p<0.05$). total EHD-PRO score and sub-scores did not differ significantly between CI and CU PwMS. BDI-II, BDI-FS, anxiety and fatigue scores also did not differ between CI and CU PwMS. There was no significant correlation between any of the EHD-PRO scores and z scores of each cognitive domain in the RRMS and PPMS groups.

Association of EHD-scores with demographic and clinical variables

Among the characteristics of age, sex, and educational level, only gender was correlated ($p<0.05$) with the EHD-PRO scores, but this correlation was no longer significant after applying Bonferroni correction.

EHD-PRO scores did not correlate with EDSS and fatigue scores or with disease duration in the RRMS or PPMS group.

Multivariate regression analysis

The results of multivariate regression analyses performed to verify the association of EHD-PRO scores with the demographic and clinical variables are presented in Table 3. For each EHD-PRO score, the variables entered in the multivariate model were age, gender, and EDSS, BDI-FS, STAI-S, and fatigue scores.

In the RRMS, the EHD-PRO score was predicted independently by gender and by BDI-FS and STAI-S scores ($p<0.001$; $R^2=0.498$). The EHD-EC score was predicted independently by gender and anxiety score but not by BDI-FS score ($p<0.001$; $R^2=0.461$), whereas the EHD-EB score was predicted independently only by the BDI-FS score ($p<0.001$; $R^2=0.249$).

In the PPMS, the multivariate linear regressions showed significant correlations between each EHD score and the BDI-FS score. BDI-FS and STAI-S scores were significantly associated with EHD-PRO total score ($p < 0.001$; $R^2 = 0.677$) and with EHD-EC score ($p < 0.001$; $R^2 = 0.668$), whereas the EHD-EB score was only significantly correlated with the BDI-FS score ($p < 0.001$; $R^2 = 0.494$).

HR-QOL

Tables 3a-b present the results of the multivariate regression analyses performed to identify the determinants of HR-QOL, including demographic and clinical variables and the EHD-PRO scores. In the PwRRMS, the EHD-EC score was retained in the final models to explain each HR-QOL sub-score. EDSS and fatigue scores also explained PCS/SF-36 score, and fatigue also explained MCS/SF-36 score. In the PwPPMS, no variables were maintained in the final model.

When performing the same multivariate analyses with the same variables but replacing the two sub-scores with the EHD-PRO total score, the EHD-PRO total score, fatigue score and EDSS score correlated significantly with PCS/SF-36 score. EHD-PRO total score was the only variable significantly correlated with MCS/SF-36 score in the RRMS group. In the PPMS group, only EHD-PRO total score remained in the final model with MCS/SF-36 score (data not shown).

DISCUSSION

Identifying depression and emotional disturbances in PwMS is a clinical challenge. These symptoms are frequent in MS and have important consequences for the daily life of PwMS. In the present study, depression scores (using the BDI), BDI-FS scores, anxiety scores and EHD-PRO total scores and sub-scores differed significantly between the HCs and the two samples of PwMS. The EHD-PRO has been developed to evaluate the main dimensions of

depressed mood, emotional deficits and the loss of emotional control, which can be altered in MS.⁹ This study, confirms that this self-report tool is easy to use in PwMS and is able to easily distinguish these two dimensions. We observed high proportions of PwRRMS (33.3%) and PwPPMS (41.5%) with an abnormal score on at least one of the two sub-scores, although the proportion of PwMS identified as having moderate or severe depression by the BDI or the BDI-FS did not exceed 24.4%. In the selected sample of PwRRMS and PwPPMS with moderate or severe depression according to the BDI-II, the EHD-PRO detected 88.9% of the PwRRMS and 90% of the PwPPMS with depressive mood disorders. All of the PwPPMS detected by the BDI-FS were also detected by the EHD-PRO. These results highlight the sensitivity of this scale to moderate-to-severe depressive disorders in MS. Moreover, 14.6% of the PwPPMS had at least one abnormal EHD-PRO score, but they were not diagnosed by the BDI-II or BDI-FS or by the STAI. The EHD-PRO may be able to detect subtle elements of DM. Similar results has been shown in a sample of patients with Alzheimer's disease, in which a significant proportion of the patients met the criteria for dysthymic disorder but not for major depression or generalized anxiety disorder.²¹

To our knowledge, this study is the first to compare emotional dimensions such as EB or loss of EC in two MS phenotypes. No EHD-PRO scores differed significantly according to MS phenotypes, suggesting that the EHD-PRO could detect DM independently of the phenotype at the onset of the disease. Similar results were observed for each other PRO scores, except for the physical composite score of the SF-36; this score was higher in the PwRRMS, although this can be attributed to a difference in disability.

One limitation of emotional assessments in MS is the interference of neurological confounds. Interestingly, the EHD-PRO scores did not correlate with either the EDSS and fatigue scores or with disease duration in both groups. No demographic variables influenced

the EHD-PRO scores. Moreover, we did not observe correlations between EHD-PRO scores and cognitive z scores in the two samples of PwMS. This suggests that the EHD-PRO is not very influenced by somatic or demographic factors.

In the RRMS group, the results suggest a dichotomy between the two dimensions of DM assessed by the EHD-PRO: the loss of EC, which is mainly associated with anxiety; and EB, which is mainly associated with depression. The EHD-PRO total score reflects both depression and anxiety. We found similar associations in the PPMS group: anxiety was associated with the loss of EC, corresponding to anxious agitation, anger, impulsivity or hyperemotivity,⁷⁻⁹ but was not associated with EB, which refers to deficits in the ability to feel and express emotions and includes affective blunting, anhedonia, loss of initiative or motivation, prosodic flattening and psychomotor slowing. The EHD-PRO total score was predicted by both depression and anxiety. Fatigue did not remain in the final models, confirming the specificity of the scale. Depression assessed by the BDI-FS was associated with each EHD score. In the RRMS group, gender was associated with the EC and total EHD scores. It has been previously shown that EC scores are higher in women than in men in MS,⁹ possibly because women express more of their emotions.

The validity of the EHD-PRO is reinforced by the correlations with the HR-QOL composite scores. The EHD-EC score was the main determinant of the mental HR-QOL composite score in the RRMS patients. Indeed, loss of EC was the dimension retained with fatigue and EDSS scores to explain the physical dimension of HR-QOL and was retained with fatigue score to explain the mental dimension of HR-QOL in PwRRMS. Fatigue and disability are well-known factors that have been implicated in HR-QOL.²² The loss of EC seems to be a prominent factor in HR-QOL in PwMS. This dimension needs further study to determine the nature of

the underlying processes involved and to identify possible interactions with other impaired functions in the disease.

This study has some limitations. The absence of MRI analysis precludes interpretation of underlying mechanisms. From a methodological point of view, an assessment using the trait form of the STAI would be pertinent to explore the predictions for HR-QOL.

Conclusion

The use of the EHD-PRO to assess emotional states in MS is promising. This self-administered questionnaire can be easily provided by caregivers. Our findings suggest that the EHD-PRO can evaluate DM independently of clinical symptoms such as cognitive disorders, fatigue or physical disability. The EHD-PRO can detect, but also refine, the diagnosis of DM. Loss of EC may reflect emotional instability that is more closely related to neurological disease independent of any depression or that is related to DM. This study demonstrates that the loss of EC has a significant impact on HR-QOL in PwMS. The EHD-PRO may also be useful for the monitoring of pharmacological, behavioural and/or rehabilitation therapies.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Loock T for his contribution to data collection.

The study was supported by Bayer healthcare, France. The sponsors did not participate in any aspects of the design or conduct of the study, including data collection, management, analysis, or interpretation or the preparation, review, or approval of the manuscript.

Conflict of interest statement

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES:

1. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003; 61: 1524–7.
2. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17: 1276-81.
3. Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol* 2013; 260: 776-84.
4. Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001; 66: 193-8.
5. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 393-6.
6. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
7. Jouvent R, Vindreau C, Montreuil M et al. La clinique polydimensionnelle de l’humeur dépressive. Nouvelle version de l’échelle EHD. *Psychiatr Psychobiol* 1988; 3:245-53
8. Jouvent R, Partiot A, Ammar S. The dichotomy of anxious agitated/impulsive versus retarded/blunted depression: a new paradigm for biological and pharmaco-clinical research. The use of fluoxetine in clinical practice. In: Freeman HL (ed) *Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series*, London, 1991. pp 35-44.
9. Radat F, Lafittau M, Ouallet JC, Brochet B, Jouvent R. Validation of EHD self questionnaire in multiple sclerosis. *Encephale* 2007; 33: 49-57.
10. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013; 16;80: 1501-8.
11. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.
12. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
- 13 Brochet B. Assessing incapacity at early stages of multiple sclerosis using the EDSS. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165(suppl 4): S173–S179.
- 14 Beck AT, Brown G, Steer RA. *Beck Depression Inventory II Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.

15. Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
16. Sharrack B and Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): A new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 223–233.
17. Leplege A, Ecosse E, Pouchot J et al. *Le questionnaire MOS SF-36 : manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. Paris: ESTEM, 2001.
18. Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin, 1990.
19. Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 1665-72.
20. Zimmermann P, Fimm B. *Tests d'évaluation de l'attention*. Würzelen: Psytest, 2009.
21. Bungener C1, Jouvent R, Derouesné C. Affective disturbances in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1066-71.
22. Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 6-13.

TABLE 1 Clinical and PRO scores of PwMS according to the phenotype

	RRMS group	PPMS group
n	60	41
Gender (F/M)	49/11 ^{ns}	24/17 ^{ns}
Age (years)	37.3±9.9 ^{ns}	52.1±8.7 ^{ns}
Educational level (≥baccalaureate/<baccalaureate)	38/22 ^{ns}	19/22 ^{ns}
Disease duration (years)	4.1±3.0	4.8±3.9
EDSS scores	1.5 (0-4.5)	3.5 (1.5-7.0)
BDI scores	11±7.9***	13.5 ±7.2***
BDI-FS scores	3.3±1 ***	3.7±2.8***
STAI-S	35.5±10.8***	34.3±9.2**
Fatigue scores	1.1±1.4***	1.4±1.3***
EHD-PRO total score	19.4±6***	19.2±6.3***
EHD-EC loss of emotional control	13.5±4.6***	12.9±4.7***
EHD-EB emotional blunting	5.9±2.1**	6.3±2.2***
Proportion of PwMS with moderate to severe depression (BDI)	15	24.4
Proportion of PwMS with moderate to severe depression (BDI-FS)	10	7.3
Proportion of PwMS with anxiety (STAI-S)	33.3	19.5
Proportion of PwMS with emotional blunting (EHD EB)	23.3	31.7
Proportion of PwMS with decrease emotional control (EHD-EC)	23.3	26.8
Proportion of PwMS with decreased emotional control or with emotional blunting	33.3	41.5
PCS/SF-36	64.4±18.4***	48.5±12***
MCS/SF-36	64.5±18.5***	57.7±15.3***

F: female; M: male. RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis; PPMS, primary progressive MS. For all clinical data, scores are expressed as the mean ± standard deviation (SD), except for EDSS, which are expressed as the median (range).

EDSS: Expanded Disability Status Scale; BDI: Beck Depression Inventory II; BDI-FS: Beck Depression Inventory-Fast screen; STAI-S: State Anxiety scale of State-Trait Anxiety Inventory-State Form Y; EHD-PRO: Echelle d’Humeur Dépressive-Patient-reported outcomes; EHD-EC: Echelle d’Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB: Echelle d’Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes; EHD-PRO: total score corresponding to an addition of EHD-EC and EHD-EB; PCS/SF-36 MCS/SF-36. p values from a chi-squared test comparing sex; p values from non-matched t-tests comparing means; p values between each MS group and matched controls, 60 PwRRMS and 310 matched controls, 41 PwPPMS and 263 matched controls: ^{ns}, non significant; *<0.05; **<0.01; ***<0.001.

TABLE 2: Normative data of EHD-PRO scores in Healthy Controls

			EHD-PRO scores					
			EHD-PRO total score		EHD-EC Loss of emotional control dimension		EHD-EB Emotional blunting dimension	
Age category	Sex	Size (n)	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
18-34	H	50	16	3.9	10.2	3.2	5.9	1.7
	F	50	17	4.6	11.8	4.2	5.2	1.5
35-54	H	86	15.3	3	10.2	2.6	5.1	1.2
	F	92	13.3	3.5	11.3	3	5.1	1.2
> 55	H	46	15.1	3.2	9.8	2.7	5.3	1.2
	F	91	16.5	4.5	11.2	3.6	5.3	1.6

F: female; M: male. All scores are expressed as mean ± standard deviation (SD). Normative based on 415 HCs were established according to three age categories (18–34, 35-54 and ≥ 55 years) and gender. There was no significant difference according to the level of education. EHD-EC: Echelle d’Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB: Echelle d’Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes; EHD-PRO: total score corresponding to an addition of EHD-EC and EHD-EB.

TABLE 3a : Linear regression model describing EHD scores in PwRRMS

EHD scores	independent variables included in model ^b	R univariate analyses	p values univariate analyses	Adjusted R ² model	p values multivariate analyses
EHD-PRO total score	Age	0.117	0.38	0.498	<0.0001
	Gender^a	0.306	<0.05		
	EDSS	0.107	0.42		
	Fatigue	0.013	0.92		
	BDI-FS^a	0.550	<0.001		
	STAI-S^a	0.599	<0.001		
EHD-EC loss of emotional control	Age	0.049	0.71	0.461	<0.0001
	Gender^a	0.278	<0.05		
	EDSS	0.083	0.53		
	Fatigue	0.015	0.90		
	BDI-FS	0.494	<0.001		
	STAI-S^a	0.636	<0.001		
EHD-EB emotional blunting	Age	0.230	0.78	0.249	<0.0001
	<u>Gender</u>	0.270	<0.05		
	EDSS	0.126	0.34		
	Fatigue	0.004	0.98		
	BDI-FS^a	0.499	<0.001		
	STAI-S	0.328	<0.01		

^a variables significantly correlated with EHD scores in multivariate analyses.

^b variables with a p value <0.25 in univariate analyses. Age, gender, EDSS score were included in multivariate analyses.

RRMS: relapsing–remitting multiple sclerosis; EDSS: Expanded Disability Status Scale; BDI-FS: Beck Depression Inventory-Fast Screen; S-Anxiety: State Anxiety scale of State-Trait Anxiety Inventory-State Form Y; EHD-EC: Echelle d’Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB: Echelle d’Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes; EHD-PRO: total score corresponding to an addition of EHD-EC and EHD-EB.

TABLE 3b: Linear regression models describing EHD scores in PwPPMS

EHD scores	independent variables included in model	R univariate analyses	p values univariate analyses	Adjusted R ² model	p values multivariate analyses
EHD-PRO total score	Age	-0.224	0.16	0.677	<0.0001
	Gender	0.033	0.84		
	EDSS	-0.322	<0.05		
	Fatigue	-0.270	0.87		
	<u>BDI-FS</u> ^{a,b}	0.735	<0.001		
	<u>STAI-S</u> ^{a,b}	0.707	<0.001		
EHD-EC loss of emotional control	Age	-0.244	0.13	0.668	<0.0001
	Gender	-0.24	0.88		
	EDSS	-0.275	0.08		
	Fatigue	0.009	0.96		
	<u>BDI-FS</u> ^{a,b}	0.72	<0.001		
	<u>STAI-S</u> ^{a,b}	0.715	<0.001		
EHD-EB emotional blunting	Age	-0.130	0.42	0.494	<0.0001
	Gender	0.145	0.37		
	EDSS	-0.345	<0.05		
	Fatigue	0.048	0.77		
	<u>BDI-FS</u> ^{a,b}	0.600	<0.001		
	STAI-S ^a	0.527	<0.001		

^a variables significantly correlated with EHD scores in multivariate analyses.

^b variables with a p value <0.25 in univariate analyses. Age, gender, EDSS score were included in multivariate analyses.

PPMS: primary progressive multiple sclerosis. EDSS: Expanded Disability Status Scale; BDI-FS: Beck Depression Inventory-Fast Screen; S-Anxiety: State Anxiety scale of State-Trait Anxiety Inventory-State Form Y; EHD-EC-PRO: Echelle d’Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB-PRO: Echelle d’Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes; EHD-PRO: total score corresponding to an addition of EHD-EC and EHD-EB.

TABLE 4a: Multivariate analyses of HR-QOL in RRMS patients (models including EHD PRO-subcales)

HR-QOL scores	independent variables included in model	R univariate analyses	P values Univariate analyses	Adjusted R ² model	P values multivariate analyses
PCS/SF-36	Age	0,134	0.31	0.537	<0.0001
	Gender ^a	0.216	0.10		
	EL ^a	0.248	0.06		
	EDSS^b	-0.320	0.01		
	Fatigue^{a,b}	-0.555	<0.0001		
	EHD-EC^{a,b}	-.326	0.01		
	EHD-EB ^a	-0.256	0.05		
	z score executive functions ^a	-0.176	0.19		
z score visuo-construction ^a	0.168	0.21			
MCS/SF-36	Age	-0.081	0.54	0.511	<0.0001
	Gender ^a	-0.174	0.19		
	EDSS	-0.057	0.67		
	Fatigue^{a,b}	-0.211	0.11		
	EHD-EC^{a,b}	-0.688	<0.0001		
	EHD-EB ^a	-0.384	0.003		
	z score visuo-construction ^a	-0.157	0.24		

a variables significantly correlated with EHD scores in multivariate analyses.

b variables with a p value <0.25 in univariate analyses. Age, gender, EDSS score were included in multivariate analyses.

RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis. HR-QOL: Health-Related Quality of life; PCS/SF-36: Physical Composite Score of the Short-Form-36 MCS/SF-36: Mental Composite Score of the Short-Form-36; EHD-EC: Echelle d’Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB: Echelle d’Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes.

TABLE 4b : Multivariate analyses of HR-QOL in PPMS patients (models including EHD PRO-subcales)

HR-QOL scores	independent variables included in model	R univariate analyses	P values Univariate analyses	Adjusted R ² model	P values multivariate analyses
PCS/SF-36	Age	-0.096	0.56	0.074	(0.09) ^{ns}
	Gender	-0.066	0.69		
	EDSS ^a	-0.272	0.09		
	EHD-EC	0.151	0.36		
	EHD-EB	0.102	0.54		
	z score visual memory ^a	-0.204	0.21		
	z score visuo-const ^a	-0.204	0.21		
MCS/SF-36	Age ^a	0.260	0.10	0.223	0.008
	Gender	-0.156	0.33		
	EDSS ^a	0.254	0.11		
	EHD-EC ^a	-0.409	0.007		
	EHD-EB ^a	-0.450	0.003		
	z score IPS ^a	0.259	0.12		
	z score attention ^a	0.195	0.24		
	z score verbal memory ^a	0.212	0.19		

^a variables significantly correlated with EHD scores in multivariate analyses.

^b variables with a p value <0.25 in univariate analyses. Age, gender, EDSS score were included in multivariate analyses

^{ns}: non significant

PPMS, primary progressive multiple sclerosis. HR-QOL: Health-Related Quality of life; PCS/SF-36: Physical Composite Score of the Short-Form-36 MCS/SF-36: Mental Composite Score of the Short-Form-36; EHD-EC: Echelle d'Humeur Dépressive loss of Emotional Control-Patient Reported Outcomes; EHD-EB: Echelle d'Humeur Dépressive Emotional Blunting-Patient Reported Outcomes.

II.2.3 Intégration de la détermination de la dépression dans la prise en charge cognitive

II.2.3.1 Commentaires de l'article

Dans cet article, nous avons souhaité analyser les dimensions de l'humeur dépressive avec l'Echelle d'Humeur Dépressive version auto-questionnaire (EHD-PRO) proposée par Radat et al. (2007) (autoquestionnaire annexe D) chez des PvSEP dans une forme de début de la maladie, soit rémittente, soit progressive primaire. Nous avons proposé l'EHD-PRO à 101 PvSEP (41 PvSEP-RR et 60 PvSEP-PP) et à 415 sujets sains appariés, ainsi qu'une batterie cognitive complète, une évaluation de la dépression, de la fatigue, de l'anxiété, et de la QdV. L'EHD-PRO consiste à répondre à 11 items selon une échelle de Lickert. L'EHD n'est pas seulement une échelle globale d'évaluation de la dépression mais elle permet de prendre en compte les principaux aspects émotionnels de l'humeur dépressive distingués par Jouvent et al. (1988), la perte de contrôle émotionnel et l'émoussement affectif. A partir d'une analyse en composantes principales, Jouvent et al. (1988) avaient en effet décrit 5 facteurs (l'émoussement émotionnel, l'incontinence émotionnelle, l'humeur explosive/l'irritabilité, la labilité émotionnelle et la tristesse douloureuse) et ultérieurement avaient distingué deux dimensions cliniques de l'humeur dépressive, l'émoussement émotionnel et la perte de contrôle émotionnel. L'émoussement émotionnel ou le déficit émotionnel se réfère au déficit émotionnel dans la capacité de ressentir et d'exprimer des émotions, à l'émoussement affectif, à l'anhédonie, à la perte d'initiative ou de motivation, à l'aplatissement prosodique ou encore au ralentissement psychomoteur. L'alexithymie peut aussi faire partie de la symptomatologie de cet aspect. La perte ou la diminution de contrôle émotionnel ou dyscontrôle émotionnel est plus complexe et se réfère à l'impulsivité, à l'anxiété, à l'agitation, à la colère, mais aussi à une l'hyperémotivité se référant à une augmentation de sentiment émotionnel et de l'expressivité (Radat 2007). Jouvent et al. (1991) ont proposé des orientations spécifiques du diagnostic en proposant une dichotomie entre la dépression où la symptomatologie prédominante est l'inhibition, les patients présentant un émoussement émotionnel, et la dépression où la symptomatologie prédominante est l'anxiété ou l'agitation, les patients présentant un dyscontrôle émotionnel.

Nos résultats ont confirmé que l'EHD-PRO, dont la validité avait déjà été établie dans la SEP (Radat et al., 2007), est rapidement et aisément réalisée par les PvSEP et donc très facile à réaliser en pratique clinique pour évaluer l'humeur dépressive des PvSEP.

L'EHD-PRO détectait comme atteintes 33,3% de PvSEP-RR et 41,5% de PvSEP-PP (sans différence significative entre les deux groupes), soit plus de PvSEP atteintes qu'avec le Beck

Depression Inventory II (BDI II) ou sa version courte très utilisée dans la SEP, la Beck Depression Inventory-Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS) car réputée non influencée par les symptômes neurologiques. Le pourcentage de PvSEP atteintes n'excédait pas 24,4% à ces deux tests de dépression. Nos résultats à l'EHD-PRO correspondent davantage aux prévalences de troubles dépressifs habituellement rapportées dans la littérature. Minden et al. (2014) indiquaient une prévalence variant de 36% à 54%. Chez les PvSEP-RR, 88.9% des PvSEP considérées comme ayant une dépression modérée à sévère selon le score de BDI II étaient détectées par l'EHD, et seulement 55% par le BDI-FS. De plus, tous les PvSEP considérées comme modérément à sévèrement dépressives étaient identifiées par l'EHD-PRO. Bien que ce ne soit pas l'objet de notre étude, l'ensemble de nos résultats remettent en cause la sensibilité du BDI-FS. En revanche 9 PvSEP sur les 60, soit 15%, qui n'étaient pas diagnostiquées comme présentant une dépression modérée à sévère au BDI II, avaient au moins un score anormal (score <5^{ième} percentile de celui du groupe de témoins appariés). Dans le groupe des 41 PvSEP-PP, 90% considérés comme modérément à sévèrement dépressifs au BDI II et 100% au BDI-FS étaient au moins détectés par un score de l'EHD-PRO. Six PvSEP-PP, soit 14,6 %, n'étaient pas diagnostiquées par le BDI II mais étaient là aussi détectées par l'EHD-PRO. Nos résultats attestent que non seulement l'EHD-PRO détecte les PvSEP déprimées au BDI II mais aussi d'autres PvSEP qui ne sont pas considérées comme ayant une dépression importante. Ces décalages pourraient être dus à la sensibilité de l'EHD à apprécier plus spécifiquement certaines composantes de l'humeur dépressive. L'identification et la caractérisation des symptômes dépressifs, surtout en dehors du contexte du trouble dépressif majeur selon le DSM IV, ou désormais le DSM V, appartient aux professionnels de santé dans la pratique clinique quotidienne. Les symptômes dépressifs peuvent être difficiles à identifier dans les maladies neurologiques avec la mise en place des processus d'adaptation et avec divers symptômes comme la fatigue, l'anxiété ou des troubles cognitifs qui peuvent interférer avec les échelles de troubles émotionnels. Certains symptômes tels que l'apathie, la colère, l'incontinence émotionnelle peuvent parfois être attribués à la dépression alors qu'ils appartiennent à des troubles psycho-comportementaux de la pathologie frontale, des ganglions de la base, de l'atteinte du cervelet ou d'un réseau cérébral impliquant en particulier ces structures. À cet égard le BDI-FS (Benedict et al., 2003b), et l'échelle Hospital-Anxiety-Depression-Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983), ont été indiqués comme étant moins sensibles aux facteurs de confusion somatique et présentant l'intérêt d'évaluer séparément la dépression et l'anxiété. Ces échelles sont utiles pour détecter des épisodes dépressifs majeurs, car il est important de faire la distinction entre un symptôme de dépression et le syndrome de la dépression majeure (Feinstein et Feinstein, 2001) mais elles ne

permettent pas de distinguer les différentes sous-composantes de ces symptômes. L'appréciation des deux dimensions plus spécifiques à la maladie pourrait permettre de détecter plus de signes d'humeur dépressive chez les PvSEP que des échelles plus générales comme le BDI d'autant plus lorsqu'il ne s'agit pas d'une dépression majeure. L'EHD-PRO pourrait être un outil permettant de dépister dès les stades légers des atteintes des dimensions dépressives propres à une pathologie neurologique comme la SEP où la tristesse par exemple n'a pas été considérée comme une dimension prédominante. Nous avons aussi observé une augmentation significative de la fatigue et de l'anxiété chez chacun des groupes comparativement aux témoins, ce qui est en accord avec la littérature (Kroencke 2000, Korostil and Feinstein, 2007).

Les analyses de corrélations ont montré que l'EHD-PRO est une échelle fiable mesurant la dépression sans être influencée par des facteurs démographiques tels que l'âge ou le sexe (même s'il existait une tendance non significative après application de la correction de Bonferroni), le niveau d'éducation ou par des facteurs cliniques tels que la durée de maladie, la fatigue, le handicap ou même la cognition.

En effet les z-scores des domaines cognitifs n'étaient pas corrélés aux scores de dépression, et les scores à l'EHD-PRO ne différaient pas entre les PvSEP cognitivement atteintes et non cognitivement atteintes, quel que soit le phénotype de SEP. Le fait que l'EHD-PRO mesure l'humeur dépressive indépendamment des troubles cognitifs est particulièrement intéressant en clinique dans la mesure où les troubles cognitifs peuvent être une manifestation de la dépression et peuvent eux-mêmes engendrer une dépression. Nos résultats n'ont pas mis en évidence d'association entre l'atteinte cognitive et la durée de la maladie, la dépression, l'évolution de la maladie, ou encore l'utilisation de médicaments.

La question des facteurs associés de la maladie est encore controversée dans la littérature, notamment quant à la cognition et à la dépression. Bien que la relation entre dysfonctionnements cognitifs et dépression ait été établie dans la population générale, une telle relation n'a pas été solidement montrée dans les études initiales chez des PvSEP. Ainsi, nos résultats rejoignent les études initiales dont celle de Rao et al. (1991a) sur 100 PvSEP non issues de la population cliniquement suivie. Demaree et al. (2003) ont étudié des PvSEP, sans distinction des phénotypes, certaines ne présentant pas de dépression majeure (score BDI <9) au Beck Depressive Inventory (BDI), d'autres présentant nettement une dépression (score BDI >16). Ces auteurs ont montré plus de dysfonctionnements cognitifs chez les PvSEP déprimées. Une explication possible à ces discordances est le niveau variable de sévérité de la dépression dans ces différentes études : dans notre étude très peu de PvSEP présentaient une dépression majeure et peu une dépression modérée à sévère. Les analyses de régression ont indiqué que l'EHD, et chacune de ces deux

dimensions mesurent bien l'humeur dépressive quel que soit le degré de dépression (non uniquement la dépression majeure) indépendamment du degré de handicap et des troubles cognitifs.

Chez les PvSEP, les deux dimensions ne sont pas atteintes de la même façon et l'atteinte de la dimension perte de contrôle émotionnel, qui implique aussi l'anxiété, prédit significativement l'altération de la QdV. La QdV mentale était principalement associée à la perte de contrôle émotionnel chez les PvSEP-RR. La perte de contrôle émotionnel était associée aux deux dimensions (mentales et physiques) de la QdV avec l'EDSS uniquement pour la QdV physique, et avec la fatigue pour les deux dimensions de la QdV. Dans une série de 504 PvSEP (Lobentanz et al., 2004), la QdV et ses principaux déterminants cliniques et démographiques, handicap, humeur dépressive, fatigue et sommeil, ont été évalués en comparaison avec les témoins. La plupart des patients étaient sévèrement handicapés. Lobentanz et al. (2004) ont conclu que l'humeur dépressive était le principal facteur influant sur la QdV et que le handicap, la fatigue et la réduction de la qualité du sommeil avaient surtout un impact sur la dimension physique de la QdV.

Les troubles cognitifs et émotionnels coexistent assez fréquemment dans la SEP, une des difficultés cliniques est de déterminer la source de ces troubles, apprécier les composantes de l'humeur dépressive en utilisant des échelles comportant différentes dimensions émotionnelles comme l'EHD-PRO pourrait permettre d'améliorer le diagnostic et le suivi mais aussi de mieux orienter les traitements thérapeutiques. De plus, notre étude souligne l'intérêt de prendre en considération la dimension de la perte de contrôle émotionnel qui semble considérablement impliquée dans la qualité de vie de PvSEP. Nous avons établi des normes, à partir des données de 415 témoins répartis en groupes selon leur âge et leur sexe, pour l'échelle globale et chacune des dimensions afin que cette échelle puisse être utilisée en clinique et en recherche.

III.3.3.2 Argument supplémentaire à la prise en compte de l'humeur dépressive dans la prise en charge : données d'imagerie impliquant les régions frontales et thalamiques

Des études ont montré chez les personnes déprimées des modifications de la connectivité au niveau limbique mais aussi du cortex pré-frontal dorsolatéral connu par ailleurs pour son association aux phénomènes de compensation chez les PvSEP (Penner et al. 2006).

D'une part, il a été observé une suractivation des régions corticales pré-frontales dorsolatérales chez les patients déprimés ; d'autre part, les exercices de réhabilitation cognitive chez les PvSEP

sollicitent les régions fronto-parieto-cingulaires (Penner et al., 2006). Ces suractivations pourraient avoir un effet négatif et renforcer les mécanismes de dépression ou entraver une thérapie de la dépression chez une PvSEP présentant un état dépressif. Nigro et al. (2014) ont utilisé l'imagerie de diffusion pour étudier les patterns de connectivité cérébrale associés à la dépression majeure chez 20 PvSEP avec une dépression majeure, 22 PvSEP non déprimés et 16 témoins. Ces auteurs ont mis en évidence des modifications de connectivité pouvant altérer les communications au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale à droite, mais aussi au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral ainsi qu'au niveau du cortex orbitofrontal, sensori-moteur et de l'aire motrice supplémentaire. Ils ont ainsi indiqué que la dépression majeure dans la SEP pouvait être liée à des altérations de connectivité à l'interface des circuits limbiques-moteurs, comprenant des régions impliquées dans la traduction des émotions associées aux comportements orientés vers la survie. Dans la vie quotidienne, nous sommes souvent amenés à ajuster notre comportement émotionnel mais aussi cognitif grâce à une surveillance des dangers potentiels dans l'environnement dans lequel nous nous trouvons, surveillance qui implique la mobilisation de ressources attentionnelles et exécutives. Les résultats de Nigro et al. (2014) ont montré notamment des modifications de connectivité dans plusieurs régions limbiques dédiées classiquement aux émotions mais aussi au niveau du cortex pré-frontal dorso-latéral qui est connu pour être impliqué dans les phénomènes de compensation. Une dépression pourrait ainsi avoir un effet sur les capacités cognitives des PvSEP, mais pourrait aussi avoir un effet négatif sur les possibilités de mise en place des processus de compensation.

Johnstone et al. (2007) précisent que l'humeur dépressive peut être un phénomène normal en réponse à l'adversité chez tous mais que ce qui distingue les individus vulnérables à un trouble dépressif majeur est leur incapacité à réguler efficacement l'humeur négative quand elle apparaît. Une approche physiopathologique visant la compréhension des processus neuronaux de la régulation adaptative des émotions et leur déficience dans la dépression majeure peut apporter des informations sur les interactions cognitives impliquées dans cette régulation et leurs conséquences potentielles sur la mise en place de la compensation face à la maladie ou au cours des thérapies. Johnstone et al. (2008) ont montré des différences par rapport aux témoins au niveau préfrontal dans la régulation cérébrale émotionnelle chez les personnes déprimées de la population générale. Ils ont notamment (Johnstone et al., 2007) montré dans un paradigme expérimental en IRMf, une activation latéralisée à gauche dans le cortex préfrontal (CPF) lors d'un effort pour diminuer le caractère négatif d'un affect chez les individus non déprimés, alors que les personnes déprimées présentaient des activations bilatérales tout en mobilisant aussi le CPF gauche. De plus, au cours d'une tâche exigeante de réévaluation affective, les individus non

déprimés présentaient un pattern avec une relation inverse entre les activations du CPF ventrolatéral gauche et celles de l'amygdale médiée par le CPF ventromédian. En revanche, les individus déprimés présentaient une association, non pas inverse, mais positive entre les activations du CPF ventrolatéral et l'amygdale. De plus, les données sur la dilatation des pupilles enregistrées durant les tâches, suggéraient que les personnes déprimées qui déployaient le plus d'efforts pour réévaluer les stimuli négatifs, présentaient aussi une activation plus élevée dans l'amygdale, l'insula et le thalamus ; en revanche, les individus non déprimés présentaient la tendance inverse. Selon les auteurs, ces résultats montrent que l'une des principales caractéristiques qui sous-tend la physiopathologie de la dépression majeure est l'engagement contre-productif du cortex préfrontal droit et le manque d'engagement du circuit latéral-ventromédian préfrontal gauche nécessaire à la diminution de la réponse de l'amygdale aux stimuli négatifs.

Ces données nous invitent à réaliser une évaluation cognitive incluant la dimension thymique et à tenir compte de la présence ou non d'une dépression majeure dans la prise en charge des PvSEP, y compris dans le choix de proposer ou non des exercices sollicitant des processus mobilisant notamment les régions préfrontales.

CHAPITRE 3

EVALUATION DES FONCTIONS

COGNITIVES DANS LA SEP : VERS

UNE APPROCHE « ECOLOGIQUE »

II.3.1 Evaluations cognitives « classiques » dans la SEP

L'évaluation initiale est réalisée afin de repérer et caractériser les troubles cognitifs. Elle constitue une étape essentielle au choix de la suite de la prise en charge (évaluations de suivi de l'évolution, réhabilitation, autres évaluations ou thérapies...) ainsi qu'à la mise en place des axes de réhabilitation cognitive. Les évaluations de suivi permettent d'apprécier l'évolution de la PvSEP dans le temps et/ou au décours d'une thérapie.

Les évaluations incluent un entretien ainsi que des tests cognitifs et un temps de débriefing à l'issue des épreuves. Les scores aux tests cognitifs permettent de quantifier les difficultés mais les résultats contribuent aussi à l'analyse qualitative du fonctionnement cognitif de la PvSEP. L'entretien, indispensable avant et après la passation des épreuves, permet de recueillir les plaintes éventuelles, de déceler les signes évocateurs de troubles cognitifs (cohérence, précision, exactitude ou organisation du discours et des réponses, capacités de communication, difficultés dans des situations de la vie quotidienne, situations conflictuelles dans le contexte familial ou socioprofessionnel, aménagements professionnels, isolement...), le contexte de survenue des difficultés, la mise en place de stratégies de coping, ou encore d'éventuels facteurs influant (fatigue, anxiété, troubles du sommeil, dépression...).

Les objectifs de l'évaluation cognitive sont donc multiples :

-identifier et caractériser

- ✓ les processus préservés ou du moins fonctionnels
- ✓ les processus altérés et la sévérité de l'atteinte
- ✓ les éventuels facteurs pouvant influencer sur la cognition du patient (fatigue, troubles du sommeil, anxiété, dépression, traitements médicamenteux...)

- apprécier le retentissement des dysfonctionnements dans des situations de la vie quotidienne, et le handicap fonctionnel engendré ou non, ainsi que la QdV de la PvSEP

- permettre au thérapeute de :

- ✓ comprendre les processus cognitifs propres au patient, de faire une hypothèse sur des fonctionnements ou dysfonctionnements et sur leurs interactions avec l'environnement dans la vie quotidienne
- ✓ déterminer s'il y a lieu du type de prise en charge
- ✓ définir, lors de la mise en place d'une réhabilitation cognitive, les objectifs, et élaborer le plan, les axes et modalités de la prise en charge rééducative à partir des données quantitatives et qualitatives issues des résultats obtenus aux différentes épreuves proposées, aux auto-questionnaires et aux informations rapportées lors de l'entretien tout en prenant en compte la dimension humaine singulière de la PvSEP, y inclus les facteurs environnementaux et personnels.

II.3.1.1 La plainte cognitive peut-elle être un reflet des troubles cognitifs ?

Lors de l'entretien, le praticien tente de déceler d'éventuelles perturbations, même légères, en abordant différentes situations de la vie quotidienne, comme les situations professionnelles, familiales et sociales et en particulier, les situations au cours desquelles la PvSEP doit faire face à de multiples interlocuteurs (attention divisée) ou effectuer plusieurs tâches en même temps ou, enfin, effectuer des tâches dans un temps limité. Certaines PvSEP peuvent exprimer spontanément une plainte et présenter ou non une atteinte objectivée, d'autres ne pas décrire leur gêne malgré de réelles difficultés. Plusieurs études ont montré l'absence de corrélation entre la plainte cognitive de la PvSEP et les résultats aux tests cognitifs (Deloire et al, 2006, Ruet et al., 2013a). A ce jour, aucun questionnaire rempli par les PvSEP n'a démontré sa capacité à dépister de façon fiable les déficits cognitifs. Un questionnaire complété par l'entourage comme le Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) serait en revanche plus fiable (Bénédict, 2004). Dans certaines études, la plainte cognitive semble plus liée aux échelles de dépression qu'à l'atteinte cognitive (Benedict et al., 2004a ; Deloire et al., 2006) évaluée par des tests cognitifs habituellement utilisés dans la SEP.

Marrie et al (2005) ont étudié les relations entre les mesures objectives et subjectives de dysfonctionnements cognitifs chez 137 PvSEP en les ajustant sur l'humeur ou encore la fatigue, et ont permis de modérer l'hypothèse des plaintes liées à la dépression sans toutefois exclure une cause dépressive dans certains cas. Ils ont notamment montré que la relation entre la plainte cognitive subjective et le déclin cognitif objectif ne serait pas linéaire.

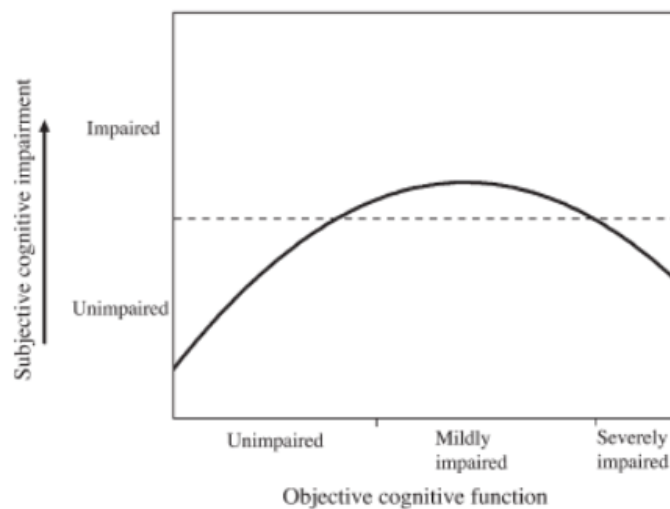


Figure 3. Relation entre les mesures subjectives et objectives des dysfonctionnements cognitifs chez les PvSEP (Marrie et al., Mult scler 2005)

Selon Marrie et al. (2005), les PvSEP ayant le plus de plaintes seraient ceux ayant des difficultés subtiles, compte tenu des critères cliniques pathologiques, ils ne présentaient pas de scores pathologiques mais subnormaux. En revanche, les PvSEP présentant d'importants troubles cognitifs objectifs, ressentaient moins leurs difficultés et s'en plaignaient moins. Le facteur âge pourrait être un facteur influent, les PvSEP âgées et présentant des troubles mnésiques ayant tendance à moins se plaindre. Par ailleurs, les PvSEP présentant des troubles très importants sont généralement anosognosiques. Marrie et al. (2005) ont conclu que la dépréciation subjective rapportée reflète des baisses subtiles de vitesse de traitement de l'information et de mémoire, indépendamment de l'humeur, de la fatigue et des troubles physiques et que la plainte ne devait pas être réduite à la dépression. D'autres études se sont intéressées aux relations entre la fatigue et les ressentis des PvSEP ; l'augmentation de la fatigue physique a notamment été associée à une plainte cognitive plus importante (Krupp et al., 2000).

Kinsinger et al. (2010) ont étudié l'influence de la dépression et de la fatigue sur la plainte cognitive chez 127 PvSEP randomisés en 2 groupes qui suivaient durant 16 semaines des thérapies (par téléphone) pour traiter la dépression. Le premier groupe suivait une thérapie cognitivo-comportementale, le second une thérapie centrée sur les émotions pour le traitement de la dépression. Des auto-questionnaires de dépression (Beck Depression Inventory-II), de fatigue (Modified Fatigue Impact Scale), de perception subjective des déficits (Perceived Deficits Questionnaire) ainsi que des mesures du fonctionnement cognitif objectif et de la dépression par la Hamilton Rating Scale for Depression, administrées par téléphone, étaient réalisés avant et après la prise en charge. Les résultats de cette étude suggèrent que l'amélioration de la dépression et de la fatigue suite à une thérapie n'influencent pas la performance neuropsychologique

objective chez les PvSEP, mais est associée aux changements de perception subjective des atteintes. Cette amélioration permettait notamment aux PvSEP d'améliorer leur capacité à percevoir avec plus d'exactitude leur fonctionnement cognitif. Ces résultats suggèrent aussi l'intérêt de ne pas recueillir une plainte de manière isolée sans avoir pris en compte d'autres facteurs, tels que la fatigue ou l'humeur dépressive dont la détermination des dimensions peut aussi être mise en lien avec certaines gênes intellectuelles de la vie quotidienne.

L'interprétation clinique de la plainte cognitive n'est donc pas simple. Dans certaines études, elle n'a pas été considérée comme un indicateur fiable des performances cognitives, mais plus un reflet de l'état psychologique, de la baisse de l'estime de soi ou de l'état dépressif, dans d'autres, qui se sont intéressées aux différents profils cognitifs, elle a été considérée comme pouvant être le reflet de l'atteinte cognitive de PvSEP présentant des dysfonctionnements subtils. Les tests classiques n'évaluent peut-être pas avec assez de sensibilité les troubles cognitifs légers, ou pas assez spécifiquement certaines composantes et n'évaluent probablement pas les mêmes interactions entre processus que celles mises en jeu dans la vie quotidienne.

II.3.1.2 Tests et batteries « classiques » d'évaluation des fonctions cognitives dans la SEP

Les tests génériques classiques, par exemple ceux du GREFEX (Godefroy et al. 2008) sont habituellement proposés mais des batteries plus spécifiques ont aussi été proposées.

Les tests cliniques classiques, dont nous ne citons que quelques exemples, le plus souvent proposés afin d'identifier les principales fonctions perturbées dans la SEP sont ceux qui évaluent les fonctions attentionnelles (Test d2, barrages de Zazzo), de mémoire de travail (empans, Paced Auditory Serial Addition Test, PASAT), exécutives (TMT, STROOP, Fluences proposés par le GREFEX, épreuves de similarité), mnésiques (California Verbal Learning Test, CVLT, Epreuve de Rappel Libre à 15 items avec remémoration sélective, RLS-15), les capacités visuo-constructives et la mémoire épisodique visuelle (copie et rappel de la Figure de Rey), le langage (épreuves de dénomination), et plus généralement la vitesse de traitement de l'information (Symbol Digit Memory Test, SDMT).

En pratique clinique, les tests cognitifs utilisés sont validés, standardisés et choisis en fonction de la PvSEP, de ses besoins, de son âge, de son niveau culturel, et de ses activités socio-professionnelles, ou le cas échéant sont imposés dans le cadre d'un protocole. Le choix du seuil pathologique que nous avons abordé dans la première partie de ce travail est dépendant du choix du professionnel ayant pris en compte différents facteurs, contrairement aux protocoles de recherche qui utilisent les normes générales ou le plus souvent celles d'une population de témoins

appariés et un seuil pré-établi variant désormais de -1 DS à -2 DS selon les études. Nous avons pu constater, au cours de notre travail concernant l'évaluation écologique, que la population de référence peut considérablement affecter l'interprétation des scores. Une des batteries spécifiques, la BCcog SEP, a été utilisée dans une étude évaluant les profils cognitifs de 58 PvSEP en Belgique (Simon et Lefebvre, 2007). Les auteurs ont observé un ensemble de résultats pathologiques chez 20 sujets contrôles âgés de 28 à 52 ans. Les auteurs ont soulevé la question de la validité de la batterie auprès des PvSEP belges. Cette question se pose aussi dès lors de l'adaptation de tests anglophones d'où la nécessité de l'utilisation de normes de référence établies dans le pays d'origine de la PvSEP.

Les évaluations cognitives des PvSEP, et en particulier dans les protocoles de recherche, reposent principalement sur l'utilisation de batteries de tests cognitifs auprès des PvSEP ayant fait l'objet de consensus dans la communauté scientifique et clinique spécialiste du sujet. Cela permet d'avoir des outils sensibles et spécifiques aux atteintes cognitives les plus fréquemment liées à la SEP, en particulier dans les atteintes légères à modérées, les atteintes plus sévères bénéficiant d'évaluations proposées dans les pathologies neurodégénératives conduisant à des démences. Cela permet aussi de partager des données entre différents centres et réseaux évaluant les PvSEP. En revanche, certaines composantes des fonctions cognitives demeurent sous-évaluées ; de plus, les batteries informatisées permettant un diagnostic plus fin concernant la VTI et les composantes attentionnelles sont encore peu utilisées.

Les batteries spécifiquement utilisées dans la SEP et les tests qu'elles comprennent sont détaillés tableau 3.

La BRB-N, proposée par Rao (1990), est l'une des premières batteries spécifiques. Elle résulte d'une large évaluation dont 5 tests ont été retenus parmi les plus sensibles aux déficits cognitifs dans la SEP. Sa sensibilité à la détection des troubles cognitifs de la SEP est bonne (71%).

La batterie BCcogSEP (Dujardin et al. 2004), validée et normalisée en France, comprend 3 des 5 tests de la batterie de Rao, deux tests proches (codes et une version différente du SRT) et 3 épreuves supplémentaires.

La MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis), proposée plus récemment par Benedict et al. (2002a) est plus complète et comprend 7 tests ; sa sensibilité de dépistage est analogue à celle de la BRB-N (Strober et al., 2009) : les 2 batteries BRB-N et MACFIMS ont la même sensibilité (respectivement 86% et 88%) et détectent les troubles cognitifs des PvSEP avec une valeur prédictive positive (respectivement 79% et 83%).

Les évaluations complètes prenant beaucoup de temps, elles ne sont pas toujours applicables dans la pratique clinique quotidienne. Le défi est de déterminer des tests cognitifs pertinents à utiliser pour détecter les dysfonctionnements cognitifs dans la SEP afin de proposer par la suite

une évaluation plus complète. Le risque est toutefois de passer outre les difficultés d'une PvSEP qui rapporterait sa gêne sans qu'elle ne soit reflétée par les tests de screening classique.

Dans un objectif d'évaluation rapide (passation de 15 minutes), la BICAMS (Brief International Cognitive Assessment of Multiple Sclerosis) est une batterie comprenant 3 tests d'attention et de mémoire (Langdon et al., 2012): le SDMT, les 5 premiers rappels du CVLT-II (Delis et al., 2000) évaluant la mémoire verbale, et les 3 premiers rappels du BVMT-R (Benedict, 1997) évaluant la mémoire visuo-spatiale. Cette batterie présente une sensibilité de 94% à la détection des troubles cognitifs présents dans la SEP (Dusankova et al., 2012).

Les études sur la cognition dans la SEP utilisent donc le plus souvent des batteries spécifiques ou des batteries composées de tests choisis spécifiquement pour chaque fonction évaluée et en particulier le SDMT (Smith, 1982), considéré comme évaluant principalement la VTI, ainsi que le PASAT ou le STROOP. Le SDMT est considéré comme un outil de dépistage fiable des troubles cognitifs de la maladie (Deloire et al., 2006, Parmenter et al., 2007, Benedict et al., 2008, Langdon et al. 2012). Les résultats de l'équipe bordelaise (Deloire et al., 2006) indiquent notamment une bonne sensibilité (74,2 %) et une bonne spécificité (74,9 %). On trouve également dans la littérature une utilisation fréquente du PASAT (Gronwall, 1977) dont la sensibilité est de 74% et la spécificité de 65% (Rosti et al., 2007). Cependant, les processus cognitifs mis en jeu sont difficiles à identifier (VTI, attention, mise à jour de la mémoire de travail, calcul mental, inhibition) et leur passation peut être vécue comme très anxiogène par les patients, notamment par la mise en jeu des habiletés de calcul mental et la soumission à un rythme soutenu de mises à jour des informations.

Un test informatisé de la VTI, proche du SDMT, le Computerized Speed Cognitive Test (CSCT), dont la valeur prédictive des troubles de VTI est démontrée (Ruet et al., 2013b), permet de limiter certains effets d'apprentissage au cours des passations successives puisqu'une nouvelle clé du code est générée à chaque passation. En France, la BCCAMS (Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis) comprenant le CSCT et un test de mémoire épisodique visuelle, le Computerized Episodic Visual Memory Test (CEVMT), pourrait prochainement devenir un des outils de dépistage de référence. Ces deux tests, à l'élaboration duquel j'ai pu contribuer durant ma thèse au sein de notre équipe, pourraient constituer des outils de dépistage de référence aisément utilisables en pratique clinique puisque rapides, informatisés et non examinateur-dépendant.

Batteries (durée de passation)	BRB-N (45 min)	BCcog SEP (90 min)	MACFIMS (90 min)	BICAMS (15 min)
Tests inclus				
SDMT	✓		✓	✓
Test de code (WAIS-R)		✓		
PASAT	✓	✓	✓	
Empans chiffrés		✓		
CVLT-2			✓	✓
SRT	✓			
RL/RI 16 items		✓		
BVMT-r			✓	✓
10/36 SpaRT	✓	✓		
WLG	✓			
Fluence verbale		✓		
COWAT			✓	
Ordres contraires		✓		
Go-no go		✓		
D-KEFS sorting test			✓	
JLO			✓	

Tableau 3. Tests des batteries spécifiquement utilisées dans la SEP

BRB-N: Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination; BCcogSEP : Batterie courte d'évaluation des fonctions Cognitives destinée aux patients souffrant de sclérose en plaques; MACFIMS: Minimal Assessment of Cognitive Function in MS; BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis; SDMT: Symbol Digit Modalities Test. Pasat: Paced Auditory Serial Addition Test; SRT : Selective Reminding Test, CVLT: California Verbal Learning Test, RL/RI 16 items: Rappel libre et rappel indicé 16 items, 10/36 SpaRT: 10/36 Spatial Reminding Test; BVMT-r: Brief Visuospatial Memory Test- revised, WLG : Word List Generation, COWAT/controlled oral word association test, D-KEFS : Delis–Kaplan Executive Function System; WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; JLO: Judgement of Line Orientation Test.

Pour compléter l'évaluation cognitive, des auto-questionnaires sont généralement proposés aux patients. Les aspects thymiques et psychologiques peuvent être abordés par le BDI (Beck Inventory Depression, Beck et al., 1961) ou les échelles STAI A et B (State-trait Anxiety Inventory, forms A and B, Spielberger, 1983). Ces échelles renseignent d'un point de vue subjectif différents domaines de la vie du patient et peuvent aider au diagnostic différentiel des troubles cognitifs en identifiant notamment les facteurs de confusion. La gêne cognitive dans les activités quotidiennes peut être reflétée par le MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, Benedict et al., 2003a). Enfin, la QdV peut aussi être appréciée par ce type d'approche à travers le SEP-59 (Vernay et al. 2000) ou le SF-36 (Leplège et al., 2001).

La détection et la prise en charge des troubles cognitifs ne peuvent être considérées sans tenir compte d'autres perturbations éventuelles telles que les troubles émotionnels et thymiques qui interagissent fortement avec les processus cognitifs et qui ont un rôle critique dans l'organisation des processus sociaux, ou encore la fatigue, ce qui a été abordé dans le chapitre précédent.

Une dernière remarque concernant l'évaluation cognitive dans la SEP, est qu'il existe, comme nous l'avons indiqué dans la première partie de ce travail, une variabilité des performances interindividuelle mais aussi intra-individuelle, d'une période à une autre au sein de la même journée ou à quelques jours d'intervalle, variabilité liée à différents facteurs (fatigue, activité de la maladie, ressenti des symptômes, motivation...). Leavitt et al. (2012) ont par exemple montré un lien entre un facteur environnemental tel que la chaleur et les performances cognitives. Les performances cognitives aux tests de mémoire et VTI étaient par exemple moindres les jours les plus chauds chez 40 PvSEP comparés à 40 témoins. Ces résultats sont compatibles avec ceux des mêmes auteurs montrant un lien entre la chaleur et l'activité des lésions. Les auteurs indiquaient que leurs résultats pouvaient avoir des implications pour la planification des essais cliniques par exemple, le traitement, voire certaines décisions de vie.

La cause des variabilités est difficile à établir, d'autant que l'effet re-test peut intervenir si les mêmes tests sont utilisés et que les données sont difficilement comparables si les mêmes tests ne sont pas utilisés. Le moyen de déceler les facteurs individuels et environnementaux demeure l'entretien associé aux échelles et les auto-questionnaires.

II.3.2 Une nouvelle approche d'évaluation des troubles cognitifs dans la SEP: tests "écologiques" dans un environnement virtuel

II.3.2.1 Pourquoi une approche « écologique » des troubles cognitifs de la SEP ?

Du fait des altérations prises en compte par les évaluations classiquement utilisées et la probable faiblesse de la sensibilité de ces évaluations aux troubles cognitifs légers des PvSEP, les dysfonctionnements cognitifs peuvent être sous-estimés. Nous avons vu que 1) les PvSEP pouvaient présenter des troubles légers et ce dès les stades précoces, 2) certaines PvSEP ont une plainte cognitive alors que leurs performances aux tests classiques ne montrent pas de déficit, 3) le ressenti de la gêne cognitive et les résultats des évaluations ne reflètent pas toujours la gêne fonctionnelle réelle dans la vie quotidienne.

Différentes raisons peuvent être responsables de ces décalages :

1) Comme nous l'avons déjà vu, la plainte cognitive notamment chez les PvSEP pourrait être un reflet de l'état psychologique mais aussi de légers dysfonctionnements cognitifs objectifs (Marrie et al., 2005) peu ou pas identifiés par les tests classiques et les critères utilisés. Les données d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré une modification des réseaux cérébraux chez des PvSEP à des stades très précoces comparés à des sujets sains alors même que leurs performances étaient analogues. Ceci indique l'existence d'adaptations déjà mises en place par les PvSEP qui ne sont pas reflétées par les scores aux tests jugés alors « normaux ». Ces patients peuvent toutefois ressentir une gêne voire la nécessité de fournir d'importants efforts pour parvenir à effectuer correctement une tâche;

2) les tests classiques sont principalement construits pour isoler les fonctions afin de caractériser au mieux les déficits, alors que la plupart pour ne pas dire toutes les activités que nous effectuons dans la vie quotidienne requièrent plusieurs processus cognitifs interagissant entre eux ;

3) en troisième lieu, nous ne mesurons les capacités cognitives des PvSEP que dans un environnement calme, des conditions très structurées, favorisant la concentration ce qui ne correspond pas toujours à l'environnement et aux sollicitations de la vie quotidienne. Il est ainsi possible que les tests classiquement utilisés n'évaluent pas les mêmes interactions entre les processus cognitifs que ce qui est mis en œuvre dans la vie quotidienne. Il est aussi possible que la mobilisation des ressources en situation quotidienne soit plus importante qu'en situation de test et que la gêne ressentie et/ou les difficultés soient différentes.

4) Les effets d'apprentissages au cours d'un suivi. Une PvSEP développe des apprentissages dans les tests utilisés, correspondant à l'effet re-test. L'apprentissage peut masquer une légère dégradation. Lors d'une évaluation de suivi, il n'est d'ailleurs pas rare de recueillir des explications d'une PvSEP sur sa façon de procéder lors du bilan précédent et des évocations d'un certain nombre d'informations, ce qui témoigne des limites de l'évaluation alors proposée. La PvSEP ayant effectué un apprentissage du contenu et élaboré des stratégies exécutives, les tests ne correspondent alors plus exactement au critère de tâches non-routinières.

5) Les évaluations classiquement utilisées n'évaluent peut-être pas les dysfonctionnements présentés par les PvSEP. Nos connaissances sur les processus cognitifs sont relativement récentes et provisoires ; les évaluations restent circonscrites, proposées le plus souvent non pas dans un cadre expérimental mais clinique à partir de modèles reflétant un état provisoire de nos connaissances sur les fonctions cognitives normales. Par exemple, dans le cas des fonctions exécutives, l'évaluation peut se faire par différentes approches plus ou moins spécifiques. Plusieurs tests devront être proposés afin de refléter les processus exécutifs de catégorisation, d'inhibition, de flexibilité, de planification, de mémoire de travail, d'attention divisée ou encore d'attention soutenue.

Ainsi les processus mis en jeu dans la vie quotidienne ne sont pas identiques à ceux utilisés dans une situation de test. Malgré cela, les troubles cognitifs détectés induisent de réelles limitations dans la vie quotidienne, sociale et professionnelle des PvSEP, quels que soient leur niveau d'atteinte et le degré d'incapacité physique.

En parallèle des outils d'évaluation « classiques », des études se sont intéressées à une approche plus « écologique » de l'évaluation des troubles cognitifs dans différentes pathologies, notamment dans les traumatismes crâniens, mais peu dans la SEP, afin d'évaluer l'impact des troubles cognitifs sur les activités quotidiennes et d'étudier la nature des processus sous-jacents (Chevignard et al., 2008). Dans la SEP, certaines études ont rapporté que l'utilisation de tests plus écologiques évaluant la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention prédit mieux l'incapacité fonctionnelle dans la vie quotidienne que les tests cognitifs traditionnels ou que les questionnaires (Rouaud et al., 2006, Higginson et al., 2000).

Il nous est donc apparu nécessaire d'utiliser de nouveaux outils plus « écologiques », c'est-à-dire proches du quotidien et qui évalueraient différemment les processus cognitifs en reflétant des interactions cognitives plus proches que celles imposées par les activités quotidiennes. Ces différents éléments de réflexion et la faible disponibilité d'outils « écologiques » permettant d'évaluer la VTI et les domaines atteints dans la SEP m'ont conduit à élaborer un outil d'évaluation plus écologique des troubles cognitifs des PvSEP et à le développer dans la perspective d'une utilisation aisée en pratique clinique afin de le mettre à disposition des

cliniciens. Ainsi, les cliniciens disposeraient alors des données de tests cognitifs classiques, du recueil du ressenti de la PvSEP, des données des auto-questionnaires de fatigue, d'anxiété et d'humeur dépressive indispensable au diagnostic différentiel et à la mise en évidence des facteurs influant, mais aussi de données reflétant la mise en jeu de processus cognitifs dans un environnement proche de la vie quotidienne. Cette approche globale de l'évaluation cognitive pourrait alors permettre de choisir et d'élaborer de façon plus optimisée la thérapie, voire d'évaluer une certaine généralisation des acquis lors des évaluations de suivi.

II.3.2.2 Quelles évaluations dans le cadre d'une approche « écologique » des troubles cognitifs?

II.3.2.2.1 Aperçu des tests écologiques

L'objectif de ces approches que nous qualifierons d'« écologiques », même si un terme plus juste serait « semi-écologiques », est de rendre compte des dysfonctionnements dans des situations plus proches de ce qui se passe dans la vie quotidienne.

Les questionnaires de gênes dans la vie quotidienne et de QdV apportent déjà des premiers éléments.

Certains tests « écologiques » papier-crayon peuvent être proposés en clinique, mais l'ont jusqu'à présent surtout été dans d'autres pathologies afin d'évaluer en particulier les fonctions exécutives comme le test des commissions, le test des six éléments ou celui des errances multiples (Shallice et Burgess, 1991), le test « route Finding » (Boyd et Sauter, 1993) ou encore les « Tests of Everyday Attention » évaluant des composantes attentionnelles exécutives comme l'attention sélective, l'attention soutenue et la flexibilité attentionnelle à travers par exemple des tâches de comptage d'étages, de recherche sur une carte ou de recherche d'un numéro de téléphone avec ou sans distracteurs. Des tests de mises en situation concrète ont aussi été proposés pour des tâches spécifiques (tâche de cuisine, Test de la photocopieuse, achat de billets d'avion...). Chevignard et al. (2008) ont par exemple rapporté le caractère cliniquement pertinent d'un environnement réel pour évaluer le handicap lié aux troubles cognitifs dans la réalisation d'une tâche de cuisine chez des personnes qui, suite à une atteinte cérébrale acquise, présentaient des atteintes exécutives dans les activités complexes de la vie quotidienne. Les corrélations entre les tests papier-crayon écologiques (test 6 éléments et questionnaire de comportement) et les altérations révélées dans cet environnement de la vie quotidienne ont mis en évidence non seulement les handicaps des personnes mais ont aussi précisé la nature des processus pouvant conduire à ces handicaps, à savoir des déficits du contrôle plutôt que de la planification, d'inhibition d'actions inappropriées ou des difficultés à faire face aux contraintes de

l'environnement. Toutefois les mises en situation bien que très écologiques peuvent présenter certaines limites quant à la gestion de la mise en échec par exemple ou au danger potentiel comme cela peut être le cas dans une cuisine ou sur la route, ce qui contraint à prédire le déficit fonctionnel par d'autres moyens. Schanke et al. (2000) ont souhaité étudier la correspondance entre les tests cognitifs et les performances de conduite sur route. Sur les 55 personnes cérébrolésées, 18 présentaient une atteinte sévère, ce qui montre l'utilité de cette évaluation en situation réelle. Cette étude illustre bien le fait que les mises en situation doivent cibler une population qui est ou sera confrontée au type d'activité évalué, et déterminer le niveau d'atteinte, toutes les activités ne pouvant être proposées à tous que ce soit dans le cas d'atteintes sévères ou plus légères. Certaines tâches en réalité virtuelle évaluant aussi les temps de réaction peuvent pallier ces limites.

Un nouveau projet, le projet IMMED (Indexation de données MultiMédia Embarquées pour le diagnostic et le suivi des traitements des Démences), utilise des technologies novatrices embarquées (camera portée par des patients) et offre une possibilité d'évaluation des atteintes des fonctions cognitives et de leurs conséquences dans la vie quotidienne. Ce projet vise aussi à montrer comment les difficultés fonctionnelles dans l'accomplissement des activités instrumentales de la vie quotidienne constituent des critères importants de diagnostic, de pronostic et d'évaluation dans certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer. Toutefois l'ensemble des données recueillies soulèvent la question de l'analyse de ces données.

Un troisième volet est l'utilisation d'environnements virtuels. Plusieurs tests cognitifs classiques comme le Stroop ou le PASAT ont été adaptés dans des ERV (Pedroli et al 2013, Parsons et al. 2013, Parsons et al. 2014). La Paglia et al. (2014) ont adapté le test écologique classique des Errances Multiples dans une version informatisée en réalité virtuelle (V-MET) et ont mis en évidence des corrélations entre les 2 formes indiquant une bonne fiabilité et validité de la version en réalité virtuelle et un intérêt afin d'étudier les stratégies dans des pathologies neurologiques. Un des tests les plus connus utilisant les environnements virtuels est le test du Supermarché dont il existe quelques versions dont une version française le VAP-S (Klinger), utilisé notamment auprès des patients cérébrolésés par l'équipe du Service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Bordeaux. Les tâches les plus connues en réalité virtuelle sont celles du supermarché (Grewe et al. 2014, Werner et al. 2009), de la classe (Rizzo et al. 2006), de la cuisine (Zhang et al. 2003) ou encore de la librairie (Renison et al., 2012). Cette technologie offre des avantages considérables en termes d'étude du comportement et des interactions avec l'environnement. Par exemple, les consignes et aides proposées dans ces environnements et les mesures effectuées tant en terme de stratégies (stratégies de déplacements, d'organisation hiérarchique...), de temps ou encore d'exactitude, ne pourraient l'être lors de tests papier-crayon et le seraient difficilement

dans un vrai supermarché car tous les paramètres ne sont pas prévisibles et contrôlables et donc toutes les mesures ne seraient pas possibles ou exploitables. Par ailleurs, Josman et al. (2008) ont pu mettre en évidence des différences entre trois types de pathologies (patients cérébrolésés suite à un accident vasculaire cérébral, MCI et schizophréniques) aux performances du supermarché VAP-S, suggérant que les outils de RV pourraient refléter différents comportements et adaptations possibles selon la pathologie. Une version réhabilitation, le VAP-S Rehab, est désormais proposée à partir du même environnement.

Notons que si la RV est développée pour l'étude de processus, elle l'est aussi en clinique pour la réhabilitation : l'utilisation de la RV ouvre des perspectives très prometteuses dans la prise en charge en terme d'évaluation mais aussi de réhabilitation des pathologies notamment neurologiques (Klinger et al., 2013), en offrant par exemple des possibilités de transfert des apprentissages dans l'environnement virtuel à l'environnement réel (Sorita et al., 2013). Cela souligne entre autre son caractère écologique.



Figure 4. Test du supermarché virtuel VAP-S (Virtual Action Planning Supermarket)

Très peu d'études concernant les tests écologiques dans la SEP, et à notre connaissance, aucune tâche en réalité virtuelle, n'ont été publiées. Les approches privilégiées ont été des tests écologiques papier-crayon, l'étude des relations entre les tests cognitifs et le statut professionnel ou encore les études sur la conduite.

Des questionnaires comme le MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, Benedict et al., 2003a) reflétant la gêne cognitive ressentie dans les activités quotidiennes ou

encore certains items des questionnaires de QdV comme le SEP-59 (Vernay et al. 2000) peuvent constituer une première approche écologique.

Dans le cadre de ma pratique clinique, j'ai proposé un questionnaire (Figure 3) recueillant les ressentis de gênes par la PvSEP lors d'activités quotidiennes impliquant fortement les fonctions cognitives atteintes dans la maladie. Il peut être utilisé auprès des PvSEP et servir de base à un entretien semi-dirigé afin de détecter des signes d'alerte et contribuer à orienter vers une évaluation cognitive. Une première version en autoquestionnaire, le DailyCog-PRO a été incluse dans l'étude REACTIV. Les premières analyses de cette version auto-questionnaire sur un petit sous-groupe de PvSEP n'ont pas montré de caractère prédictif (données non montrées) des scores cognitifs des tests classiques, mais cette version pourrait être un outil intéressant dans le cadre des suivis et un outil reflétant d'autres facteurs ou même des difficultés fonctionnelles dans la vie quotidienne non révélées par les tests classiques. Les analyses futures à l'issue de l'étude REACTIV apporteront plus d'éléments.

Dans le cadre des évaluations « objectives », nous avons évoqué les travaux de prédiction des capacités à conduire, Schultheis et al., (2001) qui, à partir de tests informatisés spécifiques, ont étudié l'influence de l'atteinte des processus cognitifs sur les mesures de compétences liées à la conduite chez les 28 PvSEP, dont 13 cognitivement atteints à la batterie cognitive et 15 non atteints, ainsi que 17 témoins appariés en âge et expérience de conduite. Les aptitudes de conduite des différents groupes ont été comparées entre les groupes en fonction de leurs performances sur deux tests de conduite informatisés, the Useful Field of Vision (UFOV) and the Neurocognitive Driving Test (NDT). Les performances, en termes de latences, des PvSEP cognitivement atteints étaient significativement plus faibles que celles des deux autres groupes mais aucune différence significative ne concernait les erreurs. Ces PvSEP présentaient aussi des performances plus faibles à deux des trois subtests de l'UFOV comparativement aux deux autres groupes. Plus encore, les auteurs ont indiqué que dans ce groupe de PvSEP, un pourcentage significativement plus élevé de PvSEP était classé dans la catégorie à haut risque d'accident par rapport au groupe non cognitivement atteint et aux témoins. Les auteurs ont conclu que l'atteinte cognitive des PvSEP pouvait affecter leurs compétences de conduite et ont souligné l'importance de la prise en compte de l'état cognitif qu'ils ont évalué par des tests spécifiquement adaptés à la conduite.

SIGNES D'ALERTE DE TROUBLES COGNITIFS

LORS DE LA CONSULTATION SI LE PATIENT RÉPOND POSITIVEMENT À L'UNE DES QUATRE QUESTIONS FILTRES SUIVANTES :

1. Avez-vous l'impression de passer plus de temps à réaliser des tâches quotidiennes ? (hors difficultés motrices)
2. Avez-vous des difficultés à vous concentrer ?
3. Avez-vous des difficultés à gérer 2 choses en même temps ?
4. Avez-vous des difficultés à vous rappeler les choses ?

VOUS POUVEZ L'INTERROGER SUR LES DIFFÉRENTES SITUATIONS INDIQUÉES CI-APRÈS AFIN DE DÉTERMINER OU NON LA NÉCESSITÉ D'UN BILAN COGNITIF :

Avez-vous des difficultés...

à maintenir votre attention durant une longue période ? Etes-vous plus fatigable ?

à lire un livre sans revenir en arrière ou à suivre un film en entier ?

à faire attention à toutes les informations de l'environnement et à réagir rapidement (lors de la conduite par exemple) ?

à reprendre une activité lorsque vous avez été interrompu ?

à composer un numéro de téléphone qui vient de vous être communiqué oralement ?

à suivre une conversation à plusieurs ?

à vous organiser (préparation de listes de courses, de vacances, gestion des rendez-vous, planification) ?

à gérer vos papiers administratifs ?

à vérifier si besoin ce que vous avez fait ?

à trouver le mot que vous souhaitez ?

à formuler vos idées ?

à vous souvenir de quelque chose qui vous a été dit à l'instant ou récemment (dans la journée) ou encore d'un événement qui s'est produit dans les dernières heures ou dans les derniers jours ?

à vous souvenir de faits plus anciens (derniers mois, dernières années...)?

L'une de ces difficultés éventuelles correspond-elle à une plainte ou à des conflits familiaux, sociaux, professionnels ?

Figure 5. DailyCog version questionnaire utilisé par le réseau Aquisep, d'après D. Hamel (Réseau Aquisep, 2006).

Des tests exécutifs « papier-crayon », comme par exemple celui des 6 éléments ou des errances multiples, ont aussi été utilisés. Morse et al. (2013) par exemple ont étudié la tâche des 6 éléments chez des PvSEP dont plus de la moitié des PvSEP avaient dû réduire leurs heures de travail en raison de la maladie et 40% travaillaient. Ils ont réalisé des analyses de régression logistique pour étudier les relations entre les performances au test des 6 éléments et le statut professionnel en tenant compte des performances aux tests cognitifs et de la fatigue. Seuls la fatigue et les performances au test de 6 éléments prédisaient significativement le modèle général. Les auteurs

ont conclu aux rôles des habiletés multitâches mises en évidence par le test écologique dans les performances dans la vie professionnelle et indiqué non seulement l'intérêt pour l'évaluation mais aussi le plan de réhabilitation. Une étude française de Rouaud et al. (2006) a aussi étudié les fonctions exécutives en utilisant le test des Errances Multiples ainsi que d'autres tests cognitifs évaluant notamment les fonctions exécutives. Les performances exécutives des PvSEP et des sujets témoins ne différaient qu'au test des fluences verbales et au test écologique des errances multiples qui était corrélé au score global établi à partir des différents tests exécutifs. A lui seul, ce test détectait 75 % de PvSEP atteintes.

L'ensemble des résultats des études utilisant les tests écologiques suggère une bonne validité de ces tests par rapport aux tests classiques mais aussi par rapport aux activités de vie quotidienne, comme les activités professionnelles ou encore de conduite. Ces tests pourraient non seulement avoir un caractère prédictif du fonctionnement dans la vie quotidienne mais aussi être un support pour l'élaboration de la réhabilitation.

L'une des études ayant utilisé une approche écologique avec une simulation d'activité dans la SEP est celle de Goverover et al (2010). Leur approche, "Actual Reality", est basée sur les performances impliquées dans l'utilisation d'internet pour réaliser une réelle activité de la vie quotidienne. Ils ont étudié l'utilisation d'internet pour acheter des billets d'avion et la QdV. Tous avaient entre 21 et 60 ans et utilisaient internet auparavant. Les PvSEP présentaient plus de difficultés que le groupe HC dans la réalisation correcte de la tâche principalement en raison de leur atteinte cognitive. En revanche, les auto-questionnaires de QdV et des aspects fonctionnels n'étaient pas corrélés avec la performance à ce nouveau test mais plus à la symptomatologie affective. Ils ont considéré cette approche comme une étape importante dans l'amélioration de la sensibilité, de l'accessibilité et de la pertinence des évaluations fonctionnelles chez les PvSEP atteintes de déficiences cognitives et/ou physiques.

Dans la SEP, la réalité virtuelle a été utilisée dans le cadre d'apprentissage moteur ou encore de rééducation cognitive mais à notre connaissance il n'existe pas de tâches de réalité virtuelle évaluant les fonctions cognitives validées dans la SEP. Kotterba et al. (2003) ont étudié la relation entre les performances de conduite d'un groupe de patients atteints de SEP-RR dans un simulateur, le handicap physique (score Multiple Sclerosis Functional Composite MSFC et score EDSS) et l'atteinte cognitive évaluée par le test PASAT (inclus dans le MSFC). Les PvSEP présentaient un taux d'accidents et des défauts de concentration significativement plus élevés que les témoins, sans qu'il y ait de corrélation avec le handicap physique (score EDSS). En revanche, une corrélation existait avec le score MFSC. Parmi les trois dimensions du MSFC (membres supérieurs, membres inférieurs et cognition) les accidents étaient liés au nombre de réponses correctes au PASAT, suggérant que les accidents de la route seraient plus influencés par l'atteinte

cognitive que par le handicap physique. Les auteurs ont souligné l'intérêt de l'utilisation du simulateur de conduite pour évaluer les capacités de conduite, notamment lorsque les résultats aux tests cognitifs étaient ambigus.

Marcotte et al. (2008) ont aussi étudié les capacités de conduite des PvSEP dans un simulateur durant quinze minutes avec une évaluation avant et après afin de déterminer les variables les plus prédictives des difficultés de conduite automobile parmi les atteintes cognitive ou spastique. Pendant les sept premières minutes du test, les patients réalisaient une tâche d'attention divisée qui constituait l'évaluation cognitive, et pendant les huit dernières, les patients devaient suivre une voiture à une distance sûre et constante, qui constituait l'évaluation de la spasticité. Lors de la tâche d'attention divisée pendant la performance de conduite, les PvSEP devaient réagir à des cibles apparaissant sur l'écran (si un triangle apparaissait dans le coin gauche ou droit de l'écran, ils devaient activer le clignotant gauche ou droit ; si un symbole de « klaxon » apparaissait à l'écran, les patients devaient appuyer sur le bouton correspondant sur le volant) et conduire selon des règles spécifiques (maintien de la trajectoire et d'une certaine vitesse). Les résultats de cette étude ont montré des capacités de conduite perturbées chez les PvSEP, notamment dans les variations de vitesse et dans le maintien de la trajectoire pendant une demande cognitive (tâche attention divisée). Les auteurs ont mis en avant un taux d'omissions de cibles plus élevé chez les patients ainsi qu'une difficulté à maintenir la position de la voiture en situation d'attention divisée, ce qui serait en faveur de l'impact des troubles cognitifs sur la conduite automobile. Les difficultés de maintien de position ont été retrouvées dans une étude récente (Turekca et al. , 2014). Turekca et al. (2014) ont comparé les performances de conduite dans un simulateur (déviations par rapport à la ligne centrale et déviations de la vitesse) avec et sans présence de distracteurs, avec les performances cognitives et la fatigue chez 26 PvSEP et 21 témoins appariés. Les auteurs trouvent plus de corrélations chez les témoins, mais un impact plus important de la fatigue, notamment en association avec une conduite plus monotone (sans distracteur) chez les PvSEP. Ces résultats pourraient être un argument supplémentaire aux choix des stratégies thérapeutiques, par exemple à une mise en place d'une gestion de la fatigue.

En résumé, les nouvelles technologies contribuent à proposer une approche plus « écologique » et permettent de progresser de plus en plus dans l'évaluation cognitive des patients. Des procédures écologiques comparées aux résultats aux tests traditionnellement utilisés en clinique ont permis de montrer la sensibilité des tests écologiques à la détection des troubles impliqués dans les activités de vie quotidienne, voire d'identifier les mécanismes cognitifs liés aux activités de vie quotidienne.

II.3.2.2 Notions de réalité virtuelle (RV)

L'évaluation écologique en situation réelle est très difficile à mettre en place et comporte des limites et des contraintes. Une alternative est l'étude des processus cognitifs fonctionnels dans un environnement simulant un environnement naturel, dans des situations simulant des activités de la vie réelle comme nous l'avons vu à travers les tests indiqués précédemment (Rizzo et al, 2004). Klinger et al. (2006a) insistent sur la notion de monde artificiel et précisent que la finalité de la Réalité Virtuelle est de permettre à une personne (ou à plusieurs) une activité sensori-motrice et cognitive dans un monde artificiel, créé numériquement, qui peut être imaginaire, symbolique ou une simulation de certains aspects du monde réel. Dans une approche plus axée sur les interactions perception-cognition-action, Arnaldi (2003) insiste sur la contrainte sensori-motrice dans une définition généralement admise : « La réalité virtuelle est un domaine scientifique et technique exploitant l'informatique et des interfaces comportementales en vue de simuler dans un monde virtuel le comportement d'entité 3D, qui sont en interaction en temps réel entre elles et avec un ou des utilisateurs en immersion pseudo naturelle par l'intermédiaire de canaux sensori-moteurs. »

Dans tout système de RV, quatre catégories de « Primitives Comportementales Virtuelles » doivent être fournies à l'utilisateur pour la réalisation des activités : l'observation, la navigation, l'interaction et la communication.

L'immersion et l'interaction sont deux concepts importants dans une application virtuelle et dépendants des interfaces utilisées. Pour interagir avec l'EV, le sujet doit disposer d'interfaces sensorielles qui lui permettent de percevoir l'environnement (écran, lunettes, casque...) et d'interfaces motrices qui lui permettent d'agir sur l'environnement (gant, souris, joystick...). Le concept d'immersion est l'objet de débat et de réflexion, et correspond à « une sensation d'être présent », qui est assurée par certains environnements. L'utilisateur sent que le monde virtuel qui l'entoure a remplacé le monde physique à un certain degré. » (Bowman et Hodges, 1999). Le degré d'immersion varie selon un certain nombre de facteurs, la complexité ou la richesse des graphismes n'impliqueront pas forcément un ressenti de présence de soi dans cet environnement ou de présence des objets. Selon le modèle rapporté par Fuchs et al. (Fuchs et al, 2006), trois niveaux sont impliqués: un niveau sensori-moteur (connexion physique de l'utilisateur avec l'environnement via les interfaces sensorimotrices), un niveau cognitif (processus cognitifs mis en œuvre par l'utilisateur pour la tâche, mis en jeu des schèmes ou de métaphores ou de substitutions) et un niveau fonctionnel (activités cibles). En effet, l'interaction sensori-motrice ne suffit pas à créer et expliquer les phénomènes d'interaction-immersion. Un traitement cognitif de l'information perceptif, représentatif, intentionnel et exécutif s'effectue en relation avec la RV qui va apporter des réponses cohérentes à ces niveaux de traitement pour

maintenir l'équilibre et un niveau d'immersion-interaction le plus naturel possible (Fuchs et al, 2006, vol 2). Par ailleurs, les aspects émotionnels pourraient être ajoutés à ce modèle.

La RV permet de simuler des environnements naturels plus ou moins complexes :

- en réduisant les contraintes des situations de tests classiques telles que l'appauvrissement de l'environnement, le focus sur une fonction, en minimisant les différences dues au clinicien,
- en permettant un contrôle et un paramétrage des stimuli ainsi que le chronométrage des stimuli et des réponses,
- en modifiant l'environnement au cours de l'évaluation (en faisant évoluer l'environnement, en complexifiant l'environnement ou les caractéristiques des stimuli, en apportant des aides...),
- en assurant la sécurité des participants,
- en étant facilement accessible et en offrant des interfaces adaptées,
- en optimisant l'implication du sujet pour qui la tâche peut être moins rébarbative voire plaisante ou ludique.

Les principales limites consistent en son coût (principal obstacle à ce jour à ces développements), au fait que toutes les réponses environnementales à un comportement ou tous les éléments nécessaires à la création d'un comportement ne puissent pas toujours être anticipés et implémenter ainsi qu'au fait que la RV n'utilise que peu de variété d'informations sensorielles (essentiellement la modalité visuelle ou haptique, plus rarement auditive...). Loomis (1999) indique que l'expérimentation en psychologie implique un compromis entre le contrôle expérimental et la validité écologique. Les écrans virtuels, en particulier ceux immersifs, offrent moins de compromis que ne le font les approches traditionnelles à l'expérimentation psychologique mais présentent une validité écologique élevée.

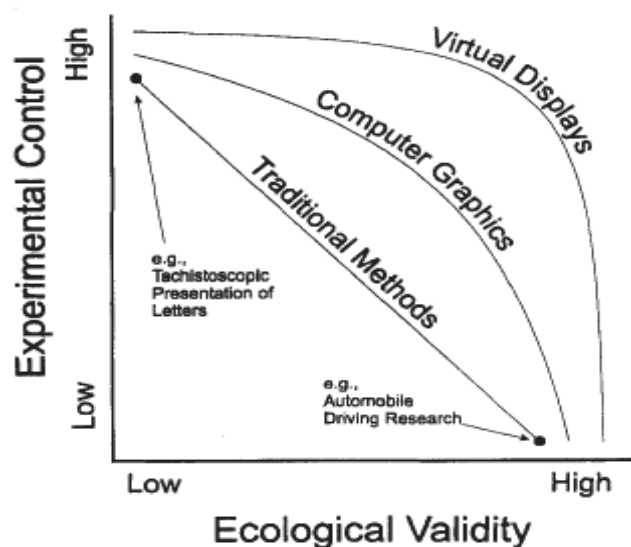


Figure 6. L'expérimentation en psychologie implique un compromis entre le contrôle expérimental et la validité écologique

Ainsi les technologies de la réalité virtuelle permettent de nouvelles voies d'évaluation et de réhabilitation cognitive. Klinger souligne que les récents traités et études montrent l'intérêt de ces expériences virtuelles pour le développement de capacités et de savoir-faire (Rizzo et Kim, 2005, Klinger et Joseph, 2008). L'utilisation de ces technologies s'intégrant dans une approche cognitive globale et interactive des compétences cognitives dans des activités de vie quotidienne simulées peut permettre d'optimiser la prise en charge des troubles cognitifs dans la SEP.

Il semble que si l'étude spécifique d'un processus identifié et isolé ne bénéficie pas de la RV, celle-ci offre davantage de validité écologique que des méthodes d'évaluation classiques.

II.3.2.2.3 Validité écologique des tests cognitifs

L'évaluation de la validité écologique des tests cognitifs en ce qui concerne les compétences cognitives de la vie de tous les jours a pris une place au centre des préoccupations des équipes de réhabilitation depuis une vingtaine d'années. La validité écologique correspond au degré pour lequel les résultats obtenus dans des conditions expérimentales contrôlées sont liés à ceux obtenus en milieu naturel (Tupper et Cicerone, 1990). La validité écologique réfère à la relation fonctionnelle et prédictive entre les performances en situation de test et le comportement d'un patient dans les différentes situations de vie quotidienne (Higginson et al., 2000). Les tests cognitifs, hors ceux utilisant des environnements virtuels, ont en général une validité écologique modérée quant à la prédiction du fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne (voir pour revue Chaytor et Schmitter-Edgecombe, 2003). Il faut souligner que la plupart du temps cette validité écologique est aussi établie en fonction des compétences ciblées par les tests cognitifs génériques et utilise des comparaisons avec les standards de ces tests. Plusieurs facteurs limitent les interprétations des résultats des études dont le degré de validité écologique diffère en raison de la population testée, le clinicien examinateur, le degré d'atteinte de la maladie ou encore l'approche utilisée, à savoir la vraisemblance ou la véridicité.

Dans le contexte des évaluations cognitives, la validité écologique réfère au degré pour lequel les résultats obtenus correspondent aux performances dans le monde réel (Chaytor et Schmitter-Edgecombe, 2003). La validité n'est pas appliquée directement au test lui-même mais aux inférences qui en sont extraites (Franzen et Arnett, 1997; Heinrichs, 1990). Les tests qui ont une validité du diagnostic correcte n'auront donc pas toujours une validité écologique correcte.

Deux approches ont été proposées pour apprécier la validité écologique des tests cognitifs : « verisimilitude » and « veridicality », que l'on pourrait traduire en français par la vraisemblance et la véridicité. La « verisimilitude » correspond à la mesure dans laquelle les exigences liées au test cognitif sont théoriquement semblables aux exigences cognitives dans l'environnement quotidien (Franzen et Wilhelm, 1996). Cela correspond à notre approche pour l'un des subtests que nous

avons mis en place qui a été de créer un nouveau test avec un objectif comportemental dans un esprit écologique, à savoir prendre une décision en situation de conduite routière. Ces tests simulent des activités de vie quotidienne qui peuvent être perturbées et ont tendance à être plus « face valid » que les tests traditionnels. Cette approche invite à s'intéresser à la façon dont le test capte des compétences cognitives de tous les jours et non à ce qui peut distinguer une personne atteinte d'une pathologie. Cette approche a conduit à augmenter la validité des tests écologiques et à développer des évaluations comme par exemple the Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT; Wilson et al., 1996) ou les Tests of Everyday Attention (TEA; Robertson et al., 1996). Plusieurs évaluations cognitives existantes répondent donc à cette approche et vont viser à simuler des tâches de la vie quotidienne qui requièrent telle ou telle fonction. Le corollaire est que si ces tests peuvent dans certains cas augmenter la sensibilité de détection ou complexifier les traitements de l'information, ils peuvent aussi ne pas détecter une personne ayant une atteinte d'une fonction cognitive mais capable d'avoir des « performances » correctes dans sa vie quotidienne qui sont les cibles de ce type d'évaluation.

Une des limites soulignée par Chaytor et Schmitter-Edgecombe (2003) est que l'estimation de la « verisimilitude » est basée sur le fait que les tests sont conceptuellement semblables à des situations de tous les jours, en l'absence de données empiriques sur lesquelles s'appuyer. Si un test paraît semblable à des tâches quotidiennes, certains aspects de la situation de test peuvent limiter l'applicabilité des tests au monde réel ; il est difficile d'être certain qu'un test ayant une bonne « verisimilitude » soit valide sur le plan écologique autrement que par les critères que nous connaissons et qui nous ont servi à élaborer l'épreuve. Cette approche reste malgré tout essentielle à adopter lors de la construction d'un test qui vise à placer la personne dans une situation de vie quotidienne.

Dans un environnement virtuel urbain, Lloyd et al. (2009) ont étudié les capacités d'apprentissage d'un trajet en condition réelle et en condition virtuelle chez des sujets sains. Les résultats ont montré une corrélation de l'utilisation de stratégies de mémorisation (immeubles, monuments...) dans les deux contextes donnant ainsi une certaine validité écologique à cette tâche (les stratégies observées en réalité virtuelle étaient semblables à celles utilisées dans le monde réel.

La « veridicality » réfère à la mesure dans laquelle les tests existants sont empiriquement liés aux mesures du fonctionnement dans la vie de tous les jours (Franzen et Wilhelm, 1996). Cela implique, selon Chaytor et Schmitter-Edgecombe (2003) d'effectuer des analyses statistiques pour étudier la relation entre la performance aux tests cognitifs traditionnels et des mesures de la vie quotidienne comme par exemple le statut professionnel ou certains questionnaires concernant les activités de la vie quotidienne. Ainsi, même si les tests traditionnels ne sont pas conçus avec la validité écologique à l'esprit, ils peuvent être prédictifs de compétences cognitives de tous les

jours, comme cela a été le cas avec les tests classiques de VTI et de mémoire utilisés auprès des PvSEP et que nous avons utilisés dans nos études sur la prédiction du statut professionnel à 7 ans.

II.3.2.3 Justification de la création de l'Urban Daily Cog et de la double tâche en simulation de conduite

Le choix du type de thérapies, des objectifs, des axes et moyens de réhabilitation cognitive exige d'évaluer les capacités de fonctionnement quotidien des PvSEP. Nous avons vu que leurs plaintes ne suffisent pas à définir leur déficit. L'évaluation cognitive par les tests cognitifs classiques exige l'utilisation d'un grand nombre de tests car ceux-ci visent spécifiquement des domaines différents en les distinguant les uns des autres. De plus, on ignore dans quelle mesure ces tests sont pertinents pour l'évaluation des capacités de fonctionnement quotidien des PvSEP, les rares études portent essentiellement sur des mesures concernant la vie professionnelle ou la conduite. Par conséquent, il est nécessaire de disposer d'un petit nombre de tests brefs, facilement utilisables en pratique clinique, qui évaluent les capacités des malades au quotidien. Une caractéristique fondamentale de tels tests doit avant tout être leur verisimilitude, et à terme d'évaluer voire de les modifier pour augmenter leur « veridicality ». Utiliser des tests en réalité virtuelle ou du moins dans des environnements virtuels apparaît répondre à ces exigences et peut permettre non seulement d'évaluer les composantes cognitives définies dans les modèles cognitifs cliniques classiques mais aussi d'autres interactions possibles et d'effectuer des paramétrages particulièrement intéressants dans une pathologie comme la SEP. L'intérêt écologique de ces épreuves réside principalement dans le fait qu'elles simulent des situations fréquentes de la vie quotidienne en permettant une immersion des sujets grâce à un environnement visuel et sonore familier et en mettant en jeu des traitements des différentes informations, pertinentes et non pertinentes.

II.3.2.4 Urban Daily Cog : conception et développement d'un nouvel outil d'évaluation dans un environnement virtuel (EV)

L'Urban Daily Cog a été créé spécifiquement pour l'évaluation cognitive des patients présentant une SEP, selon les concepts théoriques exposés précédemment. L'attention et les fonctions exécutives seraient au service des autres fonctions cognitives (Lezak, 1995). Les relations étroites entre la mémoire de travail, l'attention et les fonctions exécutives ont été mises en avant par de nombreux auteurs (Speth et Ivanoiu, 2007). De plus, un traitement rapide des différentes informations sensorielles est nécessaire dans la vie quotidienne. Ces processus sont fréquemment

atteints dans la SEP et impliqués dans presque toutes les activités quotidiennes et semblent être un pré-requis à un fonctionnement cognitif efficace. De plus, la VTI est centrale dans la SEP. J'ai donc privilégié de concevoir des tâches attentionnelles et exécutives qui sont aussi en étroite interaction avec la mémoire de travail selon les modèles théoriques utilisés en clinique et en situation dynamique, proches de la vie quotidienne et qui rendraient compte des aspects qualitatifs et quantitatifs de situations de la vie quotidienne. Ces tâches permettent d'étudier non seulement la nature des réponses (correctes, omises, erronées) mais aussi les temps de réaction des patients en réponse à la détection de cibles ou à une prise de décision dans un environnement simulant un environnement de la vie quotidienne et permettant le traitement d'informations sensorielles, plus proche de celui de la vie réelle que celui proposé dans les tests classiques. Afin d'apprécier ces processus cognitifs, particulièrement attentionnels et exécutifs, j'ai donc développé, avec l'aide de Alexandre Bouas et Madeleine Torrell (société Komenvoir) pour toute la partie infographie, des tâches cognitives à partir de scénarios simulant l'environnement d'un carrefour urbain.

II.3.2.4.1 Choix méthodologiques et contraintes de l'Urban Daily Cog :

Nous ne pouvons détailler chaque étape, chaque paramètre et chaque choix effectués, toutefois nous avons choisi d'en présenter certains afin de donner certains éléments de la conception et du développement de notre outil d'évaluation.

II.3.2.4.1.1 Contrainte budgétaire

Klinger a souligné dans ses écrits que l'une des principales causes du frein au développement des outils de RV est l'investissement financier qu'il représente. Le projet initial était un « outil » évolutif et paramétrable, utilisable en IRMf ce qui imposait un certain nombre de contraintes. Pour des raisons budgétaires, il est apparu très difficile d'intégrer un programmeur pour rendre le logiciel paramétrable (en termes de temps ou de nature et de nombre de cibles, de modalités sensorielles) ou encore pour que le sujet puisse interagir avec l'environnement virtuel en termes d'impact des réponses sur le positionnement dans l'environnement virtuel (navigation) ou même sur l'environnement virtuel lui-même (exemple : passer au feu rouge et accident).

II.3.2.4.1.2 Choix concernant les possibilités d'interaction avec l'EV

En ce qui concerne l'interaction avec l'environnement, une deuxième contrainte importante s'est associée à la contrainte budgétaire, à savoir la sensibilité des PvSEP à la navigation, nous avons en effet pu constater qu'un certain nombre de PvSEP lors de la phase de faisabilité de la tâche de simulation de conduite (effectuée sur un dispositif de type Clio face à un écran) étaient

contraintes d'arrêter la tâche en raison de sensations vertigineuses voire de malaises. Il n'est pas impossible que les troubles oculo-moteurs induits par la maladie augmentent ce phénomène déjà présent dans la population générale. La navigation étant déjà présente en simulation de conduite, il nous paraissait alors important d'avoir un test facile à utiliser et réalisable par tous, sans contrainte de surveillance à l'issue du test et ne faisant pas intervenir de processus oculo-vestibulaires qui pourraient interférer avec les processus attentionnels que nous souhaitons étudier. De plus, dans une utilisation en IRMf, la navigation et les interactions imposaient un autre dispositif (amagnétique et de projection de l'EV), d'une part parce que l'environnement projeté est perçu par son reflet sur un miroir situé au-dessus de la tête du sujet allongé dans l'IRM ce qui rend la navigation considérablement difficile, d'autre part l'utilisation de la RV avec des lunettes 3D nécessitait de réaliser de nombreuses adaptations conceptuelles et matérielles afin de parvenir à réduire les artefacts liés aux mouvements.

La question de la nécessité d'un tel investissement pour augmenter l'immersion des sujets et plus généralement la validité écologique des tâches se posait.

Ainsi, l'Urban Daily Cog ne comprend pas de navigation ou de possibilités de faire intervenir des aides dans l'environnement (indices, feed-back...), ni de possibilités d'action de la personne modifiant l'EV.

Compte tenu de certains troubles moteurs que peuvent présenter les patients et des retours des phases de faisabilité, la souris est finalement apparue comme le meilleur compromis d'outils permettant la récupération de la réponse, et le plus facilement utilisable par le plus grand nombre des PvSEP.

II.3.2.4.1.3 Détermination des modalités sensorielles

L'Urbanailycog implique de manière prédominante la modalité visuelle mais implique aussi la modalité auditive. Les sujets sont immergés dans un environnement virtuel urbain écologique visuel mais aussi sonore grâce à une bande son reproduisant environnement sonore urbain générique. Nous reviendrons sur les implications de cet EV en termes de processus de traitement.

II.3.2.4.1.4 RV ou EV ?

Conceptuellement l'Urban Daily Cog se situe à la limite entre la RV et l'EV selon la définition et le degré d'immersion considérés, mais notre souci princeps était de concevoir un outil facilement transposable en clinique institutionnelle et non institutionnelle et simulant des activités de la vie quotidienne. Plusieurs études publiées concernant par exemple l'adaptation de tests (Stroop, PASAT) qualifient les tâches où le sujet doit répondre aux stimuli qui se produisent dans un EV,

sans pour autant agir sur l'EV ou naviguer, comme des tâches en réalité virtuelle. Nous avons opté cependant pour un compromis et parlerons de tâches en environnement virtuel (EV).

II.3.2.4.1.5 Contraintes liées au scénario

Un certain nombre de contraintes sont imposées par le fait d'avoir un environnement dynamique cohérent et par le besoin de certains paramètres. En ce qui concerne la tâche 4, par exemple, une des contraintes était que le feu ne change pas avant que le sujet ait pu répondre à la détection de la cible (afin de recueillir la réponse concernant la cible et non le feu) et donc entre le moment où la cible ou le distracteur apparaissait et disparaissait tout en maintenant les contraintes de durée interstimuli et des stimuli.

Afin d'avoir une fluidité des déplacements, des tempos ont été appliqués à chaque cible, chaque distracteur, chaque feu, chaque véhicule et chaque passant (distracteurs non spécifiques de l'environnement). Ces tempos imposaient aussi un temps pour effectuer chaque trajectoire ; or nous ne disposions que de certaines durées établies elles-mêmes par rapport à d'autres contraintes et les trajectoires des cibles et distracteurs devaient aussi être réalisées de manière à être équitablement réparties entre les différents secteurs de l'espace.

Un autre exemple de contrainte liée à la cohérence des événements dans l'EV, cohérence aussi nécessaire à la semi-immersion, a été de ne pas faire disparaître les cibles après détection, ce qui a aussi influencé les choix de durées.

Finalement, nous avons donc dû faire un certain nombre de choix conceptuels liés à différentes contraintes dont les contraintes matériels et nous avons eu la possibilité de concevoir un environnement virtuel bimodal où un certain nombre d'événements se produisent, événements que le sujet doit ou bien détecter ou bien à partir desquels il doit prendre une décision, toujours en essayant de réagir le plus rapidement possible par un clic sur une souris.

Nous avons ainsi obtenu un outil d'évaluation intégrant des possibilités de compatibilité avec le logiciel Presentation® (notamment la reconnaissance d'un signal TTL) pouvant permettre son utilisation éventuelle en IRMf et utilisable sur un ordinateur (windows XP, écran 17" pour la configuration minimale confortable). Tous les scénarios ont été réalisés selon 2 lois statistiques, la loi uniforme et la loi géométrique, afin de permettre d'optimiser la récupération du signal IRM dans le cadre de paradigmes événementiels en utilisant des fonctions statistiques appliquées aux intervalles inter-stimuli pour une meilleure récupération du signal en IRM (Hagberg et al., 2001)

II.3.2.4.2 Les tâches de l'Urban Daily Cog

Au total, 5 tâches ont été développées en deux parties, la première comprend 4 tâches attentionnelles de difficulté croissante, la seconde une tâche de mise en situation.

La première partie vise à étudier les processus attentionnels. Elle est basée, de la même manière que certains subtests tels que l'« Attention divisée » de la TAP, sur le modèle théorique clinique de l'attention de Van Zomeren et Brouwer (1994) qui inclut une dimension d'intensité comprenant l'alerte et une dimension de sélectivité comprenant l'attention sélective et l'attention divisée. Elle comprend 3 subtests évaluant principalement les capacités d'inhibition et de traitement de plusieurs informations présentes simultanément. En transposant la terminologie des épreuves classiques, ces tâches correspondent aux tâches d'alerte, d'attention sélective, d'attention divisée. Les tâches 1 à 3 ont une durée de 320 secondes et la tâche 4 de 540 secondes afin de permettre un nombre suffisant de réponses pour l'interprétation :

- tâche T1 : le patient doit cliquer lorsque le feu qui est rouge tout au long de la tâche passe du rouge au vert. Elle correspond plus à une tâche d'alerte que de go-no go. La cible est toujours à la même position, l'environnement est figé (c'est-à-dire que les personnages et véhicules restent immobiles).
- tâche T2 : elle est semblable à la tâche T1, mais l'environnement est enrichi et dynamique simulant la vie urbaine (circulation des personnages et de véhicules, sons...). Le sujet doit détecter lorsque le feu passe du rouge au vert.
- tâche T3 : elle correspond à une tâche d'attention « sélective », sous forme de tâche de temps de réaction à choix multiples. Le sujet doit détecter un personnage cible (garçon avec une casquette bleue et un t-shirt gris) lorsqu'il apparaît à l'écran. La cible, les distracteurs spécifiques et tous les événements de l'environnement apparaissent toujours dans une situation cohérente avec l'environnement, mais à des localisations spatiales différentes et contrôlées (droite/gauche, avant/arrière-plan, centre)
- tâche T4 : il s'agit d'une tâche d'attention divisée (elle satisfait au critère classique d'avoir déjà réalisé les traitements des deux tâches présentées séparément au préalable). Le sujet doit monitorer simultanément le feu et le personnage cible et détecter le changement de couleur du feu et l'apparition de la cible

La seconde partie correspond à la tâche 5, elle vise à étudier les processus exécutifs dans une activité de la vie quotidienne qui est d'être arrêté en voiture à un feu et de devoir prendre la décision d'avancer lorsque le feu passe au vert en fonction du contexte environnemental. Elle fait intervenir les capacités de prise de décision, d'inhibition et de flexibilité, d'attention divisée et soutenue, mais aussi les processus d'anticipation. Six conditions, induisant la décision d'avancer ou non, sont possibles en fonction de la couleur du feu et de la position de l'enfant :

- condition 1 : feu rouge et enfant sur le trottoir un peu éloigné : je n'avance pas
- condition 2 : feu rouge et enfant sur le bord du passage piétons au niveau du feu : je n'avance pas

- condition 3 : feu rouge et enfant qui s'engage sur le passage piétons : je n'avance pas
- condition 4 : feu vert et enfant sur le trottoir un peu éloigné : j'avance
- condition 5 : feu vert et enfant sur le bord du passage piétons au niveau du feu : j'avance
- condition 6 : feu vert et enfant qui s'engage sur le passage piétons : je n'avance pas

Afin d'éviter les phénomènes de prédiction, nous avons opté principalement pour l'utilisation de cette tâche dans sa forme suivant une loi géométrique, la fréquence d'occurrence de la condition 6 étant la plus faible.

II.3.2.4.3 Etapes de construction des tâches de l'UrbanDaily Cog

Nous ne pouvons indiquer tous les détails, en partie pour des raisons de confidentialité, toutefois voici les étapes essentielles dans la conception de ces tâches :

- 1- **Choix conceptuels** (choix des domaines testés : alerte, attention sélective, attention divisée et capacité de prise de décision et d'anticipation,)

- 2- **Elaboration des scénarios généraux des tâches**
 Cela implique les choix de l'EV, à savoir un environnement urbain qui n'est pas de spécificité prégnante (ex : pas de brique rose toulousaine, taille des immeubles modérés, commerces les plus fréquents...)

- 3- **Définition des paramètres et réponses à recueillir reflétant les processus à observer :**
 Les paramètres retenus sont : le nombre de détections correctes, le nombre d'omissions, le nombre de réponses erronées ainsi que, pour chaque réponse, les temps de réaction et la position spatiale (droite, gauche, plan avant, plan arrière, centre). L'enregistrement des temps de réaction (TR) se faisait en ms, les TR et types de réponse sont enregistrés pour chaque stimuli cible et distracteurs spécifiques, et la position spatiale peut être extraite.

- 4- **Caractéristiques des stimuli et résultats comportementaux souhaités :** Les stimuli ont été testés et les paramètres établis. La fréquence d'apparition des cibles est de 66,6 %, afin de correspondre aux critères généralement adoptés dans les tests cliniques évaluant la mise en jeu des processus d'inhibition, à savoir 1/3 de distracteurs, 2/3 de cibles, le nombre de cibles ayant été choisi de manière à atteindre, pour chaque PvSEP, un nombre suffisant (entre 20 et 30 cibles) pour une interprétation clinique et une optimisation du recueil de signal en IRM. Les durées des cibles sont variables (entre 3 et 11 secondes) de

manière à pouvoir réaliser des actions cohérentes, elles avaient été au préalable randomisés ; il en est de même pour les durées inter-stimuli (de 4 à 12 secondes).

5- Définition d'un environnement le plus proche possible d'un environnement urbain de la vie factuelle :

Un certain nombre de photos ainsi qu'une revue des logiciels existant ont été par exemple réalisés pour déterminer le degré de réalité, le niveau de la qualité de l'infographie ainsi que les éléments architecturaux (cela va de la question de pistes pour vélo à l'architecture du carrefour). Les éléments de base tel que le personnage cible, le type de trajectoire sont définis dans les premières étapes, les éléments de type « décor » tels que les boutiques, le ciel (ciel neutre), couleurs...ont été déterminés à une phase plus avancée. Nous avons, en revanche, aussi défini les distracteurs environnementaux non spécifiques qui interviennent sans rôle spécifique dans les tâches et font partie de la « vie urbaine » en prenant soin de représenter différents éléments : au moins 8 personnages (hommes, femmes, enfants, différentes tranches d'âge de la population, différentes caractéristiques de taille, couleur de cheveux et de peau, valides, un personnage en fauteuil), les animaux (un seul qui demande l'application de mouvements particuliers pour un déplacement fluide).

6- Détermination du plan et angle de vue de l'environnement en fonction des réponses souhaitées

7- Choix et implémentation définitifs de la cible et des distracteurs

Nous avons choisi les cibles et distracteurs spécifiques parmi une banque de personnages en fonction de caractéristiques préétablies. Plusieurs essais ont été réalisés afin de déterminer les possibilités de détection ou non des éléments discriminants dans les temps impartis et compte tenu de la complexité de l'environnement. Nous avons dû adapter les éléments discriminants, et, au final, les distracteurs présentent chacun trois éléments discriminants.

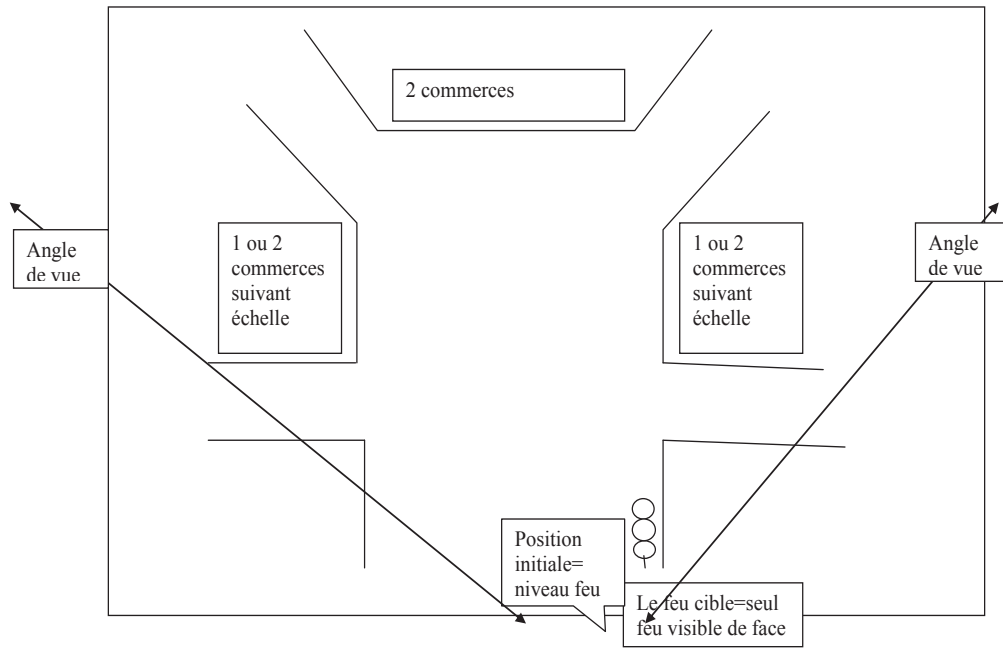


Figure 7. Exemple des esquisses de détermination du plan

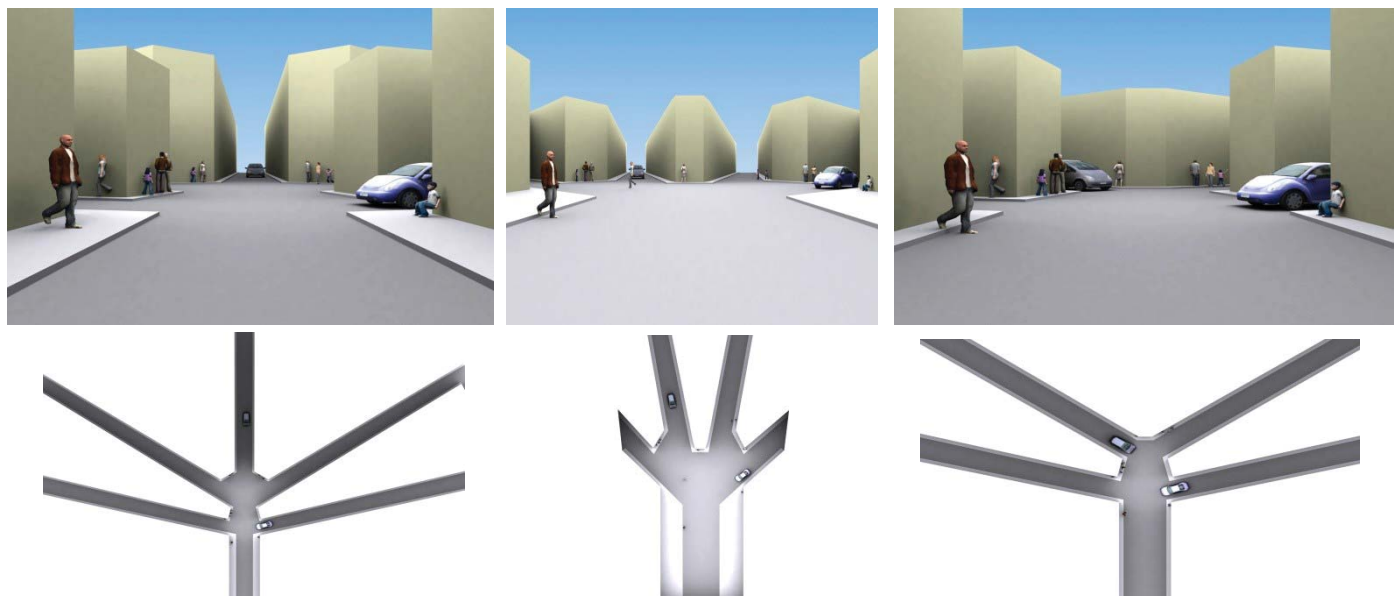


Figure 8. Phase de finalisation des implantations, angle de vue et positionnement du sujet

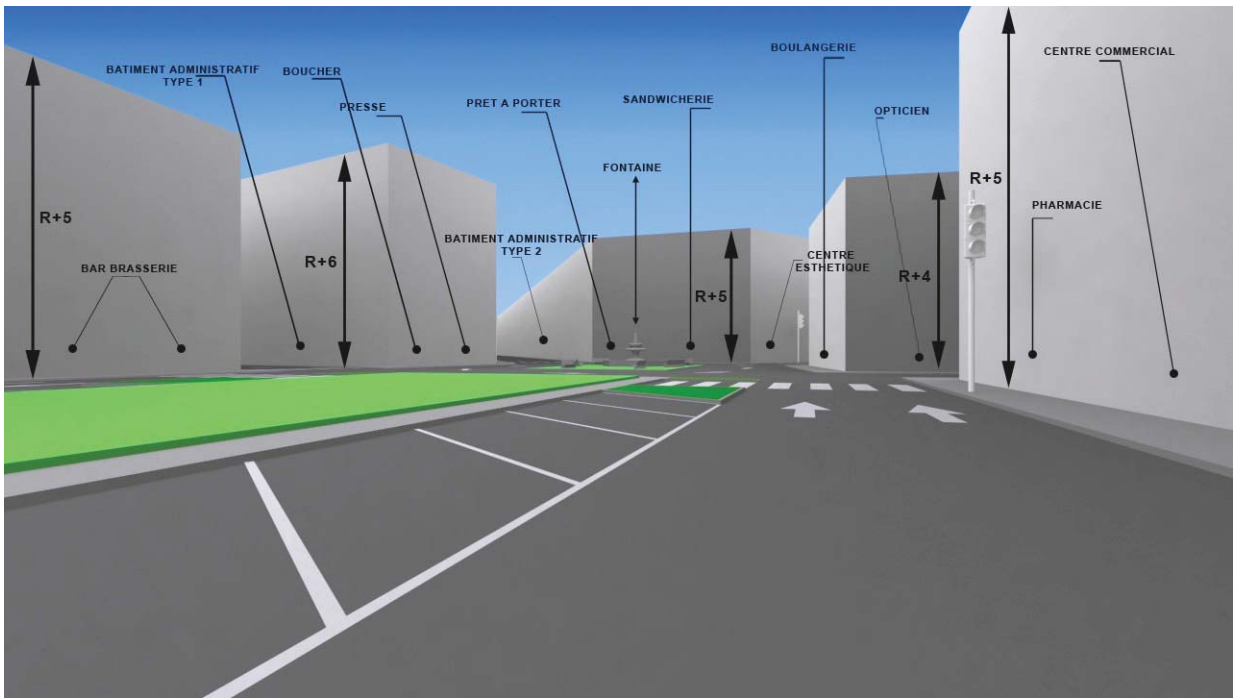


Figure 9. Premières esquisses formalisées des implémentations possibles de commerces et bâtiments

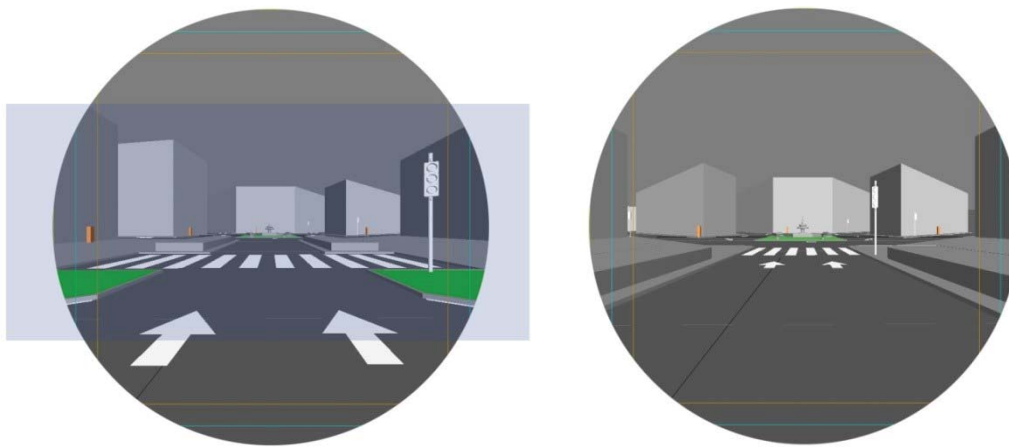


Figure 9bis. Exemple des essais des angles de vue en fonction de la position « attribuée » au sujet dans l'EV



Figure 10. Choix des véhicules de l'EV



Figure 11. Cible choisie : enfant avec une casquette bleue



Figure 12. Cible (à gauche) et distracteurs choisis pour la tâche d'attention divisée

8- Choix des logiciels sous-tendant le fonctionnement de l'applicatif

9- Déplacements des personnages et véhicules :

Les plans des trajectoires ont été réalisés afin de définir les déplacements et d'éviter les chevauchements des sujets, rappelons que nous avons opté pour un établissement pas à pas en raison de notre budget très modeste. Nous définissons donc le moment de départ et la trajectoire. Le déplacement était modélisé infographiquement en prenant une vitesse de marche régulière (tempo moyen) pour chaque sujet. L'ordre et les temps d'apparition des sujets sont aléatoires pour le spectateur mais randomisés préalablement et figés dans le scénario. La réalisation du déroulement des scénarios en fonction des différentes contraintes est faite sous forme de fichiers Excel pour la synchronisation des événements afin d'obtenir une cohérence des événements semblables à celle de la vie quotidienne.

10- Choix et implémentation des éléments de l'environnement : commerces, passants, véhicules, signalisation parmi une banque d'éléments en accord avec le scénario initial (phase de finalisation de l'environnement)



Figure 13. Premier visuel du scénario

11- Essais et choix de l'interface de réponse :

L'utilisation de l'interface de type souris a été confirmée. Une souris permettant un clic droit est proposée pour répondre aux stimuli des tâches 1 à 4, et 2 souris pour la tâche 5, permettant un clic à droite (réponse : j'avance) et un clic à gauche (réponse : je n'avance pas) sachant que la seconde possibilité de clic a été bloquée pour chaque souris.

12- Elaboration des programmes des scénarios, essais des scénarios et modifications afin de les optimiser (modifications des tempos, de la bande sonore, de certains éléments graphiques tels qu'un ciel neutre, l'application d'un contour d'intérieur de voiture pour favoriser l'immersion, ...)

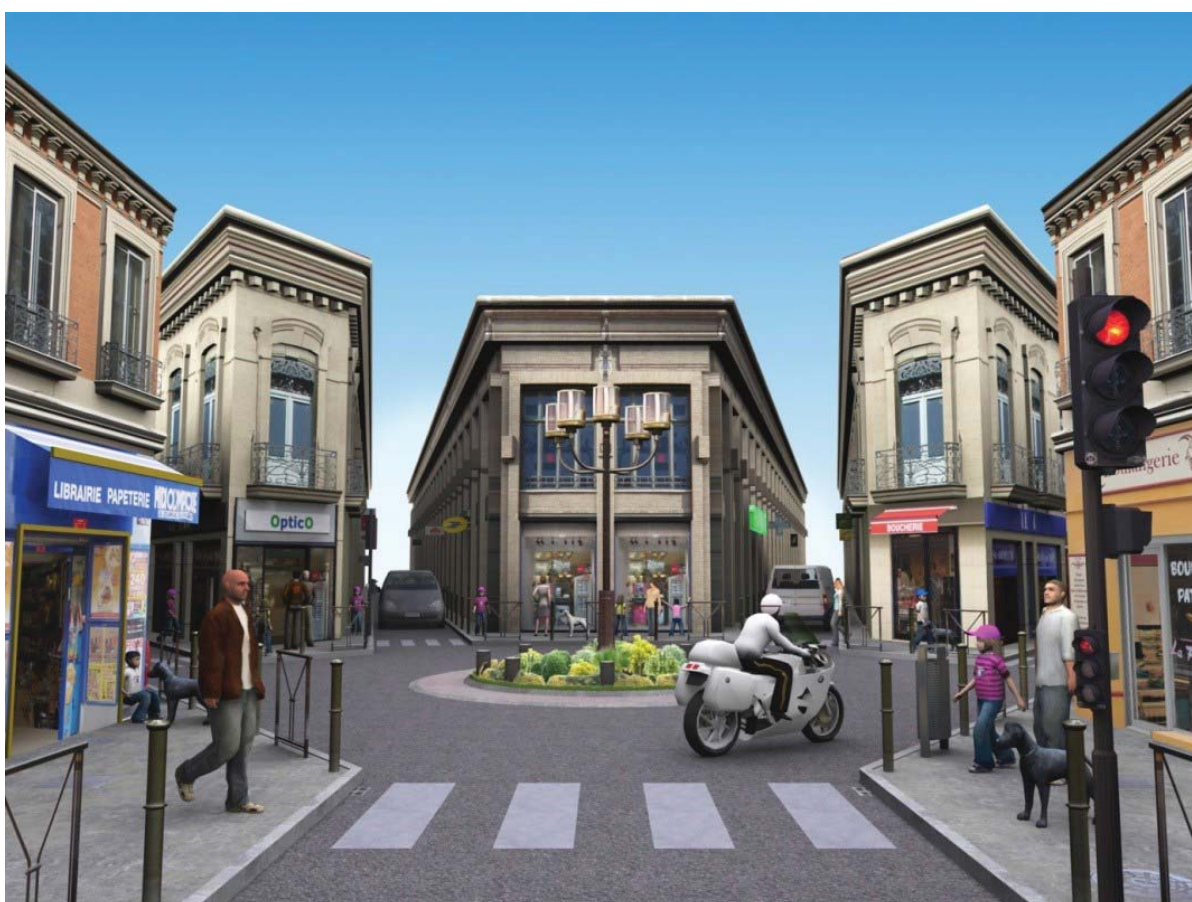


Figure 14. Visuel du scénario après les essais

13- Elaboration du premier fichier (Excel) de recueil des données brutes pour chaque tâche, indiquant les TR, les réponses correctes, omises, les erreurs, ainsi que le positionnement des cibles et distracteurs (hémiespace droit/gauche, plan arrière/plan, position centrale)

14- Essais finaux et livraison de l'Urban Daily Cog, fin du travail collaboratif avec Komenvoir

15- Mise en place du dispositif au sein de la plateforme de recherche clinique du CHU de Bordeaux (Centre de Recherche Clinique en Neuropsychopharmacologie)

Afin de faciliter les conditions d'immersion, nous avons aménagé une salle que nous avons dotée d'un écran fixé au mur pour une large projection, d'un vidéoprojecteur de haute définition, d'enceintes, d'un ordinateur dédié. Le sujet est assis, placé en position de conducteur face à l'écran diffusant les scénarios au sein d'un carrefour urbain dynamique et dans un environnement sonore cohérent avec les scénarios. La distance du patient à l'écran a été optimisée pour une semi-immersion (Tyndiuck et al., 2005).

16- Etude de faisabilité en clinique auprès des PvSEP

Afin de déterminer les derniers éléments nécessaires pour inclure l'Urban Daily Cog dans l'étude REACTIV, le logiciel a été inclus dans la phase de faisabilité de cette étude. Cela a permis de définir les tâches et paradigmes (formes suivant la loi uniforme ou géométrique), les consignes précises et les conditions de passation retenues pour REACTIV. Un second fichier Excel permettant d'améliorer la visibilité des résultats recueillis a aussi été élaboré. Le calcul des ratios de la tâche d'attention divisée s'effectue dans la phase d'analyse des résultats.

L'Urban Daily Cog constitue une batterie courte d'épreuves « écologiques » utilisant les technologies de RV pour permettre à un sujet d'effectuer des tâches cognitives en étant semi-immergé dans un environnement urbain virtuel et nous permettre d'étudier les fonctionnements et dysfonctionnements dans une situation proche de la vie quotidienne où plusieurs stimuli interviennent dans un environnement qui reste néanmoins un environnement de test mais auquel le sujet n'est pas habitué et où les traitements de l'information effectués sont probablement plus proches de ceux que l'on effectue au quotidien.



Figure 15. Capture d'écran de la tâche 2 de l'urban Daily Cog finalisé

II.3.2.5 Tâches en simulation de conduite : développement d'une double tâche en simulation de conduite

La simulation de conduite utilisée dans cette étude représente une autoroute en deux dimensions dont l'image dynamique était projetée à l'écran d'un simulateur de conduite. Le scénario est affiché sur trois écrans : un central et deux latéraux légèrement tournés vers le sujet, qui permettent de simuler une vision globale de la route, semblable à la vision de l'intérieur d'une vraie voiture. Le sujet est installé dans un simulateur de conduite sur lequel il lui était possible de contrôler la vitesse et la trajectoire comme avec une voiture traditionnelle en utilisant volant, levier de vitesse, pédales. Il est accessible aux patients ayant peu de déficits moteurs puisque le patient doit maintenir une vitesse constante, ce qui limite l'usage du levier de vitesse et la pédale d'embrayage. Une des limites est que le scénario disponible et utilisé initialement présente peu de trafic, et est assez monotone mobilisant plus de capacités de vigilance que d'attention soutenue. De plus, si le conducteur commet une erreur il n'y a pas de feed-back, par exemple s'il dévie et vient au contact d'un autre véhicule, il n'y a pas d'accident. Une seconde limite est la possibilité de malaise au cours ou après la simulation.

Ces tâches étaient des tâches classiquement utilisées en simulation au sein de l'équipe du GENPPHASS, UMR CNRS 5227, qui nous a permis l'accès aux équipements. Nous avons souhaité poursuivre l'évaluation des capacités attentionnelles ainsi que les dimensions exécutives et de mémoire de travail en créant une nouvelle tâche d'attention divisée, une condition de double tâche, et utiliser le simulateur sur une période pré et post-double tâche pour pouvoir par la suite disposer de données écologiques pour étudier la fatigabilité.

J'ai donc développé cette tâche en choisissant de mettre en place un système dans le simulateur permettant d'entendre le son mais aussi de contrôler à distance l'émission sonore tout en continuant les enregistrements des variables de conduite. Ainsi le sujet entendait un flash d'informations quasi-intemporelles que j'ai enregistrées via le logiciel Audacity®. Après une phase de faisabilité, nos épreuves ont finalement utilisé le simulateur Oktal.

La séance de conduite se divise en 5 étapes de durée équivalente, nous avons établi le déroulement suivant :

-une première étape d'essai consiste en une prise en main du simulateur par le sujet qui doit simplement maintenir son véhicule à une vitesse de 130 km/h, sur la voie de droite d'une autoroute. La consigne est répétée deux fois et nous nous assurons que le sujet a bien compris : « vous êtes à bord d'un simulateur de conduite. Nous allons effectuer un essai. Vous allez devoir conduire sur une autoroute. Vous resterez toujours sur la voie de droite. Vous allez essayer de ne pas dévier de votre trajectoire et de ne pas passer la ligne blanche. Vous devez maintenir votre vitesse à 130 km/h... ». Une fois cette étape d'entraînement de 5 minutes réalisée, le test lui-même commence.

-sessions 1 et 2 : le sujet effectue la même tâche que pendant l'essai initial durant 2 sessions de 5 premières minutes.

-session 3 : durant les 5 minutes suivantes, le patient doit écouter un flash d'informations diffusé par l'autoradio tout en continuant à conduire selon les règles initiales. Des questions sur le flash informations sont posées au patient après la simulation.

Session 4 : le flash d'information terminé, le sujet poursuit la conduite selon les mêmes consignes initiales durant 5 minutes.

Après la phase de faisabilité, il a été décidé d'insister sur la double tâche en demandant au patient avant l'épreuve de bien écouter les informations données et de les garder en mémoire pour les rappeler à l'issue des sessions de conduite.



Figure 16. Simulateur de conduite Oktal utilisé dans l'étude REACTIV pour la tâche

Les variables qui ont été retenues pour ce test sont :

- la position moyenne (en cm) par rapport au milieu de la voie de droite: « 0 » correspond au milieu de la voie, un chiffre positif indique que le sujet conduit plutôt à droite du milieu de la voie et un chiffre négatif indique qu'il conduit plutôt à gauche.
- la déviation standard de la position (en cm) : écart-type de la position moyenne permettant de quantifier la stabilité de la trajectoire sur la voie de circulation
- le nombre de franchissements de la ligne médiane
- la durée des franchissements (en s)
- la déviation standard hors franchissements (en cm) : écart-type de la position moyenne mais sans les positions qui se réfèrent à un franchissement inapproprié de la ligne latérale séparant les voies.
- la distance parcourue (en km)
- la vitesse moyenne (en km/h)
- la déviation standard de la vitesse (en km/h) : écart-type de la vitesse moyenne
- le score global des réponses aux questions sur le flash info diffusé
- un score global à partir des réponses sur le flash informations diffusé (rappel indicé)

Mesdames, Messieurs bonjour.

Dans l'actualité internationale ce matin les principaux chefs d'états impliqués dans le conflit israélo-palestinien devraient se rencontrer pour trouver un accord et travailler sur la mise en place de projets de reconstruction et de solidarité.

Ce matin aux Etats-Unis, une prise d'otages dans une école maternelle de Boston : 15 enfants âgés seulement de 3 à 6 ans ainsi que leur institutrice ont été retenus par un homme dont l'identité n'a pas été dévoilée. Une unité spéciale de la Police de New-York est intervenue. L'institutrice selon le porte-parole de cette unité a contribué à raisonner le criminel qui était armé et réclamait 100 000 dollars. L'homme âgé de 45 ans aurait été pris d'un accès de folie suite à un divorce difficile et à la perte de son emploi. Les enfants sont sains et saufs, une cellule de soutien psychologique a été mise en place, ils retrouveront leur école dans quelques jours.

En France, les mesures de lutte contre la pollution se poursuivent. Plusieurs textes de loi pourraient être votés mais il semble que tout le monde n'ait pas encore pris conscience des enjeux du développement durable et des conséquences du réchauffement climatique. Parmi les sujets en débat, on retrouve notamment les acheminements par voie ferroviaire et non routières pour les transports de marchandises supérieurs à 500 km.

D'autres centres d'intérêt écologiques sont en cours de discussion et certains projets de loi devraient voir le jour prochainement en particulier en ce qui concerne l'utilisation des polluants chimiques, et cela va des pesticides aux matières non recyclables, ou encore la régulation de la consommation d'eau des ménages mais aussi des industriels et des agriculteurs.

Un grand rassemblement à l'initiative de Nicolas Hulot visant à proposer des solutions concrètes est annoncé, il devrait se tenir à Bordeaux dans 6 semaines. Les différentes associations d'écologistes, plusieurs représentants d'entreprises, mais aussi des politiques, le ministre de l'écologie et des représentants de chaque parti, se réuniront durant 4 jours, 4 jours durant lesquels le public pourra suivre et intervenir en direct via le site internet : www.unionecoviepourtout.fr.

Santé, une molécule a été découverte à l'Institut Pasteur. Cette molécule permettrait une grande avancée dans la prise en charge de la douleur de dizaines de maladie neurologiques. Des essais réalisés chez l'animal sont plus que prometteurs, ceux chez l'homme ne devraient en revanche pas pouvoir commencer avant 2 ans.

Une initiative saluée dans les quotidiens aquitains, l'association Loisirs pour Tous organise ce week-end une grande manifestation au Lac de Bordeaux. Au programme démonstrations sportives et musicales mais aussi participation de volontaires. L'idée explique le coordinateur de l'association est de créer des équipes qui durant deux jours devront relever des défis sportifs et non sportifs. Chacune des équipes créées sera composée de sportifs et de non-sportifs, de musiciens, d'enfants et d'adultes de tout âge, de personnes valides et non valides. Les inscriptions se feront sur place gratuitement dès le vendredi. Le comité d'organisation précise qu'au final les équipes seront équilibrées, c'est la mixité, les différences individuelles au sein des équipes qui devraient faire leur force et permettre un véritable enrichissement des participants. L'un des objectifs de ces journées est de réveiller, si besoin, le sens de la solidarité, de la complémentarité et de la tolérance. L'équipe gagnante se verra de surcroît offrir une croisière d'une semaine en mer rouge, de quoi susciter quelques motivations.

Ce soir, Bordeaux fête le jazz avec un concert de jazz entièrement gratuit dans le cadre du festival Musique Découvertes. Ce concert aura lieu sur l'esplanade des Quinconces à partir de 20 heures.

« Nous n'irons plus au bois » film des jeunes cinéastes de l'école des Arts d'Angoulême sélectionné pour le prix Corneille, prix de la plus belle satire française de l'année au concours cinématographique Ten Years Ago. Rappelons que ce film au budget très modeste avait réuni plus de 2 millions et demi de spectateurs lors de sa sortie dans les salles.

La météo avec un temps mitigé aujourd'hui sur l'ensemble du territoire, une alternance d'éclaircies et d'averses sur le sud-ouest, des vents pouvant atteindre jusqu'à 80 km/h sur la Bretagne et le Cotentin. Au Nord, un temps nuageux. A l'Est le temps est plus clément. Les températures varieront de 14 à 23 : 14 degrés à Lille, Paris et Rennes, 15 degrés à Strasbourg, 17 à Limoges, Poitiers et Clermont-Ferrand, 19 à Lyon, Bordeaux, Toulouse, 21 à Nice et 23 à Ajaccio.

Bon vent et bonne fin de journée, je vous retrouve dans deux heures pour le prochain bulletin, d'ici là l'horoscope et la diffusion exceptionnelle dans quelques minutes du dernier concert de Keith Jarrett.

Figure 17. Texte du flash d'information auditif de la double tâche en simulation de conduite

II.3.2.6 Nouvelle approche du fonctionnement cognitif des PvSEP, une étude préliminaire: Cognitive evaluation by ecological tasks in virtual reality environment in multiple sclerosis (article en révision)

Cognitive evaluation by ecological tasks in virtual reality environment in multiple sclerosis

Delphine Hamel^{1,2}, MSc, Mathilde Deloire, PhD³, Aurore Saubusse³, MSc, Ruet Aurélie, MD, PhD^{1,3}, Jacques Taillard³, Pierre Philip, MD^{1,3,4}, Bruno Brochet, MD^{1,2,3}.

¹ Université de Bordeaux, France

² INSERM U.862, Neurocentre Magendie, Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, INSERM-CHU CIC-P 0005, & Service de Neurologie, F-33076 Bordeaux, France

⁴ CNRS UMR 5227, GENPPHAASS laboratory, Bordeaux, France

Corresponding author:

Bruno Brochet, Service de Neurologie, CHU Bordeaux, F-33076 Bordeaux cedex, France.
Tel: +33 557574817

Fax: +33 557574818

Email: bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

Key words: multiple sclerosis; virtual reality; cognition; cognitive assessment; ecological evaluation

Abstract: 144 words

Text: 2993 words

References: 35

Figures 4

Abstract

Background: Assessment of cognitive impairment in multiple sclerosis (MS) requires large neuropsychological batteries assessing numerous domains. The relevance of these assessments to daily cognitive functioning is not well established. Cognitive ecological evaluation has been rarely studied in MS.

Objectives: The aim of this study was to determine the interest of cognitive ecological evaluation in a virtual reality environment in a sample of persons with MS with cognitive deficits.

Methods: Thirty persons with MS with at least moderate cognitive impairment were assessed with two ecological evaluations, an in-house developed task in a virtual reality environment (Urban DailyCog®), and a divided attention task in a driving simulator. Classical neuropsychological testing was also used.

Results and conclusion: Fifty two percent of the persons with MS failed at the driving simulator task and 80% at the Urban DailyCog®. Ecological assessments are promising in identifying cognitive impairment in MS.

Introduction

Cognitive impairment (CI) is increasingly recognised as a major contributor of disability for persons living with multiple sclerosis (PwMS) [1]. To encompass the entire spectrum of cognitive deficits, large neuropsychological batteries (NPB) are required including tests assessing information processing speed (IPS), episodic memory (EM), working memory (WM), executive functions (EF) and attention [1]. However, this comprehensive NP assessment lasts at least 2 hours and is therefore rarely feasible in daily practice. Several shorter batteries have been proposed such as the Brief Repeatable Battery of NP tests (BRB-N) and Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) [1]. These NPB include tests of IPS and EM, which are the most frequently impaired functions, but also tests for WM and some EF. However, these relatively concise batteries take between 40 and 90 minutes to perform and applying these batteries to every patient is not easy. Recently, the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) has been proposed as a short assessment [2]. This assessment tool is composed of only 3 NP tests, the symbol digit modalities tests (SDMT) [3], the learning trials of the California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) [4] and of the Brief Visuospatial Memory Test – Revised (BVRT-R) [5]. The SDMT is a test of IPS which has been shown to be very sensitive in MS [6] and has been proposed to be used in the MS Functional Composite (MSFC) [7]. The CVLT and the BVRT-R are two tests of EM, the former for verbal EM and the latter for visuospatial EM. This battery takes approximately 15 minutes and is more easily feasible than the classical NPB. Validation of the BICAMS is in progress in several countries following published recommendations [8]. Although the diffusion of the BICAMS is an important progress allowing cognitive assessment in more PwMS, even in centres in which neuropsychologists are not available, it has some limitations, including capturing only patients impaired in the two main domains, IPS and EM. Indeed, other cognitive domains can also be affected such as the working memory or EF [1]. Moreover, it is well established that NP tests do not correlate well with patient-reported cognitive complaints and patient-related outcome tools [6, 9]. If classical NP tests offer the advantages of standardisation, reproducibility, reliability and normalisation, their ability to detect cognitive abilities used in daily life is questionable. An alternative to assessment in real situations, which is not easy, may be the use of virtual reality environments (VRE). In VRE a person is enabled to perform sensory-motor or

cognitive activity in an artificial world that is created digitally, which can be imaginary, symbolic, or a simulation of certain aspects of the real world [10]. Tests using VRE allow testing in a standardised and reproducible manner. Recently, some studies have shown the ability of VRE to assess behavioural and cognitive skills in specific populations and in some diseases [11-13]. Well-known tasks include virtual supermarket [14,15], virtual classroom [11], virtual kitchen [13] or virtual library [16]. Some NP tests have also been adapted in VRE [12, 17, 18].

To the best of our knowledge, there is no published study using VRE in MS. We developed a simple VRE task that was designed to detect attention deficits and working memory impairment. We also developed a task requiring attentional skills during a driving simulator session. We hypothesised that these ecological tests could be impaired in a majority of PwMS with CI.

Subjects

This study was performed as part of a study on cognitive rehabilitation (the REACTIV study, which is in progress), and the data presented here are baseline data. REACTIV has been approved by the local ethic committee (CPP Bordeaux).

PwMS

PwMS were selected from the MS clinic (University Hospital of Bordeaux). We selected PwMS who complained of discomfort in their daily life due to cognitive problems during routine outpatient visits. The inclusion criteria were as follows: MS according to Polman et al. [19] (relapsing remitting, secondary progressive and primary progressive), age 18-55, disease duration >6 months and ≤15 years, right-handedness, having a driver license. To be eligible, PwMS also had to fulfil a cognitive criterion of mild CI (2 scores <1 standard deviation (SD) on tests of the whole NPB).

The exclusion criteria (PwMS) were as follows: previous history of other neurological or psychiatric disorder, visual, oculomotor, auditory and motor impairments precluding ability to perform computerised tasks, addictive behaviour, MS attack in the two months preceding the screening, corticosteroid pulse therapy within two months preceding screening, severe cognitive deficits or dementia (Mini Mental Status Examination (MMS-E) <27) [20], moderate

to severe visuo-spatial incapacity (type V or score < 28 at the Rey figure) [21], moderate to severe depression (Beck Depression Inventory (BDI) > 27) [22].

Healthy subjects

Healthy subjects (HS) matched for age, gender and education were enrolled as controls.

Procedures

Clinical assessment

A standardised neurological examination was performed by a senior neurologist to establish the scores of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [23]. Depressive symptoms were assessed using the Beck Depression Inventory (BDI) [22], and anxiety was measured by the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [24]. Fatigue was assessed using the Modified-Fatigue Impact Scale (MFIS) [25].

Neuropsychological assessment

The entire NPB of this study lasts 3 hours and assesses IPS, attention EF, WM, and EM. The NPB included paper-and-pencil tests and computerised sub-tests of the Test of Attentional Performances (TAP 2.1) [26], namely all NP tests except the ecological tests. The tests and cognitive domains are listed in Table 1.

Urban DailyCog®. An in-house conceived task was developed in collaboration with Komenvoir Inc. (Toulouse, France) for the computer graphics. The subject is seated in front of a screen on which the VRE is projected. An urban environment is featured, placing the subject in a car that is stopped at a street intersection (Figure 1(a)). A traffic light is featured on the right side of the road and can change from red to green and the reverse. In this animated environment, the subject can see other cars moving and some featured people walking, entering and emerging from shops, waiting to cross the street and eventually crossing it. Three tasks were performed, lasting approximately 20 minutes. At the beginning of the first task, the traffic light is red. The subject was instructed to left-click with the computer mouse when the light turns green. This task is supposed to be a simple reaction time (RT) task (alert). The inter-stimulus duration is random.

During the second task, the subject is instructed to right-click when a boy with a blue cap (Figure 1(b)) comes out a shop. In the environment, other characters could be seen, including distractors (girl with blue cap, boy without a cap, man with blue cap) walking around. The subjects are supposed to do nothing when these distractors appear. This part of the task is designed to test choice RT (selective attention and inhibition). The third part of the test is a mixture of the two previous parts. In this task, the subject has to monitor the green traffic light and the boy with the blue cap simultaneously. The aim was to study divided attention. The recorded parameters are the RT and the correct answers.

Driving Simulator Dual Task (DSDT). The test was conducted on a driving simulator (Premium Simulator delivered by OKTAL) in the GENPPHAASS platform in the CNRS UMR 5227 laboratory. The simulator commands are similar to usual commands in real cars. The subject is immersed in a VRE that is projected onto three screens representing a section of highway with mild traffic (Figure 2). Subjects performed one short training session and a testing session. During both sessions subjects are asked to drive in the right lane of the highway, to maintain the direction, to stay strictly within the lane and not cross the white line and to maintain a speed of 130 km/h. The testing session included several parts lasting five minutes. During the third part, a divided attention task is proposed and the subject is instructed to continue to drive with the same instructions as before and to pay attention to a newscast broadcasted by the car radio and answer questions and count the number of countries mentioned in the radio program. The whole task lasts approximately 20 minutes. The recorded parameters are the means and SD of the position of the car on the road, the length of the road travelled, and the means and SD of the speed.

Analyses

CI for a specific cognitive domain was characterised when a PwMS has CI based on at least two tests for IPS and one test for other domains. We analysed CI at each of the ecological task and at the NPB, which included all tests except the ecological tests and the tests used for inclusion criteria (Table 1). We also analysed CI at the SDMT, which is considered as the most sensitive cognitive test in MS [6, 7]. As IPS and EM are the two commonly affected domains in MS [1,2] we also analysed the CI at the first two tests of the BICAMS [2], the SDMT [3] and

the learning trials of the CVLT (CVLT-LT) [29]. CI at the NPB was defined by CI based on at least 3 tests. Statistical analyses were performed with Statview version 5.0 software for Windows. Unpaired t-tests were used to compare clinical characteristics, such as cognitive scores, age and scores between PwMS and HC and Chi2 for sex, and education level. Each PwMS score was compared with the mean value of that patient's group of HC matched for age, sex, and education level. Differences were considered significant when the p values were less than 5%. Correlations between cognitive ecological z scores and cognitive tests z scores and between cognitive z scores and BDI, STAI, MFIS, EDSS scores and disease duration were studied by Pearson's correlation coefficient. Considering the number of variables, the Bonferroni correction was applied.

Results

Characteristics of PwMS and HS

Thirty PwMS (27 with relapsing remitting MS, two with primary progressive MS and one with secondary progressive MS) and 22 HS were studied. Table 2 describes the demographics and clinical characteristics of the two groups. There were no statistically significant differences in demographic variables between PwMS and HS. Although patients had significantly higher scores on the BDI, STAI and M-FIS scales than HS, there were no significant correlations between these scores and cognitive scores.

Cognitive findings

The proportion of PwMS with CI for each test score is presented in Table 1. Figure 3 shows the proportion of PwMS with CI for each cognitive domain. PwMS were impaired to varying degrees on all CI scores, excepted for the accurate answers of alertness and visual scanning or for the backward span. Fifty two percent of the persons with MS failed at the driving simulator task and 80% at the Urban DailyCog®. Figure 4 presents the proportion of PwMS with CI for the ecological tasks, the SDMT, the NPB and the combination of the SDMT/CVLT-LT.

Correlations of cognitive ecological z scores and NPB tests z scores

There were no significant correlation neither between the z-score of the Urban DailyCog and the z-scores of cognitive tests or cognitive domains derived from NP tests, not between the z score of the DSDT and the z-scores of cognitive tests or cognitive domains.

Other correlation studies

There were no significant correlation neither between the z-scores of the ecological tasks and BDI, STAI and MFIS scores. There were no significant correlations neither between the z-scores of the ecological evaluations and the EDSS score or the disease duration.

Comparison of the cognitive characteristics of the patients detected by the different batteries

In the 24 PwMS with CI at the Urban DailyCog, CI in IPS was observed in 75.0%, in EF in 70.3%, in EM in 66.7%, in WM in 62.5 %, in attention in 45.8%, and in language (lexical storage) in 25.0 %. Among these 24 PwMS, only one did not have CI for the NPB or for the combination SDMT/CVLT-LT. Six other PwMS, who were identified with CI based on the Urban DailyCog but not by these two first tests of the BICAMS, had CI in at least two cognitive domains. The main impaired cognitive domains of these PwMS were IPS (4), WM (3), and EF (3).

All the PwMS impaired at DSDT were impaired at NPB.

Discussion

This study demonstrates the feasibility of ecological assessment of cognitive function in PwMS patients. The Urban DailyCog was easily completed by all the patients and was considered friendly by all of them (data not shown). This test requires a computer with a sound system and could be easily performed by the patient alone by following instructions that were written on the screen at the beginning. After proper validation this test could be implemented on line. The test is relatively quick to perform. Moreover, VRE allows exploring the different cognitive domains and can improve the reliability of conventional assessments minimising variability due to differences between examiners [12-14].

The DSDT is not as easy to perform in clinical practice because it requires a specific installation that is usually only accessible through specialised structures such as sleep

laboratories. It could also be limited by motion sickness. In the present study, 5 patients were not able to complete the task due to motion sickness.

In this selected sample of PwMS with CI, the ecological evaluation by the Urban DailyCog detected 80% of CI patients, but the DSDT identified only 52% of CI patients. The DSDT appears to be less sensitive than the Urban DailyCog. During this task, PwMS who have a driver's license may implement more automated strategies because the instructions are quite simple and close to what they can do every day.

The proportion of PwMS impaired at the Urban DailyCog was superior to the proportion of CI at all single NP test, including the SDMT. In the present sample of PwMS with CI 63.3% were impaired at the SDMT. Although IPS impairment is the most frequent cognitive disturbance in MS, CI concerned different domains. The SDMT has been shown to be the most sensitive test [6], but it does not capture all PwMS with CI and the use of only one screening test is certainly not enough. As IPS and EM are the two more frequently impaired domains in MS we also analysed CI at the first two tests of the BICAMS, the SDMT and the CVLT-LT. This combination detected only 70% of PwMS with CI, while the VRE test identified 80% of them.

Urban DailyCog includes tasks assessing IPS, attention, inhibition and flexibility and more specifically divided attention, resource allocation, coordination and supervision. PwMS with CI based on Urban DailyCog were impaired in IPS, EF, EM, WM and attention. VRE tests could require several cognitive abilities, may allow detecting impairment in a broad area of cognitive domains, and could therefore be a good way to assess the main cognitive functions affected in multiple sclerosis, such as WM, EF, IPS, and attention, while being sensitive enough to detect any isolated and specific deficits of these functions. We did not observed any significant correlation between the ecological tasks and the NP tests z scores, but this could be due to the limited power of the study that included only 30 patients. It could also mean that these VRE tasks do not estimate the cognitive processes in the same way as the conventional cognitive tests. VRE tests could require several cognitive abilities and may detect impairment resulting of the interactions between cognitive domains.

One interest of the ecological test could be to identify PwMS in whom CI has a strong interaction with daily life. Ecological validity is defined as "the functional and predictive relationship between the patient's performance on a set of NP tests and the patient's

behaviour in a variety of real world settings” [31]. The ecological validity of cognitive assessment through VRE has been proven [10, 13, 15, 32] and can be conceptualised in the following two approaches: verisimilitude, which refers to a task close to daily activities, and veridicality, which refers to links between neuropsychological tests and measures of everyday functioning. Tasks with verisimilitude compared to traditional tasks may be most effective at predicting everyday functioning [33]. What the patient can do in everyday life could be underestimated by classical testing³⁴ because the subject could use various compensatory skills, which are different from those used during classical testing that can be reproduced in ecological tasks. Associating ecological tests and conventional tests could then be a good option for the assessment of cognitive functioning dependent on the patient’s own resources but also of environmental resources, specifically in the contexts of predicting potential recovery, setting up axes of rehabilitation, monitoring cognitive functioning and predicting the ability to maintain employment.

This study has some limitations. It is a preliminary study with a limited sample. In the future, studies including PwMS with and without CI should be included to assess the specificity of the Urban DailyCog. Another limitation is that the task does not assess EM.

In conclusion, ecological evaluation using a self-performed task in 20 minutes could be a useful way for a short evaluation of CI in MS patients. The Urban DailyCog task is reliable and easy to administer and can be proposed in a standardised and reproducible manner, regardless of the examiner. VRE assessments are promising in detecting CI while providing friendly assessments for patients and simulating daily activities. To observe the attitudes and strategies of patients in an environment of everyday life can also guide rehabilitation tracks and identify everyday discomfort that patients encounter in their environment. Performances on our ecological assessment with verisimilitude could monitor patients according to increased functional skills and can be a good way to monitor rehabilitation. Further studies are necessary to assess its specificity and reliability and to provide a formal validation before implementation into clinical practice. Further studies are also needed to establish the accurate ecological validity of VRE by directly assessing the consequences of CI in the daily lives of PwMS.

Acknowledgements

This work was made possible by the contribution of the AQUISEP network, a clinical network of Aquitaine devoted to MS care. The following neurologists contributed to the study: J-C Ouallet, A. Laporte, P. Louiset, I. Patry, A. Bredin, P. Gaida J-M. Faucheux, F. Radji.

Conflict of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest in relation with the study.

Funding

This study was performed as part of the REACTIV program and was funded by Foundation ARSEP (Association pour la Recherche contre la Sclérose en Plaques), TRAIL Cluster of excellence (Université de Bordeaux, France) and a grant from Merck-Serono. These funding partners did not participate in any aspect of the design or in the conduct of the study, including data collection, management, analysis or interpretation. They were not involved in the preparation, review or approval of this manuscript.

REFERENCES

1. Brochet B (2011) Prevalence, profile and functional impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: Amato MP (ed) *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*, Elsevier, Milano, pp. 1-8
2. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al (2012) Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 18: 891-898
3. Smith A (1982) *Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised)*. Western Psychological Services, Los Angeles
4. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, et al (2000) *California Verbal Learning Test*, 2nd edn. Psychological Corporation, San Antonio
5. Benedict R (1997) *Brief Visuospatial Memory Test, Revised*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL
6. Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, et al (2006) How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 12: 445-452

7. Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, et al (2008) Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler* 14: 1242-1249
8. Benedict R, Amato MP, Boringa J, et al (2012) Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 12: 55
9. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, et al (2003) Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 9: 95-101
10. Arnaldi B, Fuchs P, Tisseau J (2003) *Traité de la réalité virtuelle*, vol 4. Les Presses Mines, Paris
11. Rizzo AA, Bowerly T, Buckwalter JG, et al (2006) A virtual reality scenario for all seasons: the virtual classroom. *CNS Spectr* 11: 35-44
12. Pedrolì E, Cipresso P, Serino S, et al (2013) Virtual Multiple Errands Test: reliability, usability and possible applications. *Stud Health Technol Inform* 191: 38-42.
13. Zhang L, Abreu BC, Seale GS, et al (2003) A virtual reality environment for evaluation of a daily living skill in brain injury rehabilitation: reliability and validity. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 1118-1124
14. Grewe P, Lahr D, Kohsik A, et al (2014) Real-life memory and spatial navigation in patients with focal epilepsy: ecological validity of a virtual reality supermarket task. *Epilepsy Behav* 31: 57-66
15. Werner P, Rabinowitz S, Klinger E, et al (2009) Use of the virtual action planning supermarket for the diagnosis of mild cognitive impairment: a preliminary study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27: 301-309
16. Renison B, Ponsford J, Testa R, et al (2012) The ecological and construct validity of a newly developed measure of executive function: the Virtual Library Task. *J Int Neuropsychol Soc* 18: 440-450
17. Parsons TD, Courtney CG, Dawson ME (2013) Virtual reality Stroop task for assessment of supervisory attentional processing. *J Clin Exp Neuropsychol* 35: 812-826
18. Parsons TD, Courtney CG (2014) An initial validation of the Virtual Reality Paced Auditory Serial Addition Test in a college sample. *J Neurosci Methods* 30; 222:15-23
19. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria.' *Ann Neurol* 58: 840-846
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198

21. Rey A (1959) Manuel du Test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Éditions Centre de psychologie appliquée, Paris
22. Beck AT, Brown G and Steer RA (1996) Beck Depression Inventory II manual. The Psychological Corporation, San Antonio, TX
23. Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444–1452
24. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, et al (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
25. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, et al (1994) Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 18(S1): S79–S83.
26. Zimmermann P and Fimm B (2009) TAP 2.1 Tests d'évaluation de l'attention. Psytest, Wurzelen
27. Godefroy O and GREFEX (2008) Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique. Solal, Marseille
28. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW (2004) Neuropsychological assessment fourth edition Oxford university press, Oxford
29. Poitrenaud J, Deweer B., Kalafat M and Van der Linden M (2007) CVLT (California Verbal Learning Test): Test d'apprentissage et de mémoire verbale. ECPA, Paris
30. Deloche G and Hannequin D (1997) Test de dénomination oral d'images, DO 80. Edition du Centre de psychologie appliquée, Paris
31. Sbordone RJ and Purisch AD (1996) Hazards of blind analysis of neuropsychological test data in assessing cognitive disability: the role of confounding factors. *NeuroRehabilitation* 7: 15-26
32. La Paglia F, La Cascia C, Rizzo R, et al (2014) Cognitive Assessment of OCD Patients: NeuroVR vs Neuropsychological Test. *Stud Health Technol Inform* 199: 40-44
33. Spooner DM and Pachana NA (2006) Ecological validity in neuropsychological assessment: a case for greater consideration in research with neurologically intact populations. *Arch Clin Neuropsychol* 21: 327-337
34. Long CJ and Kibby MY (1995) Ecological validity of neuropsychological tests: a look at neuropsychology's past and the impact that ecological issues may have on its future. *Adv. Med. Psychother* 8: 59-78

Legends of figures

FIGURE 1: Virtual reality environments

1a: Virtual reality environment of the Urban DailyCog test

1b: Boy with the blue cap

FIGURE 2: Driving simulator and screens

FIGURE 3: Proportions of persons with multiple sclerosis with cognitive impairment for each cognitive domain

FIGURE 4: Proportions of persons with multiple sclerosis with cognitive impairment according to different tests and combinations.

Figure 1(a)



Figure 1(b)



Figure (2)



Figure (3)

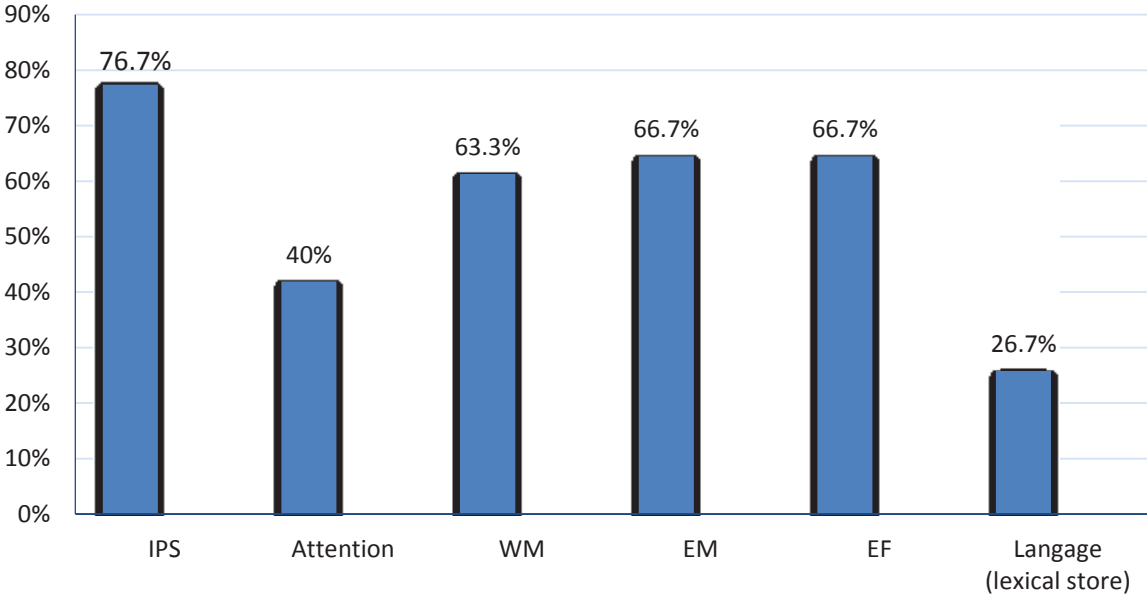


Figure (4)

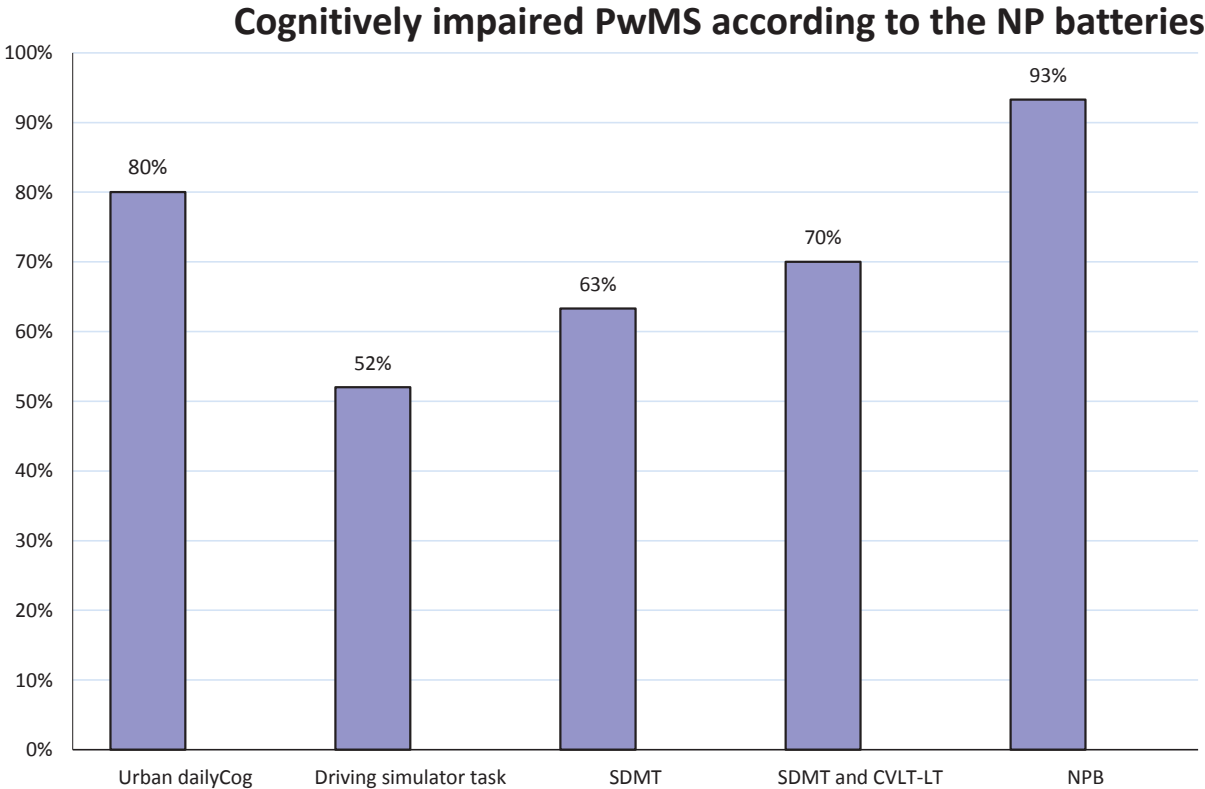


Table 1: Tests and proportion of PwMS with CI for each test score

Tests	Subtests	Main domain considered	Variables	% of PwMS with CI (N=31)
MMS-E ²⁰		Global cognitive efficiency	AA ^{ns}	non-inclusion criteria
Symbol Digit Modalities Test ³		IPS	AA ^{***} (in 90s)	63.3%
Alertness of the TAP ²⁶	Intrinsic alertness (Simple reaction time)	IPS Attention	RT ^{ns} AA ^{ns}	20% 0%
	phasic arousal (stimulus preceded by a cue as warning tone)	IPS Attention	RT ^{ns} AA ^{ns}	33.3% 0%
Visual scanning of the TAP ²⁶	with target	IPS Attention	RT* AA*	23.3% 20%
	without target	IPS Attention	RT ^{ns} AA ^{ns}	23.3% 0%
Divided attention of the TAP ²⁶	Simple condition: Visual attention	IPS visual Attention	RT ^{***} AA ^{ns}	36.7% 10%
	Simple condition: auditory attention	IPS Auditory Attention	RT ^{ns} AA ^{ns}	13.3% 66.7%
	Double condition: Visual attention	IPS Attention	Ratio RT ^{ns} Ratio AA ^{ns}	66.7% 10%
	Double condition: auditory attention	IPS Attention	Ratio RT ^{ns} Ratio AA ^{ns}	26.7% 10%
N-back of the TAP ²⁶		Working memory	RT ** AA **	30% 46.7%
Stroop test ²⁷	Colour Naming	IPS	Time ^{***}	40%
	words Reading	IPS	Time*	33.3%
	Interference	EF	Time** (Ratio inhibition : Interference)	23.3%

			task time-reading task time)		
Trail-making test ²⁷	Part A and B	EF (mental flexibility: B-A)	Time*	40%	
Span of Baddeley Double task ²⁷	Forward span	WM	AA***	20%	
Baddeley Double task ²⁷	Double task	Attention	Ratio ^{ns} (MU)	10%	
Verbal fluency ²⁷	Semantic	EF	AA* (in 120s)	3.3%	
	Phonemic	EF	AA* (in 120s)	16.7	
Reverse span ²⁸	Backward span	WM	AA**	0%	
California Verbal Learning Test ²⁹	Learning trials	EM	AA**	30%	
	Immediate recall	EM	AA***	56.7%	
	Immediate cued recall (indexed scores RICT)	EM	AA***	53.3%	
	Delayed recall (recall RLLT)	EM	AA**	26.7%	
	Delayed cued recall (indexed scores RILT)	EM	AA***	40%	
	Recognition	EM	AA ^{ns}	20%	
	Global CVLT (at least 1 of the 6 EM scores)				56.7%
	Intrusions	EF	Errors ^{ns} (Total number of intrusions made)		20%
Rey complex figure ²¹	Figure scoring ³	Visuo-constructive praxia	AA* ³	non-inclusion criteria	
	Recall	EM	AA**	26.7%	
Naming task (DO 80) ³⁰		Access to lexical store	AA*	26.7%	

AA: accurate answer; TR: reaction time; Significant differences between PwMS and Healthy Subjects

are indicated as *:P<0.05 **P<0.01 ***: p< 0.001; ^{ns}: non significant

Table 2: Demographic and clinical characteristics of subjects

		PwMS (N=30)	Healthy controls (N=22)
Age (years) ^{ns}		41.7 ± 7.2	37.8±9.2
Gender (% of Women) ^{ns}		21/30 70%	72.7
Education (%> baccalauréat) ^{ns}		15/30 50%	54.5
Disease duration (years)		9.6 ± 6.1	
EDSS median		2.5 (0-8)	
BDI ^{***}		14.5 (0-26)	6 (0-14)
STAI A ^{ns}		34.5 (3-55)	29 (20-44)
STAI B ^{***}		46 (27-55)	34 (20-60)
Fatigue			
MFIS ^{***}	Total ^{***}	53 (24-77)	12 (1-33)
	Physical ^{***}	24.5 (13-35)	5 (0-14)
	Cognitive ^{***}	25 (4-36)	5 (0-21)
	Social ^{***}	4 (0-8)	0 (0-5)

***: $p < 0.001$; ^{ns}: non significant; age and disease duration are expressed in mean ± SD (standard deviation); gender and education are expressed in percentage; EDSS: Expanded Disability Status Scale; STAI: State-State Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; EDSS, BDI, STAI, M-FIS are expressed in median (minimum-maximum).

II.3.2.7 Commentaire de l'article et perspectives

Dans l'idée d'une approche globale des troubles cognitifs dans la SEP, nous avons évalué deux nouveaux outils « écologiques », l'un évaluant la cognition dans un environnement de la vie quotidienne (Urban DailyCog) que nous avons développé, et l'autre étant une adaptation des épreuves de simulation de conduite. Nous avons identifié des mesures complémentaires dérivées de ces tests en environnement virtuel qui semblent être sensibles à la déficience cognitive globale, mais qui ne sont pas corrélées avec les tests cognitifs traditionnels. Les tests cognitifs en EV sont, en effet, susceptibles de refléter les interactions cognitives plus complexes, ou du moins intégrant un certain nombre de composantes, utilisées et pertinentes dans la vie quotidienne, et non détectées par des tests classiques. Nous suggérons que les évaluations en environnement virtuel ont un grand potentiel en complément des tests cognitifs traditionnels, y compris dans des batteries restreintes et courtes, en ciblant plus l'interaction complexe des différentes fonctions cognitives utilisées dans la vie quotidienne. Les évaluations comportementales cognitives utilisées en pratique clinique chez les PvSEP sont basées pour la plupart sur des modèles cognitifs et sur des approches de psychologie expérimentale. Elles permettent de rendre compte de la préservation ou de l'atteinte d'un certain nombre de capacités cognitives de manière focale et dans des conditions spécifiques aux tests. Le plus souvent, ces situations de tests placent le sujet dans un environnement artificiel, simple voire appauvri, où peu d'évènements en dehors de ceux du test lui-même peuvent se produire. Ces évaluations ne permettent pas d'apprécier les processus cognitifs fonctionnels des PvSEP dans un contexte comme celui de la vie « réelle » (ou plutôt « factuelle »), mettant en jeu de nombreuses interactions telles que la quasi-totalité des activités quotidiennes. Les données de cette étude ont confirmé nos résultats préliminaires qui ont déjà fait l'objet d'un poster publié (Hamel et al., 2014, ECTRIMS). Plus de la moitié des PvSEP était atteinte à la tâche de simulation de conduite tandis que 80 % des PvSEP étaient atteints à l'Urban DailyCog. L'Urban Daily Cog a montré un pouvoir de détection plus important que la tâche de simulation de conduite mais aussi que les tests classiques tels que le SDMT et les 5 premiers rappels du CVLT reconnus comme tests de référence dans la SEP et très sensibles aux troubles cognitifs (Bénédict et al., 2012, Deloire et al., 2006). Les 3 tests associés, Urban DailyCog, SDMT et les 5 premiers rappels du CVLT, durent environ 40 minutes et détectent autant de PvSEP que la batterie complète d'une durée pouvant être 4 à 5 fois supérieure. Un point intéressant est que certains PvSEP détectés par l'Urban DailyCog ne l'étaient pas par les tests classiques. Dans cette étude, nous avons déterminé des z-scores pour chaque test ce pour chaque domaine cognitifs chez 30 PvSEP rapportant une gêne cognitive et présentant un déficit

cognitif léger à modéré en prenant en compte les performances de 22 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'éducation.

Nos résultats ont montré que les tests écologiques n'étaient pas corrélés aux z-scores établis et convergent vers l'idée que ces tests font intervenir des composantes différentes que celles évaluées de manière plus spécifique ou isolée par des tests cognitifs. Nos résultats convergent avec ceux de Lalonde et al., (2013) qui montrent qu'une tâche exécutive en RV reflète avec plus d'exactitude les comportements dysexécutifs des patients jeunes que deux tests classiques.

Par ailleurs, il nous paraît intéressant dans ce contexte de rapporter l'illustration clinique suivante. Le protocole REACTIV étant un protocole de réhabilitation, il a été proposé aux personnes ressentant une gêne et/ou présentant des difficultés cognitives. Nous avons pu constater que des PvSEP non incluses initialement dans le protocole REACTIV à partir des normes génériques éditées, auraient présenté les critères d'inclusion en appliquant les mêmes critères et seuil à partir des résultats des témoins acquis au fur et à mesure de l'étude (données non présentées). Ce fait nous montre bien la limite de nos interprétations qualitativement mais aussi quantitativement dans les cas de plainte et d'atteinte légère. L'utilisation de ces épreuves peut révéler des difficultés dans des fonctionnements.

Concernant les différences de sensibilité montrées par les 2 tests, l'Urban DailyCog semble être plus prometteur. Les deux tests utilisés ici (l'Urban DailyCog et tâche en simulation de conduite) correspondent pourtant à ceux construits pour évaluer l'attention divisée. Dans l'état actuel, trop de conjectures sont possibles pour expliquer la différence entre les deux tests. La plus évidente des interprétations est celle qui stipule que les tâches dans la simulation de conduite sont simples ou focalisées sur peu de stimuli, qui plus est dans un environnement calme qui favorise la concentration, alors que la situation est plus complexe à gérer dans l'Urban DailyCog.

Nous avons pu mettre en évidence qu'un certain nombre de PvSEP étaient détectées atteintes aux tâches de l'Urban Daily Cog alors qu'elles ne l'étaient pas dans les tests classiques. Dans un environnement de la vie quotidienne, non seulement le traitement de l'information est multidimensionnel et met en jeu des capacités de filtrage et de traitement de nombreuses informations ainsi qu'un système attentionnel de surveillance de l'environnement présent et même probablement futur (dans la vie quotidienne nous restons en alerte face aux événements qui peuvent se produire). La RV peut jouer le rôle d'une amorce induisant ce même état d'alerte pluri-sensoriel portant sur l'environnement présent et futur, alors que la situation de test classique fait tout son possible au contraire pour réduire la charge attentionnelle aux seuls éléments de la tâche présente.

Nous n'avons pas étudié toutes les tâches écologiques que nous avons mises en place. Il est possible que la tâche de conduite soit plus pertinente pour étudier d'autres dimensions de l'ordre de l'intensité attentionnelle selon le modèle de Van Zomeren et Brouwer (1994) et de la fatigabilité.

Chevignard et al. (2000) ont rapporté la dimension multi-tâches d'une tâche d'évaluation d'une activité quotidienne comme la tâche de cuisine où plus de la moitié des 45 personnes présentant une atteinte cérébrale acquise n'avait pas atteint le but et avaient des comportements dangereux. Le risque de comportements dangereux ou la prédiction que telle tâche du quotidien ne puisse pas être achevée est particulièrement difficile dans certains cas, notamment dans les atteintes légères à modérées et spécifiques de la SEP. La tâche 5 de l'Urban DailyCog pourrait aussi être une tâche plus prédictive de la situation de conduite puisqu'elle fait intervenir les capacités d'anticipation et donc de prédiction en fonction des indices extraits des informations de l'environnement. Les désordres cognitifs et les contraintes liées à la sensibilité des patients ainsi qu'à leurs troubles moteurs et sensoriels, soulèvent des questions quant à l'environnement ainsi que le niveau d'immersion à proposer mais aussi quant à l'interface homme-machine la plus adaptée à proposer. Toutefois il semble que la souris n'ait pas pénalisé les patients en terme de sensibilité de détection des troubles, même si l'on ne peut exclure qu'elle ne favorise pas spécifiquement l'immersion.

Les tests classiques ne peuvent permettre des mises en situation aussi proche du quotidien et seules les tâches informatisées permettent de gérer les temps de présentation ou les durées interstimuli ainsi que les temps de réaction des sujets.

Des études complémentaires et sur un plus grand nombre de sujets sont bien sûr nécessaires pour établir la validité écologique de ce tests, la validité écologique des test en RV ayant déjà été montrée (Arnaldi B et al, 2003, Zhang et al. 2003, La Paglia et al., 2014, Werner et al. 2009). Nos résultats vont être prochainement complétés, la phase d'inclusion de l'étude REACTIV se terminant. De plus, l'Urban Daily Cog pouvant constituer un outil implémentable rapidement dans la pratique clinique, il est important de pouvoir l'étalonner sur plus de sujets sains, d'étudier les éventuels facteurs de confusion (Sbordone et Purisch, 1996) et de le valider chez les PvSEP. Dans cette perspective, nos résultats encourageants ont permis qu'il soit inclus dans une nouvelle étude clinique ce qui permettra sa validation à large échelle qui est en cours de lancement.

Partie III

REHABILITATION

COGNITIVE ET SEP

CHAPITRE 1

CONTEXTE DE LA REHABILITATION COGNITIVE ET SEP

III.1.1 Spécificité de la prise en charge cognitive des PvSEP

La prise en compte des troubles cognitifs dans la prise en charge globale de la SEP est un concept relativement récent. A la différence des pathologies acquises de l'adulte jeune telle que les AVC ou les TC, la SEP est une maladie chronique, présentant un caractère évolutif très dynamique et conjuguant atrophie, lésions et atteinte diffuse dont l'atteinte cognitive est le reflet. Les troubles cognitifs de la SEP sont différents, généralement beaucoup plus légers et de progression bien plus lente que dans des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. L'établissement d'un pronostic fonctionnel cognitif, sur lequel nous reviendrons dans ce chapitre, n'est pas documenté et, pour toutes les raisons précitées, demeure très difficile à établir. A ce jour les traitements médicamenteux n'ont pas montré d'efficacité significative sur les déficits cognitifs. Les troubles cognitifs peuvent apparaître de manière insidieuse ou progressive, ou encore au décours d'une poussée. Certaines poussées cognitives ont été spécifiquement décrites et si une récupération spontanée est possible, des troubles peuvent aussi persister. Ces troubles concernent plus de la moitié de PvSEP et peuvent apparaître dès les stades précoces de SEP. De plus, ils peuvent être influencés par plusieurs facteurs (dépression...). Les troubles cognitifs dans la SEP sont dominés par un ralentissement de la VTI, ainsi que notamment par des troubles des fonctions attentionnelles (FA), des fonctions exécutives (FE) et mnésiques. Chacune de ces atteintes peut perturber la communication et les activités quotidiennes des PvSEP. Ils contribuent largement à l'altération de la QdV, à l'impact social et économique de la maladie, d'autant que la SEP concerne principalement des adultes jeunes et peut considérablement modifier leur projet de vie. Compte tenu des impacts d'un dysfonctionnement cognitif sur la vie des PvSEP, dont certaines activités avec de possibles mises en danger (conduite automobile), et des conséquences en termes de santé publique, la réduction de ces déficits constitue un objectif majeur clinique et de recherche.

III.1.2 Quelle prise en charge proposée aux PvSEP présentant une atteinte cognitive ?

La détection et l'analyse des processus cognitifs perturbés est la première étape de la prise en charge et est essentielle à toute démarche de réhabilitation. A l'issue d'une évaluation révélant des troubles cognitifs, la prise en charge peut être considérée sous plusieurs aspects non exclusifs les uns des autres : les prises en charge médicamenteuses (choix du traitement de fond, psychostimulants...), les prises en charges de type psycho-comportementales et de « management » (incluant notamment le soutien dans les situations de coping fragile ou fragilisé), les adaptations dans la vie quotidienne (utilisations de procédures, d'aides externes, gestion de la fatigue, modifications professionnelles...), la stimulation cognitive (le plus souvent en groupe, à un rythme peu soutenu), le maintien des fonctions de communication dans les cas d'atteinte sévère, et la réhabilitation cognitive plus soutenue s'adressant notamment aux PvSEP présentant une atteinte légère à modérée.

Lors des évaluations puis avant et au cours de la thérapie, les informations données aux PvSEP, et éventuellement à la famille, sont essentielles pour l'aider dans sa compréhension des troubles liés à sa maladie, pour répondre à ses interrogations, et vont conduire à un échange d'informations constituant une base nécessaire aux prises en charge. Nous avons particulièrement insisté sur ce point dans le programme REACTIV présenté dans cette troisième partie.

En pratique, les prises en charge de stimulation et de réhabilitation cognitive peuvent faire intervenir, selon les atteintes de la PvSEP, différents thérapeutes (ergothérapeutes, médecin, orthophonistes, psychologues...) de façon pluridisciplinaire ou plus isolée, individuellement ou en groupe. Elles sont réalisées en service hospitalier, en centre de rééducation ou en cabinet libéral, par exemple auprès d'orthophonistes dans le cadre de la prise en charge libérale conventionnée des états neurologiques et du maintien des fonctions de communication.

A ce jour, compte tenu des différents résultats des études disponibles, il est difficile de conclure formellement quant au rôle des traitements de fond (immunosuppresseurs ou immunomodulateurs) sur l'amélioration voire sur la stabilisation des troubles cognitifs. Les résultats publiés des essais contrôlés concernant l'effet des traitements de fond sont modestes et limités à l'interféron β 1 a (Fisher et al., 2000) dans les formes rémittentes et de l'interféron β 1b dans les syndromes cliniquement isolés (Penner et al., 2012). Une grande limite de ces études est que les patients ne sont pas sélectionnés pour ces essais sur des critères cognitifs. Plusieurs traitements médicamenteux symptomatiques ont fait l'objet d'études dans la SEP mais peu d'essais contrôlés (Amato et al., 2013). Les résultats concernant les anticholinestérasiques

(donépézil, rivastigmine), l'amantadine, les extraits de ginkgo-biloba sont négatifs et les résultats encourageants observés avec la L-amphétamine (Morrow et al., 2009, Sumowski et al., 2011) concernent des durées de traitement courtes. Récemment, une étude observationnelle en ouvert a indiqué le bénéfice d'un anticorps monoclonal sur les performances cognitives de PvSEP-RR (Iaffaldano et al., 2012). Les différents médicaments réduisant le nombre et la gravité des poussées, diminuant l'atteinte tissulaire visible en IRM et ralentissant la progression de la maladie, il n'est pas exclu qu'ils aient un effet bénéfique sur la cognition à long terme. D'autres études s'imposent et sont en cours, en particulier depuis l'arrivée des nouveaux traitements immunosuppresseurs par voie orale et perfusion ou encore avec l'arrivée des nouvelles formes d'interféron à libération prolongée.

Par ailleurs, lors de prise en charge symptomatique médicamenteuse, il convient de vérifier la répercussion possible des traitements sur la cognition et d'être attentif aux effets iatrogènes des autres molécules utilisées (coanalgésiques, antalgiques, anticholinergiques, antispastiques...). Ces dernières années, les réhabilitations cognitives ciblées ont fait l'objet de plusieurs études préliminaires mais la démonstration de leur efficacité, bien que confortée par les données de l'imagerie cérébrale, reste à établir. Elle pourrait apporter une amélioration importante en termes de QdV d'autant qu'aucun traitement médicamenteux symptomatique n'a démontré son efficacité dans ce domaine (Amato et al., 2013).

En conclusion, la prise en charge cognitive implique à minima les temps d'information et d'échange avec la PvSEP, le dépistage et la caractérisation des troubles, si besoin une prise en charge des facteurs de confusion (dépression, fatigue...), et le cas échéant une stimulation ou une réhabilitation cognitive. Dans la mesure du possible, cette prise en charge doit s'inscrire dans un projet de vie et dans un projet thérapeutique pluridisciplinaire.

III.1.3 Quel concept de réhabilitation cognitive adapté aux troubles cognitifs des PvSEP?

La littérature francophone utilise volontiers les terminologies suivantes :

- *la rééducation* visant à réduire les déficiences et incapacités et donc, pour certains, la récupération « intégrale » de la fonction. La rééducation a aussi été qualifiée de « techniques visant à réduire les déficiences », le terme de « techniques » pouvant, dans ce cadre, être défini comme un ensemble de procédés reposant sur des connaissances scientifiques et destinés à une production.

-*la réadaptation*, où la récupération n'est pas possible en raison des séquelles, et qui nécessite une adaptation de la fonction voire une autre fonction. Elle est aussi qualifiée de « moyens » visant à aider le patient à s'adapter à ses incapacités.

-*la revalidation*, qui sous-entend aussi des séquelles, et où la récupération (et non l'adaptation) de la fonction serait réalisée au moyen d'aides (techniques, ...).

Le terme de remédiation est aussi utilisé, en général plus dans des contextes scolaires ou psychopathologiques, renvoyant plus à la notion de soutien et de rééducation dans le cadre d'un projet global.

L'OMS précise: « *Rehabilitation of people with disabilities is a process aimed at enabling them to reach and maintain their optimal physical, sensory, intellectual, psychological and social functional levels. Rehabilitation provides disabled people with the tools they need to attain independence and self-determination.* »

Outre les domaines incluant la cognition, mais aussi d'autres domaines atteints dans la SEP qui peuvent interagir avec la cognition, un des apports de cette définition nous concernant est la considération de la réhabilitation comme un processus. Cela sous-entend un enchaînement ordonné, continu ou non, d'opérations (de phénomènes, faits ou comportements) se produisant de façon sérielle ou parallèle en vue d'une production ou du moins d'un résultat. Ce processus a pour objectif d'amener les patients à atteindre et maintenir leurs niveaux fonctionnels y compris cognitifs. L'usage des termes « Niveaux fonctionnels », indépendance et autodétermination renvoient aux besoins et attentes du patient pour sa vie quotidienne, à ce qui contribue à ce qu'il est, décide et fait : la réhabilitation apporte des outils aux personnes handicapées pour assurer une certaine liberté, une motivation et une autonomie à différents niveaux, et in fine une QdV.

La réhabilitation étant à l'origine un terme anglo-saxon, nous nous attacherons à la définition figurant dans the Gale encyclopedia of medicine (Fundukian and Gale Group, 2011):

“Rehabilitation is a treatment or treatments designed to facilitate the process of recovery from injury, illness, or disease to as normal a condition as possible. The purpose of rehabilitation is to restore some or all of the patient's physical, sensory, and mental capabilities that were lost due to injury, illness, or disease. Rehabilitation includes assisting the patient to compensate for deficits that cannot be reversed medically. It is prescribed after many types of injury, illness, or disease, including amputations, arthritis, cancer, cardiac disease, neurological problems, orthopedic injuries, spinal cord injuries, stroke, and traumatic brain injuries”.

En accord avec notre approche de la réhabilitation cognitive dans l'étude REACTIV auprès des PvSEP présentée dans ce travail, cette définition peut être relue de façon complémentaire à celle de l'OMS et conduire à plusieurs commentaires :

- (i) Un ou plusieurs traitements sont possibles, ce qui introduit donc le caractère pluridisciplinaire mais aussi multidimensionnel, pour une même situation problématique par exemple ou pour des difficultés multiples.
- (ii) La terme « faciliter » sous-entend non pas seulement une action ou un moyen qui a un effet immédiat ou direct mais aussi des réflexions, des choix et finalement des interventions qui, in fine, de manière plus ou moins directe, peuvent permettre la mise en place de processus. L'idée sous-jacente est celle de guider le cerveau à réutiliser des processus, à utiliser d'autres processus déjà en place ou à en produire de nouveaux pour parvenir à la fonctionnalité du processus altéré. Cette facilitation peut inclure la mise en œuvre de processus sous-jacents et d'étapes sous-jacentes pour parvenir à « recouvrir » la fonction.
- (iii) « vers une condition aussi normale que possible » sous-entend une variabilité du degré de récupération d'une PvSEP à l'autre, d'une fonction à une autre, tout en assurant un niveau de confort, au mieux possible, dans la condition considérée. Cela soulève la question de la normalité non seulement pour la société au regard de ses contraintes (contraintes sociales, professionnelles...), pour le thérapeute qui dispose de normes sur un « échantillon » et de ses propres représentations de la norme, mais aussi pour la personne elle-même (que considère-t-elle devoir pouvoir faire ? par rapport à son état antérieur, à sa maladie, à son entourage, à son travail, aux aspects socioculturels, aux contraintes matérielles ou à d'autres contraintes...). Cette question renvoie elle-même à la notion d'adaptation de la réhabilitation à la dimension personnelle et environnementale de l'individu.
- (iv) Cette définition reprend la terminologie de la rééducation francophone: la réhabilitation consiste en des traitements *ciblés* pour faciliter les *processus* de *récupération* et a pour objectif la *restauration* totale ou partielle des pertes (cela va bien plus loin qu'un objectif de stimulation). Elle inclut le fait d'*aider* au sens large, assister, accompagner *la personne* pour qu'elle parvienne à *compenser* les déficits non réversibles. Cela pose clairement deux voies essentielles pour la réhabilitation qui nous intéresse : la restauration des capacités atteintes et la compensation des déficits en vue d'une récupération pour atteindre ou conserver des niveaux fonctionnels.

Pour conclure, dans la SEP, la réhabilitation cognitive telle que nous la concevons :

- permet d'améliorer la capacité d'un individu à traiter, de façon plus ou moins automatisée, l'information entrante de façon à permettre un fonctionnement amélioré

dans les activités de la vie quotidienne en facilitant la restauration ou la compensation des processus cognitifs atteints

- en tenant compte de la sévérité des déficiences, des capacités déficitaires et préservées ainsi que des facteurs environnementaux (dont certains sont explicités dans le modèle de la CIF) et personnels (y inclus les capacités de réserve cérébrale ou cognitive, l'expertise, les symptômes et dysfonctionnements concomitants, l'état général, anxieux et/ou dépressif, le comportement émotionnel, la motivation, les stratégies de coping mises en place, le projet de vie, l'estime de soi, les ressentis...), des facteurs influant, mais aussi des concepts et données, principalement issues des neurosciences, de la psychologie ou des descriptions cliniques.

En pratique clinique, le projet de réhabilitation peut s'inscrire dans un projet de soin plus global et les objectifs sont individualisés, ce qui est plus difficile dans les protocoles de recherche. La réhabilitation s'effectue le plus souvent dans le cadre d'une démarche systémique, centrée sur les déficits cognitifs de la PvSEP dans la situation de tests mais aussi, pour autant que les informations puissent être disponibles, dans la vie quotidienne. La PvSEP elle-même va être au centre de la prise en charge et considérée comme un membre de l'équipe, ce qui lui permet d'être active dans sa prise en charge. Ainsi, la PvSEP fait, génère, avance et le rééducateur guide, aide en transmettant la connaissance adaptée à la personne, en suscitant la réflexion, en proposant et en adaptant des exercices qui sont des supports au travail de certaines fonctions et à l'élaboration de stratégies, et en mettant en place des temps d'échange métacognitif tout en intégrant d'autres éléments tels que les aspects motivationnels.

La réhabilitation cognitive est le plus souvent réalisée par des orthophonistes, des psychologues et/ou des ergothérapeutes. Ces trois professionnels recourent à leur savoir-faire et approches spécifiques tout en convergeant vers le même but à savoir maintenir ou augmenter l'autonomie et la QdV en assurant autant que possible des capacités de communication et d'action à partir des ressources disponibles et mises en place au cours des séances. Des entretiens avec les membres de la famille peuvent au cas par cas être proposés pour les informer, mieux comprendre la nature de difficultés spécifiques et établir comment ils peuvent aider ou non la PvSEP. Des thérapies psychologiques peuvent être complémentaires et permettre, le cas échéant, de limiter l'influence de facteurs, tels que l'anxiété, la dépression, ou la baisse de l'estime de soi. De plus, d'autres atteintes peuvent être ajoutées au plan de soins par une approche pluridisciplinaire, telle de la cognition sociale fréquemment perturbée dans la SEP. Des mesures médico-sociales, visant à

optimiser le retour dans la vie de société en évitant l'exclusion et à limiter le handicap, peuvent être associées, les aménagements dans la vie professionnelle en sont un exemple.

III.1.4 Pronostic « fonctionnel » des troubles cognitifs dans la SEP

III.1.4.1 Eléments factoriels du pronostic fonctionnel cognitif

Aucune donnée à ce jour ne permet de définir des modes de récupération comme cela a pu être réalisé sur le plan moteur dans d'autres pathologies, et il n'est pas certain que de telles descriptions soient possibles. En effet, si des modes de récupération selon des gradients ont été décrits dans d'autres domaines lors de pathologies neurologiques et en particulier dans le domaine physique, par exemple la récupération sur le plan moteur selon un gradient proximo-distal dans les atteintes hémisphériques post-AVC ou encore la valeur pronostique de l'évolution durant les 3 premiers mois suivant un AVC, de tels modes de récupération (par exemple d'abord des processus attentionnels puis mnésiques) ne sont pas disponibles sur le plan cognitif et nos choix de plan de réhabilitation repose encore sur des inférences. Quelques études longitudinales ont permis de rendre compte du déclin cognitif et ont montré une certaine valeur pronostique des processus physiopathologiques au moment du diagnostic sur le déclin cognitif, ces données sont le plus souvent structurelles, leur impact direct sur les stratégies de réhabilitation reste modéré. Plusieurs études ont en revanche montré le rôle de certaines atteintes cérébrales dans la prédiction des troubles cognitifs. En effet, l'identification des processus physiopathologiques ont fait et font l'objet de nombreuses recherches afin de caractériser des modifications cérébrales (atrophie, lésions) liées aux troubles cognitifs ou à leur déclin, ou encore à des composantes cognitives déficitaires (par exemple la mémoire de travail évaluée par le PASAT) dans la SEP. On a identifié des structures cérébrales comme des structures particulièrement impliquées dans tel ou tel processus cognitif ou encore dans les phénomènes de compensation. Cependant, à ce jour, il y a pas de modèle explicatif du dysfonctionnement cognitif des PvSEP et de son évolution permettant d'établir des orientations plus précises de prises en charge et des axes plus spécifiques de réhabilitation, même si les données confortent l'idée qu'une réhabilitation cognitive facilite la plasticité cérébrale dans la SEP. Certaines réhabilitations spécifiques semblent plus prometteuses comme nous le verrons, même si leur efficacité est discutée et la généralisation des acquis non établie. De plus, peu d'éléments sont disponibles sur la possibilité de prédire une évolution au cours d'une thérapie ou du moins sur la possibilité d'identifier des facteurs favorisant ou limitant les effets de la prise en charge et d'identifier les PvSEP potentiellement répondeuses à telle

thérapie, ce qui serait un élément complémentaire dans la SEP pour définir notamment les stratégies de réhabilitation (plus restauratrices, compensatrices ou plus palliatives) mais aussi leur hiérarchie. Les identifications plus précises des structures anatomo-fonctionnelles, en particulier en utilisant l'imagerie multimodale et les modèles de connectivité, constituent de nouvelles pistes pour la prédiction des troubles fonctionnels et de leur évolution.

Par ailleurs, le pronostic fonctionnel est lié à de nombreux facteurs impactant l'état cognitif et pouvant moduler la mise en œuvre de phénomènes de compensation, dont notamment : la sévérité des déficits installés ou encore l'activité de la maladie, l'âge, l'environnement socio-familial, les antécédents neurologiques éventuels, la présence d'autres troubles neurologiques liés ou non à la SEP, de troubles de l'humeur ou psychiatriques, les comportements addictifs éventuels, l'estime de soi ou encore la motivation de la personne mais aussi très probablement à des facteurs déterminés génétiquement. Il est fort probable que des facteurs neurotrophiques, ou certains éléments de la plasticité propres à la personne (activités synaptiques, cytokines, astrocytes...) intervenant et étant intervenus au cours du développement et des processus de la maladie interviennent aussi pour permettre de faire face à la maladie. Chaque PvSEP a ainsi ses propres capacités de compensation liées à sa réserve cérébrale ainsi qu'à sa réserve cognitive à laquelle contribue l'environnement dans lequel la personne évolue et a évolué. Ainsi on peut espérer pouvoir établir un premier pronostic du déclin ou de la récupération à partir de profils d'atteintes mais les profils individuels de possibilités d'évolution ou non ne pourront probablement être établis qu'en intégrant de nombreuses données individuelles. Les paramètres IRM morphologiques et de diffusion constituent donc une première approche pour déterminer les relations entre les modifications cérébrales et les troubles cognitifs ainsi que leur évolution.

III.1.4.2 Paramètres IRM comme biomarqueurs des troubles cognitifs et de leur évolution

III.1.4.2.1 Imagerie cérébrale dans la SEP : principaux paramètres IRM utilisés dans les études et dans l'étude REACTIV, intérêts et exemples de données

Nous avons pu voir que les dysfonctionnements cognitifs au cours de la SEP ne sont pas homogènes et ne se manifestent pas dans la vie de la même façon d'une PvSEP à l'autre. Les processus physiopathologiques qui les sous-tendent sont probablement très différents en fonction des stades de la maladie et influencés par des facteurs individuels tels que des facteurs génétiques, neurobiologiques, la présence d'une pathologie associée (dépression incluse), des capacités (à tous les niveaux) d'adaptation elles-mêmes dépendantes d'autres facteurs comme

l'âge, le sexe, les facteurs moléculaires, émotionnels ou encore socioculturels (l'environnement, le niveau d'éducation par exemple). Ces mécanismes physiopathologiques à l'origine des dysfonctionnements cognitifs et induisant une réorganisation cérébrale peuvent être étudiés par des analyses histopathologiques mais aussi, depuis les années 90, par des analyses d'imagerie cérébrale en particulier d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Certaines données de la littérature, quel que soit le type d'imagerie utilisé, diffèrent parfois entre les études du fait de la population elle-même (type de population étudiée : phase évolutive, durée d'évolution de la maladie, latéralité manuelle, âge, et sexe des sujets, ou encore des profils d'atteintes neuropsychologiques qui ne sont pas homogènes entre les études) mais aussi des choix effectués concernant les séquences utilisées, les traitements statistiques, les nombreux paramètres sous-jacents aux données et aux traitements des données d'imagerie (paramètres des séquences, des analyses IRM, des étapes de post-traitement.) ou encore aux programmes de post-traitement eux-mêmes.

Dans la SEP, les séquences d'acquisition généralement utilisées en imagerie, dans le cadre des études cognitives, comprennent le plus souvent une imagerie anatomique en écho de spin pondérée en T1 (les images pondérées en T1 permettent en particulier de parvenir à observer une limite entre la SB et la SG et donc d'étudier les structures anatomiques grâce à d'important contrastes entre les structures cérébrales et d'obtenir des images avec une bonne résolution spatiale), une imagerie fonctionnelle en écho de gradient pondérée T2 qui offre l'avantage d'un temps rapide d'acquisition des images, et des séquences FLAIR permettant de mettre en évidence des lésions ainsi que, selon les études, de l'imagerie de diffusion qui offre notamment la possibilité d'apprécier l'atteinte des fibres nerveuses. Les paradigmes en IRMf sont proposés afin de rendre compte des activations cérébrales durant une tâche ou au repos et des liens des réseaux mis en évidence. Ainsi, selon les séquences et paradigmes utilisés, l'IRM donne accès à l'exploration des mécanismes physiopathologiques de l'atteinte cognitive et de son évolution au cours de la maladie et à la confirmation ou non d'une d'hypothèse, souvent antiques, sur les mécanismes cérébraux et leurs fonctionnements.

Malgré certaines limites telles que le manque de spécificité histologique des anomalies observées ou encore une résolution spatiale et temporelle limitée par les paramètres physiques des systèmes d'acquisition, l'IRM permet d'accéder in vivo et de façon non invasive aux processus pathologiques, à différents stades de la maladie, et d'explorer le fonctionnement cérébral dans sa globalité, à l'échelle des réseaux cérébraux, ou de façon plus focalisée.

III.1.4.2.1.1 Marqueurs IRM prédictifs des troubles cognitifs

Les données de la littérature, quel que soit le type d'imagerie utilisé, sont parfois contradictoires du fait de la population elle-même, du type de population étudiée (phase évolutive, durée d'évolution de la maladie), des séquences utilisées, des traitements statistiques ainsi que des profils d'atteinte neuropsychologique qui ne sont pas homogènes entre les études. Des données, même les plus simples à priori, concernant par exemple les mesures de volume intracrânien ou encore des structures sous-corticales, peuvent en effet différer selon les choix réalisés, des différences non négligeables ont été mises en évidence selon les procédures et logiciels choisis pour les analyses (Durand-Dubief, 2012), dont les pourcentages des différences d'estimation du volume cérébral est parfois équivalent voire supérieur au taux d'atrophie moyen sur une année. A côté des limites et contradictions, de nombreuses études s'accordent sur des choix et critères méthodologiques, et certains choix n'affectent pas les analyses de type corrélations. Parmi les premières études, celles sur le vieillissement avaient permis de montrer que le volume cérébral diminuait alors que les espaces péri-cérébraux (LCR) augmentaient avec l'âge (Pfefferbaum et al. 1994, Coffey et al. 1992). Les méthodes étaient alors manuelles, opérateur dépendant, très fastidieuses et peu sensibles pour détecter de petites modifications. Récemment des techniques automatisées ou semi-automatisées, comme l'approche VBM (Voxel Based Morphometry), ont été développées, augmentant considérablement la sensibilité de la mesure d'atrophie focale (Ashburner J et al., 2003). Les traitements sont de plus automatisés ou semi-automatisés, le regard expert permettant de rectifier les erreurs de détection ou de prise en considération des programmes d'analyse. Les études s'accordent sur le fait que les différentes structures n'évoluent pas de la même façon, même au cours du développement et du vieillissement en dehors de toute pathologie, leur volume et leur connectivité peut être modifiées. C'est d'ailleurs en combinant les mesures manuelles et automatiques qu'il a été montré qu'au cours de la vie les différentes régions du cerveau perdaient du volume de manière non homogène, à des vitesses différentes et de manière non linéaire (Sowell et al. 2003).

De plus, les avancées technologiques, de la physique et de la bio-informatique, tant en termes de champ magnétique (haut champ à 7 Tesla et plus) que du développement et de l'analyse de séquences, ouvrent progressivement d'autres fenêtres sur le cerveau, en particulier en révélant les atteintes non directement perçues (par exemple les lésions de la SG mises en évidence à 7T) ou non définissables avec précision (la substance blanche d'apparence normale ou la substance blanche « sale », atteinte mais pas d'une manière aussi circonscrite et définissable que dans le cadre d'une lésion de type plaque). L'imagerie de diffusion pourrait aussi être qualifiée d'imagerie morpho-fonctionnelle de par les propriétés et événements sur lesquelles elle est fondée.

III.1.4.2.1.2 Anomalies de la SB et de la SG

Les lésions macroscopiques de la SB constituant une caractéristique de la maladie, elles ont été prioritairement étudiées pour déterminer les liens entre les anomalies structurales cérébrales et l'atteinte cognitive. Les anomalies de la substance blanche visible en IRM peuvent toutefois être difficiles à interpréter d'un point de vue « neurobiopathologique », des études d'imagerie post-mortem peuvent contribuer à les comprendre (pour une revue, Brochet, 2010). Les hypersignaux en T2 ou sur la séquence FLAIR peuvent par exemple correspondre soit à un œdème, soit à des lésions démyélinisées riches en macrophage, soit encore à des lésions caractérisées par une forte activation micro-gliale sans démyélinisation ou avec des lésions chroniques actives ou inactives avec une gliose. Ces différences sont certaines à inclure dans les interprétations des limites de nos interprétations notamment quant aux paramètres IRM prédictifs des troubles cognitifs ou de leur évolution. De plus, d'autres études ont montré que les lésions visibles en T2 ne différaient pas selon la sévérité de l'atteinte myélinique ou axonale ou selon qu'il y ait remyélinisation ou non (Brochet, 2010). Il en est de même pour les hyposignaux en T1, les « trous noirs », dont l'intensité est toutefois prise en compte. Des hypointensités modérées peu spécifiques peuvent refléter des lésions œdémateuses mais aussi des lésions démyélinisantes ou non, tandis que les lésions très hypointenses correspondent à une perte axonale et une démyélinisation sévère. Des trous noirs réversibles pourraient correspondre à une lésion très œdémateuse, sans perte de structure, tandis que des trous noirs permanents, présents sur plusieurs examens à distance d'au moins un mois, correspondraient à des lésions sévères avec perte axonale et myélinique (Brochet, 2010). C'est la réalisation d'examens espacés dans le temps, et du contrôle de l'absence d'œdème, qui permet de s'assurer qu'un hyposignal visible en T1 reflète principalement la perte structurelle axonale ou myélinique, ce qui est peu réalisé en recherche, la grande majorité des études étant transversale. En effet, les études portent généralement soit sur le nombre de lésions soit sur la surface lésionnelle ou le volume lésionnel à partir des hypersignaux en T2 ou FLAIR ou des hyposignaux en T1 mais elles n'utilisent alors qu'une seule IRM. Elles précisent les relations plus quantitatives entre la charge lésionnelle de la SB et les troubles cognitifs et les régions les plus impliquées. Les lésions focales sont impliquées dans les troubles cognitifs, elles contribuent à la disconnexion, voire à la déconnexion des grands faisceaux de fibres cérébraux, mais en dehors de ces lésions focales la SB est aussi altérée.

Les données concernant les relations entre charge lésionnelle et troubles cognitifs ont été contradictoires, en partie pour des raisons de différences méthodologiques, de l'importante variabilité interindividuelle ou à cause du manque de spécificité des lésions étudiées qui ne

reflètent pas toujours le même stade et les mêmes processus de la maladie. Peu d'études se sont intéressées aux hyposignaux en T1 (« trous noirs »).

Les premières études tendaient à montrer un lien entre la charge lésionnelles régionale et les performances cognitives chez 24 PvSEP-RR et 16 PvSEP-PP (Swirsky-Sacchetti et al., 1992). Dans cette étude, la charge lésionnelle de la région pariéto-occipitale gauche était plus prédictive des habiletés d'apprentissage verbale et d'intégration visuo-spatiale, et celle de la région frontale des habiletés plus exécutives (résolution de problèmes, fluences) et mnésiques, et celle ce qui confirme les ségrégations selon la nature des processus cognitifs et l'intérêt de prendre en compte non seulement le volume mais aussi les localisations lésionnelles. Rovaris et al. (2006) indiquent que les charge lésionnelle en T2 n'explique pas à elle-seule la totalité des troubles et soulignent l'intérêt d'analyser les tissus d'apparence normal. L'analyse quantitative des anomalies diffuses de la SBAN, grâce à l'IRM de diffusion ou diffusion tensor imaging (DTI), mais aussi à ITM, a permis de préciser l'implication de l'atteinte diffuse des faisceaux de substance blanche. Dans la cohorte Aquisep, les résultats ont montré que le ratio du transfert d'aimantation ou magnetization transfert ratio (MTR,) de la substance d'apparence normale (SBAN) était la mesure la plus prédictive de l'attention et de la vitesse de traitement de l'information (Deloire et al., 2005). Audoin et al. (2006) ont aussi montré le lien entre l'intégrité tissulaire et les phénomènes de réorganisation cérébrale fonctionnelle. L'intensité du recrutement d'une région, le cortex pré-frontal droit, activée chez des personnes SCI et non activée chez les témoins, était d'autant plus élevée que l'atteinte tissulaire de la SB et de la SG était importante. D'autres études ont mis en ayant l'imagerie de diffusion, et indiquer que les anomalies de diffusion permettaient de discriminer les PvSEP cognitivement atteintes des PvSEP non cognitivement atteintes (Hulst et al., 2013 ; Mesaros et al., 2012).

L'atrophie et l'atteinte diffuse de la SG corticale ou profonde sont aussi des anomalies pertinentes dans la cognition. Les mesures globales d'atrophie comme le volume de neocortex ou la largeur du 3ème ventricule sont des mesures significativement associées aux performances cognitives, avec une taille d'effet notablement plus importante que le volume lésionnel de la SB (Benedict et al., 2006b). Filippi et al. (2013) ont récemment montré que les anomalies de la SG corticale et sous-corticale constituaient un facteur pronostique des troubles cognitif. Ces données confirmaient certaines de nos données antérieures (Deloire et al., 2011, annexe B) qui montraient que l'atteinte diffuse des tissus cérébraux (MTR) et l'atrophie cérébrale (corticale et sous-corticale) sont de bons prédictifs du déclin cognitif des PvSEP sur 7 ans. Amato et al. (2007b) avaient déjà mis en évidence une atrophie corticale significativement plus importante chez les PvSEP qui présentaient un déclin cognitif sur 2,5 ans. Plus spécifiquement, Morgen et al., (2006)

ont montré que l'atrophie corticale est plus importante chez les PvSEP présentant une atteinte de la VTI que chez les PvSEP sans atteinte comparativement aux sujets sains pour chaque groupe. En utilisant des analyses Voxel Based Morphometry (VBM), ils ont précisé que les régions les plus atrophiées étaient le gyrus frontal inférieur gauche et le gyrus temporal supérieur gauche. Calabrese et al. (2009) en utilisant des séquences particulières (DIR, double inversion recovery) ont mis en évidence que les 2 paramètres les plus prédictifs étaient le volume des lésions corticales et le volume cortical total.

En dehors de l'atrophie globale, certaines structures sont plus touchées. Une étude (Reuter et al., 2011) chez des personnes au stade de SCI a notamment montré que les performances d'apprentissages étaient inversement associées à la présence de lésions dans l'aire de Broca, dans le lobe frontal droit et dans le splénium alors que l'apprentissage spatial était inversement corrélé à la présence de lésions dans la substance blanche profonde. Aucune association entre les localisations lésionnelles n'avait été montrée pour d'autres fonctions. Une des explications possibles est que sur les 97 sujets ayant réalisé la BRB-N, moins de 25% présentaient des atteintes. Une autre explication est que des fonctions telles que l'attention et les fonctions exécutives sont plus distribuées et peut-être qu'à des stades précoces les phénomènes physiopathologiques déclencheurs des premières altérations ne sont pas tout à fait les mêmes selon les processus cognitifs. Les mesures volumétriques (notamment l'aire) du corps calleux sont aussi associées à la VTI mesurée par le SDMT (Granberg, 2015)

Welton et al. (2015) ont réalisé une méta-analyse qui a porté sur les études avec des analyses en tract-based spatial statistics (TBSS) en incluant les données de 495 PvSEP et 253 témoins au total étaient analysées. L'analyse des anomalies de la substance blanche était moins pertinente pour l'atteinte physique. Welton et al. (2015) ont en effet rapporté le caractère pertinent de la diminution de la fraction d'anisotropie (FA) corrélée aux troubles cognitifs, et en particulier au niveau des fibres thalamiques et du corps calleux, ce qui avait aussi été rapporté dans l'étude de Yu et al. (2012) sur 37 PvSEP-RR et 20 témoins. Différents patterns de diminution de la FA ont été mis en évidence pour la VTI, l'attention soutenue, la mémoire de travail ainsi que pour l'apprentissage et le rappel de la mémoire épisodique verbale. Cavaralli et al. (2014) ont aussi montré des modifications de la FA corrélées aux performances cognitives, notamment mnésiques, au niveau de la substance grise profonde et en particulier du thalamus. Chez les PvSEP cognitivement atteintes Hulst et al. (2013) ont mis en évidence des anomalies de la SB dans plusieurs régions cérébrales chez les PvSEP, avec une réduction de la fraction d'anisotropie significative dans le corps calleux, les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs, dans les fibres cortico-spinales et du forceps, ainsi que dans le fornix et le cingulum. Les PvSEP

cognitivement atteintes présentaient des différences encore plus marquées, ainsi qu'un pattern d'atteintes spécifique au niveau d'aires corticales, du faisceau unciné du tronc cérébral ainsi que du thalamus comme évoqué précédemment et du cervelet dont l'imagerie de diffusion permettait de montrer les atteintes microstructurales (Hulst et al., 2013). Ces données étaient indépendantes des localisations lésionnelles et des volumes des structures de SG pour lesquelles aucune différence n'était mise en évidence selon que les PvSEP soient atteintes cognitivement ou non.

Si les processus physiopathologiques et les corrélats anatomo-fonctionnels restent à préciser, la relation entre l'atteinte de la SB, que ce soit en termes de charge lésionnelle ou d'atteinte diffuse, et les troubles cognitifs, ainsi qu'entre l'atteinte de la SG (atrophie corticale, corticale profonde et de structures cérébrales particulière tels que les noyaux gris) et les troubles cognitifs est désormais établie.

Les données concernant la contribution relative des lésions de la SB et d'autres processus comme l'atrophie sont controversées. La question est aussi de comprendre la chronologie de cette physiopathologie afin de contribuer à la détermination des « fenêtres » thérapeutiques ou du moins des périodes durant lesquelles tels choix de stratégies de réhabilitation seraient plus à privilégier.

III.1.4.2.1.3 Exemples d'approches en imagerie multimodale

III.1.4.2.1.3.a IRM morphologique conventionnel et IRM de diffusion

Nous avons pu voir que les études mettent en relation le caractère prédictif des atteintes cérébrales sur les troubles cognitifs, qu'il s'agisse de données telles que le volume lésionnel, l'atrophie de la SB, de la SG, de la SG profonde, de structures spécifiques, de l'épaisseur corticale ou encore des mesures de diffusion (fraction d'anisotropie, diffusivité moyenne, diffusivité axiale ou diffusivité radiale). Benedict et al. (2007) ont montré que certaines mesures étaient plus corrélées aux atteintes cognitives comme, par exemple, la diffusion parenchymateuse est significativement associée au SDMT (test indiqué par les auteurs comme évaluant la VTI et la mémoire de travail). Ces associations ont été essentiellement étudiées dans les domaines de la mémoire, de la VTI, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives. Certaines données pourraient être obtenues et utilisables en clinique. Parmi les régions spécifiques qui ont été étudiées, certaines sont significativement prédictives des troubles cognitifs, comme l'atrophie du lobe frontal (Benedict et al., 2002b) ou l'atrophie des structures profondes telles que le thalamus ou le noyau caudé ainsi que de la région medio-temporale (hippocampe, amygdale) qui sont associés aux troubles mnésiques des PvSEP (Benedict et al. 2009).

Les lésions des connexions anatomiques mises en évidence par l'imagerie de diffusion constituent le substratum anatomique des phénomènes de déconnexion évoqués dans la genèse de certains troubles cognitifs de la SEP (Dineen et al., 2009). Toutefois l'atteinte de la SG participe aussi aux dysfonctionnements, y compris en ce qui concerne le ralentissement de la VTI.

III.1.4.2.1.3.b IRM multimodale morphologique et fonctionnelle

En utilisant Sienax et First, Batista et al. (2012) ont calculé les volumes neocortical et de la SG profonde pour étudier leur rôle clé dans la VTI et plus précisément pour déterminer si l'atrophie des ganglions de la base et du thalamus contribue indépendamment à l'atteinte de la VTI dans la modalité visuel ou auditive. Ils ont donc proposé à 86 PvSEP ainsi qu'à 25 témoins le SDMT (modalité visuelle) et le PASAT (modalité auditive). Les PvSEP avaient des performances significativement inférieures aux témoins et présentaient une réduction de différents volumes (néocortex, noyau caudé, putamen, globus pallidum, thalamus et noyau accubens). Le thalamus et le putamen avaient un effet très significatif pour le SDMT alors que seul le putamen présentait une corrélation significative pour le PASAT après ajustement des effets du volume néocortical. Cela a confirmé le rôle du thalamus dans le ralentissement de la VTI chez les PvSEP ainsi que l'implication d'autres structures sous-corticales, comme le putamen, dans les processus de ralentissement de la VTI, ces structures pouvant avoir indépendamment un rôle différent.

La réorganisation cérébrale peut être mise en évidence via l'activation ou la dé-activation de certaines régions mais aussi via des modifications des relations entre les régions impliquées dans un traitement (modification de la connectivité fonctionnelle et effective entre certaines régions).

Les réseaux neuronaux semblent avoir des relations modifiées entre les structures, avec des coefficients de connectivité augmentés ou diminués entre certaines régions ou avec des modifications dans l'organisation même des relations c'est-à-dire avec des forces de connectivité modifiées entre des structures (Audoin et al., 2003 ; Au Duong et al., 2005b). Ces modifications peuvent altérer la communication interhémisphérique antéropostérieure ou inféro-supérieure, et/ou interhémisphérique, et converge vers l'hypothèse d'une dysconnexion princeps. La connectivité fonctionnelle est mesurée par des coefficients, une carte de coefficients reflète le degré de connectivité fonctionnelle entre une région d'intérêt et le reste du cerveau pour chaque sujet. La connectivité effective quant à elle reflète les forces de connectivité entre les régions. En déterminant le cortex préfrontal comme région d'intérêt, Au Duong et al. (2005a) ont montré un défaut de connectivité reliant le cortex préfrontal gauche et le cortex cingulaire antérieur au cours d'une tâche de PASAT chez des PvSEP à un stade précoce, cette diminution de connectivité était corrélée à des mesures de l'atteinte cérébrale (charge lésionnelle et atteinte diffuse). Plus encore,

Au Duong et al. (2005b) ont aussi étudié la connectivité effective au sein du réseau de la mémoire de travail mis en jeu au cours du PASAT. A partir d'un modèle de mémoire de travail, ils ont montré une réorganisation corticale au sein même du réseau, dès les stades précoces de la maladie. Ils ont notamment mis en évidence une diminution de connectivité interhémisphérique (force de la connectivité), du cortex préfrontal (AB46) droit vers le cortex préfrontal gauche, mais aussi intrahémisphérique, du cingulaire antérieur gauche vers le préfrontal gauche tandis qu'en parallèle la connectivité augmentait du cingulaire antérieur droit vers le préfrontal droit, et du cingulaire antérieur droit vers le cingulaire antérieur gauche. Ces données indiquent des modifications des forces de connectivité entre les régions d'un même hémisphère ou entre les deux hémisphères, suggérant non seulement des modifications des liaisons des fibres associatives mais aussi des fibres commissurales. Les réductions de connectivité semblent être liées à l'atteinte de la SB, mais les augmentations de connectivité pourraient refléter les phénomènes de compensation (Audoin et al. 2010). Les modifications de connectivité peuvent traduire différents processus, d'où l'intérêt de coupler ces phénomènes avec l'imagerie morphologique, et notamment de diffusion ou de MT. Ce type d'imagerie multimodal permet la génération de modèles de dysfonctionnements qui pourraient contribuer à mieux comprendre, au cours d'un suivi, les étapes de la récupération fonctionnelle et contribuer au pronostic fonctionnel des troubles cognitifs au décours des thérapies.

Les études utilisant l'imagerie cérébrale par IRM ont montré différentes anomalies de la SB et de la SG dans la physiopathologie des troubles cognitifs. A ce jour, nous ne disposons pas de données permettant d'établir la contribution relative de ces anomalies ou de leurs interactions dans les domaines d'atteintes cognitives et leur degré d'atteinte. Les données d'imagerie, même multimodales, ne nous permettent pas encore de disposer d'un modèle neurocognitif des mécanismes des troubles cognitifs dans la SEP ou de définir des facteurs qui guideraient les choix thérapeutiques et qui définiraient les possibilités d'évolution ou de réponse à une réhabilitation. Certains éléments nous donnent toutefois quelques éléments que nous pouvons intégrer dans nos futures recherches voire, pour certaines, déjà intégrer dans nos analyses cliniques.

III.1.4.2.2 Prédiction de l'évolution des troubles cognitifs et imagerie cérébrale

A côté d'une littérature très abondante concernant les troubles cognitifs et leur prédiction par des paramètres IRM, peu ont toutefois étudié cette prédiction sur l'évolution des troubles et très peu sur l'évolution de ces troubles au décours d'une thérapie ou d'un apprentissage. Dans notre

équipe, nous avons notamment étudié les facteurs prédictifs d'IRM de performances cognitives des PvSEP-RR inclus lors du suivi longitudinal de la cohorte Aquisep (Deloire al. 2011, annexe B). Quarante-quatre PvSEP-RR récemment diagnostiqués ont été suivis. Des évaluations cliniques et cognitives, incluant la BRB-N de Rao, ont été réalisées à 1, 2, 5, et 7 ans et ainsi que des examens d'imagerie cérébrale par IRM incluant des séquences anatomiques et de transfert de magnétisation (ITM) à l'inclusion et à 2 ans. Les paramètres d'imagerie comprenaient la charge lésionnelle, les mesures de MTR, d'atrophie globale et centrale, et leurs modifications au cours des 2 ans. A 2 ans, tous les paramètres d'imagerie montraient une dégradation. Les changements mesurés à partir des z-scores mnésiques sur 7 ans étaient associés à l'atteinte diffuse tandis que les changements mesurés à partir du z-scores de VTI étaient corrélés à l'atteinte diffuse mais aussi à des mesures d'atrophie ainsi qu'à l'évolution de l'atrophie profonde au cours des 2 premières années. Dans cette étude, les changements cognitifs étaient aussi prédits par l'EDSS lors de l'inclusion. Cette étude a permis de mettre en évidence le caractère plus prédictif de l'atteinte diffuse lors de l'inclusion mais aussi de la prise en compte de la dégradation de l'atrophie profonde durant les deux premières années pour le pronostic de l'atteinte cognitive. Elle suggère aussi des processus physiopathologiques différents selon la nature des troubles cognitifs, ou du moins avec certaines prédominances, et par conséquent il n'est pas exclu qu'il existe des profils d'évolution différents, et que des objectifs de réhabilitation afin de limiter au mieux l'évolution puissent être établis en intégrant des données initiales d'imagerie en complément du bilan cognitif. Outre les hypothèses qui peuvent être faites concernant les mécanismes physiopathologiques, ces résultats invitent à prendre en charge notamment les PvSEP-RR de manière précoce et encore plus lorsque ces paramètres IRM sont présents dans les premiers mois suivant le diagnostic.

Uher et al. (2014) ont étudié l'évolution des capacités cognitives de 128 personnes au stade de SCI au fur et à mesure de la répétition d'un test, le PASAT, qui présente un fort effet d'apprentissage à court et à long terme. Ainsi ce test par sa répétition (à l'inclusion, à 6 mois, puis tous les ans durant 4 ans) a reflété les capacités d'apprentissage dont les relations avec les modifications des paramètres IRM ont alors été étudiées. Sur 4 ans, les examens IRM ont montré une perte de volume de SG de 2,5% et une augmentation du score PASAT de 4.3 points sur 48 mois. Les résultats de l'étude ont montré une relation significative entre un important effet d'apprentissage au PASAT et une plus faible atrophie de la SG suggérant que les changements des performances aux scores du PASAT étaient plus associés à l'atteinte de la SG qu'à celle de la SB. Les auteurs ont alors souligné que des stratégies thérapeutiques orientées vers une limitation

de l'atteinte de la SG peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la détérioration cognitive chez les PvSEP dès le stade de CIS.

Hildebrandt et al (2007) ont proposé une réhabilitation intensive de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail, durant 6 semaines, à 42 PvSEP-RR randomisées en 2 groupes, un groupe traité et un groupe contrôle. Ils ont étudié le bénéfice de leur programme informatisé en considérant les mesures d'atrophie comme covariables. Les résultats montraient des améliorations spécifiques pour les performances d'apprentissage verbal, de mémoire verbale à long terme et de mémoire de travail sans effet par ailleurs sur la fatigue ou la QdV. Les résultats montraient aussi que l'impact du traitement sur les mesures de mémoire à long terme était indépendant de l'atrophie cérébrale alors que l'atrophie était significativement associée à d'autres résultats cognitifs. Ces données suggèrent un impact différent de l'atrophie selon les fonctions cognitives.

Fink et al. (2010) dans une étude portant sur la prise en charge de 40 PvSEP (11 dans le groupe de réhabilitation cognitive, 14 dans un groupe placebo et 15 dans un groupe sans prise en charge), ont montré une amélioration significative des capacités exécutives et d'apprentissage verbal évaluées dans le groupe ayant suivi la réhabilitation. Ils ont aussi rapporté que l'amélioration de certains aspects exécutifs était liée à l'atrophie cérébrale quantifiée par la fraction parenchymateuse à l'inclusion. L'atrophie est donc un facteur pouvant influencer l'évolution des fonctions cognitives, et plus particulièrement certaines fonctions exécutives et de mémoire de travail.

Parisi et al. (2013) ont étudié si les progrès réalisés par les PvSEP au décours d'une réhabilitation cognitive intensive de 12 semaines réalisée auprès de 9 PvSEP (18 PvSEP avaient été inclus et randomisés) persistaient 6 mois après l'arrêt de la thérapie, et s'ils étaient liés à la connectivité fonctionnelle du réseau cérébral dit « de repos ». Les scores cognitifs 6 mois après l'arrêt de la réhabilitation étaient liés aux modifications de connectivité, mises en évidence en IRMf au repos, dans les réseaux cérébraux cognitifs et le default-mode ainsi que notamment à la connectivité fonctionnelle du cingulum antérieur, tandis que d'autres changements de la connectivité fonctionnelle étaient associés à la dépression ou à la QdV. Des modifications de la connectivité fonctionnelle au repos associées à l'état cognitif peuvent donc être spécifiquement identifiées et peuvent contribuer spécifiquement à expliquer la persistance des effets de la réhabilitation.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude portant sur les paramètres IRM volumétriques et de diffusion prédictifs de l'évolution des performances des PvSEP au décours d'une thérapie, ce que nous proposons d'étudier ultérieurement.

III.1.4.3 Concepts de réserve cognitive et de réserve cérébrale dans la SEP

La réserve cognitive et la réserve cérébrale sont des éléments influant sur les phénomènes de compensation qui sont susceptibles de constituer des facteurs pronostic de la capacité d'évolution suite à une réhabilitation.

Le concept de réserve cognitive a été émis dans la maladie d'Alzheimer où des phénomènes de compensation étaient fonction du niveau d'éducation (NE) des personnes. Ainsi les processus cognitifs de la maladie d'Alzheimer seraient masqués au départ par des phénomènes de compensation et particulièrement chez les personnes avec un NE élevé. Selon ce concept, au début de la maladie, les personnes avec un NE élevé, de par la compensation mise en place, ne présentent pas les mêmes difficultés cognitives fonctionnelles que les personnes ayant un NE plus bas dont les difficultés sont plus importantes à ce stade. Mais après un certain temps, les performances cognitives des personnes de NE convergent vers celles des personnes ayant un bas NE pour finalement les rejoindre. Pendant un temps, le niveau éducatif a joué un rôle protecteur en retardant les troubles cognitifs fonctionnels liés à l'atteinte de la maladie. Cet effet a été qualifié de « réserve cognitive » (Stern et al., 1999 ; Le Carret et al., 2003). Cet effet reflète des phénomènes de plasticité cérébrale, en termes de possibilités de réorganisation fonctionnelle mais aussi en termes de disponibilité de la plasticité qui, au fur et à mesure des années avant la maladie, a permis l'automatisation d'un certain nombre de processus et qui permet alors de compenser les difficultés. Des phénomènes similaires ont été montrés dans la SEP (Bonnet et al. 2006) permettant de limiter les effets de l'atteinte cérébrale (Sumowski et al., 2009a).

Stern et al. (2007) effectuent la distinction entre la réserve cognitive passive et la réserve cognitive active. La réserve passive correspond à ce qui a été acquis avant le début de la maladie (intelligence prémorbide, capacité de réserve cérébrale déterminée par la taille du cerveau, nombre de neurones...) et qui est souvent mesurée par les activités ou encore le niveau d'éducation. La réserve cognitive active correspond aux comportements ainsi qu'aux activités dans lesquelles les sujets sont engagés et qui maintiennent le cerveau actif et capable de s'adapter. Cette réserve permet au cerveau de faire avec les déficits en utilisant des mécanismes de compensation. Ces activités peuvent être des loisirs, par exemple participer à une conférence, à une exposition, faire de l'exercice, ou des tâches plus spécifiquement cognitivement exigeantes (faire des mots-fléchés ou encore jouer d'un instrument de musique). Cette distinction est pertinente en réhabilitation puisque le travail effectué lors des séances de la réhabilitation contribue à la réserve cognitive active. Toutefois, dans la littérature de la SEP, la distinction

d'usage est celle de réserve cognitive, se référant au niveau d'éducation et aux activités antérieures, et de réserve cérébrale.

La réserve cognitive peut non seulement impacter sur la cognition mais aussi sur les difficultés dans la vie quotidienne et les stratégies de coping. Il peut être important de repérer les PvSEP à faible capacité de réserve cognitive afin de les prendre en charge spécifiquement, notamment en termes d'aide à la mise en place de stratégies de coping, puisqu'il a été montré qu'ensemble la réserve cognitive et les comportements de santé non adaptés affectaient la sévérité de l'évolution de la maladie (Marrie et Horwitz, 2010). Schwartz et al. (2012) ont d'ailleurs montré que les PvSEP avec une réserve cognitive active ou passive élevée présentaient de plus hauts niveaux de ressenti de bien-être, les auto-questionnaires pouvant aussi indiquer des éléments participant à la réserve cognitive.

Si l'apparition clinique des troubles cognitifs dans la SEP est liée aux processus physiopathologiques de la maladie, il semble donc également que des facteurs environnementaux tels que le niveau d'éducation, le parcours professionnel ou encore le style de vie puissent intervenir, et plus encore qu'il existe une réserve cérébrale, incluse dans le concept de réserve cognitive passive, qui soit largement déterminée par des facteurs biologiques (Saltz, 1993).

Sumowski et al. (2014) ont déterminé la validité des théories de réserve cognitive et réserve cérébrale dans la SEP en réalisant une étude longitudinale portant sur 40 PvSEP (toute forme de SEP confondue et incluant 28 femmes). Ils ont mesuré, par les tests de la BRB-N, ce qu'ils qualifient « d'efficacité cognitive » (SDMT et le PASAT) et les capacités mnésiques (tests de mémoire verbale et visuelle). La réserve cérébrale était mesurée par le volume intracrânien et l'enrichissement intellectuel par un test de vocabulaire. Ils ont montré un effet protecteur de la réserve cérébrale contre le déclin de l'efficacité cognitive et un effet d'une réserve cognitive élevée protégeant alors contre le déclin de l'efficacité intellectuelle et de la mémoire. Les auteurs ont conclu que ces facteurs de protection pouvaient améliorer la prédiction du déclin cognitif des PvSEP.

Sumowski et al. (2010b) ont montré la contribution d'activités prémorbides cognitives telles que la lecture ou certains loisirs à la réserve cognitive, indépendamment du niveau d'éducation et de l'enrichissement intellectuel (mesuré par le vocabulaire enrichi au fil des années par l'éducation, le travail, la lecture...) et ont suggéré que les PvSEP ayant eu plus d'activités de loisirs faisant intervenir la cognition, étaient capables de maintenir leur état cognitif malgré une plus sévère atrophie cérébrale. De plus, Sumowski et al. (2010a) ont étudié les liens entre l'enrichissement intellectuel et le SDMT, et les activations cérébrales lors d'une tâche de N-back. Ils ont montré notamment que l'enrichissement intellectuel était négativement associé au recrutement du cortex

préfrontal, les PvSEP avec un enrichissement intellectuel recrutent plus de ressources cérébrales pour parvenir à réaliser la même tâche cognitive que les PvSEP avec un enrichissement intellectuel plus élevé bien qu'elles présentent une atrophie. Ce pattern était retrouvé lorsque la tâche se complexifiait et le niveau d'enrichissement intellectuel était associé négativement au temps de réaction. Les auteurs ont conclu en indiquant que, les sujets sains ne présentant pas ce type de pattern d'association, leurs résultats montrent le caractère spécifique de cette relation enrichissement intellectuel-pattern de recrutement cérébral au cours de la SEP qui est compatible avec l'hypothèse de réserve cognitive. L'enrichissement intellectuel ne permettrait pas un meilleur fonctionnement neurocognitif en soi mais protégerait du déclin neurocognitif secondaire à la maladie. Plusieurs études se sont intéressées à la cognition et à la réserve cognitive ainsi qu'aux liens entre l'atrophie et la réserve cognitive, et ont montré une modération possible des effets négatifs de l'atrophie cérébrale sur la cognition par la réserve cognitive (Sumowski et al. 2009).

Ces données suggèrent que la réserve cognitive et la réserve cérébrale puisse contribuer aussi à une part d'explication des différences entre les sujets répondeurs et non répondeurs à certaines stratégies de réhabilitation. Ces données suggèrent aussi que la réhabilitation puisse contribuer à la réserve cognitive active qui serait peut-être encore plus à mettre en place précocement chez les PvSEP ayant une réserve cérébrale faible.

Sumowski et al. (2015) ont récemment étudié en particulier certaines structures et ont notamment montré qu'un volume plus important de l'hippocampe chez les PvSEP, était spécifiquement associé à l'enrichissement intellectuel (alors que les autres régions cérébrales ne l'étaient pas) et constituerait un élément de la réserve protectrice d'un déclin mnésique.

CHAPITRE 2

BASES DE LA REHABILITATION

COGNITIVE DES PERSONNES VIVANT

AVEC UNE SEP : PHENOMENES DE

COMPENSATION, LA PLASTICITE

CEREBRALE COMME CLE MAJEURE

DE LA COMPENSATION

Sur le plan cérébral, la mise en place d'une réorganisation fonctionnelle tout comme la récupération spontanée traduisent la mise en jeu de mécanismes de plasticité cérébrale et peuvent permettre l'adaptation de la personne aux atteintes liées à la maladie.

III.2.1 Notions de plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale est une notion très complexe, très anciennement invoquée.

Nombre de réflexions et travaux de différents domaines (de la philosophie, des sciences cognitives, de la médecine, des neurosciences...) ont contribué et contribuent à la dynamique des recherches actuelles à différents niveaux : par exemple concernant des fonctionnements et capacités comme les apprentissages, concernant des types de plasticité et leurs mécanismes (la plasticité synaptique, la plasticité corticale, ou les réseaux de neurones...) ou s'intéressant à des périodes de vie (travaux sur le développement, le vieillissement), ou encore étudiant les phénomènes de plasticité dans des situations spécifiques (privations sensorielles, expertises, pathologies...). Nous n'en aborderons que quelques aspects parmi ceux impliqués dans la compréhension des effets des programmes de réhabilitation.

Le cerveau est un système dynamique, en perpétuelle reconfiguration pour s'adapter en permanence aux contraintes d'origine interne (développement, maturation, vieillissement, expériences, atteintes du SNC...) ou externe (nouvelles acquisitions par l'entraînement, enrichissement ou privation sensoriels, prises de substances pharmacologiques, ...) et effectuer

des apprentissages tout au long de la vie. Malgré cette plasticité, le cerveau conserve certains aspects invariants de son organisation et de son fonctionnement macro-et microscopiques. Chez tous les individus et pour toutes les fonctions supportées par le système nerveux central (sensorielles, motrices et intellectuelles), le cerveau est capable de créer, défaire ou réorganiser dans une certaine mesure les réseaux de neurones, de favoriser des chemins privilégiés de transformation du signal, de générer certaines cellules cérébrales, ou encore d'attribuer de nouvelles fonctions à certains réseaux.

La plasticité peut donc être observée à différents niveaux, au niveau du comportement, de la cartographie cérébrale, de l'organisation synaptique, des activités moléculaires et mitotiques (Kolb 2003). Kerr et al. (2011) ont étudié les phénomènes de plasticité sensorimotrice à la suite d'un accident vasculaire. Ils ont souligné la complexité des interactions entre la plasticité neuronale expérience-dépendante et celle induite par l'atteinte cérébrale, et le fait que cette plasticité est dépendante du temps et varie avec d'autres facteurs comme l'âge. Les auteurs précisent qu'un certain degré de récupération est possible grâce à la plasticité cérébrale qui, outre l'activation de facteur de croissance et de la réponse gliale, permet une croissance dendritique et axonale, une synaptogenèse, un remodelage vasculaire et une migration vers les régions ischémisées, de cellules nouvellement engendrées. Ils ajoutent que, parmi les facteurs affectant l'efficacité d'une réhabilitation, l'âge modifierait les réponses thérapeutiques. Les données chez l'animal ont notamment montré une diminution chez les animaux âgés comparés aux jeunes, de la potentialisation synaptique, de la synaptogenèse et de la réorganisation corticale en réponse aux expériences. Ils insistent aussi sur le rôle de la pratique et du caractère intensif ou non de l'entraînement, et sur le rôle de la période concernée au cours du développement. Des expériences chez l'animal ont mis en évidence des périodes au cours desquelles une activité excessive peut nuire au rétablissement de comportement et exacerber les dommages neuronaux. Par exemple l'exercice, même volontaire, dans une roue juste après un traumatisme cérébral chez le rat réduit les facteurs moléculaires liés à la neuroplasticité dans l'hippocampe. Toutefois, si l'opportunité d'exercice est retardée de deux semaines, les mêmes facteurs de plasticité sont régulés à la hausse et la mémoire spatiale est améliorée (Griesbach et al. 2004a ; Griesbach et al. 2004b). Ceci a été retrouvé dans certains modèles d'AVC ischémique dans lequel un exercice intense proposé trop tôt peut être défavorable, tandis que des exercices à plus long terme peuvent limiter les effets des atteintes. Des exercices sur tapis roulant chez des gerbilles durant 4 semaines par exemple peuvent améliorer la mémoire à court terme (MCT) en supprimant la mort apoptotique des neurones induite par l'ischémie dans l'hippocampe et en facilitant ainsi la récupération de l'atteinte de la MCT engendrée par l'ischémie (Sim et al., 2004 ; Sim et al., 2005).

L'expérience interagit donc avec l'environnement neuronal pour influencer et façonner la structure et la fonction du SNC.

A la question des mécanismes sous-jacents de la plasticité cérébrale, s'ajoute donc la question de période propice et de fenêtre thérapeutique pour une réhabilitation cognitive dans la SEP qui, de par la physiopathologie et la dynamique de la maladie, diffère de pathologies cérébrales traumatiques ou vasculaires pures. Identifier les périodes les plus propices à une réhabilitation intensive visant à favoriser les phénomènes de plasticité, les périodes critiques (doit-on maintenir ou débiter des séances dans les semaines qui suivent une poussée, dans les périodes d'évolution clinique de la maladie, de majoration d'autres symptômes ou encore de modification de traitement, ou au contraire doit-on privilégier des pauses thérapeutiques à ces périodes ?) et identifier les facteurs influant sur la réhabilitation demeurent des tâches essentielles.

Dans deux revues, Kolb et Muhammad (2014) et Kolb et Gibb (2011) reprennent différents facteurs dont dépendent les phénomènes de plasticité tels que la localisation cérébrale, l'âge, les expériences et l'environnement au cours de la vie, les substances neuropharmacologiques, les hormones, les neurotransmetteurs, le stress précoce, la diététique ou encore la pertinence de l'expérience mais aussi son intensité et sa fréquence. Ces deux derniers phénomènes sont directement liés à la conception de programmes de réhabilitation. Par exemple, Köllen et al. (2006) ont conclu que les programmes de réadaptation optimale après un AVC incluaient une thérapie très intensive avec un fort accent sur un entraînement fonctionnel pour des tâches pertinentes. Kolb souligne aussi l'existence de calendriers différents pour des phénomènes de plasticité dans des régions différentes du cerveau sain. Par exemple, Comeau et al. (2010) ont comparé les changements dendritiques dans le cortex préfrontal médial et le cortex pariétal chez des rats sains après les avoir placés dans des environnements complexes pour des durées variables. Toutes les études antérieures avaient observé des changements dendritiques majeurs dans le cortex pariétal mais aucun changement en préfrontal, 90 jours après le traitement. De même, dans l'étude de Comeau et al., on ne notait pas de changement dendritique visible après 14 jours dans le cortex préfrontal, mais des changements importants étaient présents après 4 jours. Inversement, on notait dans le cortex pariétal des changements clairs à 14 jours, mais aucun à 4 jours. Ainsi une modification dendritique peut être temporaire et suivie d'une modification plus tardive dans une autre région concernée par le traitement. Ce résultat a des implications pour la conception des programmes de réadaptation, des régions différentes du cerveau pourraient répondre à des traitements suivant un calendrier différent.

Kolb (1999) a repris les travaux de Hebb qui proposait l'idée que le changement synaptique sous-tend la plasticité comportementale et cognitive. Appliqué à la récupération d'une atteinte

cérébrale, l'hypothèse est qu'un changement synaptique devrait être corrélé à une récupération comportementale ou cognitive après une lésion cérébrale, et qu'une absence de récupération devrait être corrélée à une absence de changement synaptique. Kolb (1999) indique que l'étude systématique de la récupération fonctionnelle et du changement synaptique après une lésion cérébrale à différents âges soutient ces prédictions et qu'une importante récupération est toujours corrélée avec une amélioration de la connectivité tandis qu'une faible récupération est toujours corrélée à une absence de réorganisation de la connectivité. Les facteurs favorisant la récupération, comme les neuromodulateurs ou l'entraînement, stimulent les modifications synaptiques et la récupération fonctionnelle. Parmi les facteurs, certains retarderaient la récupération, comme la diminution des neuromodulateurs qui bloquerait les modifications synaptiques. Ces résultats rapportés par Kolb (1999) confirment ainsi l'idée générale de Hebb que la plasticité synaptique est liée au changement de comportement.

La plupart des études sur la plasticité cérébrale et le comportement soulignent l'idée que les phénomènes de plasticité induisent une amélioration de la fonction cognitive et motrice. Toutefois, ces phénomènes ne sont pas toujours bénéfiques et peuvent interférer avec le comportement. Par exemple, il est probable que des modifications liées à la drogue dans le cortex préfrontal et d'autres régions du cerveau puissent expliquer une partie du comportement inadapté observé chez les toxicomanes, un autre exemple peut être vu dans la dystonie focale de la main chez les musiciens, et d'autres exemples concernant les phénomènes de plasticité pathologique, dans la démence, l'épilepsie ou la douleur (Kolb et Muhammad, 2014).

Sturm (1997) avait proposé une rééducation attentionnelle chez des personnes ayant subi un traumatisme crânien, rééducation établie d'après le modèle attentionnel de Van Zomeren et Brouwer (1994). Les résultats ont montré qu'une rééducation spécifique de la sélectivité non adaptée à la personne peut aggraver ses difficultés. Une réhabilitation attentionnelle de certaines composantes ou, du moins, une réhabilitation mal ciblée ne prenant pas en charge les composantes intensives avant les composantes de sélectivité pourrait avoir des effets négatifs probablement liés à la surcharge des capacités restantes ou à des mises en jeu de certaines localisations cérébrales et/ou au non respect de contraintes liées au calendrier des phénomènes de plasticité.

Lors de troubles cognitifs chez les PvSEP, le cerveau peut s'adapter à certaines atteintes dues à la maladie pour parvenir à traiter le plus efficacement possible des informations par des modifications structurelles et fonctionnelles, en intensifiant l'activité, recrutant ou réaffectant une ou plusieurs régions corticales ou en modifiant les liaisons entre des régions cérébrales pour la

réalisation de processus cognitifs. La PvSEP va ainsi pouvoir poursuivre au moins un certain nombre de ses activités quotidiennes.

L'enjeu actuel et futur est triple : (i) comprendre et caractériser ces mécanismes de plasticité, (ii) déterminer ce qui peut les influencer et (iii) parvenir à les influencer notamment par des « techniques » ou stratégies de réhabilitation spécifiques dans le but de réduire les déficiences et incapacités de la PvSEP.

III.2.2 Compensation et plasticité cérébrale dans la SEP

En réhabilitation, la notion de compensation est un concept central qui renvoie à plusieurs dimensions, y compris très concrètes. Le plus souvent, cela renvoie à la mise en œuvre de nouvelles stratégies ou à la notion de « compensation cérébrale », toutefois certains utilisent aussi le terme de compensation pour qualifier l'usage de moyens concrets mis en œuvre pour effectuer une tâche qui n'aurait pu être réalisée sans eux. Ainsi un patient peut récupérer une fonction altérée ou perdue parce qu'il y a eu restauration des processus sous-tendant cette fonction ou parce qu'une compensation a été mise en place (une réorganisation cérébrale qui permet directement la fonction, ou l'utilisation des aides concrètes qui vont alors être apprises et intégrées, ce qui induit aussi des modifications fonctionnelles cérébrales liées à cet apprentissage). La récupération cognitive elle-même relève donc de la restauration du réseau cérébral impliqué ou d'une réorganisation cérébrale indiquant une compensation, les deux cas faisant intervenir des phénomènes de plasticité à différents niveaux. Il semble que cette plasticité soit stimulée par un entraînement ciblé et intensif qui pourrait alors permettre la récupération fonctionnelle. Nous aborderons ainsi la suite en se référant à cette compensation cérébrale faisant intervenir des processus de plasticité.

Le cerveau, même présentant des atteintes, garde une grande capacité à apprendre, à s'adapter, à refaire des connexions voire à générer de nouveaux neurones. Le système nerveux est le siège d'un remodelage permanent de ses connexions au cours du développement (plasticité ontogénétique) et tout au long de sa vie, ou lors d'adaptations aux nouvelles contraintes du milieu. Plusieurs types de neuroplasticité sont décrits: la réorganisation de synapses (modification de la transmission synaptique qui peut ralentir ou bloquer les traitements), la réorganisation de connexions au sein des réseaux neuronaux (création de nouvelles connexions), la réorganisation structurelle de la composition d'un réseau neuronal (différenciation de nouveaux neurones) ou encore la réorganisation fonctionnelle d'un réseau ou d'un ensemble de réseaux (connectivité, vicariance).

Ils vont permettre des modifications de l'organisation de la structure et du fonctionnement de certains éléments du système nerveux et donc une modification dans le traitement de l'information et in fine de notre comportement dans un environnement. Dans notre étude nous référerons le plus souvent à la plasticité neuronale ; précisons toutefois, dans le cas d'une pathologie comme la SEP par exemple, que des modifications cellulaires et moléculaires interviennent dans cette plasticité telles que l'intervention des astrocytes (leur intervention et donc leur organisation étant probablement elle-même modulée par les processus physiopathologiques qu'ils impactent à son tour). Précisons aussi que les systèmes de neuromodulation cérébrale (comme ceux utilisant la dopamine ou la sérotonine) influencent la plasticité synaptique et que les neuromodulateurs tels que la Dopamine ou la sérotonine ont une action moléculaire, encore méconnue, sur les connexions cérébrales, et par laquelle des facteurs comme la motivation ou l'émotion peuvent influencer l'apprentissage, et donc les capacités de récupération.

Concrètement, les synapses sont en perpétuelle modification au cours de la vie et des apprentissages, certaines disparaissent, d'autres se créent, mais toutes se modifient et, lors d'une activité, renforcent la communication entre deux neurones. Au cours de la vie, sans pathologie neurologique, les processus de plasticité sont continus mais non linéaires. Des périodes sont plus favorables à ces processus mais il existe aussi des périodes critiques. Au fur et à mesure des expériences et donc des apprentissages conscientisés ou non, le cerveau évolue grâce aux phénomènes de plasticité. La notion de période critique, très présente dans les approches développementales et mise en évidence notamment dans les études de privations sensorielles et/ou de l'âge d'acquisition de certaines fonctions, est importante à considérer. De plus, après un AVC, notamment durant les trois premiers mois (les phénomènes se poursuivent aussi plusieurs années après en fonction des stimulations), le cerveau est particulièrement capable de se réorganiser et de réapprendre en réparant certains éléments mais surtout en recréant les réseaux de neurones nécessaires. Il n'est pas impossible qu'une période « critique » (au sens large) pour la récupération puisse être établie à certains stades de la maladie et dans certains contextes environnementaux.

Lors d'atteinte cérébrale, les tissus sont altérés ou détruits (de façon abrupte ou progressive) et des neurones ou des fibres nerveuses transmettant rapidement l'information ne sont plus fonctionnelles induisant alors un ralentissement ou un blocage de l'information, et induisant au bout de la chaîne des perturbations fonctionnelles plus ou moins importantes pouvant altérer la QdV. Mais autour des tissus altérés demeurent des parties intactes qui subissent des changements au niveau cellulaire facilitant la communication entre les neurones et donc une réorganisation des

tissus proches de la région, controlatérale. Des régions à distance ou controlatérales peuvent aussi venir en soutien du réseau fonctionnel organisé avant la maladie, ou du moins avant que les processus physiopathologiques de la maladie induisent un déficit voire prendre complètement en charge certaines fonctions. La vicariance décrit notamment ces phénomènes de plasticité proximaux ou à distance. D'autres modifications à l'échelle moléculaire et cellulaire permettent la régénérescence, par exemple la remyélinisation d'axones leur redonnant alors leur efficacité. Au final, quel ce soit les processus qui se sont mis ou se mettent en place, les réseaux initiaux sont modifiés et de nouveaux réseaux se créent pour assurer certaines fonctions.

Dans la SEP, les phénomènes de plasticité au cours de la vie évoluent en parallèle des processus de plasticité spécifiques en réponse à la maladie (plasticité adaptative) dont les processus physiopathologiques sont dynamiques et touchent la SG, comme dans d'autres pathologies neurologiques, mais aussi la SB. A un niveau anatomo-fonctionnelle, de par les différentes atteintes de la maladie, la plasticité sera corticale mais va aussi concerner les modifications des fibres nerveuses et donc des faisceaux de SB qui connectent les aires corticales, les phénomènes de plasticité de la SG et de la SB s'influencent probablement mutuellement sans que l'on ne sache toutefois si les uns déterminent les autres de façon générale ou différemment selon les fonctions. Ainsi des modifications structuro-fonctionnelles de la SB et de la SG ont été mises en évidence en imagerie confirmant ou complétant un certain nombre d'hypothèses et de données psycho-comportementales sur les phénomènes de compensation.

III.2.2.1 Mise en évidence de phénomènes de compensation dans la SEP

L'hypothèse des phénomènes de compensation a d'abord été émise à partir des données comportementales des PvSEP. Comme nous l'avons rapporté précédemment, certaines études ont par exemple montré que l'atteinte cognitive évaluée par des tests cognitifs classiques n'était pas toujours corrélée au handicap établi à partir du score EDSS bien que les domaines évalués par ce score reflétant le niveau de handicap soient corrélés à l'atteinte cérébrale. Nous avons aussi indiqué précédemment que certains patients atteints dans les tests peuvent ne pas présenter de difficultés dans des activités de vie quotidienne et inversement. Plus encore, il existe un paradoxe clinico-radiologique : des corrélations demeurant modérées entre certaines anomalies à l'IRM et les performances cognitives ainsi que des observations d'une évolution lente de l'atteinte cognitive tandis que le handicap progresse plus vite. Ces paradoxes vont dans le sens de l'hypothèse de la mise en place de phénomènes de compensation. Plusieurs études en imagerie ont contribué à mettre en évidence les phénomènes de compensation (Staffen et al., 2002, Parry

et al., 2003, Wishart et al., 2004, Penner et al., 2003, Mainero et al., 2004, Audoin et al., 2005, Cader et al. 2006, Forn et al., 2007, Bonnet et al., 2010).

III.2.2.2 Compensation cognitive et prise en charge précoce

La nature des atteintes cognitives dominée au début de la maladie le plus souvent par un ralentissement de la VTI et ses conséquences sur la mémoire de travail, les FA et FE, suggère qu'elles résultent notamment de perturbations au niveau des réseaux associatifs par atteinte des grands faisceaux de connexion entre les noyaux gris et le cortex, le cervelet et le cortex ou les aires corticales entre-elles, secondaires à l'atteinte myélinique et axonale diffuse chez les patients atteints de SEP. Si les faisceaux de projection et d'association sont atteints et altèrent les processus cognitifs, l'impact des atteintes des fibres commissurales est aussi rapporté.

Ces troubles cognitifs sont souvent associés à des altérations focales et diffuses du tissu cérébral mises en évidence par imagerie par résonance magnétique (IRM) (Rovaris et al., 1998 ; Filippi et Rocca, 2011). Chez certaines PvSEP, cependant, au stade précoce de la maladie, il n'est pas observé de troubles cognitifs significatifs malgré des anomalies cérébrales sévères mises en évidence par IRM, ce qui suggère la mise en place de mécanismes de compensation cérébrale chez ces PvSEP en particulier chez des PvSEP de haut niveau d'étude (Bonnet et al., 2006), l'entraînement cognitif pourrait alors être protecteur.

Différentes études fondées sur l'IRM fonctionnelle (IRMf) (Staffen et al., 2002; Audoin et al., 2003; Parry et al., 2003; Forn et al., 2007, Bonnet et al., 2009) ont démontré que les PvSEP recrutent de plus vastes réseaux cérébraux que les sujets sains pour accomplir une tâche cognitive donnée avec un niveau de performance similaire indiquant la mise en place de mécanismes cérébraux compensatoires chez les patients atteints de SEP y compris dans les stades précoces. Dès les stades précoces de la SEP, il semble donc que la neuroplasticité permette une réorganisation des fonctions cognitives afin de limiter les déficiences, voire de pallier les déficits, en récupérant fonctionnellement des capacités malgré les atteintes tissulaires.

Une des études princeps d'Audoin et al. (2003) a montré l'existence d'activations corticales compensatrices chez des sujets à un stade très précoce de la maladie (SCI). Les résultats montraient une augmentation des activations dans le cortex frontal antérieur droit, dans le cortex préfrontal bilatéral et dans le cervelet droit chez les sujets SCI que ne présentaient pas les sujets sains au cours d'une tâche de PASAT. Les auteurs ont suggéré que ces données étaient en faveur de processus actifs de neuroplasticité qui permettraient dès les stades de SCI de masquer l'expression clinique de l'atteinte cérébrale. Ces éléments sont compatibles avec nos hypothèses évoquées précédemment quant à la plainte cognitive, avec l'idée qu'une absence de

manifestations des troubles cognitifs dans les tests classiques, en particulier à des stades précoces, ne signifie pas une absence d'atteinte ayant nécessité une réorganisation et/ou demandant plus d'efforts, ainsi qu'avec l'intérêt d'utiliser en pratique clinique des évaluations écologiques et des mesures très sensibles aux difficultés légères. De plus, Audoin et al. (2003) ont montré que l'augmentation de ce recrutement lors du PASAT est corrélée à l'ampleur de l'atteinte tissulaire au stade de SCI tandis que Pantano et al. (2005) ont rapporté, dans une étude longitudinale, la diminution de ce recrutement, lors d'une tâche motrice, lorsque l'atteinte tissulaire augmente et devient trop importante.

Une autre étude princeps de la compensation est celle de Penner et al. (2003) qui confirme que, chez les PvSEP présentant une déficience cognitive légère, le recrutement cérébral supplémentaire semble être plus important que chez les patients présentant des déficits cognitifs plus importants, suggérant que le bénéfice de la compensation est lié à l'étendue des zones de recrutement. En effet, Penner et al. (2003) ont cherché à examiner en IRMf les différences de patterns d'activation chez des PvSEP présentant différents niveaux d'atteinte attentionnelle. Ils ont proposé une batterie informatisée de 3 tâches attentionnelles de complexité croissante à 7 témoins et 14 PvSEP répartis en 2 groupes, légèrement atteints cognitivement et sévèrement atteints cognitivement à partir des tâches informatisées réalisées en dehors et dans l'IRM. Les PvSEP présentant un déficit léger présentaient des recrutements plus importants et supplémentaires au niveau du cortex frontal (notamment préfrontal) et pariétal postérieur qui n'étaient pas présents chez les sujets sains. De plus, ces recrutements diminuaient lorsque la complexité de la tâche augmentait (la première tâche étant une tâche simple d'alerte). En revanche, chez les patients avec une atteinte sévère, aucune activation supplémentaire n'a été mise en évidence dans les structures préfrontales et les autres activations (cortex prémoteur) n'étaient pas significativement différentes de celles des sujets sains. Cette étude a donc non seulement révélé les phénomènes de compensation cognitive chez les PvSEP par des recrutements des aires frontales et pariétales mais aussi que les capacités de compensation semblaient dépendre de la capacité à recruter des structures cérébrales supplémentaires, et que lorsque ce n'est pas possible cela conduisait à une atteinte cognitive sévère.

Mainero et al. (2004) ont montré 1) une augmentation du recrutement chez les PvSEP avec de meilleures performances cognitives que chez les PvSEP avec des performances faibles, 2) que selon les processus cognitifs (VTI-attention ou mémoire), les régions recrutées chez les PvSEP-RR différaient. Lors du PASAT, reflétant selon les auteurs la VTI et l'attention soutenue, les modifications fonctionnelles des PvSEP comparées aux témoins impliquaient l'aire motrice supplémentaire droite et le cortex cingulaire, le cortex préfrontal bilatéral, les aires temporales et

pariétales tandis que lors d'une tâche de rappel les régions impliquées étaient, de manière bilatérale, le cortex préfrontal et temporal, les ganglions de la base, et uniquement le thalamus gauche. Les changements fonctionnels de régions cérébrales spécifiques augmentaient avec la détérioration des tissus (activations spécifiques chez les PvSEP-RR corrélées à la charge lésionnelle en T2). Selon Mainero et al. (2004), ces données suggèrent la mise en place de mécanismes adaptatifs pouvant refléter une désorganisation ou une désinhibition neuronale sous-jacente possiblement associée à la SEP.

Cader et al. (2006) ont utilisé une tâche de N-back pour évaluer les phénomènes de compensation au cours d'une tâche complexe chez 22 PvSEP-RR droitiers et 22 sujets sains. Ils ont mis en évidence une réduction des activations cérébrales lorsque la difficulté des tâches (1-back, 2-back, 3-back) augmentait, ce qui montrait une altération de la réserve fonctionnelle. Les sujets sains présentaient une augmentation de l'activité cérébrale dans le gyrus médial frontal supérieur, tandis que les PvSEP-RR ne montraient pas cette augmentation d'activité cérébrale.

Les résultats de Bonnet et al. (2009, 2010) chez 15 PvSEP-RR et 20 témoins ont notamment confirmé les résultats de Penner et al. (2003). En accord avec les résultats de Cader (2006), ils ont aussi montré une limitation de ce recrutement cérébral compensatoire notamment lorsque les sollicitations de l'attention atteignent un certain niveau de difficulté, lié par exemple à une charge cognitive importante. Bonnet et al. (2010) précisent que, lors des tâches attentionnelles utilisées, les PvSEP ne parviendraient pas à recruter le cervelet contrairement aux sujets sains, afin d'effectuer les tâches de manière plus automatique, et recruteraient alors plus les régions préfrontales pour parvenir à des performances similaires aux sujets sains, ce qui ne serait plus possible lorsque la charge cognitive devient trop importante.

Nous avons précédemment rapporté les travaux de l'équipe marseillaise (Audoin et al, 2003, Au Duong, 2005a,b) qui ont montré une réorganisation fonctionnelle avec une modification de l'activité cérébrale dans certaines régions mais aussi avec des modifications de la connectivité fonctionnelle et de la connectivité effective au sein de réseau de mémoire de travail. La même équipe (Audoin et al, 2007) a émis l'hypothèse que de façon concomitante avec l'atteinte des faisceaux de SB résultant des processus pathologiques, la plasticité fonctionnelle présente au stade de SCI et qui peut masquer les altérations de la mémoire de travail, peut être accompagnée par une plasticité structurelle réactive. Ils ont étudié les faisceaux impliqués dans la mémoire de travail en effectuant des tractographies quantitatives en imagerie de tenseur de diffusion sur 24 PvSEP au stade très précoce de SCI et 15 sujets témoins sains. Non seulement les connexions constituant le système exécutif de la mémoire de travail étaient structurellement altérées (FA inférieure à la normale et diffusivité moyenne supérieure à la normale) mais en même temps le

nombre de connexions entre les thalami gauche et droit étaient nettement plus important chez les PvSEP au stade de SCI que chez les témoins, suggérant une plasticité structurale réactive pour ce réseau de mémoire de travail. Audoin et al. (2008) ont aussi montré lors du suivi longitudinal à un stade très précoce de SEP (SCI) que le cortex préfrontal dorso-latéral droit était associé avec une amélioration des performances lors du test de PASAT réalisé à l'inclusion et 12 mois plus tard.

III.2.2.3 Effets de la réhabilitation cognitive dans la SEP

Au cours des dernières années, la rééducation cognitive a été développée dans différentes pathologies cérébrales principalement dans les accidents vasculaires cérébraux ou les traumatismes crâniens. Malgré le besoin de réhabilitation cognitive dans la SEP, il n'existe que très peu d'études bien conçues et bien menées selon des critères méthodologiques rigoureux. La plupart des études publiées présentent de graves lacunes méthodologiques (Solari, 2010) : échantillon de petite taille, courtes périodes de suivi, ou encore absence de critères spécifiques d'évaluation pour déterminer une amélioration.

Dans une méta-analyse, O'Brien et al. (2008) ont examiné 16 études sur la rééducation cognitive destinée aux personnes atteintes de SEP et n'ont trouvé que 4 études de classe I et une seule étude de classe I sur la réhabilitation des déficits de l'attention.

Dans cet essai contrôlé, randomisé, en double aveugle (Solari et al, 2004), les participants ont utilisé un programme d'exercices informatisés dédié à l'attention et à la remédiation mnésique, les sessions étaient de 45 minutes, deux fois par semaine pendant 8 semaines consécutives. Cette étude ne montre pas d'efficacité de ce programme de rééducation informatisé et spécifique de l'attention et de la mémoire, toutefois plus de 40% des PvSEP des deux groupes (rééduqué spécifiquement vs pris en charge non spécifiquement) se sont améliorés. Le critère d'évaluation était une amélioration d'au moins 20% à deux tests de la BRB-N. Les modifications de l'état dépressif et de la QdV étaient aussi prises en compte. La seule performance du groupe rééduqué spécifiquement comparé au groupe pris en charge spécifiquement, significativement améliorée, était celle au test de fluence WLG suggérant une amélioration possible des fonctions exécutives. Une des explications de ces résultats résulte dans la prise en charge non spécifique réalisée. Si les PvSEP du groupe rééduqué suivaient des exercices informatisés focalisés sur l'attention et la mémoire, les PvSEP du groupe témoin utilisaient un autre programme informatisé portant sur les aptitudes visuo-constructives et visuomotrices. Il est fort probable que ces activités proposées au groupe de contrôle ne soient pas neutres et aient influé sur les résultats de l'étude.

La plupart des autres études n'avaient pas de groupe contrôle adapté, la randomisation n'était pas systématique, les formes cliniques étaient mélangées et l'évaluation était souvent réalisée par des

tests cognitifs proches des tâches utilisées durant la réhabilitation et peu pertinents quant aux exigences cognitives dans la vie quotidienne. Cependant, certains résultats sont en faveur de l'hypothèse qu'un entraînement attentionnel adapté au type spécifique d'attention atteint permettrait des améliorations (Plohmann et al., 1998).

Plohmann et al. (1998), dans une petite étude de classe III, ont constaté une amélioration significative chez les personnes ayant reçu un entraînement spécifique concernant 2 des 4 types d'attention vigilance, attention soutenue, attention divisée, et l'attention sélective selon leurs atteintes. Les améliorations concernaient l'alerte, l'attention soutenue, l'attention sélective mais aussi la flexibilité et les capacités de raisonnement et d'abstraction. Les participants ont également rapporté des améliorations de leur fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne. Les effets du traitement se sont révélés être maintenus durant 9 semaines. Ceci constitue un argument supplémentaire pour l'utilisation d'entraînements spécifiques de l'attention chez les patients SEP. Par ailleurs, certaines études suggèrent que l'utilisation de tests plus écologiques évaluant la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention, prédirait mieux l'incapacité fonctionnelle dans la vie quotidienne que les tests cognitifs traditionnels ou que les questionnaires (Rouaud et al., 2006, Higginson et al., 2000), ce qui n'est pas généralement mis en place dans les études évaluant les effets de la réhabilitation.

Fink et al. (2010) ont comparé, dans une étude méthodologiquement rigoureusement menée incluant trois groupes d'effectif modéré, un groupe bénéficiant d'une intervention cognitive spécifique (n=11), à un groupe placebo (n=14) et un groupe non pris en charge (n=15). Ils ont montré une amélioration significative du groupe suivant l'intervention cognitive spécifique dans les domaines exécutifs et d'apprentissage verbal qui ont perduré durant 1 an.

Rosti-Otajärvi et Hämäläinen (2011), à partir de la base Cochrane, ont relevé 14 études sur la réhabilitation cognitive dans la SEP, parmi lesquelles 12 montraient des résultats positifs de la rééducation cognitive. En conclusion, les auteurs ont souligné la nécessité d'études bien conçues, de bonne qualité, afin de renforcer le niveau de preuve. Dans cette perspective, les auteurs ont proposé de suivre leurs recommandations telles que l'utilisation de critères d'évaluation de qualité (par exemple, examinateur en aveugle), le report des détails de la méthode (en particulier du nombre exact de patients en rééducation, par groupe, et par forme de maladie...), des tailles d'échantillon suffisantes, une évaluation objective des patients lors de l'inclusion (éviter de proposer uniquement des auto-questionnaires), ou encore une évaluation des effets du traitement réalisée dans des groupes cognitivement homogènes. Les auteurs ont aussi déploré, dans la plupart des études, l'absence de suivi à distance de l'arrêt de la rééducation et ont constaté

différents biais liés par exemple à l'absence de randomisation, ou encore d'évaluations et d'analyses des résultats en aveugle.

Récemment Rosti-Otajärvi et Hämäläinen (2014) ont mis à jour cette revue, 20 études remplissaient leurs critères initiaux et seulement 18 sur les 20 montraient des effets positifs de la réhabilitation lorsqu'elles étaient analysées individuellement. En revanche, malgré les difficultés méthodologiques persistantes pour la comparaison, les auteurs ont analysé l'ensemble des résultats et indiqué que la réhabilitation n'impactait pas les fonctions émotionnelles et que le niveau de preuve de l'efficacité de la réhabilitation sur les fonctions cognitives était faible. Toutefois, sur l'ensemble des résultats, les réhabilitations cognitives amélioraient l'empan mnésique ($p=0.002$), la mémoire de travail ($p=0.006$), l'attention ($p=0.03$), la mémoire verbale immédiate ($p=0.008$) et différée ($p=0.03$). Si des études méthodologiquement plus rigoureuses sont encore nécessaires pour déterminer l'efficacité des interventions de rééducation cognitive, les données disponibles confortent toutefois l'idée que l'entraînement cognitif peut induire une réorganisation cérébrale et que proposer une réhabilitation cognitive aux patients atteints de SEP présentant des difficultés cognitives apparaît pertinent.

Mattioli et al. (2010 ; 2012) ont étudié les effets de la réhabilitation cognitive spécifique immédiatement après l'arrêt de la réhabilitation mais aussi à distance de la fin de la prise en charge. En 2010, Mattioli et al. ont inclus 20 patients parmi 150 pré-sélectionnés. Les patients étaient répartis sans randomisation en deux groupes de 10 patients, un groupe d'étude et un groupe contrôle. Le groupe d'étude suivait une réhabilitation individuelle, réalisée par un psychologue spécialisé en neuropsychologie, centrée sur la VTI, les FA et FE avec le logiciel Rehacom à raison de 3 séances d'une heure par semaine durant 3 mois. Les auteurs ont en particulier montré une amélioration significative aux tests de VTI, FA et FE. Aucune information ne permettait de savoir si les effets de la rééducation ont eu un impact sur la vie quotidienne. Le groupe contrôle n'ayant aucune prise en charge, cela rendait difficile l'interprétation des résultats et l'analyse du simple effet prise en charge, à différencier de l'effet prise en charge spécifique. Enfin, cette étude n'incluait pas d'IRM et ne peut conclure à partir d'évaluations plus objectives permettant de rendre compte des phénomènes de compensation au niveau cérébral. Mattioli et al. (2012) ont suivi les patients de cette étude et ont observé que 9 mois après la rééducation, le bénéfice persistait chez les patients rééduqués dans les domaines de VTI, des FA ET FE ainsi que sur le plan dépressif et sur les questionnaires de QdV, indiquant une persistance de l'efficacité de la rééducation de la VTI, des FA et FE à partir des tests cognitifs utilisés. L'amélioration subjective de la QdV pourrait, selon eux, être considérée comme un effet indirect de l'importance de l'amélioration du fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne.

Chiaravalloti et al. (2013) ont aussi montré la persistance des effets d'une réhabilitation de la mémoire. Ils ont montré l'efficacité (Class I) d'une technique d'entraînement de la mémoire sur les mesures de mémoire objectives mais aussi aux questionnaires évaluant les compétences mnésiques dans la vie quotidienne chez les PvSEP ayant suivi 5 semaines de traitement et ces effets perduraient durant 6 mois. Cette équipe a notamment souligné l'intérêt de la participation active d'une PvSEP dans un but motivant et fonctionnel pour elle et du travail mnésique à partir de techniques où la PvSEP génère elle-même ses stratégies, guidée si besoin par le thérapeute.

Une étude proposant un entraînement de 5 heures sur un simulateur chez des PvMS avec un EDSS entre 1 et 7 n'a pas montré d'amélioration significative globale mais quelques améliorations dans des mesures telles que celles de la perception de couleur, du PASAT (qui présente un fort effet re-tests) ou encore de la fatigue, les améliorations concernant plutôt les PvSEP dont l'EDSS était supérieur à 3. Cette études comportait toutefois un certain nombre de biais méthodologiques notamment quant à la faiblesse de l'effectif du groupe témoin (6 témoins vs 36 PvSEP) mais converge vers l'idée d'une prise en charge intensive sur plusieurs semaines plutôt que de prises en charges distillées de quelques heures qui constitueraient plus des stimulations.

Amato et al (2013) ont proposé une étude rigoureuse méthodologiquement mais avec un biais concernant le suivi du programme de réhabilitation que les PvSEP devaient faire depuis chez eux et avaient, dans la mesure du possible, le thérapeute au téléphone plusieurs fois au cours du programme. Les séances devaient être réalisées deux fois par semaine durant 3 mois. Cette étude n'a montré que peu d'améliorations significatives. Les améliorations concernaient seulement le test de PASAT indiqué comme reflétant l'attention soutenue et modérément le test de VTI .

Dans une revue des études sur la réhabilitation cognitive, Amato et al. (2013) ont rapporté que seulement 6 études comportaient un groupe contrôle et une randomisation, parmi elles une seule, celle de Solari (2004), avait un effectif suffisant.

Le tableau 4 est adapté de la revue d'Amato et al. (2013). Il intègre les principales études sur la réhabilitation cognitive réalisées jusqu'en 2013 et montre une prédominance des études ayant eu des effets positifs sur la cognition et des études concernant la prise en charge mnésique.

Résultats positifs/négatifs	Domaine(s) cognitif(s) entraîné(s)	Reference	Objectif principal et type d'interventions	Nombre de patients traités dans l'étude	Design de l'essai	Durée de la prise en charge	Résultats cognitifs après entraînement
Résultats positifs sur au moins un test cognitif attentionnel, exécutif, ou mnésique lors de l'évaluation post-traitement		Basso et al.(2006)	Comparaison de méthodes d'apprentissage auto-généré et didactique	95	Contrôlé, non randomisé	Non renseigné	Amélioration du souvenir des informations par l'autogénération, y compris chez les patients ayant une atteinte modérée à sévère, l'apprentissage par auto-génération permettant de retrouver des fonctions mnésiques proches de la normale.
		Basso et al.(2002)	Comparaison de méthodes d'apprentissage auto-généré et didactique	20	Contrôlé, non randomisé	Non renseigné	Meilleur rappel avec l'apprentissage par autogénération quel que soit le groupe de participants. Même degré d'amélioration du rappel par autogénération chez les patients présentant une atteinte mnésique, les patients non atteints et les sujets sains contrôles.
Résultats positifs	Entraînement mnésique	Chiaravalloti et al.(2002)	Comparaison des méthodes d'apprentissage auto-généré et fourni	31	Contrôlé, non randomisé	Rappel et reconnaissance immédiatement, à 30 min et 1 semaine après la présentation des stimuli.	Rappel et reconnaissance de stimuli générés significativement plus élevés que pour les stimuli fournis, chez les patients SEP et les contrôles. Performance de rappel des stimuli générés corrélée significativement avec les indices de mémoire épisodique, de processus de traitement de l'information, de langage, mais pas des fonctions exécutives.
		Chiaravalloti et al. (2005)	Effet de l'entraînement de la mémoire (technique Story Memory Technique, SMT, associant le contexte et l'imagerie à l'apprentissage) sur les performances d'apprentissage et de mémoire.	15	Randomisé, contrôlé, aveugle	8 sessions SMT de 45 min, 2 fois par semaine durant 4 semaines	Améliorations significatives des habilités d'apprentissage comparés au sujets contrôles chez les patients SEP présentant des déficits d'apprentissage modérés à sévères.
		Goverover et al. (2008)	Effet de la méthode d'apprentissage auto-généré et fourni sur les apprentissages et performance de tâches quotidiennes (préparation des repas et la gestion des finances)	20	Contrôlé, non randomisé	Un seul jour de test avec rappel à 30 min et 1 semaine	Rappel similaire dans les groupes de patients SEP et de sujets sains. Amélioration significative du rappel de l'information et de la performance des tâches de vie quotidienne à travers les groupes grâce à l'apprentissage par autogénération.
		Goverover et al.(2009)	Effet des méthodes de l'apprentissage consécutif ou espacé sur la performance mnésique	20	Contrôlé, non randomisé	rappel immédiat et 30 minutes après la phase de présentation	Amélioration du rappel de la tâche d'apprentissage verbale (paragraphe écrit) suite à l'apprentissage espacé (5 minutes de pause entre les essais) par rapport à l'apprentissage consécutif (essais consécutifs) mais pas de la tâche d'apprentissage visuelle (itinéraire).
		Goverover et al. (2011)	Effet des méthodes de l'apprentissage par autogénération, espacé, et par combinaison des 2, sur la performance mnésique	20	Contrôlé, non randomisé.	un rappel immédiat et à 30 min après la phase de présentation.	Amélioration du rappel de tâches fonctionnelles quotidiennes (apprentissage de noms, rendez-vous, localisation d'objets) suite à la combinaison de l'apprentissage par autogénération et espacé par rapport à l'apprentissage par une seule stratégie chez les patients atteints de SEP.
		Hildebrandt	Effets de l'entraînement assisté par	17	Aveugle,	6 semaines	Meilleur apprentissage verbal, meilleures performances de la mémoire

								verbale à long terme et de la mémoire de travail.
et al.(2007)	ordinateur à domicile sur la mémoire et la mémoire de travail							Améliorations dans 7 des 11 tests de mémoire et d'attention comparé à seulement 1 dans le groupe d'entraînement non spécifique et aucun dans le groupe contrôlé.
Mendoza et al. (1998)	Effets du réentraînement supervisé et spécifique de la mémoire, assisté par ordinateur vs non spécifique	20						8 semaines
Shatil et al. (2010)	Adhésion et impact sur les performances cognitives d'un programme d'entraînement assisté par ordinateur à domicile	59						12 semaines
Sumowski et al. (2010)	Comparaison des méthodes d'apprentissage (3 conditions distinguant les apprentissages groupés et par répétition espacée, les évaluations groupées)	32						Non précisé
Mattioli et al. (2010)	Effets de l'entraînement supervisé et assisté par ordinateur sur les fonctions attentionnelles et exécutives	10						3 mois
Plohmann et al. (1998)	Effets de l'entraînement supervisé et assisté par ordinateur ciblé individuellement aux domaines attentionnels sur les 2 principales atteintes attentionnelles des patients	22						2 x 3 semaines (12 sessions)
Fink et al. (2010)	Performance neuropsychologique après un entraînement des fonctions exécutives (différentes techniques utilisées centrées sur les composants flexibilité et mémoire de travail)	11						4 fois/semaine durant environ 30 minutes durant 6 semaines + 90 min/semaine avec un psychologue (feedback et discussion sur les exercices)
								Apprentissage verbal et fonctionnement exécutif améliorés dans le groupe d'intervention cognitive par rapport au groupe d'intervention placebo (entraînement informatisé des capacités de réaction) et au groupe non traité à 6 semaines. Effet du traitement sur l'apprentissage verbal encore présent à 1 an.
								Possibilité d'amélioration significative des performances des domaines d'alerte, d'attention divisée, et de tous les subtests d'attention sélective uniquement par les programmes d'entraînement respectifs, et non par les autres. Stabilité des effets du traitement pendant 9 semaines. Fonctionnement au quotidien amélioré.
								Amélioration significative des tests d'attention, de traitement de l'information et de prise de décision du groupe d'étude par rapport au groupe contrôlé
								Les patients atteints de SEP et les témoins sains présentaient de meilleures performances pour ce qui a été appris par des évaluations groupées en comparaison avec les apprentissages groupés et par répétition espacée. Amélioration significative du rappel différé chez les patients et témoins.
								Amélioration du groupe entraîné par rapport au groupe contrôlé dans 3 habilités cognitives mnésiques (mémoire générale, mémoire de travail visuelle, mémoire de travail verbale). Entraînement cognitif associé à une augmentation de la vitesse de dénomination, la vitesse de rappel de l'information, l'attention focalisée et de la vigilance visuo-motrice.
								Double - aveugle, contrôlé
								Non randomisé (inclusion au fur et à mesure des consultations). Pas de groupe contrôlé
								Randomisé, contrôlé, double-aveugle PC,
								Contrôlé
								Contrôlé et partiellement randomisé
								Contrôlé, non randomisé

Réhabilitation des fonctions exécutives

Entraînement de la mémoire de travail	Vogt et al. (2009)	Amélioration de la mémoire de travail après entraînement assisté par ordinateur à domicile chez 2 groupes de patients SEP	30	Contrôlé, non randomisé	4 fois par semaine durant 4 semaines et 2 fois par semaines durant 8 semaines	Améliorations comparables des patients ayant suivis l'entraînement intense et plus distribué. Améliorations significatives des performances dans les domaines de la mémoire de travail et de la vitesse mentale.
Réhabilitation non spécifique	Brenk et al.(2008)	Effets de l'entraînement cognitif non spécifique à domicile sur les déficits neuropsychologiques	27	Témoins appariés	6 semaines	Amélioration des capacités mnésiques et attentionnelles chez les patients SEP et dans une certaine mesure chez les témoins. Améliorations des performances de mémoire à court-terme et de travail, ainsi que des fonctions attentionnelles complexes et des capacités visuo-constructives, généralement maintenues sur au moins 6 mois, chez les patients SEP.
	Brissart et al.(2010)	Effets de la réhabilitation cognitive assistée par ordinateur sur les déficits cognitifs	24	Non contrôlé, non randomisé	6 mois	Amélioration aux subtests de la BCog-SEP (mémoire verbale et visuo-spatiale), de la fluence verbale sémantique et des réponses à des ordres contradictoires.
	Tesar et al. (2005)	Performance neuropsychologique après l'entraînement assisté par ordinateur chez des patients en ambulatoire	19	Contrôlé, non randomisé	4 semaines	Améliorations plus importantes des fonctions exécutives et des capacités spatio-constructives ainsi qu'une amélioration significative de l'apprentissage verbal et non verbal pour le groupe traité.
Etudes impliquant l'imagerie cérébrale fonctionnelle	Filippi et al. (2012)	Evaluation des changements cérébraux (IRM morphologique et fonctionnelle) après la réhabilitation cognitive assistée par ordinateur du traitement de l'information, de l'attention, des fonctions exécutives	20	Randomisé, contrôlé	12 semaines	Améliorations aux tests de traitement de l'information, d'attention, des fonctions exécutives. Pas de modifications structurelles à l'IRM. IRMf : modifications des images corrélées à l'amélioration cognitive dans le groupe rééduqué avec un recrutement accru de certaines régions cérébrales sous-tendant les fonctions entraînées
	Cesara et al. (2013)	Evaluation des effets de l'entraînement spécifique de l'attention visant à restaurer les capacités attentionnelles par les tests cognitifs et par IRMf	23	Étude contrôlée randomisée en double aveugle	2 sessions hebdomadaires de 1 heure durant 6 semaines	Réorganisation cérébrale après la thérapie lors des tests de Stroop et de PASAT, en particulier au niveau du lobule VI du cervelet et du cortex pariétal supérieur impliqué dans un grand nombre de fonctions cognitives.
	Sastre-Garriga et al. (2011)	Modifications de l'activité cérébrale mesurée par l'IRMf après un programme de réhabilitation cognitive assistée et non assistée par ordinateur.	15	Contrôlé, open-label pilot	5 semaines	Amélioration significative des performances à des tâches de vitesse de traitement de l'information et d'attention, de fonctions exécutives et de mémoire de travail. IRMf : augmentation de l'activité cérébrale dans deux principales régions cérébrales par rapport aux témoins. Aucune corrélation observée entre l'amélioration cognitive et les augmentations d'activité cérébrale localisées.

Pas d'effets positifs ou effets très limités								
Rehabilitation mnésique	Allen et al. (1998)	Effets de l'entraînement informatisé et supervisé des stratégies mnésiques (stratégies d'imagerie) sur le rappel de mots et l'association nom-visage	8	Non contrôlé	15 sessions (2 à 3 par semaine)	Pas d'amélioration significative des rappels de mots et associations nom-visage.		
	Jønsson et al. (1993)	Evaluation des effets globaux du traitement cognitif spécifique ou de la stimulation non spécifique	20	randomisé contrôlé	46 jours en moyenne	Effet significatif du traitement à court terme uniquement sur la perception visuelle. A 6 mois, différence entre les groupes concernant uniquement la mémoire visuo-spatiale.		
	O'Brien et al. (2007)	Comparaison des méthodes d'apprentissage par auto-génération et didactique	31	Non contrôlé, non randomisé	Non précisé	Amélioration significative du rappel suite à l'autogénération comparé à l'apprentissage didactique chez les patients SEP. Mise en évidence des différences au rappel à 30 minutes mais pas à 1 semaine. Plus de bénéfices chez les patients ayant de multiples déficiences cognitives que chez ceux ne présentant pas d'atteinte ou qu'un seul domaine atteint.		
Rehabilitation de l'attention	Solari et al. (2004)	Augmentation de 20% ou plus dans au moins 2 scores aux tests de la BRBNT après un entraînement mnésique et attentionnel assisté par ordinateur chez des patients en ambulatoire	42	Randomisé, Contrôlé	2 séances par semaine pendant 8 semaines	Amélioration chez 45% des patients étudiés et 43% des patients contrôlés à 8 semaines. Meilleure performance du groupe entraîné que du groupe contrôle uniquement pour le test de génération de mots (WLG).		
Rehabilitation non spécifique	Mäntynen et al. (2013)	Effets de la réhabilitation cognitive stratégiquement orientée (entraînement de l'attention assisté par ordinateur, réentraînement de la mémoire de travail, apprentissage de stratégies et support psychologique) aux évaluations cognitive et aux questionnaires (perception des déficits...) à la baseline, à 3 mois, immédiatement après l'intervention et à 6 mois	58	Contrôle, randomisé, multicentrique	60 min, une fois par semaine durant 13 semaines	Pas d'amélioration des performances aux tests cognitifs mais un effet positif sur les déficits cognitifs perçus après la réhabilitation et à 6 mois.		
	LINCOLN (2002)	Effet d'une intervention cognitive impliquant différentes techniques selon la nature des déficits identifiés et visant à réduire l'impact des déficits cognitifs	74	Aveugle, randomisé	Suivi sur 4 et 8 mois	Pas d'amélioration significative suite à l'intervention cognitive.		
Autre								

Tableau 8. Effets des principales études sur la réhabilitation cognitive, adapté d'après les données de la revue d'Amato et al. (2013).

Mäntynen et al. (2013) ont rapporté un impact positif sur la perception des déficits, la dépression et la fatigue. Mais le contenu n'était que peu ciblé et leur prise en charge était plus une prise en charge qu'une réhabilitation intensive pouvant viser de faciliter la plasticité. Une séance de 60 min par semaine durant seulement 13 semaines était en effet proposée, ce qui explique en grande partie leurs résultats. Toutefois, le fait qu'une prise en charge moins soutenue puisse améliorer le ressenti de la gêne fonctionnelle induite par les troubles cognitifs est un élément important qui devrait aussi être une mesure d'efficacité d'une prise en charge si l'on considère non pas l'objectif de parvenir systématiquement à une amélioration dans les tests pour prouver une efficacité mais aussi l'objectif du bien-être de la PvSEP qui peut-être aura pu mettre en place de nouvelles stratégies de coping lui apportant un plus grand confort dans sa vie quotidienne. Cela peut être suffisant face aux attentes de certaines PvSEP et pour maintenir l'autonomie de certaines PvSEP, cependant, d'autres souhaiteront plus de progrès ou ne pourront pas maintenir leur autonomie si elles ne parviennent pas à progresser.

Les études publiées montrent une grande variabilité des types (individuelle, axes et exercices proposés...) et modalités (fréquence, nombre, durée) des prises en charge et au final les nombreux biais méthodologiques que nous avons cités et auxquels s'ajoutent des possibilités de tâches de réhabilitation peu pertinentes dans les programmes compte tenu des spécificités des PvSEP de l'échantillon et des tests cognitifs réalisés proches des tâches utilisées en rééducation ou peut-être pas assez sensibles et ne reflétant que certaines composantes. Toutefois, un certain nombre d'études utilisant l'imagerie peuvent contribuer à une preuve de concept en objectivant une réorganisation cérébrale après la réhabilitation, et convergent vers l'intérêt des réhabilitations des fonctions attentionnelles, notamment celles assistées par ordinateurs qui ont été jugées prometteuses malgré le peu d'étude de classe I.

III.2.2.4. Biais et difficultés d'évaluation

La réhabilitation cognitive assistée par ordinateur fait l'objet d'un intérêt grandissant et s'appuie sur l'hypothèse que l'entraînement intense sur des tâches mettant en jeu des fonctions cognitives altérées permettrait d'améliorer ces fonctions. Un des arguments qui soutient cette hypothèse est que les entraînements par ordinateur qui ont été réalisés (multimédia) favorisent la plasticité neuronale et que les tâches informatisées favorisent l'acquisition de stratégies compensatoires.

Outre les biais méthodologiques des design et la mise en œuvre des études, d'autres biais sont liées aux adaptations des séances elles-mêmes, biais alors en partie inhérents au facteur humain et à l'individualisation qu'impose une réhabilitation. De plus, l'un des problèmes majeurs rencontrés dans les études sur la réhabilitation est la mesure de l'efficacité. L'efficacité de la rééducation

cognitive se mesure par : (1) l'amélioration des fonctions entraînées, (2) sa généralisation à d'autres fonctions non rééduquées et (3) ses répercussions dans la vie quotidienne des patients (Siksou, 2005). Nous avons désormais un quatrième moyen de mesure de cette efficacité comme nous l'aborderons à la fin de ce paragraphe. Le choix des outils d'évaluation pour ces mesures n'est pas simple, d'autant que la part du facteur re-test reste méconnue. Nous avons proposé une approche du retentissement par des mesures de QdV, du statut professionnel ou encore par des outils plus écologiques. Celle-ci doit être complétée par d'autres données et inclure notamment des échelles mesurant les activités quotidiennes assez sensibles pour détecter les changements subtils au décours d'une thérapie. De telles échelles adaptées aux PvSEP et à leur profil évolutif font encore l'objet d'études. Les mesures subjectives du déficit cognitif perçu peuvent aussi être utilisées pour mesurer les effets de la prise en charge, un des effets possible et non négligeable de la réhabilitation étant aussi de diminuer le ressenti de la gêne cognitive ressentie, ce qui peut bien sûr traduire une mise en confiance ou une meilleure estime de soi mais aussi une progression subtile ou dans des activités que nous ne pouvons pas mettre en évidence lors des évaluations cliniques classiques proposées, la limite étant une anosognosie qui témoignerait d'une atteinte très importante et implique alors une interprétation spécifique des questionnaires. Quelle que soit son origine, cette diminution du ressenti de la gêne cognitive contribue à l'amélioration du bien-être de la PvSEP.

Une nouvelle dimension d'évaluation de l'efficacité d'une réhabilitation cognitive est offerte par l'imagerie cérébrale. Désormais, nous pouvons aussi mesurer les effets de la réhabilitation par différentes modifications cérébrales possibles au décours d'une rééducation, ce qui montre que l'entraînement spécifique des PvSEP impacte la plasticité cérébrale en permettant par les apprentissages et l'automatisation de certains processus une réorganisation cérébrale au moins fonctionnelle voire structurelle.

III.2.2.5 Considérations sur la réorganisation cérébrale due à la réhabilitation cognitive dans la SEP

Plusieurs études ont montré qu'un entraînement, ou une expertise, chez les sujets sains pouvait engendrer des modifications cérébrales structurelles et fonctionnelles. Maguire et al (2000) ont notamment mis en évidence des modifications structurales de l'hippocampe chez des chauffeurs de taxi londonien comparés aux sujets contrôles, suggérant une plasticité structurale liée à leur expertise de représentation spatiale et de navigation. La région antérieure de l'hippocampe était plus large chez les sujets contrôles que chez les chauffeurs de taxi et le volume de l'hippocampe

était corrélé avec le temps passé en tant que chauffeur de taxi (augmentation du volume postérieur de l'hippocampe et diminution du volume antérieur comparé aux sujets contrôles).

Plusieurs études ont montré des activations différentes en IRMf chez des musiciens experts suggérant des possibilités de plasticité cérébrale résultant d'un entraînement spécifique. Jäncke et al (2000) ont par exemple rapporté des activations moindres lors de mouvements réalisés dans les exercices de piano chez des pianistes professionnels, notamment au niveau des aires pré-motrices et motrices supplémentaires ou encore de l'aire motrice cingulaire que chez des non pianiste. Les auteurs ont indiqué que ces résultats suggéraient qu'un entraînement long et intensif des compétences manuelles pouvait être reflété par un petit nombre de neurones actifs nécessaires pour réaliser des mouvements digitaux donnés. Draganski et al (2004) ont montré des modifications structurelles dans la SG, avec une augmentation significative du volume au niveau des régions responsables des processus et du stockage des mouvements visuels complexes (cortex pariétal postérieur et latéral des deux hémisphères), après un entraînement de jonglage intensif. Quelques années plus tard, Scholz et al. (2009) ont montré non seulement des modifications corticales mais aussi et pour la première fois, grâce à l'imagerie de diffusion, une modification localisée de la SB (augmentation de FA) liée spécifiquement à l'entraînement de jonglage.

Si depuis quelques années, la réhabilitation cognitive et la plasticité cérébrale au décours d'une réhabilitation occupent une place considérable dans nos préoccupations cliniques, elles ne demeurent l'objet que de peu d'études contrôlées du fait que ces études sont longues, coûteuses, et difficiles à mettre en place. Quelques études récentes ont utilisé l'IRMf et ont permis de compléter les données rapportées dans une étude préliminaire par Penner et al. (2006) qui avaient montré un recrutement cérébral supplémentaire, notamment dans les régions fronto-pariétales et cingulaires après un entraînement spécifique de l'attention chez un petit groupe de patients atteints de SEP. Penner et al. (2006) ont suggéré que ce recrutement supplémentaire, précisément au niveau du cortex cingulaire postérieur, du précunéus et du cortex dorsal frontal, et qui était aussi présent dans une tâche attentionnel plus complexe, soit à l'origine de l'amélioration des performances en permettant un meilleur contrôle attentionnel focal et inhibiteur. Cette étude suggérait que la rééducation cognitive peut contribuer à améliorer les performances des PvSEP atteints de SEP en facilitant la compensation cérébrale.

Sastre-Garriga et al. (2011), lors d'un essai ouvert, ont aussi rapporté une augmentation de l'activité cérébrale en particulier au niveau du cervelet chez les patients SEP présentant un déficit cognitif et ayant suivi une rééducation de 20 sessions durant 5 semaines comparé aux sujets sains n'ayant pas suivi de session. Toutefois cette étude ne comportait qu'un seul groupe de 15 patients traités, la forme de maladie n'était pas précisée, la durée de maladie allait de 5,5 ans à 23,5 ans, et

l'âge des patients pouvait atteindre 61 ans, et seulement 5 sujets sains. Aucune corrélation directe n'a été montrée entre l'amélioration aux tests cognitifs et l'augmentation précise de l'activité cérébrale dans certaines localisations, ce qui soulève de nouveau la question de ce qui est reflété par les tests et de leur sensibilité à des changements subtils ou à ceux liés aux différentes interactions. De plus, les auteurs précisent que le paradigme en IRMf est critiquable en particulier parce que les PvSEP réalisaient la tâche 3 fois avant la passation dans l'IRM d'où une possible intensification de l'effet d'apprentissage. Toutefois, il est possible que l'effet d'apprentissage soit supérieur à ce qu'il aurait été si les PvSEP n'avaient pas été rééduqués, et que la réhabilitation ait amélioré les capacités d'apprentissage.

En 2012, l'équipe de Filippi (Filippi and al., 2012) a inclus 20 patients présentant une SEP rémittente, d'âges et de durée de maladie très divers (la moyenne d'âge était de 45,7 ans avec un intervalle conséquent de 25 à 64 ans, la durée de maladie allait de 1 an à 28 ans). Les patients étaient inclus à partir de deux tests faisant intervenir plusieurs fonctions (PASAT, WCST) et répartis en deux groupes de 10, l'un suivant une rééducation individuelle assistée par ordinateur (logiciel Rehacom) axée sur la VTI, les FA ET FE à raison de 3 séances par semaine d'une heure durant 12 semaines, l'autre ne suivant pas de séances de rééducation. Une évaluation cognitive était réalisée avant et après la prise en charge. Lors de l'inclusion, les tests n'étaient proposés qu'une seule fois. Les auteurs ont proposé une tâche de Stroop en IRMf et une IRMf de repos. Les résultats montrent une augmentation de l'activité cérébrale dans les deux groupes dans les régions fronto-pariétales connues pour être impliquées dans des tâches cognitives. En comparant les deux groupes après la rééducation, ils ont montré une augmentation des recrutements cérébraux au niveau des régions associées aux domaines réduqués (attention, VTI, fonctions exécutives) au cours d'une tâche cognitive type Stroop. Ils ont noté une différence marquée dans le groupe rééduqué au niveau du cortex cingulaire postérieur et/ou du précunéus ainsi que du cortex préfrontal suggérant que l'entraînement cognitif peut modifier l'activité de certains réseaux neuronaux en lien avec les fonctions entraînées. Ces modifications confirment celles de la littérature. Filippi and al. (2012) ont retrouvé ces résultats positifs lors de l'analyse de l'IRMf de repos où l'activité cérébrale du groupe traité était plus augmentée ou stable que pour le groupe contrôle où elle déclinait. Cette augmentation d'activité cérébrale au repos pourrait être selon les auteurs le reflet de mécanismes de compensation mis en place. Les auteurs soulignent les limitations de leur étude qui relativisent leurs conclusions, notamment la taille de leurs groupes, le manque de données à distance et surtout l'absence de groupe contrôle suivant une prise en charge non spécifique qui empêche de conclure fermement sur l'intérêt d'un programme spécifique mais permet d'interpeller sur le fait que les modifications du recrutement fonctionnel

observées sont attribuables au programme de réhabilitation proposé. Les études utilisant l'IRMF, tout en confortant les hypothèses qui sont à la base de notre travail, justifient l'intérêt de la prise en charge, réalisation d'études méthodologiquement plus rigoureuses pour déterminer l'efficacité des interventions de rééducation cognitive, et notamment sur le ralentissement et les déficits attentionnels, exécutifs et de mémoire de travail dans la SEP.

III.2.2.6 Perspective de réhabilitation cognitive dans la SEP : prémices du programme REACTIV

Le but ultime des prises en charge des PvSEP présentant des atteintes cognitives est leur confort dans leur vie quotidienne, familiale, sociale et professionnelle, par extension le maintien de l'efficacité, de la réactivité et de l'adaptabilité de leurs fonctions de communication auxquelles contribue l'ensemble des fonctions cognitives. Il semble que dans le cadre des atteintes cognitives sévères les PvSEP puisse plus bénéficier d'un programme de prise en charge plus globale et palliatif (Solarì et al., 2015).

En revanche, dans le cadre d'atteintes cognitives légères à modérées, les PvSEP peuvent bénéficier d'une réhabilitation cognitive dont les objectifs sont l'amélioration des performances dans les situations travaillées mais aussi la généralisation à la vie quotidienne, enjeu clé de la réhabilitation. Les stratégies de réhabilitation sont alors multiples : rétablir certaines fonctions, exploiter les fonctions préservées, et faciliter la réorganisation du fonctionnement cognitif. Concernant les modalités de prise en charge, il semble qu'une prise en charge individuelle, adaptée à chaque PvSEP, selon ses besoins, son niveau et ses atteintes, et relativement intensive (3 à 4 séances hebdomadaires) soit la plus indiquée pour améliorer les capacités déficitaires, en partie de par l'automatisation de certains processus réduqués. Les données de la littérature soulignent aussi que les rééducations ciblées sur les atteintes spécifiques liées à la SEP impliquant des programmes informatisés, sont prometteuses. Les différents exercices doivent donc porter sur les déficits les plus fréquemment rapportés dans la SEP : VTI, FA, FE, mémoire, fluidité du langage, en prenant soin de travailler les fonctions en amont telles que les FA, FE, et la mémoire de travail en priorité.

III.2.2.7 Stratégies de réhabilitation

Les stratégies compensatoires en réhabilitation cognitive interviennent, selon les atteintes de la PvSEP, principalement selon 3 principales dimensions :

-*La première dimension* a pour objectif d'améliorer la fonction défaillante en facilitant l'exécution d'une tâche quotidienne devenue difficile par des moyens pratiques, adaptés à l'usage considéré, par la mise en place de l'utilisation d'outils qui pourront être intégrés à différentes activités. Il comprend deux composantes :

- ✓ un niveau technique au sens restreint du terme (« moyens pratiques de compensation ») qui met en place des « procédés » systématiques déterminés à l'avance avec la PvSEP lors des séances de réhabilitation ou des outils-supports pour parvenir à réaliser une activité. Cette prise en charge, méthodologique et « palliative », est similaire à ce que la canne et son utilisation dans un contexte environnemental peuvent être pour le domaine physique. Un exemple : si l'objectif pour une personne est de pouvoir appeler, où qu'elle soit, tel membre de sa famille dont elle n'arrive plus à se rappeler le numéro, l'idée est qu'elle dispose du numéro non pas en travaillant la récupération en mémoire mais en amenant la personne à utiliser, chaque fois qu'elle en a besoin, le numéro à sa disposition par un autre moyen, peu importe que ce numéro soit issu de sa mémoire ou de son répertoire de téléphone, l'important est qu'au final la personne parvienne à téléphoner à ce membre de sa famille et utilise de façon aisée la solution choisie à chaque fois qu'elle en aura besoin . Dans ces stratégies, la source de l'altération (le domaine atteint et les processus sous-jacents) n'est alors pas au centre du travail réalisé. La PvSEP est ainsi entraînée à utiliser ces moyens pour pallier ses gênes dans une activité. Les moyens palliatifs, ou même substitutifs, les plus efficaces sont alors identifiés à partir des évaluations (indiquant notamment les capacités préservées et des situations posant ou non des difficultés) mais aussi des essais réalisés au cours de la thérapie. Ces moyens peuvent, par exemple, consister à établir un endroit stratégique où les clés seront systématiquement déposées, à prendre des notes de certaines informations, encore à utiliser des post-it stratégiquement disposés, les alarmes d'un agenda électronique, certains moyens mnémotechniques ou même des listes de vérification pour une tâche complexe.
- ✓ un niveau d'intégration de nouveaux outils dans la vie quotidienne afin de faciliter une tâche mais qui pourront aussi être intégrés voire généralisées par la PvSEP pour d'autres activités. Par exemple dans le cadre de l'utilisation d'un outil informatique : la gestion des courses sur internet, la réalisation de tableaux informatisés mis en place initialement pour gérer des comptes et qui peuvent être transposés pour gérer un planning. Un autre

exemple peut être une procédure pour une tâche professionnelle, lors d'un travail de vérification de pièces automobiles, une check-list hiérarchisée peut permettre au sujet d'effectuer la tâche décomposée en étapes. Cette composante de la réhabilitation s'appuie sur les moyens qui peuvent être mis en place (premier niveau « technique »), mais aussi sur l'intégration dans la vie quotidienne de l'utilisation d'outils pouvant faciliter la réalisation d'une tâche voire une généralisation de l'utilisation d'outils ou procédures apprises à une activité.

- *La deuxième dimension* des stratégies de prise en charge au cours d'une réhabilitation cognitive se réfère aux stratégies annexes, comme les stratégies de management et le travail métacognitif, qui peuvent concerner directement les stratégies cognitives qui influent sur la réorganisation fonctionnelle ou concerner les facteurs influant. Elles peuvent donc être des stratégies de management, métacognitives ou encore d'aide à la mise en place de stratégies de coping. Ainsi la gestion de la fatigue, le positionnement de la PvSEP face à la situation, par exemple l'anticipation de planning pour gérer une journée avec plusieurs contraintes, la planification des étapes d'une gestion administrative ou encore un travail sur le ressenti de la PvSEP face à l'annonce du diagnostic, pourront être abordés au cours de la réhabilitation et bénéficier si besoin en parallèle d'une prise en charge spécifique (une psychothérapie peut par exemple être proposée dans le cadre d'une dépression, une thérapie cognitivo-comportementale dans le cadre d'une anxiété). Les approches de coping et d'éducation thérapeutique se développent dans la SEP notamment face à l'annonce du diagnostic. Un certain nombre de moyens concrets, d'outils, de conduites, de stratégies, de réflexions métacognitives utilisées en réhabilitation, et dont dispose la personne pour parvenir à repérer et résoudre le problème, concourent à la mise en place ou à l'amélioration de stratégies de coping et peuvent aussi être intégrés dans l'éducation thérapeutique. Parmi les stratégies de coping, le coping centré sur la tâche ou le problème correspond à l'ensemble des efforts que le sujet entreprend pour affronter la situation, c'est-à-dire la mise en place de recherches d'informations de moyens d'action, et les actions effectives (Moreau, 2010). Plus largement, le concept de coping réfère au fait que la PvSEP doit gérer et s'adapter à différentes situations en choisissant une stratégie de coping, le mécanisme de ce choix étant souvent inconscient. Le coping varie dans le temps d'une personne à l'autre mais aussi en fonction d'un certain nombre de facteurs (situation spécifique, contexte,...). Moreau (2010) ajoute que ces stratégies vont permettre à la personne de s'adapter à la situation, soit en la modifiant soit en modifiant l'état cognitivo-émotionnel de la personne.

- *une troisième dimension* a pour objectif la récupération en favorisant la plasticité cérébrale de type restauration ou réorganisation cérébrale. Ce niveau renvoie à la théorie que l'entraînement induit

des modifications fonctionnelles, observables sur le plan comportemental (mise en place de stratégies efficaces, augmentation de la VTI, généralisation des acquis...) et par imagerie cérébrale (restauration structurelle et/ou fonctionnelle, réorganisation fonctionnelle). Dans ce cadre et classiquement en pratique clinique, la réhabilitation cognitive inclut un programme complet progressif qui associe des stratégies souvent qualifiées de « restauratrices » (puisque initialement elles visaient la restauration selon le dogme musculaire) s'appuyant sur des exercices ciblés, à d'autres stratégies telles que les stratégies compensatoires (afin de s'appuyer sur la généralisation d'outils). Jusqu'ici le travail métacognitif était relativement peu proposé en réhabilitation cognitive des pathologies neurologiques comme la SEP, cependant il est indissociable de cette dimension. L'objectif est in fine d'agir sur des structures anatomo-fonctionnelles par des apprentissages implicites et explicites ainsi que par l'automatisation, médiés par une conscientisation des processus (métacognition).

La récupération de la fonction passe par une réorganisation cérébrale, probablement à différents niveaux, grâce à la plasticité qui permet une récupération par restauration des substrats anatomo-fonctionnels ou par compensation. Cette plasticité va être stimulée par des stratégies mises en place notamment à partir des entraînements mettant en jeu à la fois les capacités altérées et préservées, permettant de nouveaux apprentissages et favorisant des automatisations. Cet entraînement spécifique est personnalisé et associé à un temps de prise en charge plus globale, d'accompagnement de la PvSEP pour qu'elle soit actrice de sa prise en charge et qu'elle acquiert de nouvelles stratégies à partir du travail métacognitif, de conscientisation ou de management réalisé. Un des défis majeurs est que ces stratégies puissent être transférées dans les situations de vie quotidienne (transfert des acquis), la prise en charge globale associée à l'entraînement peut être une clé de facilitation des possibilités de transfert.

CHAPITRE 3

ETUDE REACTIV

III.3.1. Spécificités, apports scientifiques et cliniques de l'étude REACTIV

Rappelons que la plupart des études sur la rééducation comportent des biais méthodologiques, par exemple n'ont pas de groupe contrôle adapté, n'incluent pas de randomisation systématique, et que les tests cognitifs réalisés sont souvent proches des tâches utilisées en rééducation et peu pertinents quant aux exigences cognitives de la vie quotidienne. Rappelons aussi l'intérêt des rééducations attentionnelles notamment celles assistées par ordinateurs qui ont été jugées prometteuses et que dans une revue de 16 études sur la rééducation cognitive destinée aux personnes atteintes de SEP, O'Brien et al. (2008) n'avaient trouvé que 4 études de classe I dont une seule concernant des déficits de l'attention. La faible qualité méthodologique des études a été de nouveau soulignée par Rosti-Otajärvi et Hämäläinen (2014).

L'étude REACTIV est un essai clinique contrôlé et randomisé en aveugle portant sur la réhabilitation cognitive des PvSEP, incluant un programme spécifique de réhabilitation cognitive, des évaluations comportementales classiques, informatisées et écologiques ainsi que des évaluations par IRM.

Plusieurs caractéristiques méthodologiques de notre étude correspondent à nos choix méthodologiques et peuvent être indiquées:

- Une randomisation pour éviter les biais de sélection. Notre étude comprend 2 groupes de patients randomisés, l'un suivi en rééducation spécifique, l'autre en prise en charge aspécifique.
- Les critères d'inclusion des PvSEP sont les suivants :
 - ✓ atteintes des PvSEP relativement homogènes : sujets présentant des troubles cognitifs légers à modérés selon les critères cognitifs proposés afin d'avoir un groupe cognitivement homogène,
 - ✓ étude limitée aux sujets droitiers afin de ne pas avoir le facteur latéralisation cérébrale dans l'analyse des données d'imagerie,
 - ✓ âgés au maximum de 55 ans pour éviter l'entrée en jeu des modifications individuelles liées à l'âge,

- ✓ durée de maladie inférieure à 15 ans,
- ✓ sans facteurs psychiatriques ou autres pathologies neurologiques associées,
- ✓ les facteurs de confusion sont évités. Les PvSEP doivent être sous traitement stable pour ne pas inclure de PvSP en mise en route de traitement qui pourrait influencer sur la cognition indirectement. Les PvSEP présentant une dépression sévère ne sont pas inclus. Les analyses tiendront compte des facteurs infuant (fatigue...).

- Les évaluations et analyses sont réalisées en aveugle afin d'assurer la qualité des données. Si j'ai participé au recrutement et aux examens IRM et si j'ai mis en place les évaluations par IRM et clinique ainsi que les prises en charge (chacune étant semi-dirigée régulièrement par téléphone avec les thérapeutes de manière à homogénéiser les progressions et le protocole tout en l'adaptant à la PvSEP), je réalise cependant toutes les analyses des données IRM et comportementales en aveugle. A l'issue des évaluations et de l'examen IRM, après avoir annoncé le résultat de la randomisation au patient, les données sont anonymisées. Une psychologue spécialisée en neuropsychologie est en aveugle et réalise uniquement les évaluations. Elle ne connaît pas le contenu précis du programme REACTIV.

- REACTIV est la première étude utilisant des évaluations écologiques en EV, 4 tâches de l'UrbanDaily Cog et la double tâche en simulation de conduite. Comme nous l'avons vu précédemment, l'intérêt des évaluations écologiques est un enjeu important dans le domaine de la cognition et particulièrement de la cognition dans la SEP tant lors des évaluations initiales que de suivi. De plus ces tâches, de par leur nature et leur différence avec les tests classiques, peuvent permettre d'évaluer le transfert des acquis.

-Une évaluation exhaustive est finalement proposée :

- ✓ Les tests classiques utilisés ont été choisis après une phase de faisabilité afin d'être sensibles aux troubles spécifiques de la maladie et évaluent les différentes composantes de façon plus exhaustive que les batteries propres à la SEP.
- ✓ Les évaluations incluent une batterie informatisée afin d'avoir des données précises de VTI dans les différentes tâches cognitives.
- ✓ Des auto-questionnaires permettront l'analyse des différents facteurs liés à la cognition (anxiété, dépression, fatigue, QdV, ressenti de la gêne dans des activités de la vie quotidienne)

- ✓ Les tests cognitifs utilisés en évaluation sont différents de ceux utilisés en réhabilitation ; même si certaines fonctions travaillées sont bien sûr aussi évaluées, les supports voire les conceptions sont différentes de ceux du programme de réhabilitation.
- ✓ Des examens d'IRM morphologique, de diffusion et fonctionnelle sont réalisés chez les PvSEP et les sujets témoins. Ces données cérébrales précises, morphologiques et fonctionnelles nous permettront de comprendre à différents niveaux le fonctionnement cérébral cognitif des patients, les facteurs morphologiques (atteinte diffuse, atrophie, intégrité des réseaux neuronaux, connectivité) qui influent sur le dysfonctionnement cognitif et les possibilités de neuroplasticité, et donc de compensation. Par exemple, certaines données présentées récemment sont en faveur d'un épaississement cortical et d'une réorganisation fonctionnelle au décours de rééducations motrices, d'autres montrent une variation des possibilités de compensation selon l'atteinte cérébrale. Des études complémentaires utilisant les modèles de connectivité effective pourront permettre de valider des hypothèses de fonctionnement du ralentissement cognitif ainsi que de préciser les relations de cause à effet modifiées par la pathologie mais aussi les modifications subtiles qui peuvent survenir au sein des réseaux fonctionnels après une réhabilitation. Les tâches de complexité croissante en IRMf devraient révéler les limites des capacités de compensation des PvSEP et si le programme spécifique permet à la PvSEP de dépasser ces limites en améliorant ses capacités à compenser par une réorganisation fonctionnelle. L'utilisation de l'IRM fonctionnelle au repos et lors de tâches cognitives devrait permettre de mieux comprendre ou du moins de proposer des hypothèses sur les processus lors du passage de l'état de repos à l'état actif nécessité par les tâches proposées. L'utilisation de l'imagerie de diffusion en complément de l'imagerie fonctionnelle dans le cadre de la réhabilitation cognitive est une première dans les études sur la SEP, elle permettra d'avoir des données quant à l'atteinte tissulaire mais aussi une étude microscopique des régions impliquées dans la cognition.

- les consignes des évaluations informatisées, écologiques et des tâches en IRMf respectent le concept de « modality effect » qui recommande de combiner les informations orales et visuelles afin de réduire la charge cognitive, ce qui permet de limiter les effets d'éventuelles difficultés de mémoire de travail sur la réalisation des tâches complexes.
- L'ensemble des évaluations comportementales et en imagerie ont lieu avant et après la rééducation pour rendre compte de l'efficacité de la rééducation mais aussi à distance pour s'assurer du maintien des effets de notre programme.

Reactiv est la première étude incluant de telles évaluations, notamment écologiques et d'imagerie : tests comportementaux pour chaque domaine cognitif, auto-questionnaires portant sur différents aspects en lien avec la cognition (anxiété, dépression, fatigue, QdV, ressenti cognitif dans la vie quotidienne), batterie informatisée permettant d'avoir en plus des données concernant la vitesse de traitement dans différentes tâches cognitives, évaluations écologiques et innovantes (QdV, questionnaire de ressenti de la gêne cognitive dans les activités quotidiennes DailyCog-PRO et de nouveaux outils en EV : tâches de simulation de conduite et en réalité virtuelle), examens d'imagerie très complets incluant de l'imagerie morphologique, de diffusion et fonctionnelle.

- La prise en charge thérapeutique présente des spécificités :

- ✓ L'étude comprend deux groupes qui diffèrent par leur prise en charge : l'un bénéficiant d'une intervention spécifique et l'autre d'une intervention globale afin d'étudier la spécificité du traitement et non l'effet prise en charge. La prise en charge aspécifique nous permet de contrôler si les effets positifs escomptés sont montrés, que ces effets ne sont pas dus à une prise en charge globale mais bien à notre programme spécifique.

La prise en charge aspécifique comprend en effet aussi des stimulations cognitives (du même type que celles des ateliers mémoire ou de stimulation et donc axées principalement sur la mémoire épisodique, sémantique et le langage), des sessions d'information, des entretiens concernant le ressenti et la gestion de l'annonce du diagnostic, des discussions autour des thèmes de la maladie, de l'actualité ou des exercices physiques, et pourrait donc contribuer à l'amélioration des stratégies de coping ou agir sur des facteurs psychologiques ou personnels tels que la confiance en soi ou la motivation.

- ✓ Le fait que plusieurs professionnels réalisent les prises en charge élimine le facteur thérapeute dépendant et permettra de montrer que le protocole est facilement applicable en pratique clinique. plusieurs orthophonistes formés sur les spécificités des PvSEP et sur le programme de réhabilitation cognitive REACTIV réalisent la réhabilitation à proximité du lieu de vie de la PvSEP. Les orthophonistes avec qui je suis en lien réalisent les réhabilitations spécifiques. D'autres professionnels dont principalement trois psychologues spécialisées en neuropsychologie, la coordinatrice des études cliniques et moi-même, réalisent la prise en charge aspécifique. Notre étude se fonde sur cette pratique clinique, le programme de rééducation a été élaboré en gardant à l'esprit sa faisabilité, sa diffusion et son utilisation aisées pour les praticiens. Dans la plupart des études, les logiciels Rehacom sont fréquemment proposés, mais ils restent très onéreux,

pas toujours ciblés sur les composantes à travailler, pas toujours facilement accessibles dans les pays francophones, et finalement très peu utilisés en pratique clinique.

- ✓ Le programme de réhabilitation spécifique a été réalisé dans la perspective de sa faisabilité en pratique clinique et de sa diffusion future possible aux professionnels spécialistes de la réhabilitation.
- ✓ Nous proposons un programme original axé sur la vitesse de traitement de l'information, les fonctions attentionnelles, exécutives et de mémoire de travail. Le programme s'appuie majoritairement sur des supports matériels que j'ai élaborés. Il s'appuie aussi sur des exercices informatisés, habituellement disponibles dans les cabinets libéraux et les structures de rééducation des pathologies neurologiques (3 composantes des logiciels Gerip) ainsi que sur du matériel courant en pratique clinique (4 jeux de rééducation) mais avec une manière différente de les présenter et une façon spécifique de les utiliser. Enfin, le programme comprend une partie innovante à chaque séance consacrée à la métacognition, ce qui devrait faciliter le transfert des acquis dans la vie quotidienne. Le contenu du programme est très ciblé sur les fonctions en amont de l'ensemble de la cognition, il utilise différentes modalités (visuelles, et/ou auditives), des supports variés, papier-crayon et informatisés, ces derniers étant recommandés dans plusieurs articles de la littérature. La prise en charge est progressive, évolutive, individuelle et intensive, 50 séances adaptées à chaque patient sur environ 4 mois.

L'ensemble des éléments pré-cités font la singularité de l'étude REACTIV. Si les résultats de l'étude sont positifs, le programme de réhabilitation cognitive spécifique numérisé pourra être distribué auprès des praticiens.

III.3.2 Objectifs, Hypothèses de la recherche et résultats attendus

III.3.2.1 Objectifs

Plusieurs objectifs ont été définis à partir des données comportementales, d'imagerie et des évaluations écologiques.

L'objectif principal est de démontrer l'efficacité clinique d'un programme de rééducation cognitive centré sur la vitesse de traitement de l'information (VTI) et les fonctions attentionnelles et exécutives (FAE) par rapport à une prise en charge non-spécifique, chez les PvSEP présentant une maladie récente, après 17 semaines de réhabilitation (50 séances), efficacité mesurée par les

scores comportementaux de vitesse de traitement de l'information, de fonctions attentionnelles et exécutives, et de mémoire de travail ainsi qu'à partir des données d'imagerie cérébrale.

Les objectifs secondaires et tertiaires de l'étude sont :

- évaluer l'efficacité du programme par des évaluations écologiques (tâches attentionnelles et exécutives de l'Urban DailyCog et tâche de simulation de conduite).
- évaluer le transfert des acquis dans la vie quotidienne par les autoquestionnaires (DailyCOg, SF-36)
- évaluer le maintien dans le temps des effets du programme de rééducation sur les capacités cognitives (évaluations à 8 mois)
- évaluer le maintien dans le temps de l'effet du programme de rééducation sur l'activité cérébrale par IRMf

Les objectifs exploratoires sont:

- démontrer l'utilité de l'évaluation écologique des fonctions cognitives pour la détection des troubles cognitifs, chez les patients atteints de SEP, en utilisant un simulateur de conduite par rapport à une large batterie de tests cognitifs et la valider.
- démontrer l'utilité de l'évaluation écologique des fonctions cognitives pour la détection des troubles cognitifs chez les patients atteints de SEP en utilisant un logiciel de réalité virtuelle par rapport à une large batterie de tests cognitifs et la valider.

Les principaux objectifs liés à l'imagerie sont:

- démontrer que l'activité cérébrale mesurée par IRMf sera plus importante dans le groupe traité, après la rééducation, que dans le groupe contrôle, aux deux dernières conditions du paradigme d'IRMf.
- évaluer le maintien dans le temps de l'effet du programme de rééducation sur l'activité cérébrale par IRMf
- étudier la corrélation entre les lésions cérébrales structurales évaluées lors de l'inclusion par IRM morphologique et de diffusion et analyser les corrélations entre les atteintes (lésions focales, atteinte diffuse mesurée par imagerie de diffusion et atrophie) avec les performances cognitives à l'inclusion
- étudier la corrélation entre les lésions cérébrales structurales évaluées lors de l'inclusion par IRM morphologique et l'effet thérapeutique du programme
- déterminer des biomarqueurs d'imagerie (paramètres de diffusion, paramètres volumétriques et paramètres fonctionnels (default mode network ou structuro-fonctionnels en étudiant l'influence des dommages tissulaires diffus sur le fonctionnement des réseaux mis en évidence dans les

tâches cognitives en IRMf) pour prédire l'efficacité d'un programme de réhabilitation cognitive spécifique chez les PvSEP.

III.3.2.2 Hypothèses

Notre hypothèse est que la réhabilitation cognitive peut faciliter les phénomènes de plasticité cérébrale et de ce fait peut améliorer les capacités de vitesse de traitement de l'information et des fonctions attentionnelles et exécutives (FAE) chez les patients atteints de SEP, capacités évaluées par des tests cognitifs classiques mais aussi des évaluations semi-écologiques, et aussi améliorer le fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne. Nous avons également émis l'hypothèse que les phénomènes de compensation évalués par IRMf seront améliorés et les phénomènes d'activation seront maintenus lorsque la charge cognitive augmente.

III.3.2.3 Résultats attendus

Grâce à une batterie de tests classiques et écologiques exhaustive et aux examens IRM, les évaluations utilisés devraient nous permettre de caractériser plus précisément non seulement les troubles cognitifs des PvSEP quant à la VTI, l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de travail, les performances aux tests reflétant ces capacités devraient être inférieures au groupe de sujets sains, mais aussi les supports structuro-fonctionnelles de l'adaptation spontanée à ces troubles à l'inclusion puis au décours de la prise en charge et à distance de la prise en charge.

L'étude de neuro-imagerie fonctionnelle permettra d'analyser les mécanismes compensatoires chez les patients atteints de SEP et les limites de ces mécanismes lorsque la charge cognitive augmente. L'imagerie de diffusion pourra nous permettre d'analyser le degré d'atteinte des faisceaux des réseaux neuronaux mis en évidence en imagerie fonctionnelle. L'imagerie morphologique et de diffusion devrait permettre de déterminer la contribution respective de l'atteinte de la substance grise et celle de la substance blanche, ainsi que celle de structures spécifiques aux troubles cognitifs et déterminées à partir des réseaux fonctionnels mis en évidence en IRMf, afin de rendre compte des troubles cognitifs mais aussi des possibilités de compensation. Ces analyses pourraient permettre de mettre en évidence des biomarqueurs de la réponse thérapeutique.

De plus, les évaluations comportementales initiales (lors de l'inclusion) devraient nous permettre de comparer les performances des PvSEP et des témoins aux épreuves écologiques en EV, d'établir des premières valeurs de référence, et de comparer ces performances avec la batterie de tests cognitifs classiques.

Les résultats des évaluations écologiques (Urban DailyCog, autoquestionnaire DailyCog, tâche de simulation de conduite) après la réhabilitation et à distance devraient nous permettre de déterminer l'intérêt de ces outils pour le suivi des PvSEP et l'intérêt de les valider et d'établir des normes à plus grande échelle.

Nous nous attendons à une amélioration à 4 mois et à une stabilité à 8 mois:

- des scores cognitifs concernant les domaines atteints (VPI, attention, mémoire de travail, fonctions exécutives) dans le groupe rééduqué, après ajustement sur l'effet de la pratique observé dans le groupe contrôle. Les variables d'ajustement concerneront aussi le handicap (EDSS), les symptômes dépressifs, la fatigue, et l'anxiété.
- des paramètres attentionnels au cours d'une double tâche (attention divisée) effectuée dans un simulateur de conduite, et au cours des tâches attentionnelles d'un logiciel de réalité virtuelle.
- des scores de QdV et des scores au questionnaire évaluant le ressenti de la gêne liée au fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne.
- des patterns d'activation cérébrale à la tâche la plus complexe des paradigmes d'IRMf.

Nos analyses prendront en compte les paramètres démographiques mais aussi l'état dépressif et l'anxiété.

La réhabilitation de composantes de la vitesse de traitement de l'information et attentionnelles déficitaires, des processus cognitifs exécutifs souvent associés tels que l'inhibition, la flexibilité et le contrôle, ainsi que de la mémoire de travail, et intégrant un travail métacognitif, devrait permettre de faciliter les phénomènes de plasticité cérébrale et le rétablissement ou la compensation des fonctions voire capacités déficitaires et ainsi :

- ✓ l'évitement d'une aggravation des déficits
- ✓ l'amélioration des performances qualitatives et/ou quantitatives des processus cognitifs travaillés (composantes attentionnelles, exécutives et mémoire de travail) obtenues dans les tâches d'évaluation non proposées en rééducation;
- ✓ la généralisation à d'autres fonctions (meilleur recrutement des ressources attentionnelles et mise en place de stratégies efficaces lors des épreuves mnésiques par exemple);
- ✓ un transfert des acquis et ainsi une amélioration de la QdV des patients présentant des troubles cognitifs dans la SEP cognitive.

III.3.2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont :

- ✓ homme ou femme
- ✓ âge ≥ 18 et ≤ 55 ans
- ✓ patients SEP-R, SEP-SP et SEP-PP conformément aux critères de Polman et al. (2005)
- ✓ durée de la maladie > 6 mois et ≤ 15 ans
- ✓ sujet droitier
- ✓ Soit 2 scores < 1 déviation standard (DS) parmi les scores des tests de vitesse de traitement et d'attention (VTI/FA) et 1 score < 1 DS à un autre test parmi les tests évaluant les autres fonctions ? les fonctions exécutives (FE) et la mémoire de travail (MT).
- ✓ Soit 2 scores < 1 DS parmi les 5 tests de vitesse de traitement, d'attention et de fonction exécutive (SDMT, Stroop et TMT de la batterie GREFEX, substests balayage et attention divisée du logiciel TAP) et 1 score < 1 DS à un autre test parmi les tests évaluant la vitesse de traitement, les fonctions attentionnelles et exécutives (VTI/FAE) et la mémoire de travail (MT).
- ✓ consentement éclairé signé,
- ✓ affiliation à la sécurité sociale.

Les critères d'exclusion sont :

- ✓ existence d'un autre trouble neurologique ou psychiatrique,
- ✓ déficit visuel, oculo-moteur (FS visuel > 2 , FS tronc cérébral item nystagmus > 2 , FS tronc cérébral item paralysie oculomotrice ≥ 2), auditif et/ou moteur excluant l'aptitude à accomplir des tâches informatisées et les tâches de simulation de conduite,
- ✓ poussée de SEP dans les 2 mois précédant la visite de pré-inclusion,
- ✓ traitement par corticothérapie intraveineuse dans les 2 mois précédant la pré-inclusion,
- ✓ changement de posologie ou de type de traitement de fond de la maladie inférieur à 2 mois,
- ✓ changement de posologie, arrêt ou instauration d'un traitement psychotrope (anxiolytique, antispastique, antidépresseur, antiépileptique) depuis moins de 2 mois,
- ✓ patient suivant un traitement interdit pendant l'étude (voir paragraphe 7.2),
- ✓ Mini Mental Status < 27 ,
- ✓ altération des capacités visuo-constructives (type V figure de Rey ou score < 28),

- ✓ dépression modérée à sévère déterminée par un score au Beck Depression Inventory (BDI) > 27,
- ✓ grossesse et autres contre-indications à l'IRM, y compris la claustrophobie,
- ✓ avoir eu des séances de rééducation orthophonique dans le cadre de troubles du développement et des apprentissages,
- ✓ avoir eu une rééducation cognitive spécifique dans le cadre de la SEP au cours de l'année écoulée,
- ✓ avoir pratiqué régulièrement des exercices cognitifs sur console de jeux durant les 6 derniers mois
- ✓ n'ayant pas le permis de conduire

III.3.2.5 Plan de l'étude et état d'avancement

Le design expérimental de l'étude est présenté figure 18.

Les PvSEP et les témoins avaient des évaluations réalisées à l'inclusion, à 4 mois et à 8 mois incluant des évaluations cognitives classiques, informatisées et écologiques réalisées en 2 sessions ainsi que des examens IRM réalisés un jour spécifique. Les examens IRM sont aussi réalisés en deux sessions mais dans une même matinée. La première session comprend une séquence 3D fonctionnelle puis les tâches d'IRMf et la seconde session, réalisée une heure après la fin de la précédente, comprend les séquences 3D anatomique, FLAIR, l'IRMf de repos et les séquences de diffusion.

Les 40 PvSEP ont été inclus, les dernières évaluations « à 4 mois » à l'issue de la prise en charge auront lieu dans quelques semaines, au mois de juillet 2015, les dernières évaluations à distances qui auront lieu après juillet seront comportementales, suite à la vente de l'IRM 3T sur laquelle tous les examens ont été effectués. Plusieurs éléments ont conduit à augmenter la période d'inclusion, éléments liés au recrutement ou aux techniques et pratiques (retardement du début de l'étude suite au changement du simulateur de conduite et aux accès IRM, modifications des modalités de prises en charge suite aux travaux et aux difficultés de stationnement sur le site du CHU afin que les réhabilitations s'effectuent à proximité du lieu de vie des PvSEP, quench et pannes de l'IRM...).

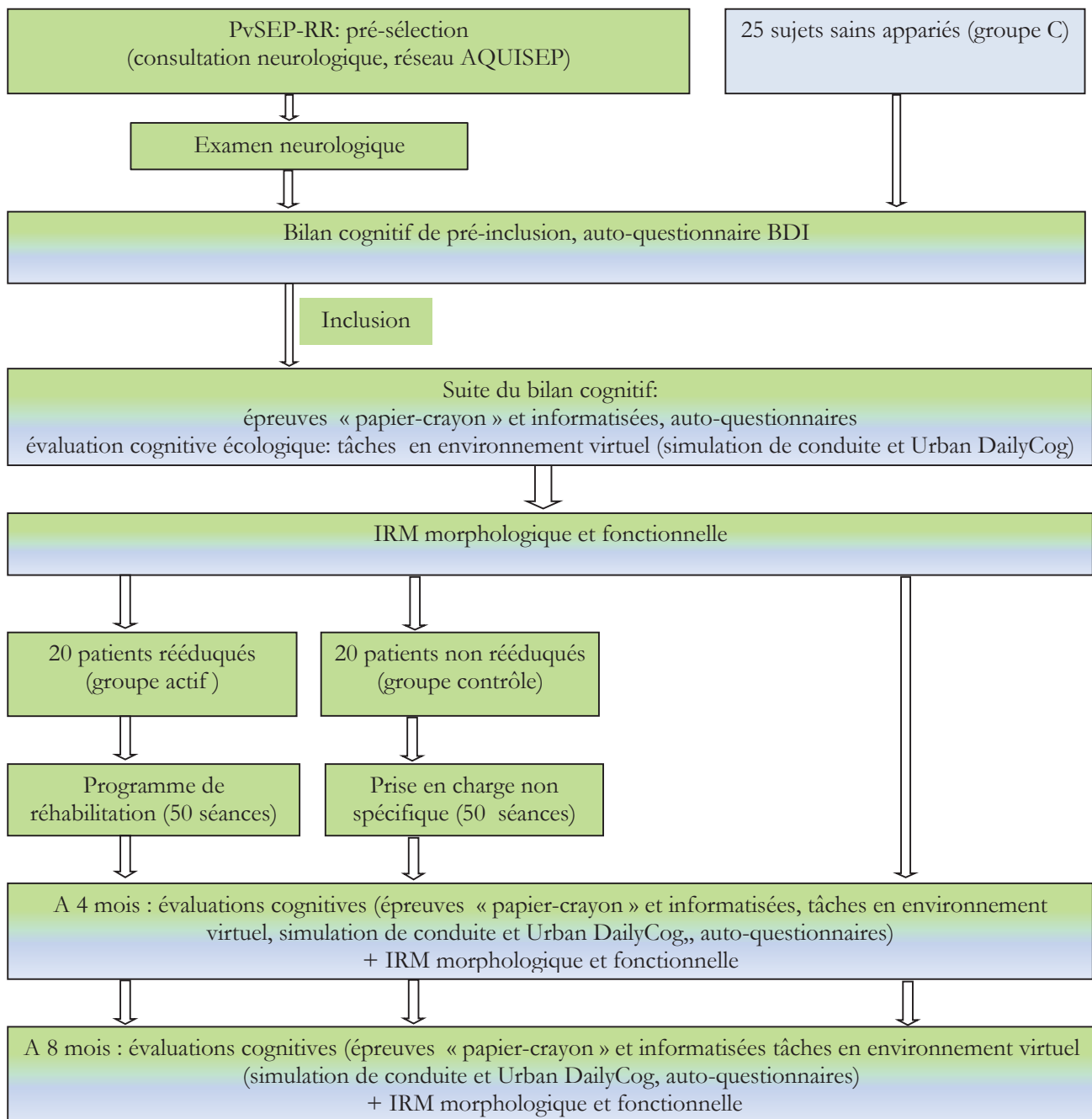


Figure 18. Design expérimental de l'étude REACTIV

III.3.3 Programme de rééducation spécifique REACTIV

Nous disposons depuis plusieurs années d'un certain nombre de données comportementales, neurophysiologiques et neuroanatomiques qui à elles seules constituent déjà des sources pour rendre compte des dysfonctionnements, des processus d'adaptation, et de leur évolution et donc à pouvoir non seulement élaborer une réhabilitation spécifique mais aussi évaluer les modifications et faire des hypothèses sur ce qu'elle peut induire et ce qu'elle va pouvoir apporter ou non à la PvSEP.

III.3.3.1 Principales bases théoriques « cognitives » de l'étude REACTIV et de programme de réhabilitation spécifique

Si, pendant longtemps, l'attention a été perçue comme un processus unitaire pouvant réaliser différentes opérations telles que la détection, la sélection et le filtrage d'information, ces conceptions ont évolué en laissant place à des modèles plus fonctionnels introduisant les notions de capacité de traitement, de quantité de ressources attentionnelles disponibles mais aussi d'effort attentionnel (Kahneman, 1973), notions supports des conceptions et exercices de notre programme. Ces notions sont particulièrement pertinentes quant à la VTI.

Posner et Boies (1971) sont à la base de l'éclatement de cette notion unitaire de l'attention. Et plus récemment, des modèles à composantes attentionnelles ont été développés, considérant l'attention non plus comme « un tout indifférencié » mais comme un ensemble de composantes spécifiques telles que l'alerte, la vitesse de traitement, la vigilance, l'attention soutenue, la sélectivité, la flexibilité, l'attention divisée (Leclercq & Zimmermann, 2000). Van Zomeren et Brouwer (1994) ont classé ces différentes composantes attentionnelles selon deux aspects : l'aspect intensité et l'aspect sélectivité. Le caractère intensif de l'attention contribue à déterminer l'intensité relative avec laquelle le traitement de l'information sera effectué (Camus, 1996) et il se compose de l'alerte tonique et phasique, de la vitesse de traitement, de la vigilance et de l'attention soutenue. Le caractère sélectif de l'attention permet de repérer et de se focaliser sur l'information pertinente tout en inhibant ce qui n'est pas pertinent, à savoir les éléments distracteurs. L'aspect sélectivité de l'attention regroupe l'attention sélective ou focalisée, la flexibilité et l'attention divisée ou partagée.

Cette classification selon ces deux axes, intensité et sélectivité, est souvent utilisée dans les études récentes et sert de base à de nombreuses batteries d'évaluation de l'attention telles que la TAP ou encore la BAWL (Batterie Attention de William Lennox, Leclercq, 2004) ainsi qu'à certaines tâches de l'Urban DailyCog. Nous avons aussi eu recours à cette classification distinguant

différentes composantes, en particulier l'alerte, l'attention soutenue, l'attention sélective et l'attention divisée auxquelles nous avons associé les composantes d'inhibition et de flexibilité.

Selon Lezak 1995, l'attention et les fonctions exécutives seraient au service des autres fonctions cognitives. Les liens entre mémoire de travail, attention et fonctions exécutives ont été soulignés par de nombreux auteurs notamment dans les pathologies neurologiques (Azouvi et al. 1996, Baddeley 1996, 1998, 2000, Cicerone 2002, Norman et Shallice 1980, Vallat et al. 2006). Ces fonctions interviennent dans quasiment toutes les activités quotidiennes et apparaissent ainsi comme des pré-requis indispensables au bon fonctionnement cognitif. La rééducation cognitive a pour objectif final d'améliorer la QdV quotidienne des patients en tentant de réduire le handicap fonctionnel résultant des troubles cognitifs (Seron & Van der Linden, 2000). Notre programme consiste en une rééducation spécifique de l'attention, des fonctions exécutives et de la mémoire de travail en se focalisant sur l'attention sélective, l'attention soutenue, l'attention divisée, les capacités d'inhibition, de flexibilité, de mises à jour et de contrôle à partir des recouvrements (Lamargue-Hamel, 2004, annexe E) entre les modèles attentionnels de Norman et Shallice (1980) et de Van Zomeren et Brouwer (1994), les modèles exécutifs de Rabbitt (1997) et de Miyake et al. (2000), le modèle de mémoire de travail de Baddeley (1986, 2000).

Miyake et al. (2000) indique au moins 3 grands domaines, habituellement décrits dans les modèles attentionnels et de mémoire de travail, comme appartenant aux fonctions exécutives : la mise à jour de l'information (updating), le shifting, et l'inhibition ; l'attention divisée pourrait constituer un quatrième domaine.

Notre programme s'axe sur certaines fonctions supportées par la mémoire de travail décrite par Baddeley (Baddeley, 1986, 2000) dont les différentes composantes jouent un rôle clé dans les activités cognitives et quotidiennes (Van der Linden et al. 1998, 2000) et notamment sur l'administrateur central ou « central executive », qui recouvre des composantes exécutives et attentionnelles. L'Administrateur central est un système de contrôle et de répartition des ressources, est très proche du SAS, « Supervisory Attentional System », décrit dans le modèle du contrôle attentionnel de Norman et Shallice (1980) et du « Supervisory Attentional Control » issu du modèle attentionnel de Van Zommeren et Brouwer (1994). Ces différentes descriptions recouvrent essentiellement un même système, nécessaire dans les activités de la vie quotidienne. L'administrateur central est le contrôle attentionnel de capacités et de ressources limitées, il est le gestionnaire d'autres systèmes (calepin visuo-spatial et boucle phonologique, buffer épisodique). Son rôle est de choisir les stratégies de réponses adaptées à la situation en cours et d'intégrer de multiples sources d'informations.

Le ralentissement du traitement de l'information est un problème central dans les troubles cognitifs de SEP et peut se répercuter au niveau des traitements cognitifs mais aussi sensoriels, ou moteurs. Dans un cerveau où un ensemble d'éléments et de structures doivent fonctionner ensemble parallèlement pour parvenir à la production attendue, on peut aisément imaginer qu'un ralentissement ou un blocage local de la transformation des signaux puisse se répercuter et désorganiser l'ensemble du traitement ce qui peut le ralentir au mieux ou le rendre impossible ou erroné au pire. Les PvSEP voient parfois leur VTI ralentie pour parvenir à effectuer correctement un traitement de l'information. Nous avons déjà évoqué le fait que dans un environnement de la vie quotidienne, non seulement le traitement de l'information est multidimensionnel et met en jeu des capacités de filtrage et de traitement de nombreuses informations ainsi qu'un système attentionnel de surveillance de l'environnement présent et d'anticipation (alerte face aux évènements qui peuvent se produire). L'attention entretient donc des liens étroits avec les autres fonctions cognitives dont elle est nécessaire au bon fonctionnement (Lamargue-Hamel, 2004) et recouvre certaines composantes des autres fonctions. Le choix d'une réhabilitation cognitive, principalement axée sur la VTI et certaines composantes attentionnelles, exécutives (principalement les composantes de contrôle, d'inhibition et de flexibilité) et de mémoire de travail (en particulier l'administrateur central) est fondé sur le fait que d'une part, les déficits de ces composantes sont fréquents dans la SEP et que la VTI est considérée comme une atteinte central de la maladie.

III.3.3.2 Eléments de contenu du programme de réhabilitation

III.3.3.2.1 Quelques clés pratiques de conception du programme

Notre programme de rééducation vise à rétablir des fonctions mais aussi à exploiter au maximum les fonctions préservées pour réorganiser le fonctionnement cognitif de la PvSEP. Une idée centrale dans notre protocole est que les acquis liés aux séances puissent être généralisés à d'autres fonctions mais aussi dans la vie quotidienne des patients (transfert des acquis). Outre la diversification des supports et l'utilisation de différentes modalités d'entrée dans le travail des composantes atteintes, le rééducateur va essayer de faciliter le transfert des acquis de la rééducation en situation de vie en réalisant, lors de chaque séance, un travail métacognitif.

La métacognition se rapporte à la connaissance qu'une personne a d'elle-même et de ses activités cognitives. Flavell (in Estienne, 2006) définit la métacognition comme étant la connaissance que l'on a de ses propres processus cognitifs, de leurs produits et de tout ce qui y touche.

Chaque séance de réhabilitation durait généralement entre 50 min et 1h au cours de laquelle différentes étapes étaient réalisées, poursuivaient la progression des séances précédentes et amorçaient le travail de la séance suivante.

Chaque séance inclut de manière progressive des exercices informatisés (travaillant la VTI dans différentes composantes attentionnelles), des exercices dits « papier-crayon » (détection de différences, copie de dessin en miroir, exercices de barrages de chiffres ou de lettres, détection auditive de chiffres, de sons ou de mots cibles, ...), d'exploration visuelle et d'imagerie mentale ainsi qu'un temps matérialisé de travail métacognitif et, dans une moindre mesure, de management (motivation, aménagement spécifique, mises en place de conduites...) ou des exercices « semi-écologiques ». Durant les 5 dernières minutes de chaque séance, un jeu (jeu de plateau ou de cartes) était utilisé pour travailler différemment encore les axes correspondant à la série d'exercices en cours tout en intégrant peu à peu des discussions limitées puis sollicitant de plus en plus la PvSEP (participation alors active par des réponses plus exigeantes et réfléchies et de l'initiation de thématique), simultanément aux exercices afin de placer la/le patient(e) dans des situations d'attention divisée.

Les exercices sont regroupés par séries visant à travailler plus spécifiquement une composante. Une série courte sur plusieurs séances et plusieurs séries sont travaillées en parallèle dans une même séance. La gageure de la réhabilitation dans le cadre de protocoles est de proposer un programme adapté personnellement à la PvSEP tout en concevant un programme pour de nombreuses personnes. Toutes les PvSEP incluses suivent les mêmes séances et les mêmes exercices avec la même répartition puisque les séries sont positionnées de façon parallèle et hiérarchisée. Les temps d'échange et la possibilité de faire varier un certain nombre de paramètres permettent une personnalisation. L'exercice initial est toujours proposé dans la même forme. Si la PvSEP parvient à le réaliser, elle poursuit la progression proposée. Lorsqu'une PvSEP est en échec, des propositions sont réalisées afin de s'adapter à cette personne. Des stimulations, des fragmentations ou une baisse du niveau de difficulté vont être proposées progressivement (on ne passe pas directement à un niveau inférieur) puis petit à petit, en effectuant un travail métacognitif et en aidant la PvSEP à mettre en place ses stratégies, on réintroduit les éléments pour rejoindre le niveau attendu.

La métacognition est encore une notion émergente dans le cadre du travail effectué en réhabilitation, elle constitue l'une des spécificités de ce protocole. La métacognition désigne entre autres choses l'évaluation active, la régulation et l'organisation des processus. Elle désigne aussi toutes les pensées correspondant à une tâche cognitive (sentiment de savoir, de comprendre ou non, ...). Dans la réhabilitation, le travail métacognitif va notamment permettre une prise de

conscience des processus et une analyse des situations, il va médier la vie quotidienne et le travail effectué en rééducation cognitive. Ce travail peut faciliter la mise en place de certaines stratégies de coping. C'est en particulier par la métacognition que l'on va essayer de faciliter le transfert des acquis de la rééducation en situation de vie. Ainsi des va-et-vient entre des exercices de rééducation, des explications sur les processus cognitifs et des situations de la vie même du patient seront effectués et susciteront des réflexions et des stratégies chez les patients. Des feedback réguliers permettront d'éviter la mise en échec directe et en privilégiant le questionnement et la réflexion. Enfin, nous n'oublions pas la vitesse de traitement de l'information, le patient est encouragé dès que les résultats qualitatifs sont satisfaisants à augmenter sa vitesse de réalisation de la tâche dans les domaines travaillés, les exercices informatisés et papier-crayon chronométrés permettant notamment de contrôler l'évolution en termes de vitesse de traitement. Nous avons aussi choisi d'accorder une place importante aux aspects motivationnels (inclusion de renforcements positifs) et au contexte de vie des patients. Ainsi les temps d'échange sont intégrés à part entière et matérialisés dans la réhabilitation, ils incluent des feedback réguliers, des renforcements positifs tout en pointant les difficultés et en favorisant le maintien motivationnel, un travail de gestion et/ou d'aménagement de l'environnement, des évitements de mise en échec directe et un important travail métacognitif. Ils permettent aux patients de mieux gérer leurs difficultés, d'avoir une meilleure connaissance de leurs troubles cognitifs et de leur fonctionnement, d'appréhender les moyens de combattre les gênes et d'essayer, analyser et mettre en place des stratégies. Cette approche favorise la participation active des patients, le transfert des acquis en dehors des séances de rééducation, et conduit les patients à une amélioration de leurs capacités mentales ainsi qu'à une meilleure estime de soi.

Le protocole comporte les 50 séances rédigées et est remis aux orthophonistes qui effectuent la prise en charge et qui suivent une formation spécifique. Des exemples de fiches de séance fournies dans le protocole et d'exercices sont présentés en annexe (annexe F).

III.3.3.2.2 Top 10 des caractéristiques du programme de réhabilitation

Le programme est :

- 1- adapté à la prise en charge de déficits légers à modérés
- 2- axé sur les composantes attentionnelles (attention sélective, attention soutenue, vigilance, attention divisée), exécutives (inhibition, flexibilité, planification, contrôle, et mise en place d'automatisations de conduites de vérification), la mémoire de travail (administrateur central et boucle phonologique) ainsi que sur l'augmentation de la vitesse de traitement de l'information en encourageant son

augmentation dès que la qualité de réalisation des tâches réponses est correcte via notamment le feed-back des temps de réaction d'exercices informatisés et des exercices chronométrés

- 3- comprenant 50 séances d'une durée d'une heure au rythme de 3 séances par semaine pour une durée totale d'environ 5 mois ; ce rythme est nécessaire pour espérer automatiser certains processus et améliorer les capacités déficitaires et demeure compatible avec la prise en charge libérale conventionnée des états neurologiques
- 4- individuel et adapté à chaque patient selon les atteintes mises en évidence lors de l'évaluation initiale tout en conservant un travail systématique des processus attentionnels et exécutifs
- 5- progressif et évolutif : le programme de rééducation évolue progressivement (et avec un degré de difficulté des exercices au sein de chaque séance paramétrable) en fonction du profil de chaque patient et des problèmes rencontrés dans sa vie quotidienne. La progression dans les différents exercices effectués est adaptée à leurs performances (passage d'un certain niveau (x) à un niveau (x+n) de complexité supérieure à partir du moment où le patient réussit le niveau (x)).
- 6- incluant lors de chaque début de séance des exercices systématisés informatisés avec les logiciels TDA et Multiflex de GERIP (par exemple travail de l'inhibition avec des exercices de go/no go de complexité croissante), des exercices « papier-crayon » et un temps d'échange.
- 7- utilisant des exercices variés afin de favoriser la mise en place des mécanismes d'adaptation, d'éviter un effet de lassitude du patient, de limiter la familiarisation et donc la perte de l'effet de nouveauté requérant la participation du Système Superviseur Attentionnel
- 8- paramétrable selon la complexité (niveaux de complexité croissants au fur et à mesure de l'avancée dans la rééducation en faisant varier le nombre de stimuli, les intervalles inter-stimuli, la durée des tâches et la charge cognitive (qui augmentait progressivement pour chaque série d'exercices) et en estompant les aides externes introduites au début (automatisation de certains comportements)
- 9- multimodal : des tâches visuelles et/ou auditives, verbales et/ou non verbales, des réponses orales, écrites ou motrices (récupérées informatiquement) et dans les différents espaces péri et extra-personnels.
- 10- appliquant une approche écologique et métacognitive spécifique favorisant :

- ✓ une prise de conscience des difficultés dans des situations de vie quotidienne, l'analyse de situations de vie et des capacités cognitives requises dans ces situations,
- ✓ une mise en place de l'automatisation de conduites dans certaines situations, comme celles des conduites de vérification dans les situations analysées comme potentiellement difficiles,
- ✓ une gestion des situations d'évitement,
- ✓ un travail d'aménagement de l'environnement,
- ✓ un travail progressif en autonomie : les situations problématiques au domicile ou dans la vie professionnelle du patient sont analysées et simplifiées dans un premier temps (exemple : ne faire qu'une chose à la fois dans le calme) puis complexifier selon l'évolution de la rééducation afin de parvenir à une situation la plus proche du quotidien (exemple : lire tout en ayant une personne qui regarde la télévision ou parle à proximité)
- ✓ et l'utilisation dès que possible d'exercices papier-crayon proches de situations de vie quotidienne (détection, repérage, commande, maintien d'une conversation tout en lisant des informations, consignes négatives, gestion de plusieurs éléments pour parvenir à un but, production de certains critères...), notamment lors du travail d'attention divisée avec l'intégration progressive de discussions et tâches complexes.

III.3.4 Evaluations cognitives de l'étude REACTIV

Une évaluation des différentes fonctions cognitives est réalisée en 2 sessions pour chaque PvSEP et chaque témoin. Cette évaluation comprend des tests cognitifs « classiques », « papiers-crayons » et informatisés, ainsi que des tests écologiques en EV et des auto-questionnaires.

III.3.4.1 Tests écologiques

Les tests écologiques réalisés étaient les tâches 2,3, et 4 de la première partie de l'Urban Daily Cog et la tâche 5 (seconde partie), ainsi que les tâches en simulation de conduite présentées dans le chapitre consacré aux évaluations écologiques. L'auto-questionnaire DailyCog-PRO a aussi été proposé.

III.3.4.2 Tests classiques

Les différentes mesures des tests sont présentées tableau 5.

Une batterie exhaustive évaluant les fonctions attentionnelles, exécutives, de mémoire de travail de mémoire épisodique verbale et visuelle ainsi que la vitesse de traitement de l'information à travers les mesures temporelles de certaines épreuves, est proposée et inclut :

- **des épreuves issues de la batterie d'évaluation des fonctions exécutives** du protocole du GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives ; Godefroy et al., 2008) :

- ✓ le test de Stroop (évaluation des processus d'inhibition et de résistance à l'interférence),
- ✓ le trail-making test : TMT (évaluation de la flexibilité mentale),
- ✓ la double tâche de Baddeley incluant l'épreuve d'empan endroit et évaluant l'attention divisée : une tâche de poursuite visuelle en cochant des cases est effectuée en même temps que la répétition orale d'une série de chiffres au niveau d'empan endroit du sujet, chacune des tâches étant réalisée isolément au préalable,
- ✓ le test des fluences verbales phonémique (ou formelle) et catégorielle (évaluation des fonctions exécutives, en particulier de la flexibilité, et pour certains auteurs évaluation de l'accès au lexique et de la mémoire sémantique) ;

- **des épreuves informatisées issues de la batterie informatisée d'évaluation de l'attention**, TAP 2.1 (tests d'évaluation de l'attention ; Zimmermann et Fimm, 2009):

- ✓ alerte phasique (évaluation de l'alerte phasique et de l'alerte tonique),
- ✓ mémoire de travail (évaluation de la mise à jour de la mémoire de travail par une tâche de N-back),
- ✓ balayage visuel (évaluation du balayage visuel systématique, de l'attention sélective et de l'attention soutenue par une tâche de repérage d'un stimulus cible parmi un ensemble de stimuli),
- ✓ attention divisée (évaluation de la capacité à réaliser simultanément une tâche auditive et une tâche visuelle réalisées isolément au préalable) ;

- **le SDMT** (Symbol Digit Modalities Test ; Smith, 1982) évaluant l'attention sélective, les capacités de flexibilité et d'inhibition, ainsi que la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information) ;

- **le CVLT** (California Verbal Learning Test ; Delis et al., 2000) évaluant des composantes (y compris exécutives) de la mémoire épisodique ;

- la **Figure complexe de Rey** (Rey, 1959) évaluant les praxies visuo-constructives et la mémoire visuelle (copie puis reproduction de mémoire d'une figure géométrique complexe) ;
- l'**épreuve de dénomination de la DO 80** (Test de dénomination oral d'images, DO 80 ; Deloche et Hannequin, 1997) évaluant les capacités d'accès au stock lexical à partir de 80 images ;
- l'**épreuve d'empan envers** de Lezac (Lezak et al., 2004).

III.3.4.3 Autoquestionnaires

Les auto-questionnaires réalisés sont présentés tableau 6.

Domaine	Autoquestionnaires		Variables
Dépression	BDI		Score (0-39)
Fatigue	M-FIS	Physique	Score (0-36)
		Cognitif	Score (0-40)
		Social	Score (0-8)
		Total	Score (0-84)
Anxiété	STAI	Forme A (Anxiété Etat, sur le moment)	Score (20-80)
		Forme B (Anxiété Trait, anxiété en général)	Score (20-80)
Evaluation subjective de la qualité de vie liée à la santé	SF-36	MCS (score composite mental)	Scores en % (0-100)
		PCS (score composite physique)	
Evaluation subjective de la gêne fonctionnelle ressentie dans des activités « cognitives » de la vie quotidienne	DailyCog-PRO		Score en % (0-100)

Tableau 6 Tableau récapitulatif des tests et scores aux auto-questionnaires

BDI : Beck Depression Inventory (Beck et al., 1961) ; M-FIS: Modified Fatigue Impact Scale (version française de Debouverie et al., 2007). STAI : State-Trait Anxiety Inventory (Spielberger et al., 1983) ; SF-36 : Short-Form 36 (Vickrey et al., 1995).

TESTS		VARIABLES
SDMT		RC (en 90s)
Stroop Test	dénomination	Temps
	lecture	Temps
	inhibition	Temps
Alerte phasique (TAP 2.1)	avec avertisseur	TR, RC
	sans avertisseur	TR, RC
Balayage visuel (TAP 2.1)	avec cible	TR, RC
	sans cible	TR, RC
Attention divisée (TAP 2.1)	Attention auditive (condition simple)	TR, RC
	Attention visuelle (condition simple)	TR, RC
	Attention auditive (condition double)	TR, RC
	Attention visuelle (condition double)	TR, RC
Fluences	catégorielle	RC (sur 60s)
	phonémique	RC (sur 60s)
Empans	Endroit	RC
	Envers	RC
Mémoire de Travail, N-back (TAP 2.1)		TR, RC
CVLT		RC
DO 80		RC

Tableau 7 : Tests cognitifs papier-crayon et informatisés et variables des évaluations de l'étude REACTIV

RC : Réponses correctes, TR = Temps de Réaction (en ms). Les temps sont exprimés en sec.

III.3.5 Examens IRM

III.3.5.1 IRM morphologique (incluant l'imagerie de diffusion)

Lors d'une session, les séquences d'imagerie axiale cérébrale suivantes seront réalisées:

- 1- une séquence anatomique 3D MPRAGE (Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo), pondérée T1 (durée 10 minutes) permettant une acquisition volumétrique en 3D et principalement utilisée pour la morphométrie cérébrale (mesure de volumes cérébraux ou encore de l'épaisseur corticale...),
- 2- une séquence 2D FLAIR (Fast Fluid-attenuated inversion-récupération, durée de 3 minutes) axiale qui est fortement pondérée en T2 afin d'améliorer la détection des lésions du parenchyme cérébral et permet donc d'évaluer les hypersignaux de la substance blanche
- 3- des séquences d'imagerie en DTI (durée de 20 minutes) pour obtenir des cartes de fraction d'anisotropie (FA), diffusivité moyenne (DM), diffusivité axiale (DA) et diffusivité radiale (DR).

Les paramètres suivants seront pris en considération:

- la charge lésionnelle (volume lésionnel, LL en cm³),
- les mesures d'atrophie cérébrale voxel par voxel (par VBM)
- les mesures d'épaisseur corticale
- les valeurs de fraction d'anisotropie (FA) et de diffusivité.

III.3.5.2 IRM fonctionnelle : élaboration et mise en œuvre de tâches de difficultés croissantes en IRMf

L'IRM qualifiée de « fonctionnelle », basée sur le signal BOLD, permet une analyse du fonctionnement cérébral global, certaines régions cérébrales étant activées de façon concomitante, tandis que d'autres régions se désactivent au cours d'une tâche cognitive ou au repos (Janz et al. 1997, Idy-Peretti et De Marco, 2004, Mazoyer 2002). L'IRMf permet de mettre en évidence les phénomènes de vicariance tels que l'adjonction d'une nouvelle région à la place d'une autre pour effectuer une tâche ou au contraire d'inhibition d'une région mais encore plus elle permet l'étude de la « connectivité fonctionnelle », c'est-à-dire des relations fonctionnelles entre les différentes aires corticales ou sous-corticales ensemble pouvant être impliquées dans une tâche cognitive reflétant des processus intervenant dans différentes situations de notre vie, et/ou dans les mécanismes de plasticité cérébrale. Elle permet aussi de réaliser des analyses de « connectivité effective » qui vont permettre d'étudier des relations de cause à effet, c'est-à-dire l'influence qu'une région cérébrale exerce sur une autre durant une tâche. Cette compréhension

des mécanismes de plasticité cérébrale, telle que la réorganisation de l'organisation topologique cérébrale mais aussi la réorganisation en termes de connectivité (augmentation ou réduction) des régions cérébrales d'un réseau sous-tendant en processus, liées à la nécessité de s'adapter à la maladie, ont été décrits chez des PvSEP, y compris à des stades précoces et quel que soit leur état cognitif cliniquement considéré (fonctions cognitives préservées ou atteintes aux tests cognitifs classiques) et pour différentes tâches relevant de différents processus cognitifs (Staffen et al., 2002, Audoin et al., 2003, Wishart et al. 2004., Penner et al., 2003, Mainero et al., 2004).

Depuis quelques années le réseau du mode par défaut (RMD) a été mis en évidence au repos.

III.3.5.2.1 Présentation des tâches et hypothèses

En utilisant une tâche de go/no-go de complexité croissante dans une étude par IRMf chez des PvSEP-RR, notre équipe avait observé que la limitation du recrutement cérébral compensatoire apparaît lorsque les sollicitations de l'attention atteignent un certain niveau de difficulté (charge cognitive) (Bonnet et al, 2009, 2010). Pour les niveaux simples de la tâche, les patients atteints de SEP avaient des performances comparables aux sujets sains appariés en termes de bonnes réponses et de temps de réaction. Pour accomplir ces tâches correctement, les patients mettant en place une nouvelle stratégie cérébrale, ne présentaient pas d'activation d'un réseau cérébello-frontal (réseau efficace chez les sujets sains pour automatiser la tâche) mais des activations de nouvelles aires frontales médiales (Bonnet et al, 2009, 2009). Pour la tâche la plus complexe (2 cibles, 5 distracteurs), les patients réussissaient à donner les bonnes réponses comme les témoins aux dépens d'un temps de réaction plus long, mais une saturation des processus de compensation. Cette performance inférieure était accompagnée d'une incapacité à recruter correctement le réseau compensatoire.

Dans la présente étude, nous émettons l'hypothèse que des résultats semblables seront observés à la sélection et que la rééducation cognitive permettra d'améliorer la compensation cérébrale à l'issue de la rééducation. En effet, nous avons présenté précédemment l'hypothèse que notre programme de réhabilitation cognitive, pouvait aider à augmenter les capacités de compensation, ce qui se traduirait notamment par un maintien de la compensation lors de tâche avec une charge cognitive importante.

Par ailleurs, plusieurs études sur la connectivité de repos dans la maladie d'Alzheimer ont mis en évidence des différences entre les sujets contrôles et les patients notamment au niveau du cortex cingulaire postérieur ou du cortex pariétal latéral (Celone KA, et al., 2006). Ces données peuvent être interprétées de deux manières : soit en termes de modification de l'activité dite « de repos », soit en termes d'un moindre désengagement du réseau à l'état de base (REB) lors de tâches

cognitives, ce qui peut avoir un impact non négligeable sur les stratégies de rééducation. En conséquence, une séquence d'imagerie fonctionnelle de repos d'une durée totale de 10 minutes sera réalisée. Nous faisons l'hypothèse que les PvSEP auront plus de difficultés à dé-activer certaines régions activées au repos pour s'engager dans les tâches cognitives.

III.3.5.2.2 Elaboration des tâches et évaluation IRMf

Ainsi nous nous sommes inspirés des paradigmes attentionnels de complexité croissante de Penner (2003) et de Bonnet et al., (2009) et avons adapté les tâches d'alerte et de go/no-go de la littérature. Nous avons complété ces batteries avec une tâche plus complexe faisant intervenir de façon encore plus importante les processus d'inhibition qui, nous l'avons vu, sont des processus nécessaires voire cruciaux dans les étapes de traitements de l'information. Pour ce faire, j'ai mis en place certains matériels (boitiers réponses, logiciel E-prime) nécessaires à l'IRMf sur l'IRM 3T, désormais incluse dans la Plateforme d'imagerie, et j'ai utilisé le logiciel E-prime afin d'élaborer 4 tâches de difficulté croissante en utilisant des paradigmes évènementiels. Nous avons fait la mise au point de ces séquences dans le cadre de MethIRM avec Bixente Dilharreguy de l'équipe dirigée par Michèle Allard (INCIA, Institut de Neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine) qui a notamment, après les essais de recueil du signal et des premiers traitements, guidé certains choix méthodologiques comme le nombre de stimuli ou la nécessité de respecter certaines contraintes dans les choix des durées, et qui a aussi synchronisé l'IRM avec le logiciel E-prime et les boitiers réponses pour permettre de réaliser les IRM fonctionnelles. Nous avons réalisé l'étude de méthodologie MethIRM, après une première phase d'essais en comportemental, afin d'ajuster différents paramètres (durée des stimuli et inter-stimuli, nombre de cibles dans la tâche, choix des figures cibles et des distracteurs, tailles des éléments affichés, consignes...) et optimisé le recueil du signal, dans le cadre du projet de mises au point des protocoles MethIRM.

L'évaluation IRMf consiste en un paradigme attentionnel de charge cognitive croissante, comprenant au total quatre tâches successives. Trois tâches parmi ces 4, mais dans des formes différentes, ont déjà été étudiées par notre équipe (Bonnet et al., 2009, 2010) lors d'une étude transversale. Notre protocole diffère de celui proposé précédemment par Bonnet et al. (2009, 2010) puisqu'il utilise notamment des paradigmes évènementiels, des cibles et distracteurs différents, des durées de stimuli et inter-stimuli différentes, des durées inter-stimuli variables, et les deux dernières tâches sont des tâches complexes, la troisième à 2 cibles et 5 distracteurs et la quatrième avec 5 cibles et 2 distracteurs demandant alors encore un effort d'inhibition supplémentaire (cette tâche n'a jamais été étudiée dans la SEP).

Le protocole comprend donc au total quatre séries réalisées selon un paradigme évènementiel, une pour chaque tâche:

- la tâche 1 correspond à une tâche de temps de réaction simple, le sujet doit donc appuyer sur le boîtier réponse chaque fois que la cible (losange) apparaît à l'écran ;
- la tâche 2 est une tâche type go/no-go comprenant deux stimuli, une cible (triangle) et un distracteur (trapèze). L'instruction est d'appuyer sur le bouton uniquement lorsque la cible apparaît ;
- La tâche 3 utilise un paradigme type go/no-go plus complexe et consiste en une tâche de temps de réaction à choix multiples comprenant deux cibles (carré, hexagone) pour cinq distracteurs (parallélogramme, croix, rectangle, rond, triangle rectangle).
- La tâche 4 est le même type de tâche que la troisième condition, la consigne étant inversée, les cibles préalablement détectées deviennent les distracteurs (carré, hexagone) et les distracteurs les cibles (parallélogramme, croix, rectangle, rond, triangle rectangle).

Les cibles doivent être détectées en appuyant sur un boîtier réponse le plus rapidement possible tandis que les distracteurs ne doivent pas susciter de réponse, les cibles et distracteurs étant des figures géométriques. Les contours des figures géométriques apparaissent en noir sur un fond d'écran gris clair. Les stimuli sont affichés via un système de vidéo-projection, et peuvent être perçus par le sujet placé dans l'aimant au moyen d'un miroir situé sur la bobine de tête dans l'IRM. Les instructions préenregistrées de chaque condition sont présentées visuellement sur l'écran ainsi qu'auditivement avant que la tâche soit effectuée par les sujets. Les sujets doivent répondre aux cibles en appuyant sur un boîtier réponse (bouton type souris) avec l'index de la main droite. Pour chaque sujet, les tâches sont proposées selon un ordre pseudo-aléatoire. Les temps de réaction (délais de réponse), le nombre de réponses correctes, d'omissions et d'erreurs, sont enregistrés parallèlement aux images fonctionnelles.

Les activations comprennent 75% de cibles et 25 % de distracteurs (sauf pour la première condition). La durée totale est de 40 minutes. Les cibles sont présentées durant 750 ms avec des intervalles inter-stimuli variables. Les durées des intervalles (240 intervalles pour la première tâche et 320 pour la deuxième, troisième et quatrième tâches) varient de 300 ms à 1500 ms (300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 700, 1000, 1500).

De plus, le protocole comprend une imagerie fonctionnelle au repos. L'IRMf de repos dure 10 minutes. Au cours de la période de repos, les sujets sont invités à être les plus passifs possible, à ne penser à rien en particulier, à laisser passer leurs idées en regardant l'écran blanc.

Tous les patients et les sujets sains réalisent ces paradigmes du protocole d'IRMf.

CHAPITRE 4

Etude et résultats préliminaires : recherche de biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des performances cognitives aux tests impliquant la VTI au décours d'une thérapie

III.4.1 Contexte

Le clinicien dispose des éléments cliniques, des évaluations et de son expérience pour parvenir à déterminer les stratégies de réhabilitation dont les stratégies visant à favoriser les phénomènes de plasticité cérébrale. A ce jour, si certains paramètres d'imagerie peuvent prédire l'atteinte cognitive dans la SEP (Wallin et al., 2006), aucun paramètre n'a été mis en évidence pour prédire si une thérapie va permettre ou non d'améliorer les capacités cognitives d'une PvSEP identifiée ou d'un groupe de PvSEP, amélioration attribuée en grande partie aux phénomènes de plasticité cérébrale facilités par la thérapie. Nous avons en effet vu précédemment que les phénomènes de plasticité peuvent se mettre en place en réponse à la maladie avec des possibilités de réorganisations corticales et de modifications de la connectivité entre certaines régions. Les phénomènes de type « compensation » peuvent différer en fonction des capacités de réserve cognitive et cérébrale et semblent être dans certains cas limités, notamment lorsque la charge cognitive est plus importante. En post-rééducation, nous avons indiqué que des phénomènes de plasticité reflétés par exemple par des activations plus intenses ou des recrutements supplémentaires de différentes régions (dont le cortex préfrontal dorso-latéral ou cingulaire, mais aussi des structures plus profondes ou même le cervelet) pouvaient avoir lieu, avec des expressions cliniques différentes. Certaines de ces structures ont été identifiées indépendamment de toute réhabilitation, comme associées aux troubles cognitifs. Ainsi le thalamus et le corps calleux (CC) ont été identifiés comme des structures pouvant être significativement associées aux troubles cognitifs dans la SEP (Batista et al., 2012 ; Benedict et al., 2013 ; Bodini et al., 2013).

L'intégrité de la transmission d'informations cognitives entre les deux hémisphères, par les fibres interhémisphériques telles que celles du corps calleux, a été jusque là peu étudiée dans la SEP. Cader et al. (2006) ont montré que la base neurale de la compensation pourrait être l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions préfrontales droites et gauches durant la tâche de PASAT reflétant la mise à jour de la mémoire de travail mais aussi d'autres processus tels que l'inhibition, la flexibilité ou encore le calcul, tous très dépendants de la VTI. Audoin et al (2003, 2005) ont aussi rapporté un recrutement du cortex préfrontal droit pour la même tâche en plus du phénomène d'augmentation d'activité dans le cortex préfrontal gauche. Alors que le traitement cognitif de la tâche semble reposé sur l'activité des régions cérébrales similaires chez les PvSEP et les contrôles, les PvSEP présentaient une réduction de la réserve cognitive fonctionnelle nécessaire pour un bon fonctionnement de la mémoire. Cader et al (2006) ont interprété les résultats de connectivité fonctionnelle comme une altération des interactions interhémisphériques entre les régions dorsales et préfrontales latérales. Cette altération engendrerait un mécanisme d'adaptation limitant l'expression clinique de la maladie, distinct des phénomènes de recrutement de nouvelles régions. Ces résultats suggèrent que l'amélioration thérapeutique de la cohérence des interactions entre les régions cérébrales normalement recrutées (amélioration fonctionnelle), comme le recrutement des zones alternatives au cours de la mobilisation de stratégies cognitives complémentaires (les deux relevant de modifications adaptatives fonctionnelles), peuvent limiter l'expression des atteintes cognitives dans la SEP. Cette étude souligne l'importance de la prise en compte de la cohérence des interactions dépendante de la synchronisation des activités adaptées des différentes composantes cérébrales intervenant dans les processus.

Plusieurs études ont mis en évidence une atrophie de la SG, de la SB et de la SG profonde dans la SEP et la corrélation entre l'atrophie et les troubles cognitifs. L'atrophie du thalamus (Cifelli et al, 2002) et l'implication d'une atteinte du thalamus dans les fonctions cognitives ont déjà été montrées (Houtchens et al., 2007 ; Batista et al., 2012 ; Benedict et al, 2013). Les atteintes de l'intégrité de la SB dans le CC ont aussi été rapportées (Ranjeva et al., 2003, Hulst et al, 2013) ainsi que son rôle dans la mise en relation des hémisphères cérébraux. De plus, les mesures de diffusion ont montré leur sensibilité dans l'évaluation des modifications de la SB en lien avec l'atteinte cognitive (Dineen et al., 2009 ; Rosendaal et al., 2009 ; Yu et al., 2012).

Peu d'études ont utilisé des examens en IRM multimodale pour rendre compte des modifications structurelles dans la prédiction des troubles cognitifs ou leur histoire naturelle. Dans une des rares études sur la réhabilitation ayant évalué l'impact de l'atteinte structurelle, Hildebrandt et al. (2007) ont montré chez 42 PvSEP randomisées en 2 groupes, que les PvSEP ne présentant aucune

atrophie cérébrale sont probablement celles qui retireraient le plus de bienfaits des stratégies de rééducation visant à encourager la restauration neuronale. De plus, l'impact de l'atrophie différerait selon les mesures cognitives. L'atrophie impactait plusieurs mesures cognitives, dont la mémoire de travail au décours de la rééducation, tandis que les effets de la thérapie sur la mémoire verbale à long terme étaient indépendants de l'atrophie.

Les données de la littérature montrent que les phénomènes d'atrophie peuvent évoluer de façon concomitante à l'atteinte des fibres axonales, et prédire indépendamment certains symptômes ou leur évolution, comme l'atteinte cognitive. Une combinaison atteinte de la SB et atteinte de la SG est associée aux troubles cognitifs. Plusieurs études ont montré en IRM de diffusion une altération de l'intégrité structurelle des connexions sur des faisceaux de SB, une altération de certains processus cognitifs ainsi qu'une altération volumétrique (en IRM anatomique conventionnelle) correspondant à une atrophie de certaines régions ou plus globalement à une atrophie de la SG, de la SB et du LCR (reflétant l'atteinte profonde). Récemment, Benedict et al. (2013) ont étudié le volume lésionnel, le volume du thalamus, et mesuré la diffusivité sur le squelette de FA et dans le thalamus, chez 75 PvSEP d'une durée de maladie moyenne de 12 ans et un EDSS moyen de 3.5. Les analyses de régression linéaire ont montré que la valeur moyenne de diffusion du squelette de SB et le volume du thalamus étaient les meilleurs prédicteurs des performances cognitives établies à partir de la batterie MACFIMS.

III.4.2 Arguments supplémentaires à la prise en compte des composantes de la VTI dans la prise en charge et la prédiction de l'efficacité de cette prise en charge: données impliquant le thalamus et le CC dans l'intégration des informations et la synchronisation des traitements des informations

Les fonctions cognitives comme la perception, la mémoire, le langage, ou la prise de conscience relèvent de traitements de l'information hautement parallèles, hiérarchisés et distribués au sein du cerveau. L'une des principales questions à résoudre pour les stratégies de rééducation est de savoir comment l'information peut être intégrée et traitée et comment des états représentationnels cohérents peuvent être établis dans les systèmes neuronaux distribués afin de parvenir à une production correcte. Nous avons évoqué précédemment l'importance de la notion

de cohérence et au cours de ce travail sur la SEP, la notion centrale d'agencement temporel (« timing ») à différents niveaux.

Au niveau comportemental, la notion de VTI est « simplexe »: elle peut être liée à une atteinte nerveuse globale qui induit un ralentissement global de transmission et transformation des informations, ou à des atteintes plus focales d'un substratum sous-tendant des processus spécifiques qui induisent donc un ralentissement de la VTI dans des processus plus spécifiques (que ce soit par ralentissement ou blocage de l'information liés à une atteinte focale d'un faisceau ou par atteinte corticale ne permettant pas un traitement correct de l'information ou encore engendrant des conduites de vérification des schèmes de réponses chronophages) et qui peuvent impacter d'autres processus cognitifs. Toutefois, l'altération de la VTI peut avoir des conséquences sur au moins trois autres aspects des activités neurocognitives. Le premier aspect concerne le déroulement de l'apprentissage qui peut être insuffisant pour renforcer le réseau correspondant à cet apprentissage ou pour assurer l'automatisation. Le deuxième aspect concerne un possible ralentissement, dès la phase de pré-traitement des informations, de sélection et transmission des informations sensorielles. Le troisième aspect est une possible désynchronisation dans la régulation et la chronologie des activations, désactivations et inhibitions des structures traitant l'information.

Nous avons mentionné dans le chapitre concernant l'Urban DailyCog que dans un environnement de la vie quotidienne, le traitement de l'information est multidimensionnel et met en jeu des capacités de filtrage et de traitement de nombreuses informations mais qu'un système attentionnel de surveillance de l'environnement fonctionne quasiment en permanence permettant la protection et l'anticipation. Autrement dit, et sans détailler ici les modèles de la conscience, simultanément avec les informations sur l'environnement dont nous avons conscience, le cerveau traite beaucoup d'autres informations sur l'environnement, pertinentes ou non, qu'il ne transforme pas en information consciente; le cerveau reste dans un état d'alerte pluri-sensorielle portant sur l'environnement présent et futur. La charge attentionnelle, en termes d'intensité et de sélectivité, est alors importante.

Notre cerveau traite donc en parallèle, grâce à de nombreux circuits spécialisés, différentes propriétés des informations sensorielles qu'il évalue comme essentielles pour intégrer, simuler, créer, réutiliser ou anticiper. Le cerveau doit gérer en effet de façon cohérente et adaptée à la situation l'ensemble des processus permettant de traiter les informations sensorielles, d'activer ou créer des représentations, de distinguer les représentations conscientes et inconscientes, de trier les informations pertinentes ou non, mais aussi gérer les processus permettant eux-mêmes d'évaluer l'importance objective d'un stimulus ou de plusieurs stimuli concomitants et les

propriétés du stimulus (traitements de la couleur, de la forme, de la position, etc, en fonction de l'environnement externe et « interne » (représentations, connaissances, émotions...) afin de parvenir à une réponse la plus efficace possible en termes d'exactitude et de temps de réaction. Un des problèmes de synchronisation les plus étudiés est le « binding problème » (« problème de liaison »). On appelle « binding » l'intégration des différentes caractéristiques du stimulus dans son environnement (par exemple un classeur rouge grand format posé sur une table à côté d'un pot rond bleu dans un bureau), codées chacune à différents endroits du cerveau afin de construire une perception d'un seul objet. Le « binding » implique une synchronisation complexe de différents systèmes neuronaux. On dispose actuellement de quelques éléments de connaissance sur ce problème, bien que le fait de savoir que telles assemblées de neurones correspondent à telles représentations ne permette pas encore de comprendre les mécanismes qui aboutissent à la distinction entre attention consciente et non-consciente.

Llinas et al. (2002, 2009) ont retrouvé des oscillations antéropostérieures gamma à 40 Hz et ont précisément étudié ce problème de liaison en travaillant sur les capacités de « binding » du lobe temporal. Ils ont confirmé le rôle des interactions entre différents oscillateurs impliquant le thalamus. Ils ont montré en se basant sur un modèle d'interactions thalamo-corticales que ces oscillations pourraient être produites par des noyaux du thalamus. Un système de projections thalamiques diffuses correspondrait aux oscillations à 40 Hz liées à la perception consciente. La perception consciente à partir d'informations transmises à 40 Hz impliquerait plutôt les noyaux intralaminaires, tandis qu'un autre système contribuerait à assurer la liaison des différentes caractéristiques d'un stimulus par la réception des informations sensorielles et la projection de ces informations vers les aires corticales. Une information traitée consciemment pourrait alors correspondre à des assemblées de neurones qui, oscillant ensemble, permettraient la liaison entre les caractéristiques du stimulus et, en phase avec un balayage oscillatoire à 40 Hz, contribueraient à rendre ce traitement conscient. Ils ont mis en évidence le rôle intégratif du cortex temporal et le recours, selon la complexité, à un ou aux deux hémisphères. Leur hypothèse est que la synchronisation des décharges neuronales peut servir à l'intégration en assemblées de neurones distribués et que ce processus peut sous-tendre la sélection des informations perceptuellement et comportementalement pertinentes. Les auteurs ont conforté leur hypothèse par des expériences sur les mécanismes neuronaux de la rivalité binoculaire. Ces études suggèrent que la synchronisation appropriée entre les neurones corticaux peut être l'une des conditions nécessaires pour la construction d'états de perception et de prise de conscience des stimuli sensoriels. La même équipe précitée (Pylkkänen et al., 2006), en travaillant sur les représentations polysémiques des mots, a aussi mis en évidence la mise en jeu nécessaire de structures convergentes, mais aussi

la mise en jeu des compétitions, notamment interhémisphériques. Cependant, certains auteurs ont rapporté d'autres phénomènes pour certaines tâches verbales (comme la lecture) tel que l'augmentation du recrutement de régions de l'hémisphère droit similaires à celles activées dans l'hémisphère gauche lorsque la difficulté augmente (Just et al.,1996). Plusieurs modèles neurobiologiques de la conscience incluent la notion de compétition entre assemblées de neurones donnant lieu à des «processus sélectifs» des contenus conscients, au niveau des traitements visuels par exemple (Crick et Koch, 2003).

Dans les épreuves cognitives, nous sommes rarement en mesure de distinguer à quelle étape de l'activité mentale on met en jeu la conscience. Les théories de la conscience sont nécessaires pourtant à la compréhension et l'étude des processus cognitifs ainsi qu'à l'interprétation des substrats anatomiques, mais dans l'état actuel de nos connaissances, cette distinction est très difficile.

Ces questions sont fondamentales pour la réhabilitation des PvSEP, d'autant que les PvSEP peuvent présenter des atteintes altérant les processus perceptifs. La réhabilitation de processus en amont des processus attentionnels ou exécutifs ou de mémoire, pourrait alors être une voie envisagée par un travail cognitivo-sensori-moteur intégratif en renforçant des liaisons et les capacités d'inhibition et de flexibilité afin de favoriser la synchronisation et donc potentiellement la VTI.

Tous les signaux sensoriels (excepté ceux de l'olfaction), sont relayés par le thalamus avant d'atteindre le cortex qui envoie lui aussi de nombreuses connexions en retour vers le thalamus. La plupart des noyaux du thalamus sont des noyaux dits «spécifiques» parce que leurs neurones ont des connexions à une région relativement circonscrite du cortex (par exemple, le corps genouillé latéral dont les neurones projettent au cortex visuel primaire). Le thalamus possède également des noyaux «non spécifiques» qui envoient des projections diffuses dans de vastes régions corticales. Les noyaux intralaminaires, situés dans la lamelle de substance blanche interne, sont un bon exemple de noyau non spécifique. En fait un seul noyau thalamique, le noyau réticulaire n'envoie pas de projection directement au cortex mais participe toutefois aux boucles de rétroaction thalamo-corticale en recevant des inputs du cortex et en envoyant des outputs au noyau dorsal du thalamus. Sherman and Guillery (2002) ont proposé une hiérarchie dans l'implication du thalamus dans les niveaux de traitements et ont rapporté le rôle du thalamus en tant que relais des informations sensorielles notamment par les corps mamillaires mais aussi de relais modulateur des messages impliqué dans les processus de traitement cortico-cortical. Ce rôle modulateur a aussi été suggéré dans plusieurs études et en particulier pour le pulvinar qui par des processus bottom up modulerait les informations sensorielles pour minimiser les interférences avec le

contenu de la mémoire de travail et ainsi protéger la réalisation des traitements (Rotshtein et al. 2011). Le rôle du pulvinar dans la communication entre les informations sensorielles et les traitements attentionnels a notamment été mis en avant pour expliquer les troubles du syndrome d'héminégligence spatiale liée aux atteintes thalamiques.

Nous disposons d'un certain nombre de processus automatiques dans le traitement des informations sensorielles de notre espace personnel et péri-personnel qui résultent de faisceaux « surentraînés » mettant en jeu nos représentations et nos capacités d'anticipation dans la prise en compte des traitements des informations à effectuer. Les informations sensorielles sélectionnées sont véhiculées via les corona radiata jusqu'aux différentes régions corticales mais aussi via d'autres noyaux gris et vers le cervelet qui est impliqué dans les processus d'automatisation. De nombreuses études neurobiologiques s'appuient donc sur les « boucles thalamo-corticales » pour tenter d'expliquer les états de conscience supérieurs ; les niveaux de conscience « inférieurs » étant alors des conditions préalables aux niveaux supérieurs de la conscience humaine, ceux de la conscience réflexive et de la conscience de soi.

Le thalamus, dont le rôle précis est encore incertain, demeure un relais et un candidat à un rôle de structure de transfert, d'intégration et de filtrage de toutes les informations sensorielles qu'il reçoit et renvoie vers les aires corticales spécifiques. Il pourrait être un centre régulateur de l'attention avant que les informations ne parviennent dans le cortex préfrontal et dans le cervelet. Il a d'ailleurs été placé au centre du modèle triangulaire de l'attention de Laberge (1990, 1997).

Dans notre quotidien, nous devons traiter de nombreuses informations qui arrivent par différents canaux, ce qui inclut un traitement sensoriel par rapport à soi, à notre propre représentation de l'espace et de notre corps dans l'espace. Nos expériences quotidiennes nous ont permis et nous permettent de construire nos représentations. D'une part, notre cerveau traite des informations, d'autre part, il fonctionne aussi très largement en vase clos, utilisant les informations acquises et représentations construites. Le cerveau simule et crée afin que nous puissions anticiper et adapter nos réponses à l'environnement. Les informations sensorielles perçues sont multiples et induisent de multiples traitements hiérarchisés mais aussi parallèles. Une atteinte du thalamus peut engendrer aussi bien une défaillance dans le prétraitement par négligence d'une information ou par transmission de trop d'information, par défaut d'inhibition et/ou de sélection ou par ralentissement de son fonctionnement. Dans tous les cas, cette défaillance se traduira par une anomalie des représentations acquises et au niveau des performances comportementales.

De façon générale, les notions de vitesse de traitement et de synchronisation sont centrales, aussi bien pour comprendre les allers-retours d'une région cérébrale à l'autre dans un seul hémisphère que pour comprendre les transmissions interhémisphériques. Les commissures

interhémisphériques et principalement le corps calleux ont un rôle dans la transmission d'information en gérant l'implication de telle ou telle structure par un jeu de modulation, d'activation et d'inhibition des régions controlatérales homologues ou non. Si des fonctions cognitives peuvent se mettre en place et être efficaces dans le cadre d'agénésie du CC, des atteintes même subtiles au cours de la SEP sont susceptibles de perturber la synchronisation des traitements interhémisphériques ou la gestion des processus de compétition et d'inhibition. Toutefois, le rôle du CC reste encore mal connu dans le traitement des informations cognitives et certaines informations peuvent aussi être transmises d'un hémisphère à l'autre via d'autres fibres, par les fibres interthalamiques voire via le cervelet.

Nous avons donc souhaité étudier, dans cette étape préliminaire de nos travaux d'imagerie, si une atteinte globale ou bien une atteinte de ces structures centrales dans la VTI peut être considérée comme une limite ou non aux capacités de plasticité cérébrale. Pour ce faire, nous avons évalué leur capacité à prédire la progression des performances au cours d'une thérapie en prenant en compte les performances avant la thérapie, ces dernières reflétant à la fois les effets de la maladie et les phénomènes de plasticité au cours de la maladie.

A ce stade de notre étude, nous avons choisi d'utiliser des mesures classiques de volumétrie pour la SG, et la SB ainsi qu'une mesure volumétrique globale du thalamus réalisable à partir de notre séquence anatomique. De plus, nous avons étudié les différents indices de diffusion pour la SB et le CC.

Nous utiliserons les 4 indices de diffusion suivants : la diffusivité axiale DA où la diffusivité de l'eau est dans la direction du tenseur (c'est-à-dire le long de la fibre d'où le nom de diffusivité parallèle). Elle est égale à la valeur propre maximale du tenseur et reflèterait l'intégrité axonale. La diffusivité radiale (DR) est la diffusivité perpendiculairement à la direction principale du Tenseur (d'où le nom de diffusivité perpendiculaire) et correspond à la moyenne de ses deux valeurs propres les plus faibles. Certains indiquent cet indice comme un reflet de l'intégrité myélinique mais il n'est pas possible de distinguer les influences respectives des microstructures et la myéline n'est pas une condition nécessaire à l'anisotropie d'un tissu même si elle contribue à renforcer les structures longitudinales. La diffusivité moyenne (DM) correspond à la moyenne des valeurs propres et donne des informations sur les contraintes générales opposées à la diffusion de l'eau mais n'apporte pas d'information sur l'anisotropie contrairement à la fraction d'anisotropie (FA). La (FA) est proche de 1 lorsque l'anisotropie est forte (la valeur propre maximale est très supérieure aux autres) et de 0 lorsque la diffusion est isotrope (les trois valeurs propres sont proches).

Peu d'études ont utilisé les mesures de DR et DA dans les études des substrats anatomo-fonctionnels de la cognition des PvSEP. Cependant, dans l'étude de Kern et al. (2011) qui rapporte l'atteinte de l'évolution des performances au Nine Hole Peg Test sur 12 mois et l'implication du CC dans la prédiction des atteintes motrices, les mesures de DR se sont révélées plus prédictives de certaines atteintes que les mesures de FA. Yu et al. (2012) ont étudié l'intégrité de la SB par les 4 mesures d'IRM de diffusion, et ont montré que dans les régions où la FA était diminuée, la DM augmentait et était dominée par une augmentation de la DR sans qu'il y ait de modification de la DA. Ils ont montré que les corrélations significatives entre les valeurs de FA les plus significatives étaient avec le SDMT.

Ranjeva et al. (2003) ont montré une atteinte du corps calleux dès les stades précoces de la maladie (SCI) et ont appliqué plusieurs techniques d'imagerie (IRM et spectroscopie) à l'étude du CC pour obtenir différentes mesures : volume, ratio de MTR et des ratios métaboliques. Ils n'ont pas observé d'atrophie du CC. En revanche, ils ont mis en évidence une diminution du MTR et une augmentation de la DM ainsi que des modifications métaboliques. Ces anomalies étaient aussi présentes lorsqu'il n'y avait pas de lésions macroscopiques à l'intérieur du CC. Ces changements structurels et métaboliques diffus qui peuvent être interprétés comme reflétant principalement la myéline, étaient présents dans le CC à la première étape de MS avant qu'une atrophie ait été détectée. Il n'est pas exclu que de telles modifications puissent être à l'origine d'une perturbation dans la transmission interhémisphérique des informations, ce qui pourrait engendrer un ralentissement lié à des phénomènes de désynchronisation, à des altérations dans le rôle inhibiteur du CC de l'hémisphère controlatéral ou même à des modifications de l'organisation cérébrale en sollicitant d'autres voies de transmission interhémisphérique, d'autres fibres commissurales ou le cervelet dont le recrutement a déjà été montré au décours d'une thérapie (Sastre-Garriga et al., 2011). Nous avons donc privilégié l'étude du CC par l'imagerie de diffusion, et non par la volumétrie, à travers les différents paramètres, FA, DM, DR, DA, issus de l'imagerie de diffusion et pouvant apporter des informations complémentaires concernant la nature de l'atteinte.

III.4.3 Hypothèses et objectifs

L'étude REACTIV en cours a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la réhabilitation. Les analyses sont en cours. L'ensemble des données sera disponible d'ici quelques semaines et permettra, avec la levée d'insu, de préciser l'efficacité du programme, les phénomènes de plasticité développés au décours de la réhabilitation mais aussi l'impact des anomalies structuro-fonctionnelles sur les

effets des thérapies. C'est dans cette dernière perspective que nous présentons ici nos données préliminaires.

Notre objectif était donc d'évaluer si des paramètres IRM reflétant l'atteinte de SG et/ou de la SB (mesures d'atrophie de la SG et de la SB, mesures de diffusion de la SB) et reflétant l'atteinte de nos deux régions d'intérêt, le thalamus (mesure de l'atrophie) et le CC (mesures de diffusion), pouvaient constituer des biomarqueurs prédictifs de la progression des performances liées à la VTI au décours d'une thérapie.

Dans la SEP, en pratique clinique et en recherche, le SDMT est le plus souvent proposé pour refléter la VTI. Afin de déterminer la progression de la VTI, nous proposons une nouvelle approche en postulant que l'atteinte de la VTI n'est pas uniforme : en parallèle d'une atteinte globale de la SB ou des principaux faisceaux de SB dont le ralentissement global est le reflet, des ralentissements plus « focaux » ou plus spécifiques de certains processus sont liés aux lésions focales de la SB ou de la SG. Ainsi une atteinte d'un faisceau spécifique entraîne un ralentissement pour une tâche donnée mais pas forcément pour une autre. Nous avons donc choisi plusieurs pourcentages de progression de scores impliquant la VTI afin d'intégrer différentes dimensions de la VTI ainsi que la ségrégation des atteintes éventuelles de la VTI et des possibilités d'évolution.

Nous avons fait l'hypothèse que si certains facteurs démographiques et environnementaux mais aussi psychologiques peuvent influencer sur la mise en place des phénomènes de plasticité, l'absence d'atteinte ou des atteintes modérées (atrophie corticale ou profonde ou atteinte globale de la SB) pourrait faciliter la progression des performances cognitives mettant en jeu la VTI au décours d'une thérapie tandis qu'une atteinte plus importante ou plusieurs atteintes concomitantes (charge lésionnelle importante, présence d'une atrophie, atteinte de l'intégrité des fibres nerveuses) pourraient limiter la progression lors des tâches. Ainsi, certaines mesures IRM au moment de l'inclusion dans une prise en charge thérapeutique pourraient constituer des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique. Le volume intracrânien ayant été utilisé pour refléter la réserve cérébrale d'une part, et l'atrophie de la SG, de la SG profonde et de la SB étant associée aux troubles cognitifs d'autre part, nous avons choisi d'étudier ces paramètres afin de savoir s'ils pouvaient jouer un rôle dans la progression des PvSEP. De plus, nous avons étudié l'intégrité globale de la SB par 4 mesures de diffusion sur le squelette, comme proposé par Yu et al. (2012). Dans un deuxième temps, nous avons fait l'hypothèse qu'en dehors d'atteinte plus globale de la SG et de la SB, ou de structures identifiées pour être des supports à la compensation (telles que le cortex préfrontal dorsolatéral, le cingulum, le précunéus ou encore le cervelet) deux structures, le

thalamus et le CC, connues pour être atteintes dans la SEP et pour leur rôle dans la transmission des informations, pourraient être impliquées dans l'évolution des troubles cognitifs au décours d'une thérapie.

III.4.4 Méthode

III.4.4.1 Population et interventions cliniques

Nous avons inclus un sous-groupe de PvSEP participant à l'étude REACTIV.

III.4.4.1.1 PvSEP-RR

Les PvSEP-RR ont été sélectionnées parmi les PvSEP incluses dans l'étude REACTIV. Les PvSEP-RR nous étaient adressées lorsque durant leur consultation de suivi, elles rapportaient auprès de leur neurologue une gêne dans leur vie quotidienne due aux problèmes cognitifs. Les PvSEP-RR étaient issues des consultations de la Clinique de la SEP au CHU de Bordeaux ou de neurologues membres du réseau Aquisep. Vingt-huit PvSEP-RR ont réalisé les évaluations à l'inclusion (V0) et 18 PvSEP-RR parmi les 28 ont réalisé les évaluations à 4 mois (V4) après avoir suivi une thérapie, soit une réhabilitation spécifique, soit une thérapie non spécifique.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : homme ou femme, âgés de 18 à 55 ans, PvSEP-RR conformément aux critères de Polman et al. (2005), durée de la maladie comprise entre 6 mois et 15 ans, droitier, étant affilié à la sécurité sociale. Les critères cognitifs d'inclusion étaient :

-soit 2 scores < 1 déviation standard (DS) parmi les scores des tests de vitesse de traitement et d'attention (VTI/FA) et 1 score < 1 DS à un autre test parmi les tests évaluant les autres fonctions, les fonctions exécutives (FE) et la mémoire de travail (MT).

- soit 2 scores < 1 DS parmi les 5 tests de vitesse de traitement, d'attention et de fonction exécutive (SDMT, Stroop et TMT de la batterie GREFEX, substests balayage et attention divisée du logiciel TAP) et 1 score < 1 DS à un autre test parmi les tests évaluant la vitesse de traitement, les fonctions attentionnelles et exécutives (VTI/FAE) et la mémoire de travail (MT).

Les critères d'exclusion étaient : l'existence d'un autre trouble neurologique ou psychiatrique, un déficit visuel, oculomoteur (FS visuel > 2 , FS tronc cérébral item nystagmus > 2 , FS tronc cérébral item paralysie oculomotrice ≥ 2), auditif et/ou moteur excluant l'aptitude à accomplir des tâches informatisées et les tâches de simulation de conduite, une poussée de SEP dans les 2 mois précédant la visite de pré-inclusion, un traitement par corticothérapie intraveineuse dans les 2 mois précédant la pré-inclusion, un changement de posologie ou de type de traitement de fond de

la maladie inférieur à 2 mois, un changement de posologie, arrêt ou instauration d'un traitement psychotrope (anxiolytique, antispastique, antidépresseur, antiépileptique) depuis moins de 2 mois, un patient suivant un traitement interdit pendant l'étude (voir paragraphe 7.2), un score au Mini Mental Status <27, une altération des capacités visuo-constructives (type V figure de Rey ou score < 28).

III.4.4.1.2 Témoins

Vingt-deux sujets sains appariés en âge, sexe et niveau d'éducation ont été inclus comme témoins (table 1).

L'étude REACTIV a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (Sud-Ouest, Bordeaux). Tous les témoins et PvSEP participant ont signé un consentement éclairé.

III.4.4.2 Procédures

Le design expérimental général est présenté figure 19.

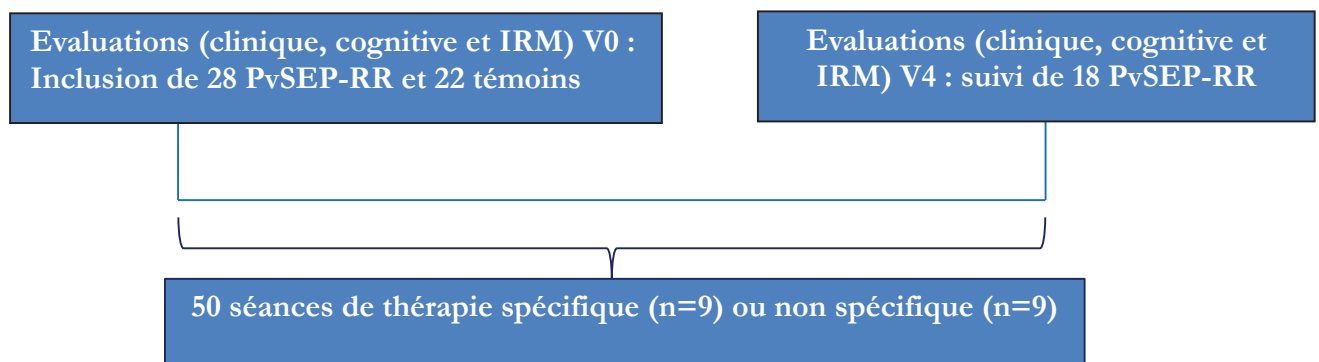


Figure 19 Design expérimental de l'étude préliminaire sur la recherche de biomarqueurs IRM pouvant permettre de prédire la progression des performances cognitives au décours d'une réhabilitation

III.4.4.2.1 Evaluation clinique

Un examen neurologique standardisé a été effectué par un neurologue afin d'établir les scores de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). Les états dépressifs, anxieux, la fatigue ont respectivement été évalués en utilisant le Beck Depression Inventory (BDI), le State-Trait Anxiety Inventory (STAI), le Modified-fatigue impact Scale (MFIS).

III.4.4.2.2 Evaluation cognitive

Une batterie exhaustive, comprenant des tests papier-crayon et informatisés (TAP 2.1) issus des évaluations de REACTIV, était réalisée en 2 passations pour une durée totale d'environ 3 heures. Elle évaluait la VTI, les fonctions attentionnelles, exécutives, la mémoire de travail et la mémoire épisodique. Les tests et leurs variables sont indiqués table 2.

III.4.4.2.3 Thérapies

Les PvSEP étaient randomisées en 2 groupes, l'un suivait une réhabilitation spécifique, l'autre une thérapie globale, non spécifique.

III.4.4.2.4 Acquisition des données IRM

Les acquisitions ont été réalisées avec une machine ACHIEVA 3T (Philips Medical System, Pays Bas) avec une antenne multicanaux pour imagerie parallèle (SENSE). Les volumes anatomiques de haute résolution étaient acquis en vue axiale pour chaque sujet en utilisant une séquence 3D MPRAGE en pondération T1 avec les paramètres suivants : TR=8,2 ms, TE=3,5 ms, angle de basculement : 7 degré , FOV 256 x256 mm² pour couvrir la totalité du cerveau, 180 coupes sans intervalle vide, taille de voxel de 1x1x1mm³. Toutes les acquisitions étaient alignées sur le plan Commissure antérieure-Commissure postérieure (CA-CP). Pour quantifier les lésions de la SB, des séquences FLAIR (Fast Fluid-Attenuated Inversion-Recovery) ont été réalisées, avec les paramètres suivants : TR=11000ms, TE=140 ms, TI = 2800 ms, F0V 230x172 mm², 45 coupes axiales avec une épaisseur de 3mm.

Une séquence de diffusion pondérée EPI à une seule excitation a été réalisée avec les paramètres suivants : TR= 11718 ms, TE= 60, angle de basculement de 90 degrés, FOV 230x230 mm², 75 coupes, sans intervalle vide, épaisseur des coupes 1,6mm. Une image de b0 était acquise et les gradients de diffusion ont été appliqués dans 21 directions différentes (valeur de b = 1000s/mm²).

III.4.4.3 Analyses

III.4.4.3.1 Analyses des images IRM

III.4.4.3.1.1 Analyses volumétriques et masques de lésions

Les analyses volumétriques ont été réalisées avec les SIENAX et FIRST de FMRIB Software Library (FSL 5.0) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

Le volume cérébral total, normalisé sur la taille de la tête du sujet (ce qui permet de réduire la variabilité entre les sujets liées à la taille de la tête), a été estimé à partir de la séquence 3DT1 MPRAGE avec SIENAX (Smith et al., 2001, 2002), disponible dans la librairie FSL 5.0 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) (Smith et al., 2004). SIENAX utilise plusieurs programmes et commence par extraire les images du cerveau et du crâne (en utilisant l'outil d'extraction du cerveau BET de Fsl avec les options : -B, « -f 0.3 ») de chaque sujet avant d'enregistrer les images du cerveau dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) [Jenkinson 2001, Jenkinson 2002], ce qui permet d'obtenir le facteur d'échelle (« scaling factor ») utilisé pour la normalisation des données volumétriques.

Ensuite, le programme FAST (Zhang et al. 2001) a été utilisé pour segmenter les tissus et pour estimer les volumes en prenant en compte les lésions de la SB pour lesquelles des masques avaient été créés. Dans le cadre d'une collaboration avec le CNI (Center for Neurological Imaging, Harvard Medical School, Boston) dirigé par Charles R.G. Guttmann, des masques de lésions de la SB ont en effet été réalisés à partir des séquences FLAIR par une segmentation semi-automatique et un pipeline développé par Nicola Moscufo et Dominik Meier. Les masques ont tous été réalisés dans un premier temps selon cette procédure par l'équipe du CNI. J'ai corrigé une partie des masques, et étant donné la subjectivité possible concernant la SB dite « sale » et la prise en compte de certains voxels dans les lésions, nous avons choisi d'uniformiser tous les masques de deux de nos études en cours, dont REACTIV. Une correction a donc été réalisée avec 3DSlicer, Version 4.4 pour tous les sujets de façon identique par deux internes en neurologie expérimentés, qui utilisaient ces données dans le cadre de leurs études respectives : Amandine Moroso, qui a, dans le cadre de son master, avec Fanny Munsh, contribué à tester et établir un premier pipeline de traitements permettant d'obtenir les résultats préliminaires de ce chapitre, et, Vincent Planche, qui dans le cadre de sa thèse dirigée par Thomas Tourdias, dans notre équipe U862, a étudié les biomarqueurs de l'atteinte mnésique dans la SEP en incluant les données de REACTIV. L'obtention de masques lésionnels pour chaque PvSEP-RR permet le calcul du volume lésionnel et la correction des erreurs de segmentation de la SB et SG en T1,

dues aux lésions sous-corticales qui jouxtent la SG.

Finalement, nous avons retenu les volumes normalisés en fonction de la taille de la tête du sujet et dans l'espace MNI suivant : le volume de SG, le volume de SB, le volume de LCR ventriculaire, et le volume intracrânien (ICC) obtenu en ajoutant la substance blanche, la substance grise et le LCR ventriculaire.

De plus, nous avons utilisé FIRST qui comprend plusieurs étapes permettant, à partir de la séquence 3D3DT1 MPRAGE, de segmenter et d'obtenir des volumes normalisés dans l'espace MNI (MNI 152 de résolution 1 mm) des structures sous-corticales (Patenaude, et al. 2011) selon des labels standards. Nous avons retenu les volumes respectifs des thalami.

III.4.4.3.1.2 Analyses des images de diffusion

Les images de diffusion pondérées ayant normalement un faible rapport signal sur bruit, une méthodologie de débruitage prenant en compte les différentes composantes et directions a été proposée par Manjon et al. (2013). Selon cette méthode, les images de DWI (Diffusion Weighted Image) ont été débruitées avec le filtre LPCA (Diffusion Weighted Image Denoising Using Overcomplete Local PCA) avant de reconstruire les tenseurs de diffusion avec FSL 5.0 afin d'obtenir les cartes de FA, MD, RD, et AD. Cette partie du travail a été réalisée en collaboration avec Pierrick Coupé (Groupe de recherche PICTURA, Patch-based processing for medical and natural images, LaBRI UMR 5800, Université de Bordeaux).

Nous avons ensuite réalisé une normalisation linéaire (FLIRT) et non linéaire (FNIRT) des données de FA, DM, DR, DA pour les adapter au template JHU-ICBM-FA-1mm (Andersson et al., 2010). Les régions d'intérêt (ROIs), dont celles du CC (Genoux, corps et splénium, à droite et à gauche), ont été créées en utilisant l'atlas de SB JHU-ICBM-DTI 81 WM (Mori et al., 2008). Les ROIs sont automatiquement segmentées et appliquées aux données de diffusion afin d'avoir pour chaque ROI les valeurs moyennes de FA, DM, DR, DA de chaque voxel composant la ROI. La limite étant que ces valeurs ne sont pas toujours un bon reflet de l'atteinte focale. En effet, selon la trajectoire des fibres, certaines fibres pouvant être perpendiculaires à d'autres, les valeurs peuvent perdre de leur signification. De plus, dans une même région, certains faisceaux peuvent être altérés, d'autres non d'où l'impossibilité d'utiliser une moyenne dans ces régions (figure 20).

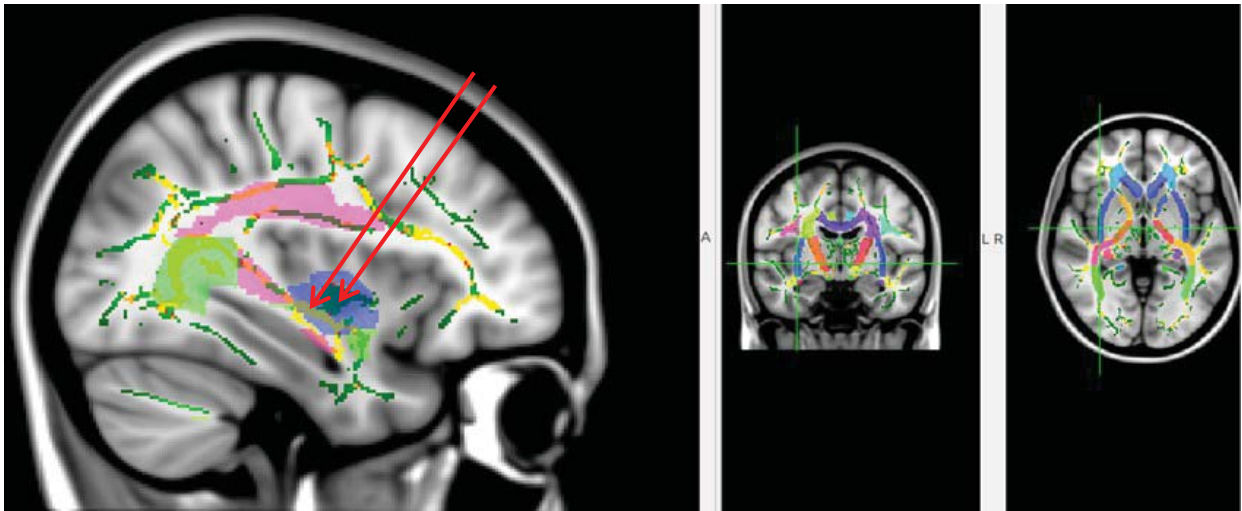


Figure 19. Limites de l'utilisation des valeurs moyennes au sein des ROIs du Label JHU ICBM LABELS 1 mm: exemple de la capsule externe

Le CC, en revanche, comprend des fibres relativement « droites » et bien identifiées. De plus, l'analyse TBSS nous a permis de vérifier une homogénéité dans la mise en évidence de différences entre les PvSEP-RR et les témoins au niveau du CC. L'analyse voxel par voxel de la FA a été réalisée avec le logiciel TBSS (Smith et al., 2006) disponible dans la librairie FSL (Smith et al., 2004). Des transformations non linéaires pour coder les images de diffusion des FA individuelles dans l'image de l'espace standard FMRIB58-FA ont été réalisées. TBSS génère une image moyenne de FA pour créer un squelette de FA qui représente les centres de tous les tractus communs au groupe de patients. TBSS fait une projection des valeurs FA de tous les patients sur le squelette moyen de FA créé, avant de réaliser l'analyse statistique voxel par voxel sur l'ensemble des patients. Une valeur seuil de FA de 0,3 a été appliquée pour limiter les effets des erreurs de déformation à travers les sujets et pour réduire le nombre d'inclusion de voxels susceptibles de correspondre à des types de tissus différents. Enfin, la carte de FA de chaque patient est adaptée au squelette de FA en cherchant les valeurs maximales de FA perpendiculaires au squelette. Dans l'analyse TBSS, on a utilisé les statistiques avec 500 permutations et un TFCE avec un seuil de $p < .05$ avec correction pour comparaisons multiples. La même procédure est utilisée pour les autres paramètres de diffusion (DM, DR, DA). Les valeurs moyennes de FA du squelette de SB obtenu pour le groupe entier des 28 PvSEP-RR et 22 témoins ainsi que pour les 18 PvSEP-RR ont été calculées avec Fslstats pour chaque PvSEP-RR. La même procédure a été appliquée pour les valeurs moyennes de MD.

III.4.5 Analyses Statistiques

Les analyses d'imagerie ont été réalisées à partir d'un modèle linéaire généralisé (matrice glm) avec le Randomise de Fsl. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Statview.

III.4.5.1 Comparaison des données de l'imagerie de diffusion à l'inclusion

Des comparaisons des squelettes de FA, MD, RD et AD ont été effectuées entre les témoins et les PvSEP à l'inclusion en utilisant un algorithme de permutations (Randomise de Fsl) (Nichols et Holmes, 2002) avec 500 permutations et en utilisant une analyse TFCE ($p \leq 0.05$) (Smith et Nichols, 2009) ainsi qu'en considérant l'âge, le sexe et le niveau d'éducation comme co-variables. Des cartes de différence ont été obtenues pour chaque paramètre de diffusion. Les valeurs moyennes de FA et MD du squelette de SB ont été obtenues et comparées à l'inclusion avec un test de Mann Whitney.

III.4.5.2 Comparaison des données démographiques et cliniques à l'inclusion

Les données démographiques et cliniques des PvSEP-RR et des témoins ont été comparées en utilisant le test approprié selon les variables, à savoir le test de Mann Whitney ou le test du Chi 2 pour les variables sexe, genre et niveau d'éducation (NE).

Les scores des tests cognitifs à l'inclusion et après la thérapie ont été comparés avec le test de Wilcoxon. Les mesures IRM entre les PvSEP-RR et les témoins ont été comparées avec un test de Mann Whitney.

Un pourcentage de progression entre V0 et V4 a été établi pour chaque score cognitif, ainsi que pour les scores de dépression et de fatigue, pour chaque PvSEP-RR: (score de la PvSEP à V4 – score de la PvSEP à V0) / score de la PvSEP à V0.

Pour toutes les analyses, la différence étaient considérée comme significative lorsque la valeur de p était inférieure à 5%.

III.4.5.3 Analyses de corrélations

Des analyses de corrélation univariées ont été réalisées avec le test de Spearman entre chaque score cognitif reflétant la VTI et chaque mesure volumétrique ou de diffusion étudiée. Compte tenu du nombre de variables, les corrections de Bonferroni ont été appliquées.

Un modèle de régression linéaire a été réalisé à partir des marqueurs IRM. Compte tenu du nombre de paramètres, nous avons réalisé des modèles de prédiction pour les pourcentages de progression aux scores de VTI pour lesquels des corrélations avec des marqueurs IRM étaient avec une valeur de p inférieure à 0.25. Pour chaque analyse, le pourcentage de progression du score au test cognitif considéré était la variable dépendante. Les marqueurs IRM ($p < 0.25$) étaient sélectionnés afin de réduire le nombre de variables compte tenu du nombre de sujets et des variables d'ajustement à prendre en compte, puis ils étaient entrés dans le premier bloc et retenus selon une sélection descendante. Nous avons ajusté le modèle sur le groupe de thérapie ainsi que sur les variables connues comme susceptibles d'influencer la plasticité cérébrale : l'âge, le sexe, le NE, et la durée de maladie. Ces variables ont été entrées dans le bloc 2. Les données de la littérature ont montré l'impact de la fatigue et de la dépression sur la cognition. Il n'y avait pas de différence significative entre les scores de dépression et de fatigue à V0 et ceux à V4. Compte tenu de leur possible influence sur la mise en place des phénomènes de plasticité au cours de la thérapie, nous avons pris en compte, dans ce troisième bloc, les scores de dépression et de fatigue à l'inclusion et réitéré les analyses de ce bloc avec les facteurs de confusion liés à la dépression et à la fatigue, à savoir les pourcentages de progression de la dépression et de la fatigue.

III.4.6 Résultats

III.4.6.1 Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques cliniques et démographiques de notre population à l'inclusion sont présentées tableau 8. Les analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative d'âge, de sexe, ou de niveau d'éducation entre le groupe de PvSEP-RR et le groupe des témoins. L'anxiété (STAI Y-A correspondant à celle du moment) n'était pas significativement différente de celle des témoins. En revanche les PvSEP avaient des scores significativement plus élevés à la BDI, à la STAI Y-B (anxiété générale) et aux différents sous-scores de la M-FIS.

	PvSEP-RR (n=28)	Témoins (n=22)
Age (année) ^{ns}	40.26 ±6.5	37.4±9.2
Sexe (% de femme) ^{ns}	20/28 71.4%	16/22 72,7%
Niveau d'éducation (%> baccalauréat) ^{ns}	14/28 50%	14/22 63,6%
Durée de la maladie (années)	8± 4.8	
EDSS	2.8 (0-5.5)	
BDI***	14.5 (0-26)	4.5(0-13)
STAI Y-A ^{ns}	29.5 (20-55)	27 (20-44)
STAI Y-B ***	46 (20-64)	31.5 (20-51)
MFIS***	Total***	55 (24-77)
	Physical***	26.5 (13-35)
	Cognitive***	25.5 (9-37)
	Social***	4 (1-8)
		7.5(1-32)
		3.5 (0-14)
		5 (0-21)
		0 (0-5)

***: $p < 0.001$; ^{ns}: non significatif; âge et durée de maladie exprimés en moyenne \pm DS (déviation standard); sexe et niveau d'éducation sont exprimés en pourcentage ; EDSS: Expanded Disability Status Scale; STAI-Y A et B: State Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; EDSS, BDI, STAI-Y, M-FIS sont exprimés en médiane (minimum-maximum).

Tableau 8 Description des populations PvSEP et témoins à l'inclusion

III.4.6.2 Performances cognitives à l'inclusion (V0)

Les tests cognitifs ainsi que leurs variables et leurs scores sont rapportés tableau 9. Deux des 40 scores présentés correspondaient à des critères d'inclusion, sur les 38 scores seulement 23,7% (9) n'étaient pas significativement différents entre les PvSEP-RR et les témoins. Parmi les scores

dépendant du temps (18), 77, 8 % étaient affectés. Les scores les plus atteints étaient ceux du SDMT, des TR de l'attention auditive en condition double, de 2 conditions du Stroop (dont la condition d'inhibition), du TMT, et de 4 scores de mémoire verbale (apprentissage, rappels immédiats, rappels indicés différés).

En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les PvSEP-RR et les témoins à deux scores de balayage visuel (TR et RC) uniquement pour la condition « sans cible », à 2 scores d'alerte RC (score saturé avec 40 réponses correctes sur les 40 attendues) ainsi qu'à des scores d'attention divisée (le ratio « mu » de la double tâche de Baddeley et certains scores du subtest « attention divisée » de la TAP). Plus précisément, les scores du subtest 'attention divisée' qui n'étaient pas significativement différents des témoins étaient les suivants : attention visuelle en condition simple RC, attention visuelle en condition double TR, attention auditive en condition simple RC et TR, et attention auditive en condition double RC. Les résultats aux tâches d'alerte et de balayage visuel montraient une différence significative plus importante des TR entre les PvSEP et les témoins lorsque la différence des scores de RC était moindre. De plus, les écarts-types des scores des PvSEP-RR étaient dans l'ensemble plus importants que ceux des témoins.

III.4.6.3 Progression des performances cognitives entre V0 et V4

Les PvSEP-RR ont significativement progressé aux scores TR de l'alerte sans avertisseur, RC du balayage avec cible, TR de l'attention auditive en condition simple et double, rappel libre immédiat du CVLT, ainsi que tous les scores du Stroop, du TMT, et celui du SDMT. Les 10 scores reflétant la VTI dans différentes composantes cognitives et pour lesquels les pourcentages de progression entre V0 et V4 ont été calculés chez les 18 PvSEP-RR ayant terminé leur thérapie, quelle qu'elle soit, sont indiqués tableau 9.

Tests	Subtests	Vari- bles	PvSEP-RR	témoins	Comparaison PvSEP-RR et témoins Valeur de p	Comparaison score V0 et score V4 Valeur de p
MMS-E		RC ^{ns}	28.6 ± 1.1	29.2 ± 0.9	0.041	
Symbol Digit Modalities Test		RC (en 90s) ^{a,b,c}	51 ± 8.9	69.1 ± 9.1	<0.0001	0.0009
Alerte (TAP)	Alerte intrinsèque (TR simple sans avertisseur)	RT ^{a,b,c} RC	309.4 ± 170 40 ± 0	247.6 ± 34.4 40 ± 0	0.002 >0.999	0.016 saturé
	Alerte phasique (stimulus précédé par un signal avertisseur)	TR ^c RC	305.4 ± 195.1 40 ± 0	247.1 ± 39.4	0.037 >0.999	0.163 saturé
Balayage visuel (TAP)	Avec cible	TR ^{a,c} RC	3387.4 ± 915.7 37.7 ± 8.8	2802.5 ± 577.2 43.3 ± 5.4	0.008 0.019	0.102 0.014
	Sans cible	TR ^a RC	5871.5 ± 1743.6 49.86 ± 0.36	5400.8 ± 1422.5 50.9 ± 6.9	0.257 0.611	0.948 >0.99
Attention Divisée (TAP)	Attention visuelle en condition simple	TR ^a RC	900.9 ± 142.5 15.61 ± 1.55	787.68 ± 83.24 16.14 ± 1.25	0.003 0.143	0.078 0.754
	Attention auditive en condition simple	TR ^a RC	599.6 ± 129.44 15.54 ± 1.55	569.2 ± 82.5 15.7 ± 0.7	0.218 0.992	0.043 0.855
	Attention visuelle en condition double	TR ^{a,c} RC	660.9 ± 195.04 14.82 ± 2.44	616.73 ± 107.09 15.86 ± 0.35	0.681 0.053	0.086 0.450
	Attention auditive en condition double	TR ^a RC	893.1 ± 118.4 16 ± 1.5	762.7 ± 67.6 16.4 ± 1.1	<0.0001 0.253	0.004 0.182
N-back (TAP)		TR ^{a,c} RC	735.4 ± 199.4 12.9 ± 1.7	592.5 ± 146.3 14.2 ± 1.2	0.016 0.003	0.157 0.279
	Test de Stroop	Dénomination de couleurs	Temps ^a	74.6 ± 20.9	56 ± 7	<0.0001

	Lecture de mots	Temps ^a	55.1 ± 20.2	43.1 ± 5.9	0.001	0.041
	Inhibition	Temps ^{a,c}	129.6 ± 42.5	89.4 ± 23.6	<0.0001	0.007
Trail-making test	Partie A	Temps ^a	40.4 ± 21.7	23.8 ± 6	<0.0001	0.008
	Partie B	Temps ^{a,c}	83 ± 29.1	51.3 ± 14.6	<0.0001	0.0002
Empan endroit (double tâche de Baddeley)	Empan endroit de chiffres	RC	5.2 ± 0.83	6.1 ± 0.9	0.003	0.173
Double tâche de Baddeley	Double tâche	Ratio (MU) ^{a,c}	90.2 ± 15.2	92.8 ± 13.9	0.329	0.811
Fluences	Sémantique	RC (in 120s) ^{a,c}	29.1 ± 7.6	34.6 ± 8.9	0.026	0.059
	Phonémique	RC (in 120s) ^a	19.9 ± 5.9	24.7 ± 6.9	0.011	0.249
Empan envers	Empan envers de chiffres	RC	3.8 ± 0.8	4.6 ± 1.1	0.015	>0.99
California Verbal Learning Test	apprentissage	RC	60.5 ± 7.9	70.3 ± 7	<0.0001	0.240
	Rappel libre immédiat ^b	RC	12.2 ± 2.6	15 ± 1.3	<0.0001	0.025
	Rappel immédiat indicé	RC	12.9 ± 1.7	15.1 ± 1.2	<0.0001	0.158
	Rappel libre différé	RC	13.1 ± 2.2	15.1 ± 1.4	0.0005	0.264
	Rappel différé indicé	RC	13.2 ± 2.1	15.3 ± 1	0.0001	0.245
	Reconnaissance	RC	15 ± 1.3	15.7 ± 0.5	0.045	0.441
	Intrusions	Nombre total	8.1 ± 7.3	3.4 ± 4	0.015	0.943
Figure complexe de Rey	Copie	RC	34 ± 2.3	35.3 ± 0.8	0.033	0.636
	Rappel	RC	19.2 ± 6	24.9 ± 5.7	0.003	0.201
DO 80	Dénomination	RC	78 ± 1.3	78.9 ± 1.3	0.014	0.887

Table 9 Tests cognitifs, comparaison des performances cognitives entre les PvSEP-RR et les témoins à l'inclusion (V0), et comparaison des performances cognitives des PvSEP entre V0 et V4.

^a scores significativement différents entre les 28 PvSEP-RR et les 22 témoins à l'inclusion ; ^b scores significativement différents entre V0 et V4 chez les 18 PvSEP-RR ayant suivi une thérapie, ^c scores impliquant la VTI et pour lesquels les pourcentages de progression ont été établis ; ^d tests déterminant les critères de non inclusion)

III.4.6.4 Comparaison des mesures d'IRM volumétriques et de diffusion entre les PvSEP-RR à l'inclusion

III.4.6.4.1 Comparaison des mesures d'IRM volumétriques

Le volume cérébral total, les volumes de SG, ICC et ceux des thalami étaient significativement diminués chez les PvSEP-RR ; le volume du LCR était significativement augmenté (tableau 10). En revanche il n'y avait pas de différence significative concernant le volume de SB.

Mesures IRM*	PvSEP-RR	Témoins	Valeur de p
Volume SG	783 ± 46.7	828.6 ± 45.5	0.003
Volume SB	717.2 ± 40.7	731.86 ± 29.8	0.310
Volume LCR ventriculaire	46.4 ± 23.8	28.5 ± 10.4	0.0026
Volume ICC	1546.6 ± 65.7	1589 ± 63.7	0.038
Volume lésionnel	11.65 ± 12.7		
Volume Thalamus Gauche	6.54 ± 0.9	7.62 ± 0.8	0.0002
Volume Thalamus droit	6.43 ± 1	7.47 ± 0.7	0.0003
Moyenne FA squelette	0.510 ± 0.025	0.533 ± 0.015	0.0004
Moyenne DM squelette	0.001 ± 4.8 ^{E-4}	0.001 ± 2.6 ^{E-5}	0.0006
Moyenne DA squelette	0.002 ± 3.75 ^{E-5}	0.002 ± 3.6 ^{E-5}	0.0211
Moyenne DR squelette	0.001 ± 5.6 ^{E-5}	0.001 ± 2.6 ^{E-5}	0.0004
FA Genou CC	0.490 ± 0.044	0.541 ± 0.041	0.0003
DM Genou CC	0.001 ± 1.2 ^{E-4}	0.001 ± 7.5 ^{E-5}	0.0001
DA Genou CC	0.002 ± 1 ^{E-4}	0.002 ± 7.1 ^{E-5}	0.002
DR Genou CC	0.001 ± 2.2 ^{E-4}	0.001 ± 8.9 ^{E-5}	<0.0001
FA corps CC	0.489 ± 0.119	0.572 ± 0.038	0.0008
DR corps CC	0.021 ± 0.105	0.001 ± 6.6 ^{E-5}	<0.0001
DA corps CC	0.002 ± 2 ^{E-4}	0.002 ± 5.6 ^{E-5}	0.0003
DR corps CC	0.001 ± 3 ^{E-4}	0.001 ± 8.3 ^{E-5}	0.0002
FA splénium CC	0.551 ± 0.126	0.635 ± 0.025	<0.0001
MD splénium CC	0.023 ± 0.114	0.001 ± 6.5 ^{E-5}	<0.0001
AD splénium CC	0.002 ± 2.3 ^{E-4}	0.002 ± 7.9 ^{E-5}	<0.0001
RD splénium CC	0.001 ± 3.2 ^{E-4}	0.001 ± 6.4 ^{E-5}	<0.0001

*Les volumes sont exprimés en cm³.

Tableau 10 Comparaison des mesures IRM entre les PvSEP-RR et les témoins à l'inclusion (V0)

III.4.6.4.2 Comparaison des données d'IRM de diffusion

III.4.6.4.2.1 Comparaison des cartes de diffusion

Les analyses TBSS sont en cours, nous pouvons déjà noter des différences significatives des squelettes de FA, DM, DR, DA entre le groupe de PvSEP-RR et les témoins à l'inclusion. L'analyse des différences de FA au niveau du squelette de SB par la procédure TBSS a révélé une diminution diffuse de la FA sur l'ensemble du squelette de SB chez les PvSEP-RR par rapport aux témoins au seuil $p < 0.05$ corrigé. La FA était diminuée au niveau du corps calleux et des faisceaux thalamiques. De plus, nous avons pu observer sur les cartes TBSS de différences des squelettes de FA, DM, DR, DA qu'au niveau des 6 régions du CC, les différences étaient significatives et l'atteinte relativement homogène au sein de la même région excepté au niveau du splénium qui était moins atteint (Figure 2). Des différences significatives ont aussi été mises en évidence pour les mesures de diffusivité, ciblant donc de façon préférentielle les faisceaux associatifs antéro-postérieurs et le corps calleux.

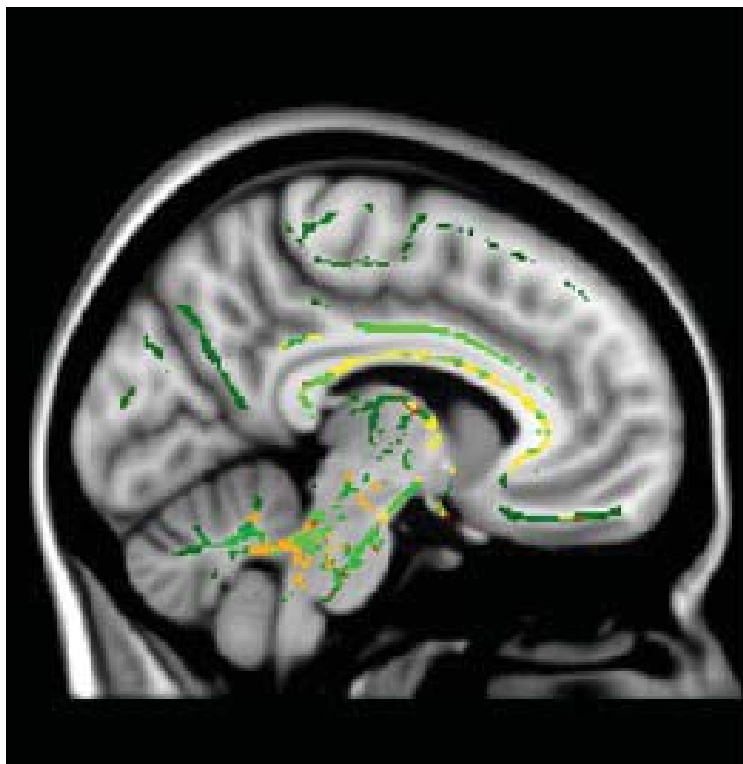


Figure 20. Analyse TBSS des cartes de fraction d'anisotropie (FA) significativement diminuée chez les PvSEP à V0 au niveau des trois régions du Corps calleux.

En jaune : faisceaux dont la FA est significativement diminuée chez les PvSEP-RR par rapport aux témoins ; $p_{\text{cor}} < 0.05$ TFCE (en vert : pas d'atteinte, orange, rouge puis jaune : sévérité croissante de l'atteinte)

III.4.6.4.2.2 Comparaison des mesures d'IRM de diffusion

Les valeurs moyennes de FA, DM, RD et DA du squelette établi lors des analyses TBSS étaient elles aussi toutes significativement différentes chez les PvSEP-RR, en faveur d'une atteinte diffuse de la SB. Dans les 3 régions du CC (genou, corps, splénium), les mesures de diffusion montraient une diminution significative de la FA, de l'AD et de la RD, et une augmentation significative de la MD pour le groupe de PVSEP-RR comparativement aux témoins (tableau 10).

III.4.6.5 Relations entre les paramètres IRM et les pourcentages de progression des performances cognitives de VTI à V4

III.4.6.5.1 Relations entre les paramètres IRM volumétriques de la SG, de la SB, du LCR et le pourcentage de progression

Aucune mesure IRM volumétrique n'était significativement corrélée à l'un des pourcentages de progression à un test impliquant la VTI (tableau 11).

III.4.6.5.2 Relations entre les paramètres IRM de diffusion de la SB

Aucune des valeurs moyennes de FA et de diffusivité (DM, DA DR) calculées à partir du squelette commun aux 18 PvSEP-RR n'était significativement corrélée au pourcentage de progression entre V0 et V4 de l'un des scores mettant en jeu la VTI (tableau 12).

III.4.6.5.3 Relations entre les pourcentages de progression et les paramètres IRM des 2 régions d'intérêt : le thalamus et le CC

Les résultats des analyses univariées sont présentés dans les tableaux 11 et 12.

Après application des corrections de Bonferroni, seul le pourcentage de progression au SDMT était corrélé aux mesures IRM. Le pourcentage de progression du SDMT était corrélé au volume du thalamus gauche ($R=-0,665$, $p=0.006$), et à la valeur de DR du genou du CC ($R=0,732$, $p=0.003$).

	Progression SDMT	Progression Alerte sans avertisseur (RT)	Progression Balayage visuel avec cible (RT)	Progression Subtest Attention divisée visuelle condition double (RT)	Progression Subtest Attention divisée auditive condition double (RT)	Progression N-back (RT)	Progression Stroop (inhibition)	Progression Trail-making test (B)	Progression Double tâche de Baddeley (mu)	Progression Fluence verbale (sémantique)
Volume de SG	0.37	0.86	0.28	0.12 ^b	0.54	0.56	0.53	0.47	0.80	0.71
Volume de SB	0.014 ^b	0.73	0.19 ^b	0.34	0.61	0.52	0.35	0.19 ^b	0.32	0.47
Volume CSF vent	0.38	0.60	0.84	0.63	0.65	0.11 ^b	0.32	0.91	0.04 ^b	0.88
Volume ICC	0.09 ^b	0.46	0.44	0.95	0.35	0.55	0.70	0.27	0.15 ^b	0.48
Volume lésionnel	0.28	0.48	0.97	0.67	0.76	0.92	0.84	0.80	0.34	0.23 ^b
Volume thalamus Gauche	0.006^{a,b}	0.26	0.72	0.57	0.85	0.70	0.55	0.33	0.67	0.40
Volume Thalamus droit	0.016 ^b	0.245 ^b	0.61	0.66	0.71	0.42	0.90	0.51	0.41	0.52

^avaleur de p significative après correction de Bonferroni ; ^b valeur <0.25

Tableau 11. Significativité des corrélations (valeurs de p) univariées entre les paramètres volumétriques et les pourcentages de progression des performances entre V0 et V4 pour les scores cognitifs mettant en jeu la VTI chez 18 PvSEP et 22 témoins

	Progression SDMT	Progression Alerte avec avertisseur	Progression Balayage visuel	Progression Subtest Attention divisée visuelle condition	Progression Subtest Attention divisée auditive condition	Progression N-back	Progression Stroop	Progression Trail-making test	Progression Double tâche de Baddeley	Progression Fluence verbale
Moyenne FA squelette	0.04 ^b	0.91	0.97	0.91	0.78	0.46	0.80	0.70	0.44	0.67
Moyenne MD squelette	0.56	0.99	0.88	0.98	0.85	0.35	0.75	0.76	0.65	0.78
Moyenne AD squelette	0.11 ^b	0.63	0.98	0.77	0.88	0.37	0.53	0.61	0.69	0.32
Moyenne RD squelette	0.50	0.99	0.88	0.91	0.69	0.42	0.95	0.95	0.65	0.99
FA Genou CC	0.10 ^b	0.51	0.91	0.10 ^b	0.70	0.44	0.50	0.76	0.30	0.84
MD Genou CC	0.02 ^b	0.48	0.70	0.94	0.69	0.44	0.65	0.90	0.65	0.52
AD Genou CC	0.03 ^b	0.63	0.99	0.85	0.43	0.29	0.39	0.76	0.82	0.25
RD Genou CC	0.003^{a,b}	0.67	0.54	0.28	0.56	0.91	0.50	0.27	0.91	0.81
FA Body CC	0.02 ^b	0.45	0.86	0.24 ^b	0.46	0.49	0.69	0.41	0.47	0.79
MD Body CC	0.009 ^b	0.64	0.92	0.14 ^b	0.35	0.76	0.48	0.48	0.79	0.76
AD Body CC	0.14 ^b	0.36	0.10 ^b	0.97	0.81	0.60	0.73	0.76	0.38	0.91
RD Body CC	0.02 ^b	0.57	0.82	0.20 ^b	0.38	0.54	0.63	0.44	0.55	0.72
FA Splénium CC	0.01 ^b	0.57	0.47	0.46	0.30	0.54	0.55	0.36	0.87	0.90
MD Splénium CC	0.01 ^b	0.48	0.63	0.37	0.33	0.76	0.27	0.22 ^b	0.64	0.99
AD Splénium CC	0.25	0.57	0.61	0.66	0.91	0.58	0.85	0.54	0.16 ^b	0.81
RD Splénium CC	0.06 ^b	0.47	0.63	0.48	0.38	0.66	0.45	0.28	0.67	0.88

^avaleur de p significative après correction de Bonferroni ; ^bvaleur <0.25

Tableau 12 Significativité (valeurs de p) des corrélations univariées entre les paramètres de diffusion de la SB et des régions du CC et les pourcentages de progression des scores cognitifs faisant intervenir la VTI entre V0 et V4

III.4.6.6 Prédiction des pourcentages de progression des performances cognitives de VTI à V4 : recherche de biomarqueurs IRM

III.4.6.6.1 Biomarqueurs volumétriques IRM prédictifs de la progression du SDMT

Les tableaux 13 et 14 présentent les résultats des modèles de régression réalisés pour le pourcentage de progression du SDMT : le tableau 13 présente le modèle incluant le volume de la cavité intracrânienne (ICC) et le tableau 14 présente le modèle incluant les autres variables volumétriques, c'est-à-dire les volumes de SB et des thalami, les variables ayant été sélectionnées à partir des corrélations univariées avec un $p < 0.25$.

Le volume ICC, le score de fatigue à l'inclusion et la progression de la dépression étaient indépendamment significativement associés à la progression du SDMT.

Le volume du thalamus, la progression de la dépression et de la fatigue étaient aussi indépendamment significativement associés à la progression du SDMT.

Le tableau 15 montre une association significative entre le volume du thalamus gauche et le pourcentage de progression au SDMT mais non entre le volume ICC et ce même pourcentage.

Les tableaux 14 et 15 révèlent que le volume du thalamus est la mesure IRM qui prédisait le pourcentage de progression au SDMT de façon robuste même après prise en compte des autres variables IRM, cliniques et démographiques ainsi que des facteurs de confusion.

		Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R ²	p
Progression SDMT	Bloc 1	Volume ICC	Volume ICC ($p=0.04$)	0.240	0.039
	Bloc 2	Age Sexe Niveau d'éducation Durée de maladie Groupe de thérapie	Volume ICC ($p=0.04$)	0.240	0.039
	Bloc 3	Score BDI Score MFIS	Volume ICC ($p=0.02$) Score MFIS ($p=0.03$)	0.457	0.010
		Progression BDI Progression MFIS	Volume ICC ($p=0.02$) Score MFIS ($p=0.01$) Progression BDI ($p=0.049$)	0.592	0.047

Tableau 13. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir du volume de la cavité intracrânienne (volume ICC) ainsi que des variables

		Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R ²	p
Progression SDMT	Bloc 1	Volume de SB Volume thalamus gauche Volume thalamus droit	Volume thalamus gauche (p=0.01)	0.351	0.01
	Bloc 2	Age Sexe Niveau d'éducation Durée de maladie Groupe de thérapie	Volume thalamus gauche (p=0.006) Age (p=0.04)	0.511	0.005
	Bloc 3	Score BDI Score MFIS	Volume thalamus gauche (p=0.003) Score MFIS (p=0.01)	0.759	0.016
		Progression BDI et MFIS	Volumes thalamus G (p=0.0246) Progression BDI (p=0.047), Progression MFIS(p=0.01)	0.611	0.003

Tableau 14. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir du volume de la substance blanche (SB) et des thalami.

		Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R ²	p
Progression SDMT		Volume thalamus G Volume ICC	Volume thalamus G (p=0.0096)	0.351	0.0096

Tableau 15. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir des volumes ICC et du thalamus gauche.

III.4.6.6.2 Biomarqueurs en IRM de diffusion prédictifs de la progression du SDMT

Les tableaux 16 et 17 présentent les résultats des modèles de régression réalisés pour le pourcentage de progression du SDMT incluant les mesures de diffusion : la tableau 16 présente le modèle incluant les valeurs moyennes de FA calculées sur le squelette de FA et la tableau 17 présente le modèle incluant les mesures d'IRM de diffusion du CC, les variables ayant été sélectionnées à partir des corrélations univariées avec un $p < 0.25$.

Les valeurs moyennes de FA, le score de fatigue à l'inclusion ainsi que la progression de la dépression étaient significativement indépendamment associés à la progression du SDMT (tableau 16).

Concernant le CC, les valeurs de FA, DM et DR au niveau du genou et de DM au niveau du corps étaient, avec la progression de la dépression, indépendamment significativement associées à la progression du SDMT (tableau 17).

Le tableau 18 montre une association significative entre les valeurs de FA et DR du genou du CC ainsi que la valeur de DM du genou et du corps du CC et le pourcentage de progression au SDMT mais non entre les valeurs de FA du squelette et ce même pourcentage.

Les tableaux 17 et 18 révèlent que la FA et la DR du genou du CC ainsi que la DM du genou et du corps du CC sont les mesures, parmi celles étudiées en IRM de diffusion, qui prédisaient le pourcentage de progression au SDMT de façon robuste même après prise en compte des autres variables IRM, cliniques et démographiques ainsi que des facteurs de confusion.

		Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R²	p
Progression SDMT	Bloc 1	Moyenne FA squelette Moyenne AD squelette	Moyenne FA squelette (p=0.03)	0.274	0.026
	Bloc 2	Age Sexe NE Durée de maladie Groupe de thérapie	Moyenne FA squelette (p=0.03)	0.274	0.026
	Bloc 3	Score BDI Score MFIS	Moyenne FA squelette (p=0.02) Score MFIS (p=0.04)	0.458	0.010
		Progression BDI Progression MFIS	Moyenne FA squelette (p=0.048) Score MFIS (p=0.04) Progression BDI (p=0.02) Progression MFIS (p=0.03)	0.691	0.0026

Tableau 16. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir de la fraction d'anisotropie (FA) moyenne calculée sur le squelette de FA.

		Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R ²	p
Progression SDMT	Bloc 1	FA Genou CC DM Genou CC DA Genou CC DR Genou CC FA Corps CC DM Corps CC DA Corps CC DR Corps CC FA Splénium CC DM Splénium CC DR Splénium CC	FA Genou CC (p=0.02) DM Genou CC (p=0.02) DR Genou CC (p=0.02) DM Corps CC (p=0.02)	0.693	0.0026
	Bloc 2	Age Sexe NE Durée de maladie Groupe de thérapie	FA Genou CC (p=0.02) DM Genou CC (p=0.02) DR Genou CC (p=0.02) DM Corps CC (p=0.02)	0.693	0.0026
	Bloc 3	Score BDI Score MFIS	FA Genou CC (p=0.02) DM Genou CC (p=0.02) DR Genou CC (p=0.02) DM Corps CC (p=0.02)	0.693	0.0026
		Progression BDI Progression MFIS	FA Genou CC (p=0.009) DM Genou CC (p=0.002) DR Genou CC (p=0.004) DM Corps CC (p=0.004) Progression BDI (p=0.02)	0.813	0.0005

Tableau 17. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir des valeurs de FA et de diffusivité du CC dont la valeur de p était <0.25 dans les corrélations univariées.

	Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R²	p
Progression SDMT	FA Genou CC DM Genou CC DR Genou CC DM Corps CC Moyenne FA squelette	FA Genou CC (p=0.03) DM Genou CC (p=0.02) DR Genou CC (p=0.03) DM Corps CC (p=0.03)	0.693	0.0078

Tableau 18. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au SDMT à partir des valeurs de FA et de diffusivité du CC dont la valeur de p était <0.25 dans les corrélations univariées.

III.4.6.7 SDMT : données complémentaires

Au vu de ces premiers résultats, nous avons par la suite cherché à préciser les relations entre le score au SDMT à l'inclusion, son pourcentage de progression, les données démographiques et cliniques ainsi que les mesures d'imagerie.

III.4.6.7.1 Relations entre le SDMT et les données cliniques et démographiques à l'inclusion

Le score SDMT n'était pas corrélé à l'âge, au niveau d'éducation, au sexe, à la durée de maladie, au score de dépression ou encore au score de fatigue.

III.4.6.6.2 Relations score SDMT et mesures IRM à l'inclusion

Chez les 28 patients inclus, après application de la correction de Bonferroni, le SDMT était corrélé à toutes les mesures IRM volumétriques ou de diffusion, excepté au volume de SB et au volume lésionnel.

III.4.6.6.3 Progression des scores du SDMT entre VO et V4

Parmi les 18 PvSEP-RR, 17 présentaient des scores au SDMT supérieurs à ceux de l'inclusion après la thérapie.

III.4.6.7.4 Relations pourcentage de progression au SDMT et données cliniques et démographiques

Les corrélations univariées n'ont pas montré de lien significatif entre le pourcentage de progression du SDMT et les variables forcées dans le modèle, à savoir l'âge, le niveau d'éducation, le sexe, la durée de maladie, la dépression, la fatigue, la progression de la dépression, la progression de la fatigue ou encore le groupe de thérapie (un codage a été utilisé sans lever l'insu). De plus, le pourcentage de progression au SDMT n'était pas corrélé au score du SDMT à l'inclusion.

III.4.6.8 Biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des différents scores cognitifs reflétant la VTI autres que celui du SDMT

Dans nos analyses de régression linéaires pour chacun des scores ayant une variable IRM corrélée avec un $p < 0.25$ en univarié, aucune mesure IRM volumétrique ou de diffusion n'était significativement associée à la progression des scores cognitifs reflétant la VTI, excepté pour le TMT B. Seule la DM du splénium du CC était significativement associée à la progression du TMT B (tableau 20).

Variable dépendante : pourcentages de progression	Variation indépendantes du modèle	Variation indépendantes significatives retenues	R ²	p
Progression TMT B	DM splénium	DM splénium (p=0.03)	0.250	p=0.035
	Age Sexe NE Durée de maladie Groupe de thérapie	DM splénium (p=0.03)	0.250	p=0.035
	Score BDI Score MFIS	DM splénium (p=0.03)	0.250	p=0.035
	Progression BDI Progression MFIS	DM splénium (p=0.03)	0.250	p=0.035

Tableau 20. Modèle de régression du pourcentage de progression des performances au TMT B à partir des valeurs de diffusivité moyenne du splénium ainsi que des variables cliniques et démographiques.

III.4.8 Discussion

Notre objectif était d'étudier si des paramètres IRM facilement utilisables en clinique pouvaient être prédictifs d'une progression ou d'une limite de l'évolution des performances au décours d'une thérapie.

Nous avons proposé d'étudier la VTI de façon transversale, à travers plusieurs tests faisant intervenir la VTI (temps de réalisation ou temps de réaction).

La grande majorité des 28 PvSEP-RR évalués s'est avérée majoritairement atteinte aux tests cognitifs dont les tests impliquant la VTI comparativement aux témoins sains à l'inclusion. Chez les 18 PvSEP-RR évalués après la prise en charge thérapeutique, quel que soit le groupe de traitement, la progression était significative pour un certain nombre de tests impliquant la VTI, que nous avons par la suite corrélés aux mesures IRM, suggérant la mise en place de phénomènes de plasticité.

Nous avons étudié les examens IRM réalisés à l'inclusion en analysant les modifications volumétriques de certaines structures liées à la cognition dans la SEP ainsi que l'intégrité de la SB en mesurant non seulement la FA mais aussi 3 mesures de diffusivité pouvant refléter différemment une atteinte de la SB, puis nous avons dans un second temps mis en évidence parmi ces mesures celles qui pourraient prédire la progression des performances cognitives au décours d'une réhabilitation.

Les PvSEP-RR. présentaient une atrophie de la SG, de la SG profonde et thalamique. Les liens entre atrophie et troubles cognitifs ont été étudiés dans la littérature notamment dans la perspective de déterminer des marqueurs prédisant l'atteinte cognitive mais pas dans celle de déterminer des marqueurs prédisant l'évolution au décours d'une réhabilitation. Nous avons en effet montré que l'atrophie cérébrale (corticale et sous-corticale) prédisait la progression sur 7 ans du déclin cognitif de la VTI des PvSEP (Deloire et al., 2011, annexe B). Filippi et al. (2013) ont confirmé que les anomalies de la SG corticale et sous-corticale constituaient un facteur pronostique des troubles cognitifs. D'autres études comme celles de Morgen et al. (2006) ou d'Amato et al. (2007b) n'ont pas mis en évidence de caractère prédictif de l'atrophie sous-corticale chez les PvSEP détériorés cognitivement et ont montré que l'atrophie corticale était plus importante chez les PvSEP présentant une atteinte de la VTI, comme c'est aussi le cas dans notre population, que chez les PvSEP sans atteinte (Morgen et al., 2006). En comparant l'impact de la progression des volumes normalisés de SG corticale et sous-corticale sur l'évolution cognitive durant 2,5 ans, Amato et al. (2007b) ont mis en évidence une association entre les changements du volume du neocortex normalisé et la progression des troubles cognitifs. En revanche, le volume de SB bien que diminué ne différait pas significativement des témoins. Si de nombreuses

études (Ge et al., 2001, Inglese et al. 2004) ont rapporté une atrophie de la SB au stade rémittent de la SEP, certaines n'ont pas retrouvé ce résultat (Ceccarelli et al. 2007 ; Quarantelli et al. 2003). Il est possible que le volume de SB chez les PvSEP-RR ne diffère pas, comme cela a été indiqué dans certaines études (Quarantelli et al. 2003), du fait de gliose ou de l'œdème qui se mettent en place et compensent la perte axonale et myélinique, ne permettant alors pas de révéler l'atteinte des fibres. De plus, nous avons précédemment indiqué dans ce travail que l'atrophie a souvent été corrélée aux tests cognitifs, et en particulier à l'atteinte de la VTI (Leavitt et al., 2014), ce que nous avons retrouvé lors des analyses complémentaires concernant le SDMT. A l'inclusion, le SDMT était corrélé à toutes les mesures IRM excepté au volume de SB et au volume lésionnel, contrairement aux données de Papadopoulou et al. (2013) ou encore de Penny et al. (2013) montrant le caractère prédictif du volume lésionnel en T2 pour le score au SDMT. Nos résultats convergent avec ceux de Benedict et al. (2006b) qui montraient une association significative des valeurs du SDMT avec des mesures globales d'atrophie comme le volume de neocortex ou la largeur du 3ème ventricule, avec une taille d'effet notablement plus importante que le volume lésionnel de la SB. De plus, la corrélation entre le SDMT et l'atrophie thalamique a été rapportée dès les stades précoces de SEP (Štecková et al., 2014). Dehning et al. (2014) avaient aussi pu conférer à la mesure volumétrique du thalamus un caractère écologique en établissant un lien direct entre les infractions de la route consécutives aux troubles cognitifs et l'atteinte cérébrale, le nombre de violations des règles de sécurité routière pouvant être prédit par l'atrophie thalamique.

Dans notre étude, l'atteinte de la SB n'est pas apparue au travers des mesures volumétriques mais, comme attendu, nos analyses préliminaires ont montré des atteintes microstructurales de la SB et du CC à travers les cartes de différences des squelettes de FA, DM, DR et DA, les comparaisons des mesures d'imagerie de diffusion au niveau du squelette et dans les régions spécifiques du CC entre les PvSEP-RR et les témoins. Globalement, les PvSEP-RR de notre étude présentaient une augmentation des valeurs de FA et une diminution des diffusivités moyenne, axiale et radiale calculées à partir du squelette ainsi qu'au niveau du CC comparés aux sujets sains, comme cela a été rapporté dans certaines études (Dineen et al., 2009, Benedict et al., 2007, Yu et al., 2012). Yu et al. (2012) ont rapporté, à partir d'analyses TBSS comparant 37 PvSEP-RR et 20 témoins évalués avec trois tests cognitifs (dont le SDMT), une FA diminuée au niveau du squelette de FA chez les PvSEP-RR comparativement aux témoins. Dans les régions où la FA était diminuée, la DM était augmentée avec notamment une DR augmentée mais sans modification significative de la DA. Plusieurs régions, principalement celles des radiations thalamiques postérieures, du stratum sagittal et du CC étaient fortement corrélées aux SDMT, soulignant l'importance de

L'utilisation des mesures de DTI, en particulier pour préciser l'atteinte myélinique. Chez les PvSEP cognitivement atteints, Hulst et al. (2013) ont mis en évidence des anomalies de la SB dans plusieurs régions cérébrales avec une réduction de la FA significative dans le corps calleux, les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs, dans les fibres cortico-spinales et du forceps, ainsi que dans le fornix et le cingulum. Bodini et al. (2013) avaient mis en évidence, chez des PvSEP-PP, qu'une diminution de FA dans le CC prédisait une altération de la mémoire verbale, de l'attention, de la VTI et des fonctions exécutives 5 ans après. Selon les auteurs, ces résultats soulignent l'importance des altérations des faisceaux de fibres interhémisphériques dans la détermination de l'atteinte cognitive. La perturbation de ces voies, qui assurent l'interconnexion des réseaux moteurs et cognitifs entre les deux hémisphères, pourrait entraîner un syndrome de dysconnexion, comme l'avaient proposé Dineen et al. (2009), qui contribue à long terme au handicap physique et cognitif. Dans la maladie d'Alzheimer, l'atrophie du corps calleux avait d'ailleurs précocement été proposée comme un marqueur de la dysconnexion néocorticale progressive (Hampel et al., 1998). Nos données dans la région du CC indiquent aussi une ségrégation au sein du CC selon les processus cognitifs considérés. Le déclin de l'organisation des fibres nerveuses n'est en effet pas homogène sur la totalité du cerveau, différents facteurs, comme l'âge, intervenant aussi en plus de la pathologie. Par exemple le lobe frontal, la partie postérieure de la capsule interne et le genou du corps calleux sont particulièrement susceptibles d'être affectés par ce déclin (Salat et al. 2005). Bien que notre étude n'inclue pas de sujets âgés, nous avons retrouvé une corrélation significative entre l'atteinte cognitive au SDMT et l'atteinte microstructurale au niveau du CC, particulièrement de la DR dans la région du genou du CC. Que la DR reflète effectivement la démyélinisation ou les premières étapes de la perte axonale reste encore un questionnement, toutefois l'altération de la DR dans la région du CC peut être un biomarqueur sensible, en particulier au niveau du genou du CC, prédictif de l'atteinte cognitive évaluée par le SDMT chez les PvSEP-RR. Kern et al. (2011) ont mis en évidence des liens entre l'altération de la DR dans le CC et l'atteinte motrice évaluée par le Nine Hole Peg Test, test cognitivo-moteur faisant intervenir la VTI. Les résultats, montrant l'implication voire le caractère prédictif des atteintes du CC, seraient compatibles avec les hypothèses de perturbations de synchronisation ou de désorganisation de l'inhibition que pourraient engendrer les atteintes microstructurales subtiles du CC.

Nos résultats ont aussi confirmé des résultats publiés concernant l'existence d'une atteinte thalamique dans la SEP et son lien avec la cognition, notamment avec le SDMT (Houtchens et al., 2007, Benedict et al., 2013). Benedict et al. (2013) ont souligné l'importance du rôle du thalamus dans la cognition et le fait que de subtils dommages des projections afférentes

impliquant le thalamus pourraient être davantage responsables de l'atteinte cognitive dans la SEP que ce qui avait été rapporté auparavant dans la littérature. De plus, dans leur étude, Benedict et al. (2013) ont aussi montré le caractère prédictif de la diffusivité moyenne du thalamus pour l'atteinte cognitive après prise en compte de la perte de volume du thalamus. Les autres tests cognitifs que le SDMT n'étaient en revanche pas corrélés aux altérations cérébrales analysées. Ces résultats suggéraient que l'impact clinique de l'atrophie n'est peut-être pas révélé directement dans les tests cliniques classiques dans les cas d'atteinte légère à modérée plus subtile et où la mise en évidence de liens avec des structures plus sensibles et spécifiques comme le thalamus est peut-être plus prometteuse. Ces résultats nous encouragent à compléter nos données avec des analyses des mesures de diffusion au sein du thalamus qui pourraient être encore plus sensibles pour prédire l'évolution au décours d'une thérapie. Nous avons vu précédemment que Batista et al. (2012) avaient aussi rapporté le rôle du thalamus dans le ralentissement de la VTI chez les PvSEP dont le volume était, avec celui du putamen, très significativement corrélé avec le SDMT après ajustement des effets du volume néocortical.

Les analyses sont en cours pour identifier avec plus de précision les localisations des modifications volumétriques et de diffusion ainsi que leur impact sur la fonctionnalité des réseaux altérés et pour établir l'intérêt d'utiliser certaines mesures de diffusion, en fonction de la région cérébrale considérée, en tant que biomarqueurs prédictifs de l'atteinte cognitive, mais aussi de sa progression ou de sa récupération au décours d'une réhabilitation.

Notre étude a donc confirmé que certains paramètres IRM, tels qu'un paramètre global comme le volume total de SG, mais aussi plus spécifiques et focaux tels que le volume du thalamus ou la DR au niveau du genou du CC étaient corrélés aux tests cognitifs reflétant en particulier la VTI à l'inclusion mais uniquement au SDMT, l'un des tests le plus étudié et considéré comme un bon marqueur de l'atteinte cognitive et de l'atteinte cérébrale dans la SEP. Plusieurs études ont ainsi rapporté les liens entre le SDMT et les mesures d'imagerie. La nature multifactorielle du SDMT faisant intervenir différentes composantes cognitives telles que la VTI mais aussi l'attention, l'inhibition et la flexibilité ou encore la mémoire de travail (Benedict et al., 2006a; Forn et al., 2011), contribue à sa sensibilité à un dysfonctionnement cognitif général et en tant qu'outil de dépistage, de suivi et de contrôle. L'équipe de DeLuca (Sumowski et al., 2009a), dans une étude portant sur les effets de l'enrichissement intellectuel sur une tâche de complexité croissante (N-back), a rapporté que le SDMT était associé au réseau cérébral spécifique des processus liés à cette complexité, l'expression du réseau fonctionnel mis en évidence médiatisait presque entièrement la relation positive entre l'enrichissement intellectuel et le statut cognitif déterminé par le SDMT.

Notre étude est une étude préliminaire. Dans la seconde partie, après avoir rendu compte de l'état initial cognitif et cérébral des PvSEP-RR, nous avons réalisé, dans le sous-groupe pour lequel nous disposions des données comportementales à 4 mois, une première étude exploratoire des paramètres IRM morphologiques et de diffusion en tant que biomarqueurs de la progression des performances cognitives au décours d'une prise en charge thérapeutique quel que soit le groupe de traitement puisque l'aveugle n'a pas été levé. Toutes les PvSEP, excepté une, ont présenté une amélioration de leur scores au SDMT après la prise en charge. Cette amélioration des scores peut être liée à une progression grâce aux effets thérapeutiques, même si un apprentissage du test (effet re-test) pourrait aussi intervenir. Dans les deux cas, une adaptation qui pourrait résulter de mise en œuvre de processus de compensation (et donc de plasticité) s'est effectuée.

Aucune corrélation significative n'a été montrée en ce qui concerne les paramètres volumétriques et les pourcentages de progression aux scores dépendant de la VTI, excepté pour le SDMT qui était négativement corrélé au volume du thalamus gauche et positivement corrélé à la RD du genou du CC. Nos résultats ont ainsi montré que les pourcentages de progression plus élevés étaient observés chez les PvSEP avec un volume thalamique plus faible et une atteinte plus importante de l'intégrité des fibres nerveuses du CC. Il est n'est pas exclu, et c'est une première explication possible, que ce résultat soit attribuable à l'analyse conjointe des 2 groupes ayant suivi 2 thérapies différentes (dont une prise en charge non spécifique). Il sera donc nécessaire de reprendre ces analyses de corrélation au sein de chaque groupe de prise en charge (spécifique vs non spécifique) après la levée d'insu afin de les confirmer. De plus, le petit nombre de sujets nous expose à tous les risques de biais liés à la présence éventuelle de valeurs extrêmes.

D'autres hypothèses sont possibles pour expliquer en quoi une PvSEP-RR aurait un pourcentage de progression au SDMT plus élevé lorsque le thalamus gauche est plus atrophié ou les fibres du CC plus atteintes.

Nos résultats ont mis en évidence que, plus encore que des variables démographiques ou cliniques, l'atteinte de certaines structures cérébrales, révélée par les mesures IRM, pouvait prédire l'évolution cognitive après une thérapie. Spécifiquement, nos résultats ont révélé, dans notre groupe de PvSEP-RR, que l'atrophie du thalamus gauche et l'atteinte de l'intégrité des fibres du CC constituaient des biomarqueurs des possibilités de progression des capacités cognitives, mesurées par le pourcentage de progression au SDMT, au décours d'une thérapie. Les atteintes thalamiques et du CC prédisaient mieux la progression au SDMT que les mesures de SG et SB plus globales telles que le volume de SG et la FA moyenne du squelette de FA. Plus précisément, le volume thalamique et la FA, la DM et la DR du genou ainsi que la DM du corps du CC constituaient les biomarqueurs prédictifs significatifs même après prise en compte des

variables telles que l'âge, le niveau d'éducation, le sexe, la durée de maladie, la dépression, la fatigue ou encore le groupe de thérapie, mais aussi des facteurs de confusion tels que la progression de la fatigue et de la dépression. Ces données témoignent d'une importante robustesse de ces biomarqueurs d'autant que notre groupe de PvSEP-RR était restreint. Il est étonnant que des mesures supposées intervenir dans la mise en place de phénomènes de plasticité telles que le NE, constituant une partie de la réserve cognitive, ne s'aient pas été significativement associées à cette progression. Si le score de dépression à l'inclusion ne semble pas intervenir dans la progression des performances au SDMT, d'autant que les PvSEP présentant des dépressions sévères ne pouvaient être incluses dans l'étude, celui de fatigue ainsi que les pourcentages de progression de la fatigue et de la dépression sont des facteurs prédictifs du pourcentage d'évolution du SDMT. Ces données peuvent notamment être en partie expliquées par le fait que certaines PvSEP aient suivi la prise en charge non spécifique qui comprend de la stimulation cognitive mais s'attache plus aux aspects psychologiques ainsi qu'aux questions concernant les symptômes de fatigue ou encore l'activité physique. La prise en charge pourrait alors améliorer la gestion de la fatigue et les états dépressifs et par là la capacité à réaliser un test impliquant la VTI comme le SDMT. Un autre point intéressant est que le pourcentage de progression du SDMT n'était lié à aucun facteur, ce qui renforce la possibilité qu'il puisse être non seulement le reflet de l'atteinte cérébrale mais aussi un reflet des phénomènes de plasticité au décours d'une thérapie. Ces résultats seraient à reproduire avec des données complémentaires, comme les activités de loisirs ou professionnelles, participant à la réserve cognitive passive et active, et en séparant les groupes selon la thérapie suivie.

Aucune mesure de DA n'était associée au pourcentage de progression du SDMT. Nos résultats convergent vers ceux de Yu et al. (2012) qui n'avaient pas montré d'atteinte significative de la DA dans les régions où la FA était diminuée, ce qui suggère une atteinte plus myélinique. Le volume ICC, considéré comme reflétant la réserve cérébrale (Sumowski et al., 2014), elle-même incluse dans la réserve cognitive passive, n'était pas corrélé significativement lors des analyses univariées aux tests cognitifs et n'était pas non plus associé significativement avec la progression du SDMT lorsque le volume thalamique gauche était aussi pris en considération dans le modèle de régression. Nous avons rapporté les travaux de Mainero et al. (2004) qui avaient mis en évidence le recrutement de plusieurs structures, en particulier du thalamus gauche, chez des PvSEP comparativement à des témoins, ces recrutements étant alors considérés comme des mécanismes adaptatifs pouvant être le reflet d'une désorganisation ou d'une désinhibition neuronale sous-jacente possiblement associée à la SEP. Une hypothèse est que l'intégrité du thalamus gauche permettrait de rendre plus efficace les traitements au décours de la prise en charge qui favoriserait

le maintien voire l'augmentation de son activation ou de la connectivité avec le cortex, le cervelet et les autres noyaux gris (y compris le thalamus droit), et/ou sa participation dans des réseaux activés pour compenser les atteintes.

Dans une revue récente portant sur 12 articles sélectionnés utilisant des analyses TBSS de la FA, Welton et al. (2015) ont rapporté la pertinence de l'altération de la SB pour la cognition déterminée à partir du nombre élevé de clusters avec une FA faible. Leurs conclusions issues d'études transversales cherchant à identifier les structures impliquées dans des atteintes cognitives sont très proches de nos résultats préliminaires quant aux biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des performances au SDMT et au TMT B. Welton et al. (2015) ont conclu qu'une faible FA dans le thalamus et dans la partie antérieure du CC avait une importance spécifique pour la cognition, les analyses étant réalisées le plus souvent à partir du PASAT ou du SDMT. De plus, ils ont montré un gradient antéro-postérieur avec une pertinence cognitive plus élevée pour une FA faible dans le genou et la partie antérieure du CC, ségrégation que nous avons en partie retrouvée dans notre analyse de prédiction de la progression suite à une thérapie. Ils ont aussi suggéré l'intérêt d'utiliser les mesures de diffusivité axiale, radiale et de diffusivité moyenne qui peuvent être dans certains cas de meilleurs prédicteurs de certaines atteintes. Dans notre étude, la DM était par exemple la seule mesure prédictive au niveau du corps du CC. Des résultats similaires de Bodini et al.(2013), chez 25 PvSEP-PP et 31 témoins, ont confirmé l'importance des atteintes des voies calleuses dans la prédiction des altérations de la mémoire, de l'attention, des fonctions exécutives et de la VTI à long terme. Cela converge vers les travaux de Dineen et al. (2009) concernant le syndrome de dysconnexion. Dans l'étude de Bodini et al. (2013), on retrouvait aussi une ségrégation entre les régions du CC : le SDMT était associé à une diminution de FA au niveau du corps et du splénium du CC et un test de flexibilité (le Hayling Sentence Completion task) était associé à une diminution de FA au niveau des corona radiata, du genou et du corps du CC. Dans leur étude, le volume SG ne prédisait aucune variable clinique (cognitive ou physique).

Ces premiers résultats et le fait qu'aucune des variables cliniques et démographiques n'ait été significativement associée dans les analyses uni- et multivariées à la progression, offrent des perspectives d'analyses et renforcent non seulement l'intérêt de poursuivre les études sur les facteurs influant les phénomènes de plasticité cérébrale mais aussi sur d'autres mesures en imagerie volumétrique et de diffusion voire fonctionnelle qui puissent constituer des biomarqueurs des possibilités de progression des PvSEP au décours d'une réhabilitation. Les aires corticales et régions spécifiquement impliquées dans les phénomènes de compensation comme le précunéus, le cortex cingulaire, les régions préfrontales, les structures sous-corticales

ou encore le cervelet, la prise en compte d'autres paramètres morphologiques comme l'épaisseur corticale ou encore le couplage des mesures morphologiques et de diffusion aux données issues de l'imagerie fonctionnelle en sont des exemples. De plus, nos données concernant la réserve cognitive active restent limitées et des mesures complémentaires pourraient aussi constituer des éléments prédictifs à prendre en considération. Sumowski et al. (2010) ont montré qu'il pouvait exister une ségrégation entre les variables, par exemple l'atrophie cérébrale prédisait une diminution des capacités d'apprentissage et mnésiques en général tandis que l'enrichissement intellectuel prédisait de meilleures capacités d'apprentissage. Ils ont aussi montré que les variables atrophie cérébrale et enrichissement intellectuel interagissaient. Ainsi, un enrichissement intellectuel élevé amoindrit l'impact négatif de l'atrophie cérébrale sur l'apprentissage et sur la mémoire, l'effet de la maladie sur la cognition étant alors atténué chez les PvSEP-RR avec un enrichissement intellectuel élevé constituant ainsi un facteur de protection contre les troubles cognitifs liés à la maladie. Dans notre étude, nous n'avons que peu de données disponibles sur le niveau d'enrichissement intellectuel puisque le plus souvent et par manque d'outils validés en France, les études sur la SEP utilisent essentiellement le NE, toutefois certaines questions indépendantes que nous avons anticipées et proposées dans le protocole REACTIV (par exemple concernant les loisirs et les habitudes de lecture) pourraient être incluses dans les analyses et nous permettre de mieux refléter la réserve cognitive. Si la progression au SDMT n'était pas liée au NE dans nos analyses de régression, il n'est toutefois pas exclu que l'interaction entre deux ou plusieurs variables, plutôt que certaines variables considérées isolément, comme une mesure IRM associée à une mesure de la réserve cognitive ou encore deux mesures IRM comme l'atrophie corticale et l'atteinte de l'intégrité des fibres du CC par exemple, puisse mieux expliquer voire prédire l'évolution ou non des performances cognitives, ce qui convergerait vers l'intérêt de proposer des stratégies visant à renforcer la réserve cognitive active. D'autre part, les résultats de Sumowski et al. (2010) montrent que selon les processus cognitifs considérés, les paramètres prédictifs peuvent différer.

Notre étude comporte plusieurs limites qui constituent pour certaines aussi des perspectives dans la poursuite de nos analyses et de nos travaux. La première est que l'insu n'était pas levé, l'étude REACTIV étant encore en cours. La deuxième est la taille de l'échantillon, ce qui limite les possibilités d'analyses statistiques complémentaires et a imposé des choix méthodologiques. Nous nous sommes limités à certaines structures et à un seul type de mesures par structure (volumétriques ou de diffusion). Les données volumétriques du néocortex seraient à établir afin de déterminer si le volume néocortical peut constituer une limite puisqu'il semble qu'il intervienne dans la détérioration sur quelques mois. Amato et al. (2007) avaient étudié plusieurs

paramètres IRM chez 28 PvSEP-RR suivis sur 2,5 ans tout en utilisant les résultats à la BRB-N. Ils ont montré une association très significative entre les changements de volume du néocortex et les PvSEP-RR considérés comme cognitivement détériorés. Par ailleurs, nous n'avons pas encore pu utiliser les données d'imagerie à 4 mois et les données d'imagerie fonctionnelle à l'inclusion conjointement aux mesures IRM volumétriques et de diffusion qui pourraient apporter des éléments non seulement en terme de transmission de l'information mais peut-être aussi en terme de calculs effectués et de transformation de l'information, en particulier grâce à des modèles de connectivité anatomo-fonctionnelle et de connectivité effective. L'étude des paramètres IRM dans les régions spécifiquement impliquées dans la compensation et déterminées à partir de l'imagerie fonctionnelle pourrait s'avérer plus pertinente pour mettre en évidence des possibilités limitées ou non de compensation. Nous avons aussi indiqué que l'intérêt de considérer chaque variable mais aussi leur interaction et ainsi de tenir compte par exemple de l'interaction de certaines mesures avec le NE (à défaut de ne pouvoir utiliser dans un premier temps des données plus conséquentes d'enrichissement intellectuel) ou encore de deux mesures IRM comme l'atrophie corticale et l'atteinte de l'intégrité des fibres du CC par exemple. Enfin, nous ne nous sommes intéressés qu'au pourcentage de progression en terme de TR mais nous avons vu qu'une PvSEP peut augmenter son TR au bénéfice de réponses correctes. De plus, les écarts-types initialement plus importants chez les PvSEP-RR que chez les témoins peuvent aussi être diminués sans que cette diminution résulte d'effet plancher. La réhabilitation, cherchant dans un premier temps à assurer des RC et une certaine régularité, peut engendrer un ralentissement pouvant biaiser le pourcentage de progression qui refléterait alors plus le temps de réponse que le temps d'un traitement efficace.

De plus, les PvSEP sont d'autant plus gênées que la tâche se complexifie, la complexité ralentit encore plus le traitement déjà ralenti initialement. Il peut y avoir une progression liée à certains facteurs que nous n'avons pu mettre en évidence du fait de l'atteinte déjà présente initialement et des réorganisations déjà en place puisque nous avons choisi d'utiliser des ratios afin d'ajuster la progression sur les résultats initiaux et de mettre en évidence les facteurs spécifiquement liés à la progression indépendamment de l'état initial. Il est probable aussi que les PvSEP-RR soient ralenties mais pas assez atteintes pour engendrer une atteinte importante du flux interhémisphérique ou un défaut dans la sélection et la compétitivité des structures cérébrales moins détectables dans des tests cognitifs classiques que dans des paradigmes plus fins ou dans des tests plus écologiques.

Au cours d'une tâche de mémoire de travail de complexité croissante (N-back avec trois niveaux), Cader et al. (2006) ont montré une dynamique des recrutements cérébraux au fur et à mesure de

la complexification de la tâche. Ils ont précisé que la mémoire de travail implique un réseau de régions cérébrales distribué (Baddeley, 2003; Wager & Smith, 2003; Woodward et al., 2006) et ont mis en évidence que les capacités de mémoire de travail étaient à la fois liées à l'intégrité des cellules de ces régions ainsi que des connexions qui permettent aux régions de fonctionner ensemble en réseau. Leur données convergent vers celles d'Audoin et al., (2003) et montrent notamment une augmentation de la connectivité entre les deux cortex préfrontaux lorsque la tâche devient complexe impliquant alors les voies calleuses afin d'assurer le flux d'informations entre les deux hémisphères. Cette augmentation de la connectivité pourrait être un mécanisme d'adaptation contribuant à limiter l'expression de la maladie dans ce type de tâche.

Nos résultats tendent à rejoindre l'idée que cela puisse être l'état à la fois de la SB et de la SG ainsi que des mesures IRM d'atteintes spécifiques, plus qu'une mesure générale et unique de la SG ou de la SB, qui puissent prédire la progression de capacités cognitives au décours d'une thérapie. Nos résultats confortent l'intérêt d'utiliser plusieurs mesures IRM complémentaires dans nos analyses ainsi que des régions d'intérêt parcellisées, en particulier au niveau du thalamus (où le pulvinar de par son implication dans les processus attentionnels visuels ou encore les noyaux intralaminaires de par leurs projections, seraient de bons candidats à être des régions d'intérêt), puisque nous avons pu déjà mettre en évidence une ségrégation au niveau du CC. Nos résultats ont aussi mis en évidence que le SDMT était le test le plus à même à mettre en évidence des biomarqueurs IRM prédictifs de la progression. Nous avons montré que des structures telles que certaines régions du CC et le thalamus gauche étaient plus associées à la progression possible des PvSEP-RR reflétée par le SDMT.

Notre étude révèle une fois de plus le potentiel du SDMT comme un test de suivi au décours des thérapies lié aux mesures IRM, ainsi que, dans une moindre mesure, celui du TMT B. Si le SDMT est particulièrement sensible aux troubles cognitifs étudiés jusqu'alors dans la SEP, il apparaît aussi sensible à la progression de ces troubles. Le SDMT impliquant des composantes cognitives multiples spécifiquement atteintes dans la SEP (composantes sous-tendues par des réseaux cérébraux distribués) et ciblées dans la prise en charge thérapeutique, il pourrait refléter comportementalement les processus (qui ne sont probablement pas les mêmes chez toutes les PvSEP suivies) qui évolueraient ou se mettraient en place au décours d'une thérapie. qui ne sont pas les mêmes chez tout le monde. Nos résultats ont particulièrement mis l'accent sur l'importance de structures spécifiques dans la prédiction de la progression des performances au décours d'une thérapie et non sur celles de données plus générales comme les mesures volumétriques de SG, SB ou LCR ou les valeurs de FA sur l'ensemble du squelette. Le CC et le thalamus ont montré leur implication que ce soit dans la prédiction des troubles cognitifs ou dans

celle de la progression après une thérapie et participent potentiellement à l'induction des phénomènes de plasticité par la réhabilitation cognitive. Le thalamus et le CC, ainsi que d'autres régions ou faisceaux déterminés à partir des données d'imagerie fonctionnelle ou par des inférences statistiques « voxelwise » (en utilisant le GLM) constitueraient alors des régions d'intérêt privilégiées pour comprendre des aspects dynamiques de la transmission et de la transformation des informations dans la maladie ainsi que leur influence sur la réhabilitation. Ces résultats nécessitent donc d'être confirmés et complétés par une étude à plus large échelle en intégrant d'autres mesures comportementales comme les scores à l'Urban DailyCog , en utilisant des mesures IRM et des analyses complémentaires permettant de préciser le rôle anatomo-fonctionnel de certains faisceaux et de certaines régions.

III.4.8 Implications potentielles de ces résultats préliminaires pour la réhabilitation : quelles pourraient être les perspectives de prise en charge cognitive des PvSEP suite à la mise en évidence de biomarqueurs de la progression cognitive au décours d'une réhabilitation tels que les thalamus et le CC?

La réhabilitation cognitive dans la SEP progresse mais demeure encore à ses premiers pas, en partie du fait du manque de diversité (sur le plan conceptuel) et de précision des paradigmes cognitifs ainsi que de matériel de réhabilitation facilement utilisables et disponibles en clinique ou encore du fait de se limiter en pratique clinique aux modèles de description des fonctions cognitives facilement décryptables et applicables en clinique de par la ségrégation proposée des fonctions cognitives (ces modèles constituant toutefois un apport certain à la pratique clinique et à la compréhension des grandes fonctions cognitives). Jusqu'alors et à notre connaissance, il n'y a pas eu d'essai de réhabilitation cognitive dans la SEP portant sur des processus encore plus en amont que ceux que nous proposons de travailler dans REACTIV. Suite aux données de l'imagerie, aux données comportementales, à celles de la littérature et à notre expérience à travers ce travail de thèse, nous avons ainsi souhaité aborder des perspectives en ouvrant les possibilités de réhabilitation cognitive à l'intégration d'autres aspects cognitifs. Ces aspects cognitifs peuvent être abordés par d'autres théories, modèles et approches possibles, comme les modèles computationnels, émotionnels, d'inhibition, de la conscience (notamment le modèle de Dehaene–

Changeux très pertinent pour une approche de réhabilitation) ou encore même aux approches de l'intentionnalité. Nous avons sélectionné deux exemples afin d'illustrer comment, à partir d'éléments cliniques et des approches scientifiques de la littérature y référant, nous pouvons progresser en dégagant de nouvelles pistes de réhabilitation à explorer pour certaines PvSEP.

Deux axes non exclusifs pourraient ainsi être envisagés dans la suite de nos études:

- Le premier axe viserait à limiter l'impact de l'atteinte des structures détectées comme prédictives, telles que le thalamus et le CC, en améliorant voire renforçant les processus qu'elles sous-tendent. Additionnellement, un travail de renforcement fondé notamment sur les théories hebbiennes (dans les trois dimensions: réseaux de neurones, apprentissages hebbiens, représentations mentales) concernerait aussi les processus dépendants des faisceaux reliant ces structures à d'autres structures impliquées dans la compensation (telles que les structures préfrontales, les précunéus et cingulum droits et gauches, ou encore le cervelet) et des structures (activées ou « inhibées ») ensemble mises en évidence en IRMf. La compensation est très souvent intra-hémisphérique (les études sur le langage ou chez l'enfant présentant un AVC après les périodes critiques ont par exemple montré que des lésions focales très étendues étaient souvent nécessaires pour induire une compensation interhémisphérique). Il est certes probable que les phénomènes de compensation soient plus intra que inter-hémisphériques à certains stades d'atteinte ou lorsqu'il s'agit de la compensation d'une atteinte d'un processus spécifique aux stades d'atteinte légère de la SEP. Toutefois, même à un stade clinique qualifié de léger, dans le cas d'atteintes cérébrales plus larges ou d'atteintes touchant plusieurs processus et impliquant particulièrement la VTI (comme évalué par le SDMT), il n'est pas exclu qu'une compensation interhémisphérique soit déjà requise pour des tâches plus ou moins complexes. Nous avons en effet vu qu'un recours aux deux hémisphères pouvait être mis en évidence dès les stades précoces de la maladie (SCI) ou lorsqu'une tâche se complexifie, et que l'atteinte du CC participait au syndrome de dysconnexion ainsi que potentiellement à la prédiction de la progression. Le travail de réhabilitation pourrait alors porter sur des supports (visuels, verbaux...) impliquant les deux hémisphères, comme c'est le cas dans REACTIV, et en sollicitant le plus possible des réseaux différents et distribués. De plus, comme cela a déjà été intégré dans REACTIV, ce travail serait associé à la réalisation de tâches demandeuses en terme de ressources (« effortfull ») et de complexité croissante dans l'objectif de favoriser des recrutements bilatéraux et donc les transmissions voire la transformation d'informations interhémisphériques.

-Par ailleurs, un second axe de travail possible et très novateur serait d'envisager de contourner les limites à la progression au décours de stratégies de prévention et d'automatisation (que nous avons intégrées dans REACTIV) mais aussi par de nouvelles stratégies de réhabilitation

élaborées à partir des notions plus en amont développées dans des modèles tels que le modèle d'Edelman ou dans les approches bayésiennes. Ainsi, un travail plus spécifique des perturbations de la synchronisation et des processus d'inhibition nécessaires dans la régulation de la compétition des régions cérébrales et dans la sélection des régions à activer pourrait être envisagé pour obtenir une intégration de l'information sensorielle et une réponse comportementale adaptée, correcte et rapide voire « économique », chez les PvSEP présentant certains profils et/ou certains facteurs prédictifs, comme ceux que nous avons mis en évidence.

Le thalamus étant apparu comme associé à la progression de certaines performances et son rôle, qui reste à identifier, pouvant être considéré en tant que relais voire de filtre ou de chef d'orchestre dans certains traitements, nous sommes amenés à réfléchir à un travail plus spécifique sollicitant ces noyaux par des axes de travail comme la sélection d'informations visuo-spatiales, l'automatisation, mais aussi portant sur l'intégration sensorielle multimodale par exemple. Concernant l'automatisation, Sastre-Garriga et al. (2011) ont montré que la réhabilitation pouvait induire une activité supplémentaire du cervelet. Cette implication cérébelleuse peut être interprétée comme une automatisation de certains processus attentionnels et exécutifs mais aussi comme un soutien ou un relais pour permettre, en sollicitant moins les fibres commissurales, une transmission voire une modulation des informations lorsque le CC est atteint. A la dynamique des processus cognitif et de plasticité s'ajoute la dynamique de la maladie, ce qui encourage à travailler en amont selon une approche multicentrée et peut-être selon des axes permettant de s'affranchir du renforcement d'un seul réseau qui pourrait être perturbé dès l'apparition d'une lésion ultérieure. L'implication du cervelet, des fibres commissurales et du thalamus dans la dynamique progression des troubles cognitifs a été notamment mise en évidence par Wybrecht et al. (2012). Dans leur étude, la présence ou l'apparition de nouvelles lésions dans le cervelet, le thalamus, le corps calleux et les lobes frontaux sur 1 an était corrélée avec l'atteinte cognitive à 5 ans. Edelman (Edelman, 1993 ; Tononi et Edelman, 1998) a d'ailleurs mis en évidence l'existence et le rôle de fibres « réentrantes » joignant, à partir du système thalamocortical, de nombreuses aires cérébrales spécialisées et constituant un réseau interactif et dense couvrant la presque totalité du cerveau supérieur .

Dans le cadre de ce second axe et compte tenu de nos données préliminaires qui, si elles sont confirmées, nous invitent à intégrer particulièrement le lien thalamus, CC et réhabilitation impliquant différents processus ainsi que la dimension VTI, nous allons aborder deux pistes de réflexion à travers l'approche bayésienne et le modèle d'Edelman que nous pourrions intégrer dans les élaborations de réhabilitation cognitive à venir. Ces pistes vont être particulièrement liées

aux aspects de sélection, d'intégration d'information et de synchronisation que nous avons évoqués dans ce second axe.

Les approches bayésiennes souvent adaptées pour décrire les performances humaines peuvent aussi être source de stratégies de réhabilitation concernant la perception et la prise de décision. L'approche bayésienne (pour revue, Friston, 2012) qui a aussi été utilisée pour expliquer l'architecture du cortex, considère le cerveau comme un système actif capable de générer des prédictions et d'en vérifier la validité. Elles parviennent à expliquer un certain nombre de situations (souvent choisies ou créées spécifiquement pour cela, certains ont alors remis en cause cette approche dans des situations complexes) même si elles décrivent plus qu'elles ne détaillent comment se font la perception « optimale », l'intégration sensori-motrice ou encore la prise de décision dans des situations d'incertitude. Les hypothèses bayésiennes nous apportent un regard intéressant en réhabilitation sur la façon dont le cerveau intègre différentes sources d'information et effectue des combinaisons des informations selon leur fiabilité relative. Karl Friston (Friston, 2005, 2010) inscrit l'hypothèse du codage prédictif dans le principe de minimisation de l'énergie libre (« formulation mathématique de la manière dont les agents biologiques résistent à la tendance naturelle au désordre », ces agents « maintiennent leur état dans un environnement changeant », et « doivent minimiser la moyenne à long terme de la surprise », c'est-à-dire qu'ils doivent être de basse entropie : en minimisant l'énergie libre, les agents biologiques minimisent implicitement la surprise). Dans le domaine de la perception, le principe conduit à optimiser les inférences perceptives. L'inférence statistique bayésienne est à la base des opérations élémentaires, automatiques et inconscientes de notre cerveau, et s'applique à tous les domaines cognitifs (perception, action, langage, attention, fonctions exécutives...). Dans le modèle, ces inférences sont bien sûr implicites. Selon Friston, un agent infère ou représente implicitement les causes de ses entrées sensorielles (prédiction) selon les principes de l'inférence bayésienne « optimale ». La notion d'optimisation ne signifie pas que le résultat est systématiquement optimal mais que les calculs le sont. Cette notion peut être envisagée sous plusieurs aspects. Par exemple, selon la théorie de l'information, l'optimisation que nous pourrions espérer impacter en réhabilitation correspond à maximiser l'information mutuelle entre l'information sensorielle et les représentations internes. Dans l'apprentissage ou la sélection, l'optimisation est en termes de valeur ou de capacité d'adaptation, tandis que la minimisation de l'énergie libre (évitant la dispersion) optimise la preuve ou la probabilité d'un modèle. En d'autres termes, la maximisation de la preuve pour un modèle maximise l'information mutuelle entre des exemples successifs et des représentations internes (sous contraintes de complexité). De plus, lorsqu'un signal d'erreur serait émis, il serait utilisé pour des mises à jour (le signal serait alors traité à des niveaux

supérieures de l'architecture corticale organisées en couches selon une répartition naturelle des calculs), afin d'éviter que cette erreur ne se reproduise à l'avenir. L'idée est finalement une idée de gain, d'économie : gagner du temps grâce à la prédiction en disposant d'informations à l'avance, parfois avant même qu'elles n'atteignent les récepteurs sensoriels, le cerveau n'ayant pas forcément besoin de se représenter ou de transmettre ce qu'il sait prédire. Les expériences passées utilisées pour prédire le présent peuvent contribuer à l'interprétation voire au filtrage des entrées sensorielles parfois bruitées. Ce modèle renvoie aux notions d'anticipation et de filtre. Stanislas Dehaene (2012) indique que seule compte pour le cerveau l'erreur de prédiction. Il indique que la prédiction conduit également à simplifier l'architecture et le traitement des données, en comprimant l'information et précise que « les algorithmes prédictifs fournissent une implémentation efficace de l'inférence bayésienne, dans la mesure où la maximisation de la vraisemblance d'un modèle des entrées sensorielles est équivalente à la minimisation de l'erreur de prédiction sur ces entrées ». Pour maximiser sa preuve, le cerveau bayésien devrait minimiser son entropie, comme nous l'avons évoqué, et sa tendance à se disperser en s'auto-organisant à partir de la réalisation des inférences bayésiennes sur ses échanges sensoriels avec l'environnement (ce qui confère alors au cerveau une capacité d'adaptation). Toutefois, en réhabilitation, deux démarches pourraient être proposées implicitement et explicitement : i) l'une à partir d'un travail implicite fondé uniquement sur la confrontation, l'expérience et le réentraînement favorisant une habitude et une automatisation permettant certaines économies de traitement, et ii) l'autre fondée sur des traitements dans un premier temps détaillés et/ou stratégiquement décryptés et explicités afin d'être conscientisés puis dans un deuxième temps potentiellement automatisés et de nouveau implicites, permettant alors une plus grande efficacité voire rapidité qu'avant la réhabilitation. L'approche bayésienne nous conduit à proposer de nouvelles pistes de travail favorisant la prise en compte de l'environnement, la combinaison optimale d'informations, les capacités d'inférence (statistique) à de multiples niveaux (perception, action, langage...) et finalement d'ajustement de nos modèles internes en fonction de l'environnement qui nous entoure et de nos expériences.

Un autre angle possible est de considérer le thalamus comme un relais concentrant des informations qui vont vers le cortex ou qui arrivent du cortex et participant à la « réentrance » au même titre que toute structure. La « réentrance » est l'un des piliers de la théorie de la sélection des groupes neuronaux d'Edelman ((Edelman, 1993 ; Tononi et Edelman, 1998) qui suggère finalement qu'il n'y aurait pas nécessairement besoin d'un superviseur d'ordre supérieur pour gérer les cartes et l'environnement auquel elles sont liées. L'équipe d'Edelman a montré, par une simulation informatique à large échelle, que la réentrée des informations pouvait permettre de

résoudre le problème de liaison, c'est-à-dire l'association fonctionnelle et dynamique de groupes de neurones indépendants. Cette association sous-tend la perception consciente des différents éléments d'un objet, d'une scène, d'un environnement (couleur, contour, taille, mouvement, orientation...). Edelman (1993) a établi une théorie de sélection des groupes neuronaux synthétisant plusieurs travaux et théories, notamment la compétition darwinienne ou encore les approches hebbiennes ainsi que certains aspects bayésiens. Sa théorie est fondée sur 3 piliers, dont les deux derniers peuvent être sources de réflexion pour l'adaptation de la réhabilitation:

-la sélection développementale ;

-la sélection par l'expérience : le câblage entre groupes neuronaux va être modifié en fonction des interactions avec l'environnement, notamment sensoriel, et les connexions des neurones actifs en même temps, par exemple parce qu'ils répondent à la même stimulation sensorielle, sont renforcées (théorie de Hebb) ; à partir de cette sélection, des répertoires primaires et secondaires sont obtenus et s'articulent les uns avec les autres en cartes spécialisées (par exemple dans le traitement de la couleur...), ces répertoires correspondant à des groupes neuronaux différents d'une région donnée comportant des réseaux mis en place par les étapes de sélection qui se sont déroulées respectivement au cours du développement et des expériences ;

- et la « réentrance » qui correspond à la réentrée des informations entre les différentes cartes recevant chacune indépendamment des signaux du monde extérieur et connectées entre elles par un réseau très dense de fibres réciproques et massivement parallèles. Les signaux réentrant vont permettre de relier plus ou moins intensément certaines combinaisons actives de groupes neuronaux appartenant à l'une des cartes, à d'autres combinaisons appartenant à une autre carte. Ce concept est un concept alternatif au concept d'un superviseur, même s'il n'exclut pas complètement l'importance de certaines structures. Il nous paraît important au vu de nos résultats de l'intégrer dans notre approche de réhabilitation en particulier en vue d'améliorer la synchronisation et donc la VTI, ainsi que le fonctionnement général des échanges d'informations et donc des réajustements nécessaires (ce qui renvoie aussi en partie à la gestion des erreurs de prédiction) à la production « optimale ». Même si cette théorie ne met pas au premier plan la notion de VTI, elle y renvoie de par la synchronisation nécessaire à l'importance d'un travail équilibré, d'échange, de réajustement des réponses entre les structures tout en conservant une efficacité (y inclus une économie).

D'après la théorie d'Edelman, la perception sensorielle d'un objet du monde extérieur est donc traitée par différentes cartes intégratives permettant de reconnaître un objet comme un tout et de le mettre en lien avec d'autres informations dans la perspective d'une production de réponse. Une explication possible du lien du thalamus avec la réhabilitation est que le thalamus réside est un

relais concentrant des informations qui vont vers le cortex ou qui arrivent du cortex. Si on se réfère au concept de « réentrance », il n'y aurait pas nécessairement besoin d'un superviseur d'ordre supérieur pour gérer les cartes et l'environnement auquel elles sont liées. Le thalamus serait alors un des systèmes du réseau et non une superstructure, contribuant au lien entre les cartes et à l'ajustement des comportements des groupes de neurones. La simulation informatique à large échelle a mis en évidence que la réentrée des informations pouvait permettre de résoudre le problème de liaison, c'est-à-dire l'association fonctionnelle et dynamique de groupes de neurones indépendants. Cette association sous-tend notamment la perception consciente des différents éléments d'un objet, d'une scène, d'un environnement (couleur, contour, taille, mouvement...).

Une des premières pistes de réhabilitation offerte par ce modèle est l'intervention via l'expérience au niveau des répertoires, de leur sélection et de leurs liens organisés à partir d'un travail de perception et d'analyses sensorielles nécessaires aux traitements. Un travail de représentation est donc nécessaire, auquel certains exercices plus en aval proposés dans REACTIV (imagerie mentale, observation) peuvent contribuer. Une autre piste suggérée est un travail cognitif à partir de modifications (simples, puis plus complexes, pouvant être surprenantes et successives) d'éléments à percevoir et à analyser, ainsi qu'à partir du développement d'inférences multiples (incluant la prédiction des risques d'erreurs) depuis un support simple puis complexe. Le travail de feed-back et métacognitif de REACTIV contribue à un niveau plus en aval à cette piste. Ces propositions peuvent contribuer à faciliter une inhibition rapide et adaptée des groupes de neurones qui n'ont pas à intervenir et interférer dans un traitement et de faciliter alors le rehaussement de la mise en jeu de certains autres groupes.

La maladie peut affecter les processus les plus fondamentaux, tels que ceux de la perception ou de l'action, qui sont intégrés dans la cognition. Les traitements cognitifs des informations extérieures sont réalisés à partir d'informations perceptives dont on a ou non conscience, provenant d'un espace défini par rapport au corps, référant ou non à des représentations déjà présentes, et vont aboutir à une réponse, faisant intervenir des processus spécifiques au regard des stimuli et du traitement qui doit être fait tout en mettant en œuvre nos capacités d'anticipation liées aux prédictions réalisées et nos capacités de réponse (cognitive et le plus souvent motrice ou qui intègre une composante motrice), relevant elles-mêmes de mécanismes fondamentaux tels que l'émotion, l'attention (là encore dépendante d'autres processus tels que l'intention).

De façon générale, chez les PvSEP présentant des atteintes sévères, des stratégies palliatives et de maintien de la communication semblent le plus indiquées. Certaines PvSEP à des stades légers à modérés peuvent bénéficier de pratiques de réhabilitation, en perpétuelle évolution, axées sur les fonctions attentionnelles, exécutives et de mémoire de travail en particulier à leurs recouvrements (alerte, orientation et sélection des informations, contrôle, inhibition, flexibilité) ou encore axées sur la mémoire. Il semble que, dans certains cas, des perspectives de réhabilitations portant sur des processus encore plus en amont puissent à l'avenir être envisagées. Il n'est d'ailleurs pas exclu que nous évoluions un jour vers des thérapies cognitives intégrant pleinement les représentations entre la perception et l'action et nécessitant des prises en charge cognitivo-sensori-motrices pour favoriser les phénomènes de plasticité liés à la cognition (au sens large du terme : intégrant l'ensemble des processus mentaux qui nous permettent de traiter des informations internes ou externes) et donc aux réseaux sensoriels, moteurs et cognitifs (référant alors aux grands domaines attentionnels, exécutifs, mnésiques...) qui permettent son efficacité.

CONCLUSION GENERALE

Les dysfonctionnements cognitifs dans le cadre de la SEP touchant plus de la moitié des PvSEP sont la conséquence d'un fonctionnement cérébral particulier qui peut être abordé par une approche de psychologie cognitive et plus largement par l'approche des neurosciences. Prendre en charge ces troubles constitue un enjeu considérable en termes de qualité de vie mais aussi de santé publique ; leur étude est aussi une contribution aux recherches menées en neurosciences sur le fonctionnement et la plasticité cérébrales. Il nous a semblé nécessaire d'articuler les recherches sur les bases neurobiologiques de la plasticité avec celles sur la réhabilitation, ainsi que sur les évaluations cognitive, psycho-émotionnelle et de la qualité de vie, afin de disposer d'un certain nombre de connaissances et d'outils nécessaires pour l'évolution et l'adaptation des réhabilitations cognitives des PvSEP.

Notre travail de thèse a eu pour objectif ultime d'améliorer la prise en charge cognitive des PvSEP afin de maintenir ou d'augmenter leur QdV. Nos travaux, à travers des études comportementales et par imagerie cérébrale, poursuivaient ainsi plusieurs objectifs et se sont articulés autour de 2 axes : l'évaluation ainsi que la réhabilitation et l'apport de l'imagerie à la réhabilitation.

La première partie de notre travail visait à optimiser les évaluations cognitives 1) en évaluant le retentissement des troubles cognitifs sur la vie des PvSEP, 2) en s'intéressant aux facteurs de confusion et influant sur les troubles cognitifs via l'autoquestionnaire de l'Echelle d'Humeur Dépressive, que nous avons validée, distinguant deux dimensions émotionnelles et 3) en proposant une approche « écologique » de l'évaluation des troubles cognitifs. Nous avons alors créé des tests écologiques, dont l'Urban DailyCog, dans des environnements virtuels pour évaluer les processus cognitifs dans un environnement similaire à celui de la vie quotidienne. Nous avons montré 1) que la qualité de vie était diminuée chez les PvSEP présentant une atteinte cognitive et que les troubles cognitifs prédisaient le statut professionnel, 2) que les états dépressifs voire les signes de troubles de l'humeur pouvaient être évalués aisément en pratique clinique par l'EHD-PRO dont les deux dimensions peuvent être affectées différemment chez les PvSEP et que la dimension perte de contrôle émotionnel était particulièrement associée à la qualité de vie et 3) que les tests écologiques pouvaient permettre de détecter des troubles cognitifs différemment que des tests classiques en reflétant plusieurs composantes ainsi que probablement leurs interactions et qu'ils ont un fort potentiel pour l'évaluation de l'impact fonctionnel des troubles cognitifs dans les activités de la vie quotidienne chez les PvSEP.

La seconde partie a porté sur les bases théoriques, la méthodologie et les premiers résultats de l'étude REACTIV que nous avons élaborée afin d'étudier l'efficacité de la réhabilitation et de

l'améliorer. A partir des données concernant la réhabilitation, l'imagerie et la plasticité cérébrale ainsi que des modèles théoriques, données publiées et de nos expériences cliniques, nous avons créé un programme de réhabilitation ainsi qu'un paradigme évènementiel en imagerie fonctionnelle qui inclut des tâches attentionnelles de complexité croissante évaluant différents processus. Notre approche de la réhabilitation a pour objectif de favoriser les phénomènes de plasticité cérébrale dans la perspective d'optimiser le transfert des acquis dans la vie quotidienne et d'améliorer la qualité de vie. Dans une démarche « d'Evidence-Based Practice », nous avons mis en place et mené l'étude REACTIV, un essai randomisé contrôlé en aveugle sur l'efficacité de la réhabilitation cognitive issue d'un programme spécifique mais adaptée à chaque personne. Nous avons intégré dans cette étude notre programme de réhabilitation ainsi que des évaluations complètes réalisées avant et après le programme ainsi qu'à distance pour rendre compte du maintien des effets potentiels. Les évaluations comprennent des questionnaires d'états psychologiques, de fatigue et de QdV, un questionnaire de ressenti de la gêne cognitive que nous avons élaboré, des évaluations cognitives classiques, informatisées et écologiques que nous avons développées ainsi que des examens d'imagerie cérébrale multimodale par résonance magnétique morphologique, de diffusion et fonctionnelle (au repos et lors des tâches attentionnelles réalisées). L'étude étant en cours, nous ne disposons pas encore de toutes les données pour réaliser les analyses correspondant à nos principaux objectifs.

Additionnellement, les résultats dont nous disposons nous ont permis de réaliser une étude préliminaire des biomarqueurs IRM prédictifs de la progression des performances cognitives des PvSEP au décours d'une thérapie. Nous avons rapporté que, parmi les tests classiques impliquant la VTI, le SDMT, et dans une moindre mesure le TMT B, apparaissait le plus sensible à l'établissement de liens entre l'évolution des mesures cognitives comportementales au décours d'une thérapie et les mesures IRM avant la thérapie. Le SDMT serait donc non seulement un outil privilégié pour détecter les troubles cognitifs et suivre leur histoire naturelle mais aussi pour les monitorer au cours d'une réhabilitation. Enfin, nous avons pu mettre en évidence que des mesures IRM pouvaient constituer des marqueurs prédictifs de la capacité du sujet à répondre ou non à une réhabilitation ou du moins à évoluer sur le plan cognitif suite à une thérapie. Nous avons montré que la mesure volumétrique du thalamus gauche et certaines mesures en imagerie de diffusion du corps calleux prédisaient la progression de performances cognitives. Ces premiers résultats liant le thalamus et le corps calleux aux progrès potentiellement liés à une réhabilitation pourraient influencer sur les choix thérapeutiques, en particulier sur les stratégies de réhabilitation à proposer à certaines PvSEP.

Nos études et résultats contribuent à renforcer une approche de la réhabilitation cognitive intégrant différentes dimensions : les données des neurosciences, les facteurs de confusion et influant sur la cognition, les données issues à la fois d'évaluations comportementales classiques mais aussi plus écologiques ainsi que les données d'imagerie. Ce travail a souligné l'intérêt de la réhabilitation cognitive chez les PvSEP présentant des atteintes légères à modérées et le fait que chaque réhabilitation cognitive doit être élaborée dans le cadre d'une démarche de soin, scientifique et humaine, réfléchie, dynamique et adaptée à la PvSEP, fondée sur les phénomènes de plasticité cérébrale qu'elle vise à faciliter et intégrant les situations de la vie quotidienne et le ressenti de la PvSEP.

Nos travaux offrent des perspectives immédiates d'analyses des données de REACTIV ou encore d'études de validation de tests ainsi qu'à plus long terme. Les données issues de la poursuite de nos analyses et de nouvelles recherches sur la compréhension des mécanismes conduisant aux déficits cognitifs et sur les phénomènes de compensation, y compris précoces, observés chez certaines PvSEP seront déterminantes pour permettre un développement rapide de nouvelles thérapies. Les premiers résultats prometteurs de l'Urban DailyCog nous ont conduit à l'intégrer dans une nouvelle étude pour le valider. Les analyses, après la levée d'insu, de l'ensemble des données comportementales et d'imagerie de REACTIV, vont commencer d'ici quelques semaines afin d'évaluer les adaptations cognitives à la maladie et les effets de la réhabilitation tant sur le plan comportemental cognitif, que sur les plans psychologiques, cérébraux et la QdV. Les analyses d'imagerie multimodale permettront de confirmer ou non les biomarqueurs mis en évidence, d'étudier les structures mais aussi de rendre compte des connectivités anatomique, fonctionnelle et effective au sein des réseaux déterminés ainsi que de l'activité corticale liées à la réhabilitation. Elles permettront de mettre en lien les atteintes macro et microscopiques et la réorganisation possible au niveau cortical mais aussi la dynamique impliquant la SB et la SG, y compris profonde et cérébelleuse. Au final, les données d'IRM et d'IRMf devraient contribuer à la mise en évidence des substrats anatomo-fonctionnels liés aux dysfonctionnements cognitifs et aux mécanismes de réorganisation liés à la maladie et à la réhabilitation ainsi qu'à la confirmation et à la génération de modèles structuro-fonctionnels.

Les futurs projets pourront intégrer de nouvelles stratégies de réhabilitation cognitive élaborées à partir des données comportementales et des substrats anatomo-fonctionnels mis en évidence. De plus, les projets transversaux, comme cela a été amorcé dans notre unité, pourraient à l'avenir permettre de mieux comprendre la dynamique des phénomènes de plasticité cérébrale liés à la cognition à différents niveaux préclinique et clinique ; de nombreux facteurs méconnus

interviennent très probablement à l'évolution des performances cognitives au décours de la réhabilitation (notamment en participant à la plasticité intrinsèque aux structures par de nouvelles connexions, par l'action de cellules gliales ou encore les variations de substances neurochimiques, elles-mêmes modulables par les états émotionnels, motivationnels ou encore lors de la prise de certains traitements).

Dans un futur plus lointain, peut-être pourrions-nous parvenir à proposer un modèle de réhabilitation cognitive, voire cognitivo-motrice, intégrant les stratégies à utiliser, leurs hiérarchisations et les modes possibles de récupération selon les atteintes, les facteurs influant, les possibilités de plasticité cérébrale et les biomarqueurs (notamment d'IRM) prédictifs de l'évolution, afin que des personnes vivant avec la maladie aient la meilleure qualité de vie possible?

BIBLIOGRAPHIE

A

Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443-6.

Adler G, Lembach Y. Memory and selective attention in multiple sclerosis: cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265(5):439-43.

Allen DN, Goldstein G, Heyman RA, Rondinelli T. Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev* 1998; 35:405–410.

Amato, M.P., Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology* 1995, 52 (2), 168-172.

Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001a ;58(10):1602-6.

Amato MP, Ponziani G, Rossi F, Liedl CL, Stefanile C and Rossi L. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler* 2001b; 7: 340–344.

Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. *J Neurol* 2006; 253: 1054-9.

Amato MP, De Stefano N. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007a, 28;69(9):938.

Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007b; 64: 1157-1161.

Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309–314.

Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, Thompson AJ, Comi G. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 2013; 260(6):1452-68.

Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Iaffaldano P, Trojano M. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. *Mult Scler* 2014; 20(1):91-8.

Amore M, Tagariello P, Laterza C, Savoia EM. Beyond nosography of depression in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44 Suppl 1:13-22.

Andersson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB technical report TR07JA2, 2010.

Arnaldi B, Fuchs P, Tisseau J. *Traité de la réalité virtuelle*, vol 4. Paris : Les Presses Mines; 2003.

Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology* 1999;13(3):434-46.

Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, Lobeck L. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997; 11(4), 535-544.

Ashburner J, Csernansky JG, Davatzikos C, Fox NC, Frisoni GB, Thompson PM. Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains. *Lancet Neurol* 2003; 2:79-88.

Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif A, Pelletier J, Cozzone P. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp.* 2003; 20(2):51-8.

Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005; 24: 216-28.

Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: A longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1495-1501.

Audoin B, Guye M, Reuter F, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Malikova I, Soulier E, Viout P, Chérif AA, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *Neuroimage* 2007; 36(4): 1324-30.

Audoin B, Reuter F, Duong MV, Malikova I, Confort-Gouny S, Cherif AA, Cozzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler.* 2008; 14(6):7 86-92.

Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F, et al. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 690-695.

Au Duong MV, Audoin B, Boulanouar K, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Celsis P, Pelletier J, Cozzone PJ, Ranjeva JP. Altered functional connectivity related to white matter changes inside the working memory network at the very early stage of MS *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005a; 25(10): 1245-53.

Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseras S, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Celsis P, Pelletier J, Cozzone PJ, Ranjeva JP. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage.* 2005b, 15; 24(2):533-8.

Azouvi P, Jokic C, Van der Linden M, Marlier N, Bussel B. Working memory and supervisory control after severe closed-head injury. A study of dual task performance and random generation. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18(3):317-37.

B

Baddeley AD. Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1996; 49A, 5-28.

Baddeley AD. The central executive: a concept and some misconceptions. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4(5):523-6.

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

Baddeley AD. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(10):829-39.

Banati M, Sandor J, Mike A, Illes E, Bors L, Feldmann A, Herold R, Illes Z. Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2009; 17(3), 426-433.

Barker-Collo SL. Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect? *ArchClin Neuropsychol* 2006; 21:167–174

Barwood CH, Murdoch BE. Language abilities of patients with primary progressive multiple sclerosis: A preliminary group and case investigation. *Int J Speech Lang Pathol*. 2013; 4.

Basso MR, Ghormley C, Lowery N, Combs D, Bornstein RA. Self-generated learning in people with multiple sclerosis: an extension of Chiaravalloti and DeLuca (2002). *J Clin Exp Neuropsychol* 2002. 30:63–69.

Basso MR, Lowery N, Ghormley C, Combs D, Johnson J. Self-generated learning in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 Sep;12(5):640-8.

Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol* 2012; 259(1):139-46.

Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni MC, Auquier P; MusiQol Study Group. French validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire. *Rev Neurol*, 2011a; 167: 511-21.

Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Reuter F, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. *BMC Neurol* 2011b; 2; 11:17.

Baumstarck K, Pelletier J, Aghababian V, et al. Is the concept of quality of life relevant for multiple sclerosis patients with cognitive impairment? Preliminary results of a cross-sectional study. *PLoS One* 2012; 7(1).

Beatty WW, Goodkin DE, Monson N, Beatty PA, Hertsgaard D. Anterograde and retrograde amnesia in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol*.1988; 45(6):611-9.

Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis: do diagnostic type, disease duration and disability matter? *Arch Neurol* 1990; 47: 305-308.

Beatty WW, Goretti B, Siracusa G, Zipoli V, Portaccio E, Amato MP. Changes in neuropsychological test performance over the workday in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol* 2003; 17(4):551-60.

Beck AT, Brown G, Steer RA. Beck Depression Inventory II Manual. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4, 561-571.

Benedict RH. Brief visuospatial memory test-revised. Professional manual. Odessa, Florida: psychological assessment resources, Inc; 1997.

Benedict RH, Fischer JS, Archibald C, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 2002a; 16: 381-97.

Benedict RH, Bakshi R, Simon JH, Priore R, Miller C, Munschauer F. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002b;14(1):44-51.

Benedict RH, Munschauer F, Linn R, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler* 2003a; 9: 95- 101.

Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003b; 9: 393-6.

Benedict RH, Cox D, Thompson LL, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004a; 10: 675-8.

Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005; 231: 29-34.

Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006a; 12: 549-58.

Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006b; 63: 1301-6.

Benedict RH, Bruce J, Dwyer MG et al. Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 722-30.

Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 940-6.

Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(2):201-6.

Benedict R, Amato MP, Boringa J, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012; 12: 55.

Benedict RH, Hulst HE, Bergsland N, Schoonheim MM, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Geurts JJ, Zivadinov R. Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2013; 19(11):1478-84.

Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 497-502.

Bergental RM. Treatment models from the International Diabetes Center: advancing from oral agents to insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:98-104.

Berrigan LI, Lefevre JA, Rees LM, Berard J, Freedman MS, Walker LA. Cognition in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Consequences May Be Relative to Working Memory *J Int Neuropsychol Soc* 2013;19(8):938-49.

Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2004; 10(1):67-73.

Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, Rudick RA, Trapp BD. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology* 2001; 57: 1248-1252. 182

Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003; 16: 283-8.

Bobholz JA, Rao SM, Lobeck L, Elsinger C, Gleason A, Kanz J, et al. fMRI study of episodic memory in relapsing-remitting MS: correlation with T2 lesion volume. *Neurology* 2006; 67(9):1640–1645.

Bodini B, Cercignani M, Khaleeli Z, Miller DH, Ron M, Penny S, Thompson AJ, Ciccarelli O. Corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(5):1163-72.

Bodling AM, Denney DR, Lynch SG. Individual variability in speed of information processing: an index of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2012; 26(3):357-67.

Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 251: 23-8.

Bonnet MC, Dilharreguy B, Allard M, Deloire MS, Petry KG, Brochet B. Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: role of educational level. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1133-43.

Bonnet MC, Allard M, Dilharreguy B, Deloire M, Petry KG, Brochet B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1241-8.

Bowman DA, Hodges LF. Formalizing the design, evaluation, and application of interaction techniques for immersive virtual environments. *Journal of Visual Languages & Computing* 1999; 10(1), 37-53.

Boyd TM, Sauter SW. Route-Finding: A measure of everyday executive functioning in the head-injured adult. *Applied Cognitive Psychology* 1993; 7,171-181.

Braam AW, Prince MJ, Beekman AT et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry* 2005; 187:35-42.

Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficacy and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 60:304–309.

Brissart H, Leroy M, Debouverie M. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: preliminary results and presentation of a new program, PROCOG-SEP]. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 166:406–411.

Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2001, n°128, 17-074-B-10.

Brochet B, Bonnet M, Deloire M, Hamel D, Salort-Campana E. Cognitive disorders in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2007; 163(6-7):697-702.

Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, Dousset V. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler* 2008; 14(9):1242-9.

Brochet B. Assessing incapacity at early stages of Multiple sclerosis using the EDSS. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: S173-S179.

Brochet B. Cognition et Imagerie. In : *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*, pp 147-152, Elsevier Masson SAS, 2010.

Brochet B. Prevalence, profile and functional impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In Amato MP (Elsevier) *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*, Milano, 2011; pp. 1-8.

Brozek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 69.

Bruce JM, Hancock LM, Lynch SG. Objective adherence monitoring in multiple sclerosis: initial validation and association with self-report. *Mult Scler*. 2010;16(1):112-20.

Bueno AM, Sayao AL, Yousefi M, Devonshire V, Traboulsee A, Tremlett H. Health-related quality of life in patients with longstanding 'benign multiple sclerosis'. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(1):31-8.

Bungener C, Jouvent R, Derouesné C. Affective disturbances in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1066-71.

C

Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129(Pt 2):527-37.

Cadden M, Merritt V, Ukueberuwa D, Arnett P. Comprehensive examen des facteurs contributifs au statut d'emploi en sclérose en plaques. *Arche Clin Neuropsychol* 2014; 29 (6): 559.

Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-50.

Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain* 1989; 112: 361-74.

Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999 ; 122 : 1341-8.

Camus JF. La psychologie cognitive de l'attention. Paris : Armand Colin, 1996.

Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica* 1990; 90, 207–217.

Cavallari M, Ceccarelli A, Wang GY, Moscufo N, Hannoun S, Matulis CR, Jackson JS, Glanz BI, Bakshi R, Neema M, Guttmann CR. Microstructural changes in the striatum and their impact on motor and neuropsychological performance in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 Jul 21;9(7):e101199.

Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, Comi G, Scotti G, Filippi M. Normal-appearing white and grey matter damage in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J Neurol*. 2007; 254(4):513-8.

Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*. 2006; 26(40):10222-31.

Cerezo García M, Martín Plasencia P, Aladro Benito Y. Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2015; 131(5):313-20.

Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, Tomaiuolo F, Mangone G, Trotta M, Talarico T, Bilotti G, Quattrone A. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair* 2013; 27(4):284-95.

Chahraoui K, Bonin B, Couvreur G, Fromont A, Viegas N, Moreau T. Subjective quality of life profile in patients with multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 166:745-9.

Chaytor N and Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of Neuropsychological tests - a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychology Review*, 2003; 13: 4.

Chevignard M, Pillon B, Pradat-Diehl P, Taillefer C, Rousseau S, Le Bras C, Dubois B. An ecological approach to planning dysfunction: script execution. *Cortex* 2000; 36(5):649-669.

Chevignard MP., Taillefer C., Picq C., Poncet F., Noulhiane M., Pradat-Dielh P. Ecological assessment of the dysexecutive syndrome using execution of a cooking task. *Neuropsychological Rehabilitation* 2008; 18 : 461-85.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Self-generation as a means of maximizing learning in multiple sclerosis: an application of the generation effect. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83(8):1070-9.

Chiaravalloti ND, Christodoulou C, Demaree HA, DeLuca J. Differentiating simple versus complex processing speed: influence on new learning and memory performance. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003a Jun;25(4):489-501.

Chiaravalloti ND, DeLuca J, Moore NB, Ricker JH. Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Mult Scler* 2005; 11:58-68.

Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-1151.

Cicerone KD. Remediation of "working attention" in mild traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2002; 16(3):185-95.

CIF, "*Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, Organisation mondiale de la santé*", Genève, 2001.

Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2002; 52(5):650-3.

Clavelou P, Auclair C, Taithe F, Gerbaud L. Quality of life in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165 Suppl 4:S123-8.

Clavelou P. Qualité de vie dans la sclérose en plaques. Brochure éditée par la fondation ARSEP, Fondation pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques, 2012.

Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42:527-36

Comeau WL, McDonald R, Kolb B. Learning-induced alterations in prefrontal cortical circuitry. *Behav. Brain Res* 2010; 214, 91–101.

Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 132: 222-227.

Craik FIM, Lockhart RS. Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal behavior* 1972 ; 11, 671-684.

Craik FIM, McDowd JM. Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 1987; 13,474-47.

Crick F, Koch C. A framework for consciousness. *Nat Neurosci.* 2003; 6(2):119-26.

D

Day JT, Fisher AG, Mastaglia FL. Alexia with agraphia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1987; 78(3):343-8.

Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(8):1026-32.

Defer G. Neuropsychological evaluation and psychopathology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(8-9):1128-34.

Defer GL, Daniel F, Marié RM. Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour altered encoding. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(8-9):852-7.

Defer G, Daniel F, Derache N. Prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : données et perspectives. *Revue Neurologique (Paris)* 2007; 163 (6-7) : 106-11.

de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Polman CH, Bouter LM. The initial course of daily functioning in multiple sclerosis: a three-year follow-up study. *Mult Scler*, 2005; 11, 713-8.

Dehning M, Kim J, Nguyen CM, Shivapour E, Denburg NL. Neuropsychological performance, brain imaging, and driving violations in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95(10):1818-23.

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California verbal learning test manual: second edition, adult version. San Antonio, TX : Psychological Corporation, 2000.

Deloche G and Hannequin D. Test de dénomination oral d'images, *DO 80. Paris : Edition du Centre de psychologie appliquée, 1997.*

Deloire MSA., Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet J-C, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment

as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005; 76, 519-526.

Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, Brochet B. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006; 12: 445-52.

Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010; 16(5):581-7.

Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76, 1161-7.

DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998; 20(3):376–390.

DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550–562.

DeLuca J, Leavitt VM, Chiaravalloti N, Wylie G. Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *J Neurol*. 2013; 260(10):2491-6.

Demaree HA, Gaudino EA, DeLuca J, Ricker JH. Learning impairment is associated with recall ability in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(6):865–873.

Demaree HA, Gaudino E, DeLuca J. The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Cogn Neuropsychiatry* 2003; 8(3):161-71.

Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 948-56.

Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005; 20(8):967-81.

Denney DR, Gallagher KS, Lynch SG. Deficits in processing speed in patients with multiple sclerosis: evidence from explicit and covert measures. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26(2):110-9.

De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751-65.

Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239–249.

Dogulu CF, Kansu T, Karabudak R. Alexia without agraphia in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5):528.

Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*. 2004; 427(6972):311-2.

Drake MA, Allegrì RF, Carrá A. [Language abnormalities in patients with multiple sclerosis]. *Neurologia*. 2002; 17(1):12-6.

Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160(1):5162.

Durand-Dubief F1, Belaroussi B, Armspach JP, Dufour M, Roggerone S, Vukusic S, Hannoun S, Sappey-Marinièr D, Confavreux C, Cotton F. Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between 2 sites in patients with multiple sclerosis: comparison of 7 quantification techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(10):1918-24.

Dusankova JB, Kalincik T, Havrodova E, Benedict RH. Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist* 2012; 26(7):1186-200.

E

Edelman GM. Neural Darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function. *Neuron* 1993; 10, 115–125.

F

Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 869-76.

Feinstein A, Feinstein K. Depression associated with multiple sclerosis. Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord* 2001; 66: 193-8.

Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17: 1276-81.

Fernández O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC, Auquier P; MusiQoL study group. Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Mult Scler* 2011; 17: 1238-49.

Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124-7.

Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010a; 75: 2121–2128.

Filippi M., Rocca MA. MRI correlates. In Amato MP (Elsevier) *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*, Milano, 2011; pp 53-60.

Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, Capra R, Stampatori C, Pagani E, Valsasina P, Copetti M, Falini A, Comi G, Rocca MA. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*. 2012; 262(3):932-40.

Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, Comi G, Rocca MA. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. 2013; 81(20):1759-67.

Filley CM, Heaton RK., Nelson LM, Burks JS, Franklin GM. A comparison of dementia in Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1989, 46, 157-161.

Fink F, Rischkau E, Butt M, Klein J, Eling P, Hildebrandt H. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and pseudo-randomized trial. *Mult Scler* 2010; 16:1148–1151.

Fisher E, Rudick RA, Cutter G, Baier M, Miller D, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Dougherty DS, Simonian NA. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2000; 6(6):373-7.

Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, et al. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18(S1): S79–S83.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12: 189–198.

Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000 ;247: 97–101.

Formarier M. La qualité de vie pour des personnes ayant un problème de santé. *Recherche en soins infirmiers* 2007 ; 88.

Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Benlloch V, Campos S, Antònia Parcet M, Avila C. Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory N-back task. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(5):424-30

Forn C, Belenguier A, Parcet-Ibars MA, Avila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 13:1-8.

Forn C, Belenguier A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, Avila C. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33(1):42-50.

Franzen MD, Arnett PA. The validity of neuropsychological assessment procedures. In H. Reese and MD Franzen (eds), *Biological and neuropsychological mechanism: Life-span developmental psychology*, 1997, pp 51-69. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Franzen MD, Wilhelm KL. Conceptual foundations of ecological validity in neuropsychological assessment. R.J. Sbordone, C.J. Long (Eds.), *Ecological validity of neuropsychological testing*, St Lucie Press, Boca Raton, FL, 1996, pp. 91–112.

- Friston K. A theory of cortical responses. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2005 ; 360, 815–836.
- Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11(2):127-38.
- Friston K. The history of the future of the Bayesian brain. *Neuroimage.* 2012 Aug 15; 62-248(2): 1230–1233.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010; 133: 1889-99.
- Fuchs P, Moreau G, Arnaldi B, et al. Le traité de la réalité virtuelle, troisième édition, volume 2 : interfaçage, immersion et interaction en environnement virtuel. G. Moreau, S. Coquillart, & J. M. Burkhardt (Eds.), Les Presses de l'Ecole des Mines (Paris).
- Fundukian Laurie J, Gale group. The Gale Encyclopedia of medicine 4th edition 2011.

G

- Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14 :32-44.
- Gayou A, Brochet B, Dousset V. Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *JNNP* 1997, 63, 396-8
- Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, Kolson DL. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214(3):665-70.
- Gerbaud L, Deffond D, Mulliez A, Benausse F, Vernay D, Clavelou P. Cognitive impairment and quality of life in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 970-9.
- Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, Roscio M, Amato MP. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2010; 31(Suppl 2):S215-8.
- Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010 ; 290:75–79.
- Godefroy O, and GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique. Marseille : Solal. 2008.
- Goldman Consensus Group. New York City. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:228-37.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Self-generation to improve learning and memory of functional activities in persons with multiple sclerosis: meal preparation and managing finances. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(8):1514-21.

Goverover Y, O'Brien AR, Moore NB, DeLuca J. Actual reality: a new approach to functional assessment in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010; 91(2):252-60.

Goverover Y, Hillary FG, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, DeLuca J. A functional application of the spacing effect to improve learning and memory in persons with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009 ; 31:513–522.

Goverover Y, Basso MR, Wood H, Chiaravalloti N, DeLuca J. Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17(12):1488–1497.

Grant I, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47(3):250-5.

Grewe P, Lahr D, Kohsik A, et al. Real-life memory and spatial navigation in patients with focal epilepsy: ecological validity of a virtual reality supermarket task. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 57-66.

Griesbach GS, Hovda DA, Molteni R, Wu A, Gomez-Pinilla F. Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience* 2004a;125(1):129-39.

Griesbach GS, Hovda DA, Molteni R, Wu A, Gomez-Pinilla F. Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience* 2004b;125(1):129-39.

Gronwall D. Paced Auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills* 1977; 44 : 367-73.

H

Hamel D. Prise en charge cognitive dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue* 2008; vol XII, n°1-2.

Hamel D, Ruet A, Deloire M, , Ouallet JC, Brochet B. Quality of life and cognition in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010 Oct; 16: S7-S352

Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 1985; 53(1):103-10.

Heinrichs RW. Current and emergent applications of neuropsychological assessment: Problems of validity and utility. *Professional Psychology: Research and Practice* 1990; 21, pp. 171–176.

Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal Fluency Performance in Dementia of the Alzheimer's type : a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004; 42, 1212-1222.

Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006; 44(7):1166-74.

Henry A, Tourbah A, Chaunu MP, Rumbach L, Montreuil M, Bakchine S. Social Cognition Impairments in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* 2011, 17, 1122-1131.

Higginson CI., Arnett PA., Koss DW. The ecological validity of clinical tests of memory and attention in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2000; 15 (3): 185-204.

Hildebrandt H, Lanz M, Hahn HK et al. Cognitive training in MS: effects and relation to brain atrophy. *Res Neurol Neurosci*, 2007; 25:33–43.

Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213-23.

Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004; 63: 335-339.

Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2):187-94.

Hulst HE, Gehring K, Uitdehaag BM, Visser LH, Polman CH, Barkhof F, Sitskoorn MM, Geurts JJ. Indicators for cognitive performance and subjective cognitive complaints in multiple sclerosis: a role for advanced MRI? *Mult Scler*. 2013; 20(8):1131-1134.

I

Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. *PLoS One* 2012; 7: e35843.

Idy-Peretti I, De Marco G. Imagerie et spectroscopie par résonance magnétique. In, *IRM, imagerie par résonance magnétique*. Paris : Masson, 2004.

Inglese M, Ge Y, Filippi M, Falini A, Grossman RI, Gonen O. Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 21(4):1825-9.

INSEE, Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. *La qualité de vie*. France, portrait social 2010, Insee.

J

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205 (1): 51-8.

Janculjak D, Mubrin Z, Brinar V, Spilich G. Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(3):221-7.

Jäncke L, Shah NJ, Peters M. Cortical activations in primary and secondary motor areas for complex bimanual movements in professional pianists. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; 10(1-2):177-83.

Janz C, Speck O, Hennig J. Time-resolved measurements of brain activation after a short visual stimulus: new results on the physiological mechanisms of the cortical response. *NMR, in Biomedecine* 1997,10, 222-229.

Johnstone T, Van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience* 2007, 27 (33). pp. 8877-8884.

Johnstone T, Kolden GP, Polis S, Peterson MJ, Tierney S, Kalin NH, Davidson RJ. Prefrontal regulation of the emotional brain: findings in depressed and healthy subjects from neuroimaging and psychophysiology. *Biological Psychiatry* 2008; 63 (7 Supplem). 52S-52S.

Joly H, Cohen M, Lebrun C. Demonstration of a lexical access deficit in relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2014; 170(8-9):527-30.

Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, Osborne LA, Noble JG. A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One*. 2012;7(7):e41910.

Jonsson A, Korfitzen EM, Heltberg A, Ravnborg MH, Byskov-Ottosen E. Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1993; 88 (6), 394-400.

Jonsson PA, Graffmo KS, Andersen PM, Brännström T, Lindberg M, Oliveberg M, Marklund SL. Disulphide-reduced superoxide dismutase-1 in CNS of transgenic amyotrophic lateral sclerosis models. *Brain* 2006; 129:451-64.

Josman N, E Klinger and R Kizony Performance within the virtual action planning supermarket (VAP-S): an executive function profile of three different populations suffering from deficits in the central nervous system *Proc Int Conf Disabil Virtual Real Assoc Technol, Maia, Portugal, 2008, 33-8.*

Jouvent R, Vindreau C, Montreuil M et al. La clinique polydimensionnelle de l'humeur dépressive. Nouvelle version de l'échelle EHD. *Psychiatr Psychobiol* 1988; 3:245-53

Jouvent R, Partiot A, Ammar S. The dichotomy of anxious agitated/impulsive versus retarded/blunted depression: a new paradigm for biological and pharmaco-clinical research. The use of fluoxetine in clinical practice. In: Freeman HL (ed) *Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series, London, 1991. pp 35-44.*

Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008; 255: 1354-60.

K

Kahneman D. *Attention and effort*. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1973.

- Keller SD, Ware JE Jr, Bentler PM, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner JB, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplège A, Sullivan M, Gandek B. Use of structural equation modeling to test the construct validity of the SF-36 Health Survey in ten countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51, 1179-88.
- Kern S, Schrempf W, Schneider H, Schultheiss T, Reichmann H, Ziemssen T. Neurological disability, psychological distress, and health-related quality of life in MS patients within the first three years after diagnosis. *Mult Scler* 2009; 15, 752-8.
- Kern K.C., Sarcona J., Montag M., Giesser B.S., Sicotte N.L. Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis: A TBSS and tractography study. *NeuroImage* 2011; 55: 1169–1177.
- Kerr AL, Cheng SY, Jones TA. Experience-dependent neural plasticity in the adult damaged brain. *J Commun Disord.* 2011; 44(5):538-48.
- Kinsinger SW, Lattie E, Mohr DC. Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 2010; 24(5):573-80.
- Klinger E, Marie R-M et Fuchs P. Réalité virtuelle et sciences cognitives, applications en psychiatrie et neuropsychologie. In *Cognito* 2006a ; 3(2),1-31.
- Klinger Evelyne, Isabelle Chemin, Sophie Lebreton, and Dr. Rose-Marie Marié. *CyberPsychology & Behavior.* June 2006, 9(3): 342-347. doi:10.1089/cpb.2006.9.342.
- Klinger E, Joseph PA. Rééducation des troubles cognitifs par réalité virtuelle. In: *Rééducation instrumentalisée après cérébrolésion vasculaire* (Froger J, Pélissier J, eds), 2008, pp 149-165. Paris: Masson.
- Klinger E, Marié R-M, Josman N. Évaluation des fonctions exécutives par la réalité virtuelle : le VAP-S. *Kinésithérapie, la revue* 2009 ; 9 :85-86, 32-34.
- Klinger E, Kadri A, Sorita E, Le Guet JL, Coignard P, Fuchs P, Leroy L, Du Lac N, Servant F, Joseph PA. AGATHE: a tool for personalized rehabilitation of cognitive functions based on simulated activities of daily living. *IRBM* 2013; 34:113-118.
- Kornblith AB, La Rocca NG, Baum HM. Employment in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 1986; 9: 155-65.
- Kolb B. Synaptic Plasticity and the Organization of Behaviour After Early and Late Brain Injury. In: *Canadian journal of experimental psychology* 1999; 53:1, 62-76.
- Kolb B, Gibb R, Gorny G. Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary with age and sex. *Neurobiology of Learning and Memory* 2003. 79, 1–10.
- Kolb B, Muhammad A. Harnessing the power of neuroplasticity for intervention. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 377.

Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2007;13(1):67-72.

Kotterba S, Orth M, Eren E, Fangerau T, Sindern E. Assessment of driving performance in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis by a driving simulator. *European Neurology* 2003; 50 (3):160-4.

Kroencke DC, Lynch SG, Denney DR. Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern. *Mult Scler* 2000; 6(2):131-6.

Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55(7):934

Kujala P, Portin R, Revonsuo A, Ruutiainen J. Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995; 59 (1), 77-82.

Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. Language functions in incipient cognitive decline in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1996; 15;141(1-2):79-86.

Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis A controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997; 120: 289–297.

Kürtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.

Kutzelnigg A, Lassmann H Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci* 2005; 233:55–59.

L

Laberge D. Thalamic and cortical mechanisms of attention suggested by recent positron emission tomographic experiments. *J Cogn Neurosci* 1990; 2(4):358-72.

LaBerge D. Attention, awareness, and the triangular circuit. *Consciousness & Cognition* 1997; 6,140-181.

Lalonde G, Henry M, Drouin-Germain A, Nolin P, Beauchamp MH. Assessment of executive function in adolescence: a comparison of traditional and virtual reality tools. *J Neurosci Methods* 2013; 219(1):76-82.

La Paglia F, La Cascia C, Rizzo R, et al. Cognitive Assessment of OCD Patients: NeuroVR vs Neuropsychological Test. *Stud Health Technol Inform* 2014; 199: 40-4.

Lamargue-Hamel, D. Des notions d'attention, Rééducation orthophonique n°218, 2004, Ortho-Edition, Isbergues.

Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 244–249.

Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012; 18: 891-8.

LaRocca N, Kalb R, Kendall P, Scheinberg L. The role of disease and demographic factors in the employment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 256.

LaRocca N, Kalb R, Scheinberg L, Kendall P. Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis. *J Chronic Dis* 1985; 38: 203-10.

Lazarus R, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*, New York, Springer, 1984.

Leavitt VM, Lengenfelder J, Moore NB, Chiaravalloti ND, DeLuca J. The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33(5):580-6.

Leavitt VM, Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Warmer outdoor temperature is associated with worse cognitive status in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012; 78(13):964-8.

Leavitt VM, Wylie G, Krch D, Chiaravalloti N, DeLuca J, Sumowski JF. Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabil Psychol* 2014; 59(4):422-8.

Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C. The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Dev Neuropsychol* 2003; 23(3):317-37.

Leclercq M. *La BAWL: Batterie Attention William Lennox*. Université de Namur, Département de psychologie, 2004 (version 4.0, Michel Leclercq & Jean-Pierre Péters).

Leclercq M, Zimmermann P. L'évaluation des fonctions attentionnelles. In X. Seron, & M. Van Der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique Tome I* (pp. 95-114). Marseille : Solal, 2000.

Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J; CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2010; 16: 919-25.

Lepège A, Ecosse E, Pouchot J et al. *Le questionnaire MOS SF-36 : manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. Paris: ESTEM, 2001.

Lezak MD. *Neuropsychological assessment*, third edition. Oxford university press, New-York 2005.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*, fourth edition Oxford : Oxford university press 2004, pp.351-352.

Lincoln NB, Dent A, Harding J, Weyman N, Nicholl C, Blumhardt LD, Playford E. Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002; 72, 93-98.

Lincoln NB, Radford KA Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(1):123-8.

Llinás RR, Leznik E, Urbano FJ. Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(1):449-54.

Llinás RR. Inferior olive oscillation as the temporal basis for motricity and oscillatory reset as the basis for motor error correction. *Neuroscience*. 2009 ; 162(3):797-804.

Lloyd J., Persaud NV., Powell TE. Equivalence of real-world and virtual-reality route Learning: a pilot study. *Cyberpsychology and Behavior* 2009; 12 (4):423-7.

Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 6-13.

Long CJ and Kibby MY. Ecological validity of neuropsychological tests: a look at neuropsychology's past and the impact that ecological issues may have on its future. *Adv. Med. Psychother* 1995, 8: 59-78.

Loomis JM, Blascovich JJ, Beall AC. Immersive virtual environment technology as a basic research tool in psychology. *Behav Res Methods Instrum Comput* 1999; 31(4):557-64.

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907-11.

Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469-76.

Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Arch Neurol* 1986; 43: 1138-41.

M

MacCarthy M, Beaumont JG, Thompson R, Peacock S. Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2005; 20, 705-718.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(8):4398-403.

Mainero C, Caramia F, Pozzilli C, Pisani A, Pestalozza I, Borriello G, Bozzao L, Pantano P. fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2004; 21(3):858-67.

Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler* 2014; 20(1):99-107.

McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, Spackman AJ. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*. 1991; 30:333-48.

Mao-Draayer Y, Panitch H. Alexia without agraphia in multiple sclerosis: case report with magnetic resonance imaging localization. *Mult Scler* 2004; 10(6):705-7.

Marcotte TD, Rosenthal TJ, Roberts E, Lampinen S, Scott JC, Allen RW, Corey-Bloom J. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008; 89(9):1753-8.

Marrie RA, Chelune GJ, Miller DM, Cohen JA. Subjective cognitive complaints relate to mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. févr 2005;11(1):69-75.

Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010;9(8):820-8.

Marié RM, Defer GL. Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée. *Revue Neurologique* 2001, 157 (4), 402-408.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.

Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, Parrinello G, Capra R. Efficacy and specificity of intensive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010; 288:101–105.

Mattioli F, Stampatori C, Scarpazza C, Parrinello G, Capra R. Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):168-73.

Mayr U. On the dissociation between clustering and switching in verbal fluency: comment on Troyer, Moscovitch, Winocur, Alexander and Stuss. *Neuropsychologia*. 2002;40(5):562-6.

Mazoyer B. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. In *Cerveau et psychologie*, Houdé O., Mazoyer B, et Tsourio-Mazoyer N, p231-256. Paris : Presses Universitaires de France, 2002.

Mendozzi L, Pugnetti L, Motta A, Barbieri E, Gambini A, Cazzullo CL. Computer-assisted memory retraining of patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1998; 19:S431–S438.

Merson RM, Rolnick MI. Speech-language pathology and dysphagia in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9(3):631-41.

Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 969–975.

Meulemans T, Collette F, Vand der Linden M. *Neuropsychologie des fonctions exécutives*. Marseille : Solal, 2004.

Miller DM, Cohen JA, Kooijmans M, Tsao E, Cutter G, Baier M. Change in clinician-assessed measures of multiple sclerosis and subject-reported quality of life: results from the IMPACT study. *Mult Scler* 2006; 12:180–186

Minden SL, Ding L, Cleary PD, Frankel D, Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ. Improving the quality of mental health care in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 335(1-2):42-7.

Mitchell AJ, Benito-León J, Morales González JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005; 4, 556-66.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 2000, 41, 49-100.

Montreuil M, Pelletier J. Troubles thymiques et émotionnels. In : Defer G, Brochet B., Pelletier J, éd, *Neuropsychologie de la sclérose en plaques:POD*. Elsevier Masson, p. 27-46.

Montreuil M. et Pelletier J. Troubles thymiques et émotionnels. In : *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*, Elsevier Masson SAS, 2010.

Moreau T. Coping et sclérose en plaques. In : *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*, Elsevier Masson SAS, 2010.

Morgen K, Sammer G, Courtney SM, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006; 30:891-898.

Mori S, Oishi K, Jiang H, Jiang L, Li X, Akhter K, Hua K, Faria AV, Mahmood A, Woods R, Toga AW, Pike GB, Neto PR, Evans A, Zhang J, Huang H, Miller MI, van Zijl P, Mazziotta J. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*. 2008; 40(2):570-82.

Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol* 2010; 24, 1131-45.

Morrow SA, Kaushik T, Zarevics P, Erlanger D, Bear MF, Munschauer FE, Benedict RH. The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients: results of a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2009; 256(7):1095-102.

Morse CL, Schultheis MT, McKeever JD, Leist T. Multitasking in multiple sclerosis: can it inform vocational functioning? *Arch Phys Med Rehabil*. 2013; 94(12):2509-14.

N

Neumann M, Sterr A, Claros-Salinas D, Güttler R, Ulrich R, Dettmers C. Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *J Neurol Sci* 2014; 340(1-2):178-82.

Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002;15(1):1-25.

Nigro S, Passamonti L, Riccelli R, Toschi N, Rocca F, Valentino P, Nisticò R, Fera F, Quattrone A. Structural 'connectomic' alterations in the limbic system of multiple sclerosis patients with major depression. *Mult Scler* 2015; 21(8):1003-12.

Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 77-87.

Norman DA, Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self regulation: advances in research* (pp. 1-18). New York: Plenum Press, 1980.

O

O'Brien A, Chiaravalloti N, Arango-Lasprilla JC, Lengenfelder J, DeLuca J. An investigation of the differential effect of self-generation to improve learning and memory in multiple sclerosis and traumatic brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2007; 17:273–292.

O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y, Deluca J. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 761-9.

O'Connor P; Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002; 59: S1-33.

P

Pantano P, Mainero C, Lenzi D et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:9, 2146–2153.

Papadopoulou A, Müller-Lenke N, Naegelin Y, Kalt G, Bendfeldt K, Kuster P, Stoecklin M, Gass A, Sprenger T, Radue EW, Kappos L, Penner IK. Contribution of cortical and white matter lesions to cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19(10):1290-6.

Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(9):1035-7.

Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, Capra R, Valsasina P, Stampatori C, Filippi M. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20(6):686-94.

Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler* 2007; 13: 52-7.

Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003; 126(Pt 12):2750-60.

Parsons TD, Courtney CG, Dawson ME. Virtual reality Stroop task for assessment of supervisory attentional processing. *J Clin Exp Neuropsychol* 2013; 35: 812-826.

- Parsons TD, Courtney CG. An initial validation of the Virtual Reality Paced Auditory Serial Addition Test in a college sample. *J Neurosci Methods* 2014; 30; 222:15-23.
- Parthena IN, Artemios AK, Nikolaos T, George C, Ioannis P, Christina D. Self-esteem is associated with perceived stress in multiple sclerosis patients. *Neurol Res.* 2015 ; 3:17.
- Patenaude B, Smith SM, Kennedy D, Jenkinson M. A Bayesian Model of Shape and Appearance for Subcortical Brain NeuroImage 2011; 56(3):907-922.
- Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003; 61: 1524–7.
- Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two-year study. *Acta Neurol Scand* 1999; 100(5):283-9.
- Patti F, Pozzilli C, Montanari E, Pappalardo A, Piazza L, Levi A, Onesti E, Pesci I; Italian Study Group On Quality Of Life In Ms. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007, 13, 783-91.
- Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis) study. *Mult Scler Journal* 2011; 17: 991–1001.
- Pedroli E, Cipresso P, Serino S, et al. Virtual Multiple Errands Test: reliability, usability and possible applications. *Stud Health Technol Inform* 2013; 191: 38-42.
- Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. *Brain* 1997; 120: 2039-58.
- Penner I-K, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *Journal of Neurology* 2003. 250 (4), 461-472.
- Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol Paris* 2006; 99: 455-62.196
- Penner IK, Bechtel N, Raselli C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: relation to depression, physical impairment, personality and action control. *Mult Scler* 2007; 13: 1161–1167.
- Penner IK, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(10):1466-71.
- Penny SA, Summers MM, Swanton JK, Cipolotti L, Miller DH, Ron MA. Changing associations between cognitive impairment and imaging in multiple sclerosis as the disease progresses. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25(2):134-40.

Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO: A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994; 51:874-87.

Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015 Apr 22.

Plohmann AM, Kappos I, Ammann W, Thordai A, Wittwer A, Huber S, Bellaiche Y, Lechner-Scott J. Computer-assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 64 (4), 455-462.

Poitrenaud J, Deweer B., Kalafat M and Van der Linden M. CVLT (California Verbal Learning Test): Test d'apprentissage et de mémoire verbale. Paris: ECPA, 2007.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840–46.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.

Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al. Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 498-503.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; 13: 227–231.

Posner MI, Boies SW. Components of attention. *Psychological Review* 1971, 78, 391-408.

Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008; 14: 1250–1261.

Prineas J, Parratt J, Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol* 2012

Prosiegel, M., & Michael, C. Neuropsychology and multiple sclerosis: diagnostic and rehabilitative approaches. *Journal of the Neurological Sciences* 1993; 115 (Suppl.), S51-S54.

Putzki N, Fischer J, Gottwald K, Reifschneider G, Ries S, Siever A, Hoffmann F, Käfferlein W, Kausch U, Liedtke M, Kirchmeier J, Gmünd S, Richter A, Schicklmaier P, Niemczyk G, Wernsdorfer C, Hartung HP; "Mensch im Mittelpunkt" Study Group. et al. Quality of life in 1000 patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16, 713-20.

Pylkkänen L1, Llinás R, Murphy GL. The representation of polysemy: MEG evidence. *J Cogn Neurosci* 2006; 18(1):97-109.

Q

Quarantelli M, Ciarmiello A, Morra VB, Orefice G, Larobina M, Lanzillo R, Schiavone V, Salvatore E, Alfano B, Brunetti A. Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. *Neuroimage* 2003; 18(2):360-6.

R

Rabbitt P. Introduction: Methodologies and models in the study of executive function. In P. Rabbitt (Eds.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 1-38). Psychology Press Ltd, 1997.

Radat F, Lafittau M, Ouallet JC, Brochet B, Jouvent R. Validation of EHD self questionnaire in multiple sclerosis. *Encephale* 2007; 33: 49-57.

Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Audoin B, Le Fur Y, Viout P, Chérif AA, Cozzone PJ. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(6):554-65.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: A critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986; 8, 503–542.

Rao SM, and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Milwaukee: Medical College of Wisconsin, 1990.

Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991a; 41: 685-691.

Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991b; 41, 692-6.

Rao SM, Grafman J, DiGiulio D, Mittenberg W, Bernardin L, Leo GJ, et al. Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology* 1993; Vol 7(3):364–374.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995; 8(3):216-20.

Renison B, Ponsford J, Testa R, et al. The ecological and construct validity of a newly developed measure of executive function: the Virtual Library Task. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18: 440-450.

Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 Spec No 2:23-35.

Reuter F, Zaaaroui W, Crespy L, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011a; 82: 1157-9.

Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, Confort-Gouny S, Cozzone PJ, Ranjeva JP, Pelletier J, Audoin B. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler.* 2011;17(6):755-8.

Rey, A. Manuel du test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes. Paris : Editions Centre de psychologie appliquée, 1959.

Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004; 10(5):589-95.

Rizzo A, Kim GJ. A SWOT analysis of the field of virtual reality rehabilitation and therapy. *Presence: Teleoper Virtual Environ* 2005; 14(2):119-146

Rizzo AA, Bowerly T, Buckwalter JG, et al. A virtual reality scenario for all seasons: the virtual classroom. *CNS Spectr* 2006; 11: 35-44.

Robertson LH., Ward T., Ridgeway V., Nimmo-Smith I. The structure of normal human attention : the Test of Everyday Attention. *Journal of International Neuropsychological Society* 1996; 2:525-34.

Rodrigues DN, Paes RA, Vasconcelos CC, Landeira-Fernandez J, Alvarenga MP. Different cognitive profiles of Brazilian patients with relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(4):590-5.

Rogers JM, Panegyres PK Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci.* 2007;14(10):919-27.

Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, Hulst HE, Cover KS, Castelijns JA, Pouwels PJ, Barkhof F. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *Neuroimage* 2009; 44(4):1397-403.

Rosti E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. One-year follow-up study of relapsing-remitting MS patients' cognitive performances: Paced Auditory Serial Addition Test's susceptibility to change. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 791-8. 198

Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD009131.

Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 11;2:CD009131.

Rotshtein P, Soto D, Grecucci A, Geng JJ, Humphreys GW. The role of the pulvinar in resolving competition between memory and visual selection: a functional connectivity study. *Neuropsychologia* 2011; 49(6):1544-52.

Rouaud O, Graule-Petot A, Couvreur G, Contegal F, Osseby GV, Benatru I, Giroud M, Moreau T. [Contribution of ecological evaluation of executive disorders in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2006; 162(10):964-9.

Rovaris M, Mastronardo G, Sormani MP, Iannucci G, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Brain MRI lesion volume measurement reproducibility is not dependent on the disease burden in patients with multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(10):1185-9.

Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci*. 2002; 195(2):103-9.

Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–116.

Rovaris M, Barkhof F, Calabrese M, et al. MRI features of benign multiple sclerosis: toward a new definition of this disease phenotype. *Neurology* 2009; 72: 1693-701.

Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology* 2013a; 16;80(16):1501-8.

Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013b; 19(12):1665-72.

Ruet A, Hamel D, Deloire MS, Charré-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 347(1-2):246-50.

S

Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJ, Hevelone ND, Zaleta AK et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging* 2005;26: 1215-27.

Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 457-67.

Satz P, Morgenstern H, Miller EN, Selnes OA, McArthur JC, Cohen BA, Wesch J, Becker JT, Jacobson L, D'Elia LF, et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993; 6(5):503-11.

Sbordone RJ, Purisch AD. Hazards of blind analysis of neuropsychological test data in assessing cognitive disability: the role of confounding factors. *NeuroRehabilitation* 1996; 7: 15-26.

Schanke AK, Sundet K. Comprehensive driving assessment: neuropsychological testing and on-road evaluation of brain injured patients. *Scand J Psychol* 2000; 41(2):113-21.

Schultheis MT, Garay E, DeLuca J. The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001; 56(8):1089-94.

Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, Sandoval G, Cáceres F, Garcea O, Villoslada P. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler* 2006;12(2):187-95.

Shallice T, Burgess PW. Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 1991;114 (Pt 2):727-41.

Shatil E, Metzger A, Horvitz O, Miller A. Home-based personalized cognitive training in MS patients: a study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*. 2010; 26(2):143-53.

Sheehan B, Lall R, Bass C. Does somatization influence quality of life among older primary care patients? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20:967-972

Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2002; 357(1428):1695-708.

Schwartz I, Sajin A, Moreh E, Fisher I, Neeb M, Forest A, Vaknin-Dembinsky A, Karusis D, Meiner Z. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis patients: a randomized trial. *Mult Scler* 2012; 18(6):881-90.

Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, et al. Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 219–230.

Simon O, Lefebvre L. Troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : à propos de l'efficacité de la BC Cog SEP auprès d'une population francophone belge. In *Revue de Neuropsychologie* 2007, 17, 3, 207-229.

Simmons RD., Tribe KL., McDonald EA. Living with multiple sclerosis : longitudinal changes in employment and the importance of symptoms management. *Journal of Neurology* 2010; 257: 926-36.

Siksou M. Introduction à la neuropsychologie. Paris : Dunod, 2005.

Sim YJ, Kim SS, Kim JY, Shin MS, Kim CJ. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. *Neurosci Lett*. 2004; 372(3):256-61.

Sim YJ, Kim H, Kim JY, Yoon SJ, Kim SS, Chang HK, Lee TH, Lee HH, Shin MC, Shin MS, Kim CJ. Long-term treadmill exercise overcomes ischemia-induced apoptotic neuronal cell death in gerbils. *Physiol Behav* 2005; 84(5):733-8.

Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol* 2010; 257: 926-36.

Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) Manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services; 1982.

Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalised accurate measurement of longitudinal brain change. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2001; 25(3):466-475.

Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate, robust and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage* 2002; 17(1):479-489.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister BR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy R, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004, 23(S1):208-219.

Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 2006; 31: 1487–1505.

Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44(1):83-98.

Solari, A, Motta A, Mendozzi L, Pucci E, Forni M, Mancardi G, Pozzilli C. Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences* 2004, 222, 99-104.

Solari A, Giordano A, Grasso MG, Confalonieri P, Patti F, Lugaresi A, Palmisano L, Amadeo R, Martino G, Ponzio M, Casale G, Borreani C, Causarano R, Veronese S, Zaratin P, Battaglia MA; PeNSAMI project. Home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis and their carers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16:184.

Sorita Eric, Bernard N'Kaoua, Florian Larrue, Julie Criquillon, Audrey Simion, Hélène Sauz eon, Pierre-Alain Joseph, Jean-Michel MAZAUX Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disability and Rehabilitation, Informa Healthcare*, 2013, 35 (16), pp.1371-9.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW: Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003; 6:309-15.

Speth A, Ivanoiu A. Mémoire de travail et contrôle exécutif. In : G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl, & C. Vallat-Azouvi (Eds), *Neuropsychologie de la mémoire de travail*, 2007, pp. 115-134. Marseille: Solal.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.

Spielberger CD. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.

Spooner DM and Pachana NA. Ecological validity in neuropsychological assessment: a case for greater consideration in research with neurologically intact populations. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 327-37.

Sharrack B and Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): A new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5: 223–233.

Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, Ritter S, Golaszewski S, Iglseder B, Ladurner G. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125(Pt 6):1275-82.

Štecková T, Hlušík P, Sládková V, Odstrčil F, Mareš J, Kaňovský P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014; 342(1-2):62-8.

Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology.* 1999; 53(9):1942-7.

Stern Y. *Cognitive Reserve : theory and applications.* New-York: Taylor and Francis, 2007.

Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RH. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009; 15: 1077-84.

Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, Westervelt HJ, Melville P, Scherl WF, Weinstock-Guttman B, Rizvi S, Goodman AD, Krupp LB. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler* 2012; 18(5):647-53

Strober LB, Rao SM, Lee JC, Fischer E, Rudick R. Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(4):473-81.

Sturm W, Willmes K, Orgass B, Hartje W. Do specific attention deficits need specific training? *Neuropsychological Rehabilitation* 1997; 7(2), 81-103.

Sumowski JF, Chiaravalloti N, Wylie G, DeLuca J. Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *J Int europyschol Soc.* 2009a;15(4):606-12.

Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain* 2010a; 133: 362-74.

Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in MS. *Neurology* 2010b; 74:1942–1945.

Sumowski JF, Chiaravalloti N, Erlanger D, Kaushik T, Benedict RH, DeLuca J. L-amphetamine improves memory in MS patients with objective memory impairment. *Mult Scler.* 2011; 17(9):1141-5.

Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, Filippi M. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology* 2014; 82(20):1776-83.

Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Sandry J, DeLuca J, Comi G, Filippi M. Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015.

Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology.* 1992; 42(7):1291-5.

T

Tesar N, Bandion K, Baumhackl U. Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis—a randomised controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117:747–754.

Thornton, Raz, et Tucke. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; ;8(3):395-409.

Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998; 282(5395):1846-51.

Tourbah A, Ehrlé N, Henry N, Bakchine S, Chaunu MP, Montreuil M. Sclérose en plaques, émotions et socio-cognition. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2013; 56.

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278-285.

Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247-69.

Tupper DE, Cicerone KD. An introduction to the neuropsychology of everyday life. In D.E. Tupper K.D. Cicerone, the neuropsychology of everyday life, pp 3-18. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers.

Turekca S, Schultheis M, Sunderaraman P. Comparison of Driving Performance, Cognition, and Physical Symptoms in Individuals with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2014; 29(6):570.

Tyndiuck F, Thomas G, Schlick C, Lespinet-Najib V. Cognitive comparison of 3D interaction in front of large vs. small displays. In: *VRST'05, ACM Symposium on Virtual Reality Software and Technology* 2005:117–123

U

Uher T, Benedict RH, Horakova D, Bergsland N, Dusankova JB, Tyblova M, Ramasamy DP, Seidl Z, Vaneckova M, Krasensky J, Havrdova E, Zivadinov R. Relationship between gray matter volume and cognitive learning in CIS patients on disease-modifying treatment. *PLoS One* 2014; 9(1):e86916.

V

Vallat C, Azouvi P, Pradat-Diehl P. Rééducation de la mémoire de travail. In : *Fonctions exécutives et rééducation*, Masson, 2006.

Van der Linden M, Collette F, Andrès P. Lobe frontal, mémoire de travail, et mémoire épisodique. In Ph. Azouvi (Eds), Syndrome frontal : évaluation et rééducation. Velizy-Villacoublay: Arnette, 1998, pp. 15-33.

Van der Linden M, Meulemans T, Seron X, Coyette F, Andrès P, Prairial C. L'évaluation des fonctions exécutives. In X. Seron, & M. Van Der Linden (Eds.), Traité de neuropsychologie clinique Tome I (pp. 275-300). Marseille : Solal, 2000.

Van Schependom J, D'Hooghe MB, Cleynhens K, D'Hooge M, Haelewyck MC, De Keyser J, Nagels G. Informations réduit la vitesse de traitement comme primum movens pour le déclin cognitif chez MS. *Mult Scler* 2015; 21 (1): 83-91.

Van Zomeren AH, Brouwer WH. Clinical neuropsychology of attention. New York : Oxford University Press, 1994.

Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, et al. Quality of life and multiple sclerosis: validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59). *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156, 247- 263.

Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 1995; 4(3):187-206.

Vogt A, Kappos L, Calabrese P et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27:225–235.

W

Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 65–77.

Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2003; 3(4):255-74.

Walker LA, Cheng A, Berard J, Berrigan LI, Rees LM, Freedman MS. Tests of information processing speed: what do people with multiple sclerosis think about them? *Int J MS Care* 2012;14(2):92-9.

Wallace GL, Holmes S. Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(6):637-43.

Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: assessment, imaging and risk factors. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2006; 43(1): 63-72.

Wang JL, Reimer MA, Metz LM, Patten SB. Major depression and quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Int J Psychiatry Med* 2000; 30: 309-17.

Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Boustani M. Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004;19:278-285.

Welton T, Kent D, Constantinescu CS, Auer DP, Dineen RA. Functionally relevant white matter degradation in multiple sclerosis: a tract-based spatial meta-analysis. *Radiology*. 2015; 275(1):89-96.

Werner P, Rabinowitz S, Klinger E, et al. Use of the virtual action planning supermarket for the diagnosis of mild cognitive impairment: a preliminary study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 301-309.

Westerberg CE, Paller KA, Weintraub S, Mesulam MM, Holdstock JS, Mayes AR, Reber PJ. When memory does not fail: familiarity-based recognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2006. 20(2):193-205.

Widlocher, D. *Le Ralentissement Dépressif*. Presses Universitaires de France (Paris), 1983.

Widlocher D, Ghozlan A. The measurement of retardation in depression. *Human Psychopharmacology: Measures and Methods*. Hindmarch I & Stonier PD, eds, John Wiley & Sons Ltd, 1989, p22.

Wilson BA., Alderman N., Burgess P., Emslie H., Evans JJ. *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrom*. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, 1996 (England).

Wirocius J-M, Pétrissans J-L. *Dépression en rééducation*. *Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation* 2005; 26-550-A-10.

Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, Ryan KA, Fadul CE, Kasper LH. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62(2):234-8.

Woodward TS, Cairo TA, Ruff CC, Takane Y, Hunter MA, Ngan ET. Functional connectivity reveals load dependent neural systems underlying encoding and maintenance in verbal working memory. *Neuroscience* 2006; 139(1):317-25.

World Health Organisation. "International classification of impairments, disabilities, and handicaps, a manual of classification relating to the consequences of diseases". ICIDH 1980, Genève.

WHOQOL Group. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument. In: J. Orley and W. Kuyken, (Eds.) *Quality of life assessment: International perspectives*, Springer, Berlin 1994.

Wybrecht D, Reuter F, Zaaraoui W, et al. Voxelwise analysis of conventional magnetic resonance imaging to predict future disability in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 28.

Y

Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, Greenblatt D, Patel Y, Serafin D, Maletic-Savatic M, Krupp LB, Wagshul ME. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS. *Neuroimage* 2012; 59(4):3713-22.

Z

Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 115-36.

Zarei M, Chandran S, Compston A, Hodges J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(7):872-7.

Zhang y, Brady m, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Trans. on Medical Imaging* 2001; 20(1):45-57.

Zhang L, Abreu BC, Seale GS, et al. A virtual reality environment for evaluation of a daily living skill in brain injury rehabilitation: reliability and validity. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1118-1124.

Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention. Würzelen: Psytest, 2009.

Zimmermann, P., Fimm, B. Test d'évaluation de l'attention (TEA) : manuel d'utilisation. Würselen : Psychologische Testsysteme : Oxford University Press, 1994.

Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010; 16: 62-7.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.

ANNEXES

ANNEXE A

Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS

Aurélie Ruet, MD
Mathilde Deloire, PhD
Julie Charré-Morin, Msc
Delphine Hamel, Msc
Bruno Brochet, MD

Correspondence to
Dr. Brochet:
bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

ABSTRACT

Objectives: To characterize the cognitive abilities of patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) and relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) compared with healthy controls (HCs) matched for age, sex, and education level while considering the different characteristics of PPMS and RRMS and to compare the cognitive patterns of these types of multiple sclerosis.

Methods: Forty-one patients with PPMS, 60 patients with RRMS, and 415 HCs were recruited in a cross-sectional study. Controls were divided into 20 groups according to age, sex, and education level. Participants were assessed with a large battery of neuropsychological (NP) tests that included a modified version of the Brief Repeatable Battery, the Stroop test, computerized tests from the Test of Attentional Performance battery, the numerical span test, and the Rey Complex Figure.

Results: Patients with PPMS performed worse than their matched HCs on nearly all NP tests. Patients with RRMS performed worse than matched HCs on a computerized digit-symbol substitution task and the alertness test, reaction time for visual scanning, and Paced-Auditory Serial Addition Test-3 seconds. Patients with PPMS had worse NP scores and were more impaired in cognitive domains than patients with RRMS. After controlling for Expanded Disability Status Scale score, the results remained unchanged.

Conclusion: The patients with PPMS presented with a wide range of cognitive deficits in information processing speed, attention, working memory, executive function, and verbal episodic memory, whereas the impairments in patients with RRMS were limited to information processing speed and working memory compared with their matched HCs. Cognitive deficits were more severe in patients with PPMS than in patients with RRMS. *Neurology*® 2013;80:1501-1508

GLOSSARY

AA = Accurate Answers; **BDI** = Beck Depression Inventory; **CSCT** = Computerized Speed Cognitive Test; **EDSS** = Expanded Disability Status Scale; **HC** = healthy control; **IPS** = information processing speed; **MS** = multiple sclerosis; **NP** = neuropsychological; **PASAT 3s** = Paced-Auditory Serial Addition Test-3 seconds; **PPMS** = primary progressive multiple sclerosis; **PwMS** = persons with multiple sclerosis; **RRMS** = relapsing-remitting multiple sclerosis; **RT** = reaction time; **SDMT** = Symbol Digit Modalities Test; **SPART** = 10/36 Spatial Recall Test; **SPART-DR** = 10/36 Spatial Recall Test-Delayed Recall; **SPMS** = secondary progressive multiple sclerosis; **SRT** = Selective Reminding Test; **SRT-CLTR** = Selective Reminding Test-Consistent Long-Term Retrieval; **SRT-DR** = Selective Reminding Test-Delayed Recall; **STAI** = State-Trait Anxiety Inventory; **TAP** = Test of Attentional Performance.

Little information is available on the cognitive dysfunction that occurs in primary progressive multiple sclerosis (PPMS) as compared with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). This is largely attributable to the methodologic flaws of some studies that used inappropriate control groups that did not account for differences in age, sex, and education level that are common between RRMS and PPMS patient groups. The first study comparing cognitive performance in a homogeneous sample of patients with PPMS with cognitive performance in patients with secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) found cognitive impairment in 7% of patients with PPMS vs 53% of patients with SPMS who had similar physical disabilities.¹ In the MAGNIMS (Magnetic Resonance Networks in Multiple Sclerosis) study,² 63 patients with PPMS or transitional progressive multiple sclerosis (MS) were paired with controls and 28.6% of patients were diagnosed as cognitively impaired. In contrast, some studies that have compared, with similar

Supplemental data at
www.neurology.org

From the Université de Bordeaux (A.R., D.H., B.B.), INSERM U. 1049 Neuroinflammation, Imagerie et Thérapie de la Sclérose en plaques, Bordeaux; and CHU de Bordeaux (A.R., M.D., J.C.-M., B.B.), INSERM-CHU CIC-P 0005, and Service de Neurologie, Bordeaux, France. Go to Neurology.org for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

methodologies, selected samples of patients with PPMS and RRMS, found more impairment in patients with PPMS than in patients with RRMS.^{3,4} However, these studies did not use separate control groups.

The aim of that study was to compare the cognitive performance of patients with PPMS and RRMS with healthy control (HC) subjects. We used a relevant methodology of considering the different clinical characteristics of the patients with these 2 forms of MS by recruiting a large sample of HC subjects that were tightly matched for age, sex, and education level to each group of patients with MS. We hypothesized that patients with PPMS would have more extensive cognitive dysfunction than patients with RRMS.

METHODS **Participants.** *Patients.* Persons with MS (PwMS) were recruited from the MS Centre of Bordeaux between April 2009 and April 2011 in a cross-sectional study. The eligibility criteria were as follows: RRMS diagnosis according to the Poser criteria⁵ or PPMS diagnosis according to the 2005 McDonald criteria⁶; an elapsed time since the first MS symptoms of fewer than 10 years for patients with RRMS and 14 or fewer years for patients with PPMS; 18 years of age or older; and French speaker. The exclusion criteria were as follows: other neurologic diseases that could explain the symptoms; SPMS; a history of psychiatric illness with the exception of stable depressive symptoms; starting or stopping antidepressants in the previous 2 months; alcohol, drug, or substance abuse in the previous 2 years; steroid treatment within the last 30 days; and recent cognitive assessment (within less than 1 year). Each PwMS underwent a full neurologic examination. Disability was measured using a French-adapted version⁷ of the Expanded Disability Status Scale (EDSS).⁸

Healthy controls. HCs were recruited and divided into 20 groups according to age (18–34, 35–44, 45–54, 55–64, and older than 65 years), sex, and education level (secondary education [usually 12 years of schooling] and graduated [at least baccalaureate]) (table e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org). Individuals at least 18 years old who were French speakers were eligible to participate in this study. The exclusion criteria were as follows: a personal history of neurologic disease or psychiatric illness with the exception of stable depressive symptoms; serious head injury; a familial history of MS; starting or stopping antidepressants in the previous 2 months; alcohol, drug, or substance abuse in the previous 2 years; and recent cognitive assessment (within less than 1 year). HCs received compensation for participating in the study.

Standards protocol approvals, registration, and patient consents. The study was approved by the ethics committee, including the institutional review board for human subject research of Bordeaux (CPP Bordeaux 2009/31). All subjects gave written informed consent to participate in the study before their inclusion.

Neuropsychological assessment. PwMS and HCs were assessed with a comprehensive neuropsychological (NP) battery that included some tests from the Brief Repeatable Battery–Neuropsychological,^{9–11} the Paced-Auditory Serial Addition Test–3 seconds (PASAT 3s; testing working memory), the Selective Reminding

Test (the SRT and its 3 subscores: SRT-LTS = long-term storage, SRT-CLTR = consistent long-term retrieval, and SRT-DR = delayed recall, which test episodic verbal memory), the 10/36 Spatial Recall Test (SPART) for short-term visuospatial memory, the delayed recall (SPART-DR) of visuospatial memory test, and the Word List Generation test (assessed verbal fluency). A computerized digit-symbol substitution task, called the Computerized Speed Cognitive Test (CSCT),¹² was used instead of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) to assess information processing speed (IPS). In this test, the answer is given orally, and the task lasts 90 seconds. In contrast to the keys for the classical digit/symbol substitution tests such as the SDMT and the digit/symbol subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale,¹³ the key is generated automatically by the software for each test session, and it differs with each presentation to prevent learning of the key. The score is the number of accurate answers given in 90 seconds. Computerized tests from the Test of Attentional Performance (TAP) of Zimmermann et al.¹⁴ consisted of the subtests for alertness, visual scanning, flexibility, and visual and auditory divided attention. For alertness, flexibility, and visual scanning, reaction times (RTs) in milliseconds were used to evaluate IPS. For divided attention, the RTs and Accurate Answers (AA) ratios of the simple task (auditory or visual divided attention) to the double task (auditory and visual divided attention) were used to assess attention. The Stroop 45 seconds test,¹⁵ the numerical span test (forward and backward),¹⁶ and the Rey Complex Figure task¹⁷ were also performed. Seven cognitive domains were categorized: IPS, attention, working memory, verbal and visual episodic memory, visuoconstruction, and executive function (table e-2).

Depression, anxiety, and fatigue. Each subject completed questionnaires concerning depressive symptoms (Beck Depression Inventory [BDI II]¹⁸), anxiety (State-Trait Anxiety Inventory [STAI]¹⁹), and subjective fatigue (UK Neurological Disability Scale fatigue score²⁰). Subjects were considered to be free of depressive symptoms if their BDI II scores were less than 14, to have mild depressive symptoms if their BDI II scores were between 14 and 19, to have moderate depressive symptoms if their scores were between 20 and 28, and to have severe depressive symptoms if their scores were 29 or more. Based on the UK Neurological Disability Scale fatigue score, subjects were considered to have permanent subjective fatigue affecting daily activities if their score was at least 3.

Statistical analyses. Statistical analyses were performed with StatView version 5.0 software for Windows. For age, disease duration, and NP scores, the results are shown as the means \pm SDs. For the EDSS, BDI II, anxiety, and fatigue scores, the results are shown as the medians (ranges).

Unpaired *t* tests were used to compare clinical characteristics, such as sex, age, education level, and disease duration, between patients with PPMS and RRMS. Mann-Whitney *U* tests were used to compare the median EDSS, BDI II, anxiety, and fatigue scores of the 2 groups of patients with MS.

Each MS patient score was compared with the mean value of that patient's group of HCs matched for age, sex, and education level. The *z* scores were calculated for each NP score with the following formula: (patient's score – mean value of HC group matched for age, sex, and education level)/SD of the matched HC.

For a given NP score, patients were considered impaired if their *z* scores were below the fifth percentile for their matched HC group. The *z* scores were also calculated for each cognitive domain using the following formula: sum of the patient's NP *z* scores for each domain/the number of *z* scores in each domain. Patients were considered impaired in a given domain if their *z* scores were below the fifth percentile for their matched HC group. A χ^2 test was used to compare the proportions of patients

with PPMS and RRMS that were considered impaired in NP and the cognitive domain z scores of these groups of patients. A t test was used to compare the mean of the z scores for the NP tests and for the cognitive domains between patients with PPMS and RRMS. Cohen d was calculated as a measure of effect sizes. This value indicates the magnitude of the mean difference in SD units. According to Cohen,²¹ effect sizes can be interpreted as being small ($d = 0.2$), medium ($d = 0.5$), or large ($d \geq 0.8$).

Because PwMS had higher scores for depressive symptoms, anxiety, and subjective fatigue than their matched HCs, Pearson correlation analyses were performed between each NP score and the BDI II, STAI-S, and subjective fatigue scores in a post hoc procedure. An analysis of covariance was performed for each NP and cognitive domain z score that differed between patients with PPMS and RRMS. EDSS scores were entered into this post hoc procedure to investigate possible differences in task performance caused by this variable. For all analyses, differences were considered significant when the p values were less than 5%. Patients were not excluded from the statistical analysis if they did not perform all NP tests.

RESULTS Clinical characteristics of patients with PPMS and RRMS and HCs. Forty-one patients with PPMS, 60 patients with RRMS, and 415 HCs were included in this study. Table 1 shows the clinical characteristics of the PwMS. Based on their demographic and clinical characteristics, 41 patients with PPMS and 60 patients with RRMS were compared with 263 and 310 HCs, respectively. Thirty-six patients with PPMS (87.8%) and 53 patients with RRMS (88.3%) were taking disease-modifying drugs at the time of the examination.

Patients with PPMS and RRMS had higher BDI II (table 2) and STAI-S scores than their respective matched HCs ($p < 0.001$). There was no significant difference between patients with PPMS and RRMS for the median scores of depressive symptoms and anxiety (table 1).

Patients with PPMS and RRMS had higher subjective fatigue scores than their respective matched HCs ($p < 0.001$). There was no difference between the percentages of patients with PPMS and RRMS

with subjective fatigue, but patients with PPMS had worse subjective fatigue z scores than the patients with RRMS ($p < 0.05$).

PwMS performed worse than their matched controls, and patients with PPMS had more extensive cognitive impairment compared with HCs than did patients with RRMS. NP scores were compared between each group of PwMS and the HCs matched for age, sex, and education level. PwMS showed a range of cognitive deficits compared with their matched HCs (figure 1). Three patients with PPMS and 1 patient with RRMS did not perform the visual scanning and flexibility TAP tests because of hand disabilities.

Patients with PPMS performed more poorly than HCs on 16 of 23 NP scores (69.6%), whereas patients with RRMS exhibited lower NP performance on 5 of 23 scores (21.7%) compared with their matched HCs (table 3). Patients with PPMS performed more poorly than their matched HCs, except for the following scores: RT and AA ratios for auditory divided attention, AA ratio for visual divided attention, AA for visual scanning with a target, 10/36 SPART-Immediate Recall, 10/36 SPART-DR, and the copy for the Rey Complex Figure (table 3). Patients with RRMS had lower performances than their matched HCs on the CSCT, the alertness test, the RT for visual scanning with and without a target, and the PASAT 3s (table 3). Patients with PPMS were more impaired than patients with RRMS according to the following scores: CSCT, Word List Generation 90, AA for flexibility, SRT-CLTR, SRT-DR, and 10/36 SPART-DR (figure 1).

Patients with PPMS were impaired in more cognitive domains than patients with RRMS. Patients with PPMS performed worse than their matched HCs in almost all cognitive domains, except visual episodic memory and visuoconstruction. Patients with RRMS performed worse than their matched HCs in the IPS,

Table 1 Clinical characteristics of 41 patients with PPMS and 60 patients with RRMS

	Patients with PPMS	Patients with RRMS	p Value ^a
Gender, F/M, n	24/17	49/11	<0.05
Mean age \pm SD, y	52.1 \pm 8.7	37.3 \pm 9.9	<0.001
High education level, n (%)	19 (46.3)	37 (61.7)	NS
Mean disease duration \pm SD, y	4.8 \pm 3.9	4.1 \pm 3.0	NS
Median EDSS scores (range)	3.5 (1.5–7.0)	1.5 (0–4.5)	<0.001
Median BDI II scores (range)	12 (5–27)	9 (0–34)	NS
Median STAI-S scores (range)	32 (20–61)	34 (20–60)	NS
Median fatigue scores (range)	1 (0–3)	1 (0–5)	NS

Abbreviations: EDSS = Expanded Disability Status Scale; BDI = Beck Depression Inventory; NS = not significant; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; STAI-S = State-Trait Anxiety Inventory-State.

^a p Values from a χ^2 test comparing sex; p values from nonmatched t tests comparing means; p values from Mann-Whitney U tests comparing medians.

Table 2 Depressive symptoms in patients with MS compared with their matched controls^a

Depressive symptoms	Patients with PPMS (n = 41)	Healthy controls (n = 263)	Patients with RRMS (n = 60)	Healthy controls (n = 310)
None	24 (58.5)	246 (93.5)	40 (66.7)	288 (92.9)
Mild to moderate	17 (41.5)	14 (5.3)	19 (31.7)	21 (0.07)
Severe	0	3 (1.1)	1 (0.02)	1 (0.003)

Abbreviations: MS = multiple sclerosis; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis.

^aData are n (%). Subjects were considered to be free of depressive symptoms if their Beck Depression Inventory (BDI) II scores were <14, to have mild to moderate depressive symptoms if their BDI II scores were between 14 and 28, and to have severe depressive symptoms if their scores were ≥29.

attention, and working memory domains. Patients with PPMS and RRMS differed for working memory ($t = -2.21, p < 0.05$) and episodic verbal memory ($t = -2.04, p < 0.05$) and the performance of patients with PPMS was worse than that of patients with RRMS for these 2 cognitive domains ($p < 0.05$). The proportions of patients impaired in at least 2 domains were 47.4% in PPMS and 18.6% in RRMS ($p < 0.01$).

For the 2 cognitive domains of executive function and verbal episodic memory, the percentage of PwMS impaired relative to HCs was significantly greater for patients with PPMS than for those with RRMS (figure 2). Unlike patients with PPMS, patients with RRMS were impaired in RT for visual divided attention compared with their matched HCs, but the level of impairment reflected by this score was not different between the patients with PPMS and RRMS (figure 1).

Patients with PPMS performed worse than patients with RRMS in cognitive testing. Regarding cognitive domains, more than 20% of patients with PPMS performed worse than their matched HCs with respect to IPS and verbal episodic memory, whereas more than 20% of patients with RRMS exhibited only IPS impairment when compared with their matched HCs (figure 2).

Patients with PPMS and RRMS differed for the following z scores of NP tests: CSCT ($t = -2.64, p < 0.01$), SRT-CLTR ($t = -2.21, p < 0.05$), numeral forward span ($t = -2.29, p < 0.05$), RT of flexibility ($t = -2.28, p < 0.05$), and AA of flexibility TAP tests ($t = -3.17, p < 0.01$). Patients with PPMS had lower cognitive z scores than patients with RRMS on these NP tests.

Confounding factors. EDSS and age. Analysis of covariance performed for each NP and cognitive domain z score that differed between patients with PPMS and RRMS showed that after controlling for EDSS and age, the results remained unchanged (see tables e-3 and e-4).

Depressive symptoms, anxiety, and fatigue. Because PwMS had higher scores for depressive symptoms, anxiety, and subjective fatigue than their matched HCs, correlation analyses between NP scores and

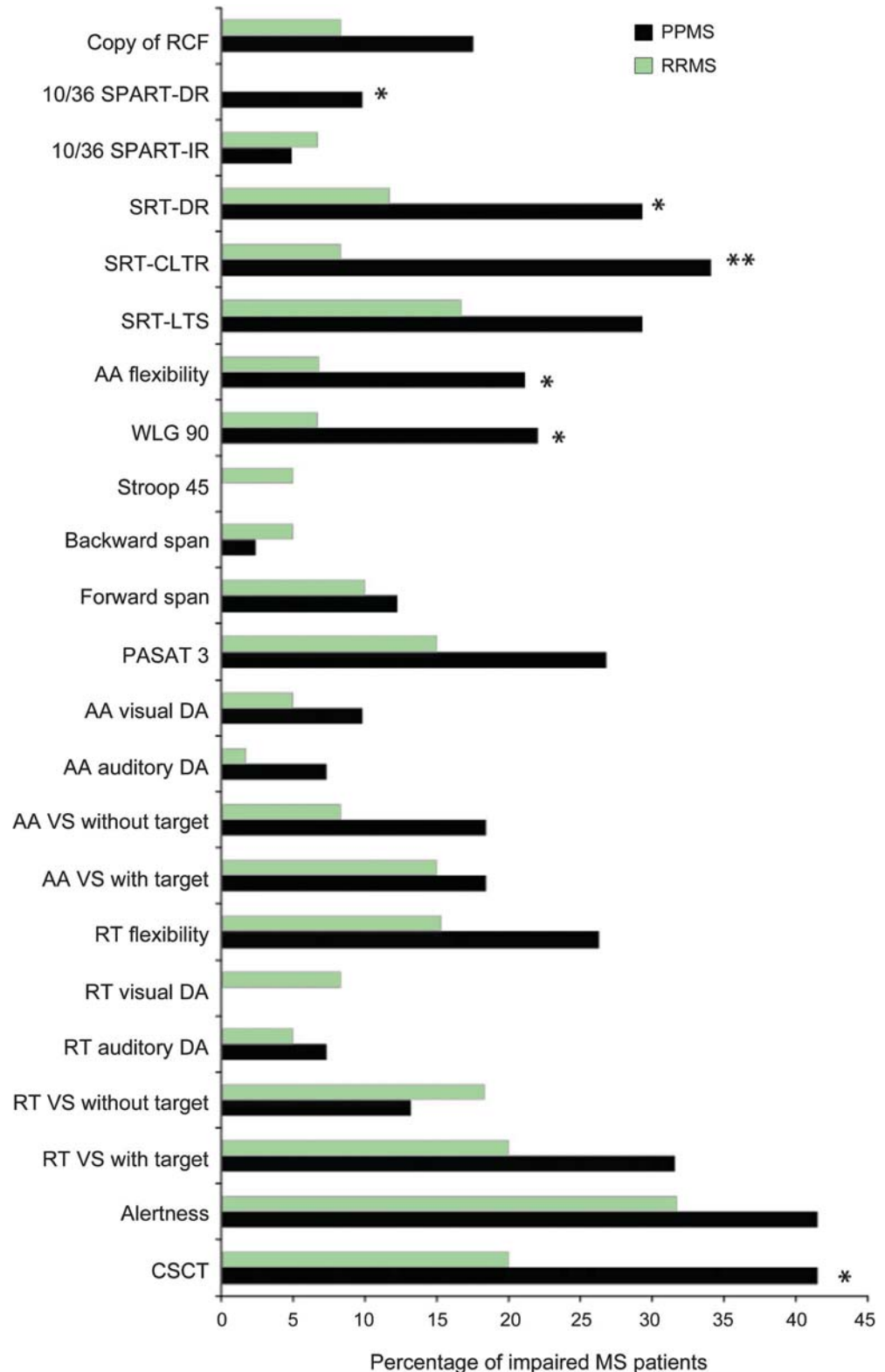
the BDI II, STAI-S, and subjective fatigue scores were performed. No correlations were found between these variables.

DISCUSSION This study allowed the comparison of the cognitive performances of patients with PPMS and patients with RRMS using a relevant methodology by comparing the performances in the same conditions of NP assessment of each group of patients with MS with a large sample of adequate HCs strictly matched for age, sex, and education level. Patients with PPMS had a wide range of cognitive deficits affecting IPS, attention, working memory, executive function, and verbal episodic memory, whereas the impairment in patients with RRMS was limited to IPS, attention, and working memory when compared with their respective matched HCs.

All of the demographic and clinical characteristics of the 2 PwMS groups were similar except for age, sex, and EDSS score. We used z scores based on the data from a large sample of HCs matched for age and sex to account for these differences. To our knowledge, this is the first published study with an HC sample of this size that accounts for age, sex, and education level to adequately characterize the cognitive patterns of patients with PPMS and RRMS. Although, as expected, EDSS scores were higher in patients with PPMS than in those with RRMS, the differences in NP task performance remained unchanged after controlling for EDSS score. This finding is in contrast to the results obtained for 55 patients with PPMS and 108 patients with RRMS in another study.⁴ After controlling for EDSS score, patients with RRMS and PPMS were no longer different regarding the PASAT 3s and SDMT scores in that study. Additionally, the observed differences in NP task performance between the 2 MS phenotypes could not be attributable to disease duration because there was no significant difference in disease duration between the PPMS and RRMS patient groups in our study.

Patients with PPMS performed significantly worse than their matched HCs on almost all NP tests. In accordance with previous studies, the cognitive impairment of patients with PPMS included a wide range of

Figure 1 Percentages of patients with multiple sclerosis (MS) who were impaired compared with their matched controls for each neuropsychological score



AA = Accurate Answers; CSCT = Computerized Speed Cognitive Test; DA = divided attention; LTS = Long-Term Storage; MS = multiple sclerosis; PASAT 3 = Paced-Auditory Serial Addition Test-3 seconds; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; RT = reaction time; 10/36 SPART-DR = Spatial Recall Test-Delayed Recall; 10/36 SPART-IR = Spatial Recall Test-Immediate Recall; SRT-CLTR = Selective Reminding Test-Consistent Long-Term Retrieval; SRT-DR = Selective Reminding Test-Delayed Recall; SRT-LTS = Selective Reminding Test-Long-Term Storage; RCF = Rey Complex Figure; VS = visual scanning; WLG = Word List Generation. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ for a χ^2 test comparing proportions of patients with impairment in the PPMS and RRMS groups.

Table 3 Mean neuropsychological scores and effect sizes for patients with MS compared with their matched controls^a

	PPMS		HCs		<i>d</i>	RRMS		HCs		<i>d</i>
	n	Score	n	Score		n	Score	n	Score	
CSCT	41	37.4 ± 10.7 ^b	263	45.6 ± 4.5	1.8	60	48.3 ± 9.8 ^c	310	51.7 ± 4.5	0.8
Alertness without warning	41	352.3 ± 80.7 ^b	263	296.6 ± 25.8	2.2	60	311.1 ± 66.8 ^b	310	279.0 ± 24.7	1.3
Alertness with a warning	41	335.6 ± 70.4 ^b	263	289.9 ± 22.8	2.0	60	313.1 ± 85.5 ^b	310	270.4 ± 22.9	1.9
RT visual scanning with a target	38	3,872.3 ± 1,123.4 ^b	263	3,045.6 ± 161.3	5.1	60	3,420.1 ± 990.0 ^b	310	2,905.9 ± 203.7	2.5
RT visual scanning without target	38	6,880.1 ± 2,261.9 ^b	263	5,571.3 ± 313.0	4.2	60	5,930.9 ± 1,970.5 ^c	310	5,254.9 ± 397.3	1.7
RT flexibility	38	1,086.9 ± 398.2 ^b	263	853.7 ± 85.4	2.7	59	822.7 ± 264.7	310	768.9 ± 78.7	0.7
AA visual scanning with a target	41	36.2 ± 10.9	263	39.9 ± 7.1	0.5	60	39.5 ± 8.1	310	40.4 ± 7.3	0.1
AA visual scanning without target	41	49.7 ± 0.6 ^d	263	49.9 ± 0.4	0.5	60	49.0 ± 6.5	310	49.9 ± 0.4	2.0
Ratio RT auditory divided attention	41	1.1 ± 0.1	263	1.1 ± 0.1	0.2	60	1.1 ± 0.2	310	1.1 ± 0.03	0.3
Ratio RT visual divided attention	41	1.0 ± 0.1 ^d	263	0.8 ± 0.3	0.4	60	0.9 ± 0.1	310	1.0 ± 0.0	1.4
Ratio AA auditory divided attention	41	1.0 ± 0.3	263	1.0 ± 0.0	0	60	1.0 ± 0.1	310	1.0 ± 0.0	0
Ratio AA visual divided attention	41	1.0 ± 0.1	263	1.0 ± 0.0	0	60	1.0 ± 0.1	310	1.0 ± 0.1	0
PASAT 3s	41	37.7 ± 12.4 ^b	263	45.0 ± 3.6	2.0	60	41.9 ± 13.9 ^d	310	45.7 ± 4.0	1.0
Numeral forward span test	41	5.2 ± 0.8 ^c	263	5.5 ± 0.5	0.6	60	5.7 ± 1.1	310	5.7 ± 0.5	0
Numeral backward span test	41	3.6 ± 0.7 ^c	263	4.0 ± 0.2	2.0	60	4.1 ± 0.9	310	4.2 ± 0.6	0.2
Stroop 45	41	-31.5 ± 8.6 ^c	263	-36.1 ± 3.1	1.5	60	-30.5 ± 9.0	310	-32.7 ± 2.7	0.8
WLG 90	41	26.2 ± 7.8 ^d	263	29.2 ± 1.9	1.6	60	27.7 ± 7.4	310	29.2 ± 2.9	0.5
AA Flexibility	38	92.3 ± 9.3 ^d	263	95.7 ± 1.7	2.0	59	95.0 ± 13.3	310	95.8 ± 1.0	0.8
SRT-LTS	41	44.6 ± 15.1 ^b	263	52.8 ± 3.8	2.2	60	54.9 ± 9.6	310	57.2 ± 2.5	0.9
SRT-CLTR	41	36.4 ± 16.5 ^b	263	45.6 ± 4.1	2.2	60	47.6 ± 12.9	310	50.3 ± 3.2	0.8
SRT-DR	41	9.2 ± 2.6 ^c	263	10.4 ± 0.8	1.5	60	10.7 ± 1.5	310	10.7 ± 0.4	0
10/36 SPART-IR	41	20.9 ± 4.5	263	21.4 ± 1.2	0.4	60	23.7 ± 4.8	310	23.1 ± 1.8	0.3
10/36 SPART-DR	41	7.0 ± 2.9	263	7.3 ± 0.5	0.6	60	8.5 ± 1.8	310	8.0 ± 0.8	0.7
RCF copy	41	32.4 ± 3.0	263	33.1 ± 1.0	0.7	60	33.4 ± 4.0	310	33.8 ± 1.0	0.4

Abbreviations: AA = Accurate Answers; CSCT = Computerized Speed Cognitive Test; HCs = healthy controls; MS = multiple sclerosis; PASAT 3s = Paced Auditory Serial Addition Test-3 seconds; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RCF = Rey Complex Figure; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; RT = reaction time; 10/36 SPART-DR = Spatial Recall Test-Delayed Recall; 10/36 SPART-IR = Spatial Recall Test-Immediate Recall; SRT-CLTR = Selective Reminding Test-Consistent Long-Term Retrieval; SRT-DR = Selective Reminding Test-Delayed Recall; SRT-LTS = Selective Reminding Test-Long-Term Storage; WLG = Word List Generation.

^aEffect sizes were estimated from the Cohen *d*.

^b*p* < 0.001.

^c*p* < 0.01.

^d*p* < 0.05.

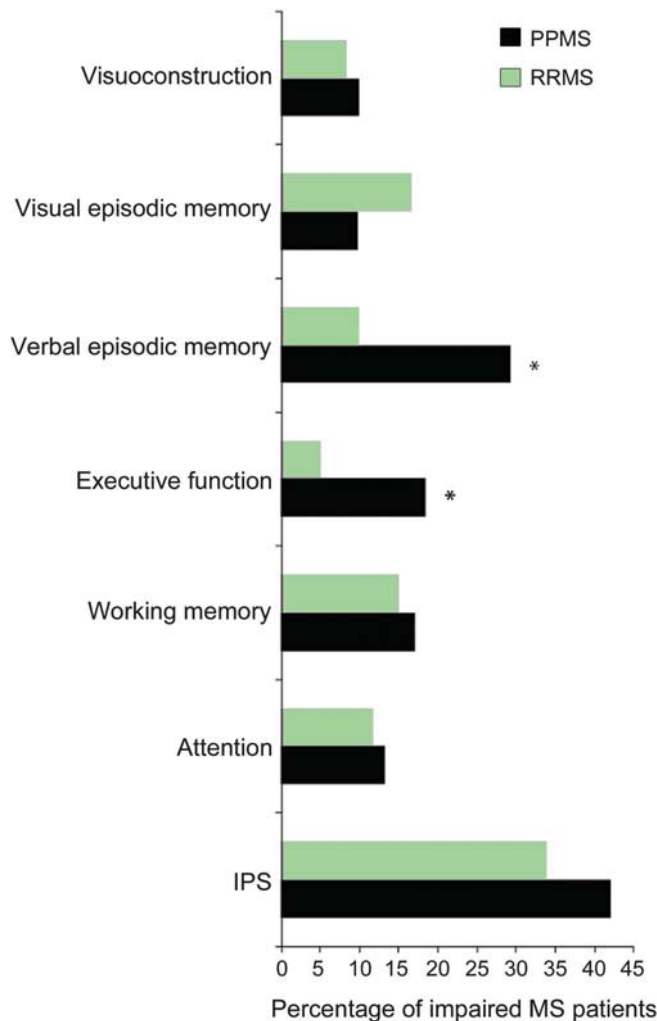
domains such as IPS, attention, working memory, verbal episodic memory, and executive function.^{2,4,22-26} Although cognitive impairment in PPMS has previously been documented, it is noteworthy that the reported rates vary widely in previous studies (from 7% to 58%).^{2,23,26} In our study, 47.4% of patients with PPMS were impaired in at least 2 cognitive domains, which is similar to the results of one study comparing patients with PPMS with HCs.²³

Patients with RRMS performed worse than their matched HCs on NP tests for IPS and working memory. It is well known that patients with RRMS frequently show impairment on the SDMT and the PASAT.²⁷ IPS impairment seems to be a central

cognitive defect that is mainly reported in patients with RRMS.²⁸⁻³⁰

The main finding of our study is the difference in frequency and severity of cognitive impairment between PPMS and RRMS patient groups. Patients with PPMS were more frequently impaired in executive function and verbal episodic memory and performed more poorly on working memory and verbal episodic memory tests than patients with RRMS. IPS was frequently impaired in PwMS, but the difference in frequency and severity of IPS impairment between PPMS and RRMS was not significant. The poor IPS performance of patients with PPMS has been reported in previous studies.^{4,30,31} After controlling for age, sex,

Figure 2 Percentages of patients with multiple sclerosis (MS) who were impaired compared with their matched controls for each cognitive domain



IPS = information processing speed; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis. * $p < 0.05$ for a χ^2 test comparing proportions of patients with impairment in the PPMS and RRMS groups.

education level, fatigue, and depression, the only cognitive measures in which PPMS and RRMS patient groups differed from HCs were those related to IPS.³¹ Patients with PPMS differed from patients with RRMS in verbal episodic memory, unlike previous results.⁴ It has been reported that patients with PPMS had greater difficulty acquiring new verbal information than patients with RRMS.³ Similar to another study, we found no differences in visuospatial memory impairment between patients with RRMS and PPMS as measured by overall 10/36 SPART performance.⁴ However, in contrast to that study, patients with PPMS were more frequently impaired than patients with RRMS on the 10/36 SPART-DR tasks in our study.⁴

Interestingly, the severity of cognitive impairment was more pronounced in patients with PPMS than in patients with RRMS, because the effect sizes for almost

all NP scores were 2-fold higher in the PPMS group than in the RRMS group, which is in accordance with other results (e.g., their SDMT and PASAT 3s results).⁴ Our study highlights the usefulness of cognitive testing in patients with PPMS.

One limitation of this study is the absence of brain MRI of the PwMS to better understand the mechanisms underlying the cognitive impairments of patients with these different types of MS. We have previously shown that cognitive impairment may be a marker of diffuse brain abnormalities in early RRMS.³² The observed group differences in the present study could reflect the fact that patients with PPMS have more widespread brain damage; specifically, pathologic studies suggest that patients with PPMS have diffuse pathology in normal-appearing white matter and gray matter injury (both cortical and deep gray matter damage).³³

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dr. A. Ruet: study design, analysis and interpretation of data, wrote the original manuscript. Dr. M. Deloire: study design, acquisition of data, analysis and interpretation, critical revision of the manuscript for important intellectual content. J. Charré-Morin: acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content. D. Hamel: study design, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Prof. Brochet: study concept and design, study supervision, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank T. Looock for his contribution to data collection and J.C. Ouallet for his help with recruitment of the patients with MS.

STUDY FUNDING

The study was supported by Bayer Healthcare, France. The sponsor did not participate in any aspect of the design or performance of the study, including the data collection, management, analysis, and interpretation or the preparation, review, and approval of the manuscript.

DISCLOSURE

A. Ruet participated as a speaker for symposia organized by Biogen-Idec and Teva. She is or was an investigator for studies promoted by Novartis, Bayer Healthcare, Roche, Lilly, Peptimmune, and Merck-Serono and has received subventions for this activity. She received research support from Novartis. She is also a recipient of a fellowship-grant from Fondation pour la Recherche Médicale. M. Deloire reports no disclosures. D. Hamel received honoraria for participating on the scientific multidisciplinary advisory board for Novartis Pharma and for drafting support in this context concerning dysphagia and multiple sclerosis (Dégglutition et sclérose en plaques: connaître, dépister, prendre en charge, Novartis Pharma, 2012) and received support for participation in congresses from Biogen-Idec. J. Charré-Morin received honoraria for speaking at scientific meetings supported by Merck-Serono and support for participation in congresses from Biogen-Idec. B. Brochet or his institution received honoraria for speaking at scientific meetings and serving as a member of scientific advisory boards or consultancies for Bayer Healthcare, Biogen-Idec, Merck-Serono, Genzyme, Novartis, and Teva and his institution received research grants from Bayer Healthcare, Teva, Merck-Serono, Novartis, Biogen-Idec, Sanofi-Aventis, ARSEP, and Roche. Go to Neurology.org for full disclosures.

Received August 3, 2012. Accepted in final form January 7, 2013.

REFERENCES

- Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in

- primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;132:222–227.
2. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122:1341–1348.
 3. Gaudino EA, Chiaravalloti ND, DeLuca J, Diamond BJ. A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:32–44.
 4. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004;63:335–339.
 5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–231.
 6. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005;58:840–846.
 7. Brochet B. Assessing incapacity at early stages of multiple sclerosis using the EDSS. *Rev Neurol* 2009;165(suppl 4):S173–S179.
 8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–1452.
 9. Rao SM; the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. Milwaukee: Medical College of Wisconsin; 1990.
 10. Bever CT, Grattan L, Panitch HS, Johnson KP. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler* 1995;1:165–169.
 11. Boringa JB, Lazeron RH, Reuling IE, et al. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001;7:263–267.
 12. Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Epub* 2013 Mar 4.
 13. Harris JG, Wagner B, Cullum CM. Symbol vs. digit substitution task performance in diverse cultural and linguistic groups. *Clin Neuropsychol* 2007;21:800–810.
 14. Zimmermann P, Fimm B. 2.1 Tests d'évaluation de l'attention Würzelen: Psytest 2009.
 15. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *J Pers Assess* 1975;39:386–388.
 16. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—III Administration and Scoring Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
 17. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* 1941;28:286–340.
 18. Beck AT, Brown G, Steer RA. Beck Depression Inventory II Manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
 19. Spielberger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1983.
 20. Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:223–233.
 21. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
 22. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2000;247:97–101.
 23. Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze HJ, Sailer M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27:65–77.
 24. Ukkonen M, Vahveläinen T, Hämäläinen P, Dastidar P, Elovaara I. Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. *Mult Scler* 2009;15:1055–1061.
 25. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:545–552.
 26. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100–106.
 27. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139–1151.
 28. Forn C, Belenguer A, Parcet-Ibars MA, Avila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;13:1–8.
 29. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:550–562.
 30. De Sonneville LMJ, Boringa JB, Reuling IEW, Lazeron RHC, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002;40:1751–1765.
 31. Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:948–956.
 32. Deloire M, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519–526.
 33. Kutzelnigg A, Lassmann H Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci* 2005;233:55–59.

ANNEXE B

MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis

M.S.A. Deloire, PhD
A. Ruet, MD
D. Hamel, MSc
M. Bonnet, PhD
V. Dousset, MD
B. Brochet, MD

Address correspondence and reprint requests to Prof. Bruno Brochet, INSERM U 1049, University Victor Segalen, case 78, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France
bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

ABSTRACT

Objective: To determine MRI predictors for cognitive outcome in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis (MS).

Methods: Forty-four patients recently diagnosed with clinically definite MS were followed up with clinical and cognitive evaluations at 1, 2, 5, and 7 years and underwent brain MRI including magnetization transfer (MT) imaging at baseline and 2 years. Cognitive evaluation was also performed in 56 matched healthy subjects at baseline. Cognitive testing included the Brief Repeatable Battery. Imaging parameters included lesion load, brain parenchymal fraction (BPF), ventricular fraction (VF), and mean MT ratio (MTR) of lesion and normal-appearing brain tissue (NABT) masks.

Results: At baseline, patients presented deficits of memory, attention, and information processing speed (IPS). Over 2 years, all magnetic resonance parameters deteriorated significantly. Over 7 years, Expanded Disability Status Scale score deteriorated significantly. Fifty percent of patients deteriorated on memory cognitive domain and 22.7% of patients on IPS domain. Seven-year change of memory scores was significantly associated with baseline diffuse brain damage (NABT MTR). IPS z score change over 7 years was correlated with baseline global atrophy (BPF), baseline diffuse brain damage, and central brain atrophy (VF) change over 2 years.

Conclusion: The main predictors of cognitive changes over 7 years are baseline diffuse brain damage and progressive central brain atrophy over the 2 years after MS diagnosis. *Neurology*® 2011;76:1161-1167

GLOSSARY

BPF = brain parenchymal fraction; **BRB** = Brief Repeatable Battery; **CDMS** = clinically definite multiple sclerosis; **CI** = confidence interval; **CIS** = clinically isolated syndrome; **DR** = delayed recall; **EDSS** = Expanded Disability Status Scale; **IPS** = information processing speed; **LL** = lesion load; **LTS** = long-term storage; **MADRS** = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; **MR** = magnetic resonance; **MS** = multiple sclerosis; **MSFC** = Multiple Sclerosis Functional Composite; **MT** = magnetization transfer; **MTR** = magnetization transfer ratio; **NABT** = normal-appearing brain tissue; **OR** = odds ratio; **PASAT** = Paced Auditory Serial Addition Test; **PCI** = patient cognitively impaired; **PCU** = patient cognitively unimpaired; **RRMS** = relapsing-remitting multiple sclerosis; **SDMT** = Symbol Digit Modalities Test; **SPART** = Spatial Recall Test; **SRT** = Selective Reminding Test; **SRT-CLTR** = consistent long-term retrieval; **TE** = echo time; **TI** = inversion time; **TR** = repetition time; **VF** = ventricular fraction; **WLG** = Word List Generation.

Cognitive impairment is an important feature of multiple sclerosis (MS) and may affect everyday activities. Deficits in memory, information processing speed (IPS), attention, working memory, and executive functions are frequently seen.¹ Cognitive dysfunction has long been considered to be confined to patients at later stages of the disease but such impairments have been described in clinically isolated syndromes (CIS)² and in early relapsing-remitting MS (RRMS).³

The association between cognitive deficiencies and several MRI markers, including lesion load (LL), diffuse brain abnormalities, and brain atrophy, has been investigated.¹ However, little is known about the value of these parameters at the early stages of MS to predict cognitive decline over time and the value of magnetization transfer (MT) imaging parameters. We

Supplemental data at
www.neurology.org

From INSERM U.1049 (M.S.A.D., A.R., D.H., M.B., V.D., B.B.), Université de Bordeaux Segalen; and CHU de Bordeaux (M.S.A.D., A.R., V.D., B.B.), Services de Neurologie et Neuroimagerie, Bordeaux, France.

Study funding: Supported in part by research grants from Association pour la Recherche contre la Sclérose en Plaques (ARSEP, France) and Bayer Healthcare France SA. Sponsors did not participate in design and conduct of the study; collection, management, analysis, or interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

Disclosure: Author disclosures are provided at the end of the article.

designed a longitudinal study in newly diagnosed patients with clinically definite MS (CDMS) to investigate MRI markers predictive for deteriorating cognitive function. Cross-sectional data at baseline showed that cognitive impairment was associated with magnetic resonance (MR) parameters evaluating diffuse brain damage.³ We hypothesized that diffuse brain damage outside lesions in early RRMS detected at baseline and their change over 2 years predict the deterioration of cognitive performance over 7 years. Baseline values of various MR parameters, including LL, MT ratio (MTR) metrics, and global and central atrophy, and their change over 2 years, were investigated for predicting the deterioration of cognitive performance over 7 years.

METHODS Patients and controls. Fifty-eight patients, diagnosed with RRMS within the previous 6 months without other selection criteria, were included by the coordinating center between November 2000 and November 2001. Patients were consecutively referred by practicing neurologists from a neurologic network in southwestern France for the purpose of that study. None of these patients received disease-modifying therapies before the second exacerbation.

One patient was excluded from the study due to reconsideration of the MS diagnosis. Forty-four patients (77.2%) completed all evaluations during the 7-year study period and were used for the analysis. All patients underwent clinical and cognitive assessment at baseline (year 0) and after years 1, 2, 5, and 7, and underwent brain MRI at year 0 and year 2. A sample of 56 healthy subjects matched for sex, age, and educational level was also studied at baseline. Baseline clinical, imaging, and cognitive characteristics of patients and controls have been published previously.³

Standard protocol approvals and patient consents. The study was approved by the institutional review board (CPP Bordeaux 2000/28) and patients gave written informed consent.

Clinical evaluation. Clinical evaluation included Expanded Disability Status Scale (EDSS), Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Neuropsychological assessment. The neuropsychological assessment was previously described in detail.³ It included the similarities test and the Brief Repeatable Battery (BRB-N) with the Selective Reminding Test (SRT, and 3 subscores: SRT-LTS = long-term storage; SRT-CLTR = consistent long-term retrieval; SRT-DR = delayed recall; verbal memory), the 10/36 Spatial Recall Test (SPART) testing short-term and long-term visuospatial memory, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT, attention and IPS), the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3- and 2-second versions (PASAT 3s and PASAT 2s; working memory and IPS), and the Word List Generation test (WLG; verbal fluency). At year 7, we applied alternate forms for all these neuropsychological tests to limit practice effect. Data

concerning other tests used at baseline (Go/No-Go; Stroop, similarities, Boston, and Ruff Figural Fluency tests) and for all tests at year 1, 2, and 5 follow-up were not used in this report, because no alternate forms were used.

At baseline, patients were classified as patient cognitively impaired (PCI) if they performed less than the 5th percentile of matched controls on at least 2 tests of the battery ($n = 22$) and patient cognitively unimpaired (PCU) if they did not ($n = 22$).

At each time point, the raw scores of each cognitive score were transformed to z scores using the mean and SD baseline scores of the 44 patients as the reference data. z Scores were used to study longitudinal changes of cognitive tests and correlations. Additionally, 2 domain-specific z scores were created for memory (SRT-LTS, SRT-CLTR, SRT-DR, SPART, and SPART-delayed recall) and IPS (SDMT, PASAT 3s, and PASAT 2s).

MRI evaluation. Image acquisition. Methods for image acquisition and analysis have been detailed previously.³ Brain MRI scans were obtained on a Philips Gyroscan ACS-NT 1.5-T scanner, including fast fluid-attenuated inversion recovery images (repetition time [TR]/echo time [TE]/inversion time [TI]: 11,000/140/2,725), MT images using a proton density sequence (TR/TE: 37/2.3 and flip angle = 8) both with and without an MT saturation pulse, and T1-weighted images (TR/TE: 450/12) before and after administration of gadolinium DTPA (0.1 mmol/Kg).

For all sequences, 26 contiguous interleaved axial slices were acquired with 5-mm slices, 256×256 matrices, and 230×230 fields of view. The slices were positioned to run parallel to a line joining the most inferoanterior and inferoposterior parts of the corpus callosum.

Native and preprocessed data were displayed on workstations running software developed by Bio-Clinica, Inc. (Lyon, France). The following parameters were considered in the analysis: LL, brain parenchymal fraction (BPF), which is defined as the ratio of whole brain parenchyma volume to the intracranial volume,⁴ ventricular fraction (VF), defined as the ratio of ventricular volume to the intracranial volume,⁵ and means of lesion and normal-appearing brain tissue (NABT) MTR masks.

Statistical analysis. Statview version 5.0 (Windows) was used for statistical analysis. Matching between patients with MS ($n = 44$) and healthy controls ($n = 56$) was verified using the χ^2 test for gender and the t test for age and years of education. For each score, the percentages of patients deteriorating or improving more than 1.0 SD of controls' scores or stable over 7 years were calculated in whole group, PCI and PCU groups. For IPS and memory domains, patients were classified in the deterioration group if they have more than 1 SD decrease based on baseline scores of healthy controls. Additionally, at the follow-up evaluations, the patients were considered cognitively deteriorated according to their deterioration score modified from Kujala et al.⁶ For each domain (IPS, memory), if the subject scored below -1.0 SD compared with the norms, he or she received one deterioration point; if below -1.5 SD, 2; if below -2.0 SD, 3.

All comparisons were performed using the t test when distribution of values was normal or by nonparametric Wilcoxon test when it was not.

Participants who fulfilled all follow-ups were compared to the original sample with regard to demographic data (age, gender, and years of education), baseline neuropsychological scores, EDSS, MSFC, MADRS, disease duration, LL, MTR means, BPF, and VF.

Differences were considered significant, for all analyses, when p values were less than 5%.

Table 1 Demographic and clinical baseline characteristics of patients with RRMS as well as separately for CPU and PCU groups included in the follow-up^a

	Patients			
	Total (n = 44)	PCI (n = 22)	PCU (n = 22)	Controls (n = 56)
M/F	10/34	5/17	5/17	20/36
Age, y	39.0 (8.7)	40.4 (9.9)	37.7 (7.2)	38.2 (10.5)
Educational level, years of schooling	12.2 (2.5)	11.3 (2.3)	13.2 (2.3)	13.05 (2.6)
Disease duration, mo	24.3 (27.4)	22.5 (21.7)	26.1 (32.6)	
EDSS	2.0 (0.0–5.5)	2.0 (0.0–3.5)	1.5 (0.0–5.5)	
MSFC	−0.053 (0.701)	−0.409 (0.681)	0.339 (0.490)	
MADRS	3.0 (0–21)	2.0 (0–18)	4.0 (0–21)	

Abbreviations: EDSS = Expanded Disability Status Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; PCI = patients cognitively impaired; PCU = patients cognitively unimpaired; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis.

^a For all clinical data, scores are expressed as mean (SD), except for EDSS and MADRS, which are median (range).

Correlations between change in cognitive scores and MADRS scores were studied by Pearson correlation coefficient.

Univariate linear regressions were performed to assess correlation between individual baseline MR variables or changes over the first 2 years (LL, mean lesion MTR, BPF, VF, and mean NABT MTR) and changes over 7 years of the domain-specific cognitive z scores (memory and IPS) in the whole group. To determine which MRI parameters were the best predictors of cognitive change over 7 years in the whole group, we performed 2 stepwise multiple linear regression models for each cognitive change over 7 years (memory and IPS domains) as dependent variable. Independent variables were baseline MRI parameters (LL, mean lesion MTR, BPF, VF, and mean NABT MTR) in the 2 first models and MRI parameter changes over 2 years (LL, mean lesion MTR, BPF, VF, and mean NABT MTR) in the other models. In all models, we entered age, education level, gender, and MADRS scores as independent variables and baseline EDSS was forced in all models as a covariate. Only independent variables with a conservative significance level of $p < 0.25$ at the univariate analysis were entered simultaneously in the lin-

ear regression model. All parameters with $p > 0.05$ were removed from the model by stepwise elimination.

Logistic regression analyses were also performed (table e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org).

RESULTS Demographic, clinical, and MRI data. Table 1 summarizes demographic and disease characteristics of patients and controls at baseline. Patients with MS were matched to healthy controls according to gender ($p = 0.16$, $\chi^2 = 1.98$), age ($p = 0.67$, $t = 0.42$), and mean number of years of education ($p = 0.72$, $t = -0.36$). No statistical difference was observed for baseline demographics, clinical and cognitive scores, and MRI parameters between the 44 patients who completed all follow-ups over 7 years and the entire original cohort of 56 patients (all p values > 0.05).

The percentage of patients receiving disease-modifying therapies at any time during the study was 95.6%. During the follow-up period, 9 of the 44 patients followed over 7 years converted from RRMS to secondary progressive MS.

None of the patients reached the MADRS threshold for severe depression (MADRS > 34)⁷ at baseline and only one patient at 7 years (MADRS = 46). Mild depression (MADRS score between 7 and 19) was diagnosed in 9 patients at baseline and in 16 patients at year 7. MADRS median (range) increased over the 7 years (3.0 [0–21] at baseline and 10.5 [0.0–46] at year 7, $p < 0.001$, $z = -3.712$), and deteriorated in both groups (in PCI: 3.0 [0–18] at baseline and 11 [0–46] at year 7, $p = 0.017$, $z = -2.39$, in PCU: 4.0 [0–21] at baseline and 10.5 [0–31] at year 7, $p = 0.004$, $z = -2.80$).

Median EDSS deteriorated between year 0 (2.0 [0.0 to 5.5]) and year 7 (2.5 [0.0 to 8.0]) ($p < 0.001$, $z = -3.586$), but the MSFC did not change during 7 years ($p = 0.20$, $t = 1.31$). The number of patients

Table 2 MRI parameters^a

MRI parameters	Patients								
	Total (n = 44)			PCI (n = 22)			PCU (n = 22)		
	Baseline	Year 2	t Score	Baseline	Year 2	t Score	Baseline	Year 2	t Score
LL, cm ³	9.57 ± 11.26	11.26 ± 12.0 ^b	−2.967	11.76 ± 13.43	12.78 ± 12.59 NS	−1.313	7.38 ± 8.34	9.77 ± 11.52 ^b	−2.851
BPF	0.881 ± 0.032	0.865 ± 0.045 ^c	3.895	0.878 ± 0.037	0.861 ± 0.052 ^b	2.879	0.883 ± 0.027	0.869 ± 0.038 ^d	2.565
VF	0.024 ± 0.010	0.027 ± 0.012 ^c	−5.051	0.025 ± 0.010	0.028 ± 0.013 ^b	−3.790	0.023 ± 0.009	0.025 ± 0.011 ^b	3.07
Mean lesion MTR	46.66 ± 2.29	46.07 ± 3.11 ^d	1.973	46.24 ± 2.64	45.84 ± 3.35 NS	1.153	47.08 ± 1.84	46.29 ± 2.93 NS	1.584
Mean NABT MTR	48.44 ± 0.865	47.64 ± 0.954 ^c	5.841	48.39 ± 0.874	47.64 ± 0.927 ^c	6.494	48.49 ± 0.873	47.63 ± 1.00 ^b	3.413

Abbreviations: BPF = brain parenchymal fraction; LL = lesion load; MTR = magnetization transfer ratio; NABT = normal-appearing brain tissue; NS = not significant ($p > 0.05$); PCI = patients cognitively impaired; PCU = patients cognitively unimpaired; VF = ventricular fraction.

^a MRI parameters are expressed as mean (SD). p Values and t scores concerned comparison between baseline and year 2.

^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$; ^d $p \leq 0.05$.

Table 3 Number of patients with deterioration, no change, or improvement for the 2 main cognitive domains over 7 years

	All patients (n = 44)			PCI (n = 22)			PCU (n = 22)		
	Improvement	No change	Deterioration	Improvement	No change	Deterioration	Improvement	No change	Deterioration
Memory domain (SRT-LTS, SRT-CLTR, SRT-DR, SPART, SPART-DR)	1	21	22	1	12	9	0	9	13
IPS domain (SDMT, PASAT 3s and 2s)	0	34	10	0	17	5	0	17	5

Abbreviations: CLTR = consistent long-term retrieval; DR = delayed recall; LTS = long-term storage; PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test; PCI = patients cognitively impaired at baseline; PCU = patients cognitively unimpaired at baseline (see Methods); SDMT = Symbol Digit Modalities Test; SPART = Spatial Recall Test; SRT = Selective Reminding Test.

with EDSS <3 was 77.3% (34/44) at baseline and 59.1% (26/44) at year 7. The number of patients with EDSS ≥6 was 0 at baseline and 3 at year 7 (6.8%). Median EDSS increase is 1.0 [−2.0 to +5.0]. During follow-up, disability progression was noted in 21 (48%) patients.

Over 2 years, all MR parameters deteriorated ($p < 0.05$) in the whole group (table 2).

Cognitive evolution during follow-up. The baseline results have been published.³ Differences were observed between patients with RRMS and matched controls for memory, attention, IPS, inhibition, and conceptualization.

Nineteen out of 44 patients (43.18%) had a global deterioration score >2 (sum of memory and IPS domains deterioration scores) and 9/44 (20.45%) a score >4. The proportions of patients deteriorating by cognitive domains more than 1.0 SD of controls' scores, improving more than 1.0 SD of controls' scores and stable over 7 years, are presented in table 3 for the 3 groups (all patients, PCI, and PCU) without any difference (Fisher test) between the PCI and PCU groups, for memory ($p = 0.37$, odds ratio [OR] = 2.05; 95% confidence interval [CI] = 0.57–8.2) and IPS ($p = 1.0$, OR = 1.0, 95% CI = 0.19–5.2). The proportion of patients deteriorating was 50% for memory (9 patients deteriorated for one score, 8 patients for 2 scores, and 5 patients for more than 2 scores), 22.7% for IPS (5 for one score and 5 for at least 2 scores), and 13.6% for WLG at year 7.

Changes over 7 years in cognitive scores were not correlated with baseline MADRS scores or MADRS change over 7 years (whole, PCI, and PCU groups) (Pearson correlation coefficient $|r| < 0.30$, $p > 0.05$).

Regression analyses. For memory or IPS z score change over 7 years as dependent variable, 2 multiple regression models were performed with 1) baseline MRI parameters (LL, mean lesion MTR, BPF, VF, and mean NABT MTR) as independent variables and 2) MRI changes over 2 years (LL, mean lesion MTR, BPF, VF,

and mean NABT MTR). In univariate linear regression analyses, memory z score change over 7 years was associated with baseline LL and mean NABT MTR and with VF changes over 2 years. IPS z score change over 7 years was correlated with baseline MRI parameters (LL, BPF, VF, and mean NABT MTR) and with VF and BPF changes over 2 years (all p values <0.05, table 4). Parameters with $p < 0.25$ in univariate analyses and the baseline EDSS were entered in the 2 multivariate models (table 4). After stepwise elimination, the only independent predictor of memory decline was the baseline NABT MTR. After stepwise elimination, baseline NABT MTR and BPF and 2 years change of VF remained in the models for prediction of IPS decline.

No MR parameter predicted WLJ z score change in multivariate analysis.

DISCUSSION This study emphasizes the frequency of cognitive deterioration in the early stages of MS. This deterioration, which may have many impacts in the daily life of patients, including working and social activities, needs to be detected in order to adapt therapeutic strategies. The present study was designed to determine which MR parameter, measured early in MS course, could help predict subjects who will deteriorate. The results showed that MRI parameters reflecting diffuse brain damage (BPF, VF, and mean NABT MTR) predict more strongly cognitive deterioration than lesions.

The mechanisms of cognitive dysfunction in MS are not fully understood, but convergent evidence suggests that disconnection between cortical areas might be the basis of this dysfunction.⁸ Although focal lesions might contribute to this disconnection, several cross-sectional studies using diffusion and MT imaging suggested that axonal damage largely contributes to cognitive alterations by interrupting critical networks.^{3,9–15} In the present longitudinal study in early MS, we observed that baseline NABT MTR, which reflects diffuse brain injury accumulated so far, but no MR parameters studying focal

Table 4 Linear regression models predicting change in cognitive z scores over 7 years from MR parameters at baseline or changes over 2 years^a

MR parameters included in models	R univariate analyses	p Values univariate analyses	Adjusted R ² model	p Values multivariate analyses
Memory domain^b				
Baseline EDSS	-0.095 ^{c,d}	0.54 ^{c,d}	0.144 ^c	<0.05 ^c
Baseline LL	-0.333 ^d	<0.05 ^d		
Baseline BPF	0.126	0.42		
Baseline VF	-0.175	0.26		
Baseline mean lesion MTR	0.253 ^d	0.10 ^d		
Baseline mean NABT MTR	0.377 ^{c,d}	<0.05 ^{c,d}		
Baseline EDSS	-0.095 ^{c,d}	0.54 ^{c,d}	0.009	0.54
LL change over 2 y	-0.085	0.59		
BPF change over 2 y	0.200 ^d	0.19 ^d		
VF change over 2 y	-0.290 ^d	<0.05 ^d		
Mean lesion MTR change over 2 y	-0.090	0.57		
Mean NABT MTR change over 2 y	-0.057	0.72		
IPS domain^e				
Baseline EDSS	-0.273 ^{c,d}	0.07 ^{c,d}	0.416 ^c	<0.0001 ^c
Baseline LL	-0.425 ^d	<0.01 ^d		
Baseline BPF	0.551 ^d	<0.0001 ^d		
Baseline VF	-0.414 ^d	<0.01 ^d		
Baseline mean lesion MTR	0.148	0.34		
Baseline mean NABT MTR	0.511	<0.001 ^d		
Baseline EDSS	-0.273 ^{c,d}	0.07 ^{c,d}	0.326 ^c	<0.001 ^c
LL change over 2 y	0.117	0.45		
BPF change over 2 y	0.435 ^d	<0.01 ^d		
VF change over 2 y	-0.545 ^{c,d}	<0.0001 ^{c,d}		
Mean lesion MTR change over 2 y	0.163	0.29		
Mean NABT MTR change over 2 y	-0.016	0.92		

Abbreviations: BPF = brain parenchymal fraction; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IPS = information processing speed; LL = lesion load; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MR = magnetic resonance; MTR = magnetization transfer ratio; NABT = normal-appearing brain tissue; VF = ventricular fraction.

^a Univariate analyses for age, MADRS scores, gender, and educational levels showed non-significant results ($p > 0.05$). Variables with a p value < 0.25 in univariate analyses were included in multivariate analyses. For statistical analysis and further details, see Methods.

^b Memory domain includes the Selective Reminding Test (long-term storage; consistent long-term retrieval; delayed recall) and the Spatial Recall Test (recall score and Delayed recall).

^c Variables significantly correlated to cognitive change in multivariate analyses.

^d Variables included in multivariate analyses but not significantly correlated with cognitive z scores changes in final models.

^e IPS domain includes the Symbol Digit Modalities Test and the Paced Auditory Serial Addition test (3 s and 2 s versions).

lesions, predicts cognitive changes over 7 years in the 2 main domains memory and IPS, in multivariate analyses. Although LL was associated with cognitive outcome in univariate analyses, it did not remain in multivariate models. These results confirmed the importance of diffuse brain damage in cognition altera-

tion in RRMS. Such disconnections could interfere with the allocation of brain resources for a specific task and may explain that the most common cognitive impairment in MS concerned IPS.¹⁶

Recent reports have shown correlations between cognitive disabilities and central atrophy and are in agreement with the hypothesis that disconnection between the subcortical and cortical structures involved in these networks may contribute to cognitive dysfunction.¹⁷⁻²³ Although atrophy measures did not correlate with cognitive functions at baseline,³ baseline BPF, a measure of global atrophy, and 2-year VF change, a measure of central brain atrophy, predict decline in IPS performance over 7 years. Although periventricular white matter atrophy could contribute to VF change, and in particular corpus callosum atrophy, which has been implicated in cognitive impairment in MS,²⁴ it is likely that damage of the deep gray matter and the surrounding white matter is determinant in cognitive deterioration affecting IPS in early RRMS. These results are in agreement with a recent study that analyzed the rates of atrophy in different parts of the brain and correlated them to various clinical indexes including the PASAT as part of the MSFC.²⁵ The authors found that a worse performance on the PASAT at follow-up was predominantly related to atrophy development around the ventricles and, to a lesser extent, brainstem atrophy.

Several studies investigated the association between MR parameters and cognition evolution in RRMS but none used MT imaging. One study showed that 1-year global atrophy rate was associated with cognitive deficiencies measured several years later.²⁶ In that study, prediction of cognitive deterioration could not be evaluated since cognitive data were only measured at the last follow-up. Another study that examined the relation between changes of LL and brain parenchymal volumes over 2 years together with change in cognition during the same time frame found that the best predictor was brain parenchymal volumes.²⁷ These 2 studies did not specifically evaluate central atrophy. Another study found that only neocortical volume changes, but not deep gray matter volume changes, were significantly associated with deteriorating cognitive performance over 2.5 years.²⁸ It is possible that atrophy of the cerebral cortex accounts for more of the cognitive deterioration when the disease progresses, since the mean disease duration was longer in that later study than in ours (4.0 ± 2.8 vs 2.0 ± 2.2 years). It has been suggested that deep central atrophy may peak at earlier stages compared to whole brain atrophy²⁹ and that central atrophy progresses preferentially in the early stages of the disease.³⁰ These data can explain that, although baseline BPF, which reflects brain

whole atrophy developed so far, is predictive of cognitive deterioration, it is only the central atrophy change which accounts for cognitive deterioration in attention/IPS domain. We hypothesized that disruption of deep central brain cognitive networks involved in attention occurs in our population. It is worth mentioning that cortical atrophy also occurs in early MS^{31,32} but appears to progress less rapidly than central atrophy.²⁹ In our study, we did not specifically study neocortical volume.

Interestingly, it was recently shown that memory performance and mesial temporal volumes, in particular hippocampal atrophy, were correlated in MS.^{33,34} This suggests regional specificity of correlations between atrophy and alterations of a given cognitive domain. In our study, we did not find correlation between memory change and atrophy measures although a trend was observed with VF change (data not shown). However, baseline NABT MTR predicted memory changes over 7 years, suggesting that diffuse alterations contribute also to the memory deficits by interrupting the relevant networks.

There are some limitations to this study. When performing imaging, it would have been informative to study regional changes in brain volume and MTR, for example, using voxel-based morphometry. Unfortunately those techniques were not available at the beginning of this study. Concerning cognition, the main limitation of longitudinal studies in MS is that relatively few patients deteriorate for cognitive scores and that a relatively large number of them remain stable. One possible reason is practice effect. To limit practice effect, we used alternate forms at the 7-year evaluation, never used in the previous evaluations, but we cannot exclude that some practice effect remains. Another explanation for the limited changes in cognitive performances is that cognitive skills deteriorate slowly at the early stages of MS because of the presence of compensatory mechanisms.³⁵

Further studies are needed to determine which therapeutics strategies could limit diffuse brain damage at the early stage of MS and therefore ongoing cognitive deterioration.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Statistical analysis was conducted by Dr. Mathilde Deloire.

ACKNOWLEDGMENT

This work was made possible by the neurologists of the AQUISEP network. Statistical analysis was performed by Dr. Mathilde Deloire and Jeremy Jove, statistician, INSERM U657, University de Bordeaux, Bordeaux, France.

DISCLOSURE

Dr. Deloire reports no disclosures. Dr. Ruet has received speaker honoraria from Biogen Idec and has received research support from Novartis, Bayer Schering Pharma, Roche, Eli Lilly and Company, Peptimmune, and Merck Serono. D. Hamel reports no disclosures. Dr. Bonnet has

received speaker honoraria from Bayer Schering Pharma. Dr. Dousset has served on a scientific advisory board for Biogen Idec; and has received research support from Biogen Idec, Novartis, Bayer Schering Pharma, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Peptimmune, Eli Lilly and Company, and AB Science. Dr. Brochet serves on scientific advisory boards for Bayer Schering Pharma, Novartis, and Merck Serono; has received funding for travel and speaker honoraria from Bayer Schering Pharma, Merck Serono, Biogen Idec, AB Sciences, and Teva Pharmaceutical Industries Ltd./Sanofi-Aventis; and serves as LEN editor for *SEP et Neurosciences*.

Received May 18, 2010. Accepted in final form December 22, 2010.

REFERENCES

- Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:275–280.
- Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:124–127.
- Deloire MS, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519–526.
- Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS: Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999;53:1698–1704.
- Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, et al. Optimizing the association between disability and biological markers in MS. *Neurology* 2001;57:1253–1258.
- Kujala P, Portin R, Ruutiainen J. The progress of cognitive decline in multiple sclerosis: a controlled 3-year follow-up. *Brain* 1997;120:289–297.
- Snaith RP, Harrop FM, Newby DA, Teale C. Grade scores of the Montgomery-Åsberg depression and the clinical anxiety scales. *Br. J. Psychiatry* 1986;148:599–601.
- Calabrese P, Penner IK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: a “multiple disconnection syndrome”? *J Neurol* 2007;254(suppl 2):18–21.
- Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002;195:103–109.
- Cox D, Pelletier D, Genain C, et al. The unique impact of changes in normal appearing brain tissue on cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10:626–629.
- Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, et al. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245:161–167.
- Benedict RH, Bruce J, Dwyer MG, et al. Diffusion-weighted imaging predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:722–30.
- Roca M, Torralva T, Meli F, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler* 2008;14:364–369.
- Lin X, Tench CR, Morgan PS, Constantinescu CS. Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:437–441.
- Rovaris M, Riccitelli G, Judica E, et al. Cognitive impairment and structural brain damage in benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1521–1526.

16. Forn C, Belenger A, Parcet-Ibars MA, Avila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;13:1–8.
17. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, Puli SR, Jacobs L. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59:275–280.
18. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793–1798.
19. Lazeron RH, Boringa JB, Schouten M, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:524–531.
20. Hildebrandt H, Hahn HK, Kraus JA, Schulte-Herbrüggen A, Schwarze B, Schwendemann G. Memory performance in multiple sclerosis patients correlates with central brain atrophy. *Mult Scler* 2006;12:428–436.
21. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:1301–1306.
22. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213–1223.
23. Tekok-Kilic A, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;36:1294–1300.
24. Pelletier J, Suchet L, Witjas T, et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:105–111.
25. Jasperse B, Vrenken H, Sanz-Arigita E, et al. Regional brain atrophy development is related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007;38:529–537.
26. Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipelotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 2008;14:197–204.
27. Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:773–780.
28. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:1157–1161.
29. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006;12:679–687.
30. Audoin B, Davies GR, Fisniku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: a longitudinal study. *J Neurol* 2006;253:1495–1501.
31. Morgen K, Sammer G, Courtney SM, et al. Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS. *Neuroimage* 2006;30:891–898.
32. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66:1144–1150.
33. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:1134–1141.
34. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep gray matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:201–206.
35. Bonnet M, Allard M, Dilharreguy B, Deloire M, Petry KG, Brochet B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75:1241–1248.

Neurology[®] Launches Subspecialty Alerts by E-mail!

Customize your online journal experience by signing up for e-mail alerts related to your subspecialty or area of interest. Access this free service by visiting <http://www.neurology.org/cgi/alerts/etoc.xhtml> or click on the “E-mail Alerts” link on the home page. An extensive list of subspecialties, methods, and study design choices will be available for you to choose from—allowing you priority alerts to cutting-edge research in your field!

CORRECTION

MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis

In the article “MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis” by M.S.A. Deloire et al. (*Neurology*[®] 2011;76:1161–1167), Table 4 is incorrect. Please refer to the corrected table below. The authors regret the errors.

Table 4 Linear regression models predicting change in cognitive z scores over 7 years from MR parameters at baseline or changes over 2 years^a

Cognitive z scores change (y7-baseline)	MR parameters included in models	R: Univariate analyses	p Values: Univariate analyses	Adjusted R ² model	p Values: Multivariate analyses
Memory domain ^b	Baseline EDSS ^c	-0.095	0.54	0.144	<0.05
	Baseline LL ^d	-0.333	<0.05		
	Baseline BPF	0.126	0.42		
	Baseline VF	-0.175	0.26		
	Baseline mean lesion MTR ^d	0.253	0.10		
	Baseline mean NABT MTR ^c	0.377	<0.05		
	Baseline EDSS ^c	-0.095	0.54	0.009	0.54
	LL change over 2 y	-0.085	0.59		
	BPF change over 2 y ^d	0.200	0.19		
	VF change over 2 y ^d	-0.290	<0.05		
	Mean lesion MTR change over 2 y	-0.090	0.57		
	Mean NABT MTR change over 2 y	-0.057	0.72		
IPS domain ^e	Baseline EDSS ^c	-0.273	0.07	0.416	<0.0001
	Baseline LL ^d	-0.425	<0.01		
	Baseline BPF ^c	0.551	<0.0001		
	Baseline VF ^d	-0.414	<0.01		
	Baseline mean lesion MTR	0.148	0.34		
	Baseline mean NABT MTR ^c	0.511	<0.001		
	Baseline EDSS ^c	-0.273	0.07	0.326	<0.001
	LL change over 2 y	0.117	0.45		
	BPF change over 2 y ^d	0.435	<0.01		
	VF change over 2 y ^c	-0.545	<0.0001		
	Mean lesion MTR change over 2 y	0.163	0.29		
	Mean NABT MTR change over 2 y	-0.016	0.92		

Abbreviations: BPF = brain parenchymal fraction; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IPS = information processing speed; LL = lesion load; MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; MR = magnetic resonance; MTR = magnetization transfer ratio; NABT = normal-appearing brain tissue; VF = ventricular fraction.

^a Univariate analyses for age, MADRS scores, gender, and educational levels showed nonsignificant results ($p > 0.05$). Variables with a p value < 0.25 in univariate analyses were included in multivariate analyses. For statistical analysis and further details, see Methods.

^b Memory domain includes the Selective Reminding Test (long-term storage; consistent long-term retrieval; delayed recall) and the Spatial Recall Test (recall score and Delayed recall).

^c Variables significantly correlated to cognitive change in multivariate analyses.

^d Variables included in multivariate analyses but not significantly correlated with cognitive z scores changes in final models.

^e IPS domain includes the Symbol Digit Modalities Test and the Paced Auditory Serial Addition test (3 s and 2 s versions).

ANNEXE C

Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later

Mathilde Deloire^{1,2}, Aurélie Ruet², Delphine Hamel¹,
Melissa Bonnet¹ and Bruno Brochet^{1,2}

Multiple Sclerosis
0(00) 1–7

© The Author(s) 2010

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1352458510362819

msj.sagepub.com



Abstract

Cognition is frequently impaired in the early stages of multiple sclerosis (MS). The predictive value of cognitive impairment on disability is unknown. The objective of this study was to correlate cognitive impairment and the progression of disability over 7 years. Forty-five patients, recruited after MS diagnosis, were followed for 7 years by yearly Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) evaluations and were classified as cognitively impaired (CI) or unimpaired (CU) according to neuropsychological testing at baseline. At baseline, 47.8% of patients were CI, with deficits in mainly memory and information processing speed (IPS). The baseline EDSS correlated significantly with one IPS test. The EDSS, but not the MSFC, deteriorated significantly over the 7 years in the whole group and the CI group, but not the CU group. A multivariate analysis showed correlations between the EDSS change over 5 and 7 years and two baseline tests evaluating IPS and verbal memory. The deterioration of the EDSS after 7 years was significantly correlated with verbal memory testing at baseline after adjustment for age and baseline EDSS. In conclusion, in this sample of MS patients early in the disease, the baseline IPS and verbal memory impairments predict the EDSS score 5 and 7 years later.

Keywords

cognition, disability, information processing speed, memory, multiple sclerosis, SDMT

Date received: 19th September 2009; accepted: 14th January 2010

Introduction

Cognitive impairment is a common feature in multiple sclerosis (MS).¹ It contributes to the clinical burden of the disease, and it has been shown that it significantly impacts health-related quality of life.² Although its mechanisms are not fully understood, increasing evidence from MRI studies suggests that a disconnection between key cortical areas by diffuse brain damage could play an important role.^{3,4} The correlation observed between cognitive impairment and brain atrophy^{5,6} or MRI markers of diffuse brain injury^{3,7} suggests that cognitive impairment could reflect the disease processes within the brain. Although the literature is quite conflicting about the relationship between cognitive impairment and disability as measured by the Expanded Disability Status Scale (EDSS), a recent study of a large sample of MS patients showed significant correlations between various measures derived from a cognitive battery and physical disability.⁸ Different studies showed that patients with clinically isolated syndromes and early relapsing–remitting MS (RRMS) frequently present dysfunction in several cognitive domains, mainly the information

processing speed (IPS) and memory.^{7,9,10} Therefore, we formulate the hypothesis that early cognitive impairment could be a predictor of the disability status several years later. We conducted the present study to address this question by measuring the correlation between early cognitive impairment detected in the months following the diagnosis of clinically definite MS (CDMS) and the progression of disability in the subsequent years.

Patients and methods

Patients and controls

Fifty-eight patients diagnosed in the previous 6 months with clinically definite RRMS were consecutively

¹EA 2966, Université de Bordeaux 2, Bordeaux, France.

²Services de Neurologie, CHU Bordeaux, France.

Corresponding author:

Professor Bruno Brochet, EA 2966, Neurobiology of Myelin Disorders Laboratory, University Victor Segalen, case 78, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

Email: bruno.brochet@chu-bordeaux.fr

recruited after giving written informed consent. The study was approved by the institutional review board. One patient was excluded from the study due to reconsideration of the MS diagnosis. Forty-six patients (82.1%) completed all evaluations during the 5-year study period and were used in the analysis, and 45 completed the year 7 evaluation. All patients underwent a standardized clinical assessment at least 1 month after a relapse and/or steroid course at baseline and after 1 (y1), 2 (y2), 5 (y5), and 7 years (y7). All patients and a sample of 56 healthy subjects matched for sex, age, and the number of years of education had a neuropsychological assessment at baseline. Clinical, imaging and cognitive characteristics of these patients at baseline have been published previously.⁷

Clinical evaluation

Clinical evaluation, described previously,⁷ included the EDSS, the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). All evaluations were performed at least 30 days after the end of a relapse.

Neuropsychological assessment

The neuropsychological assessment was previously described in detail⁷ and included the Brief Repeatable Battery for neuropsychological testing (BRB-N) and other tests. The tests in the BRB-N were the Selective Reminding Test (SRT), which tested verbal memory (three subscores: SRT-LTS=long-term storage; SRT-CLTR=consistent long-term retrieval; SRT-DR=delay recall), the 10/36 spatial recall test testing short- (SPART) and long-term visuo-spatial memory (SPART DR), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), which investigated attention and IPS, the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3 and 2 second versions (PASAT 3s and PASAT 2s), which tested working memory, and the IPS and the Word List Generation test (WLG), which assessed verbal fluency. Other tests used were the computerized Go/No-go and Stroop tests, which tested inhibition and flexibility, and the WAIS-R Similarities test to evaluate conceptualization.

Patients were classified as cognitively impaired (CI) if they performed less well than the 5th percentile of matched controls on at least two tests in the battery ($n = 22$) and cognitively unimpaired (CU) if they did not ($n = 24$).

The raw scores of each of the 12 individual measures generated from the cognitive battery were transformed into z scores using the mean and standard deviation for the 46 patients at baseline as the reference data. In addition, different domain-specific z scores were created for short-term memory (SRT-LTS, SRT-CLTR, and

SPART), delayed memory (recall) (SRT-DR and SPART-DR), IPS (SDMT, PASAT 3s and 2s), and inhibition (Go/No-go and Stroop).

Statistical analysis

All comparisons of the clinical scores between the CI and CU groups were performed using a t -test when the distribution of the values was normal or by a non-parametric Wilcoxon test when it was not. Comparisons of paired data were made using a Wilcoxon test. The comparisons of changes in clinical scores over 7 years between the CU and CI groups were performed using an ANOVA test. The univariate correlations between the cognitive z scores and the EDSS scores at 5 years and 7 years (EDSS change over 5 or 7 years) were assessed using a Pearson correlation coefficient.

Multivariate linear regressions were performed to assess the baseline cognitive z scores to be associated with the disability changes over 5 or 7 years in the whole group. The model was adjusted for age and the baseline EDSS. Only independent variables with a conservative significance level of $p < 0.25$ in the univariate analysis were entered simultaneously in the linear regression model. Factors not significant at the 0.05 level were removed from the model by backward elimination.

Multivariate logistic regression models were used to determine the predictive value of the baseline cognitive z scores for disability outcome (worsened or stable). At the follow-up evaluations, the patients were considered clinically worsened if they had an EDSS score increase ≥ 1.0 , when the baseline EDSS was < 6.0 , or an EDSS score increase ≥ 0.5 , when the baseline EDSS was ≥ 6.0 .

Results

Demographics, clinical and cognitive data at baseline

Table 1 summarizes demographics and disease characteristics of patients at baseline and controls. MS patients were correctly matched to healthy controls according to gender ($p = 0.12$), age ($p = 0.83$) and mean number of years of schooling ($p = 0.23$). No statistical difference was observed for baseline demographics, clinical and cognitive scores and MR parameters between patients who completed all follow-ups and the whole original cohort (data not shown). The percentage of patients receiving disease-modifying therapies at any time during the study was 95.6%. These were prescribed by their practicing neurologist according to their clinical status and available recommendations.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of RRMS patients at baseline included in the follow-up

	Patients (n = 46)	Controls (n = 56)
Gender (male/female)	10/36	20/36
Age (years)	38.6 (8.7)	38.2 (10.5)
Educational level (years of schooling)	12.4 (2.6)	13.05 (2.6)
Disease duration (months)	23.5 (27.1)	
EDSS	2.0 (0.0–5.5)	
MSFC	−0.031 (0.693)	
MADRS	3.0 (0–21)	

For all clinical data, scores are expressed as mean (SD), except for EDSS and MADRS, which are median (range). EDSS, expanded disability status scale; MSFC, multiple sclerosis functional composite; MADRS, Montgomery and Asberg depression rating scale; RRMS, relapsing–remitting multiple sclerosis.

None of the patients reached MADRS threshold for severe depression (MADRS >34), either at baseline or during follow-up. Cognitive scores were not correlated with MADRS scores.

The cognitive performances at baseline were previously reported.⁷ Cognitive impairment was diagnosed in 47.8% of patients. At baseline, patients presented deficits in verbal and visuo-spatial memory (SRT/CLTR, SRT/DR, SPART/DR), attention, IPS (SDMT, PASAT 3s, PASAT2s), inhibition (Stroop) and conceptualization (similarities sub-test of WAIS-R). The baseline median MADRS did not differ significantly between the CI (2.0 (0.0–18.0)) and CU (4.5 (0.0–21.0)) groups ($p=0.22$).

Disability scores at baseline, 5 and 7 years, and score changes over time according to cognitive status

The baseline median EDSS did not differ significantly between the CI and CU groups (Table 2).

The baseline MSFC score was significantly worse in the CI patients ($p < 0.0001$). Among the MSFC components, significant differences were observed at baseline for the nine-hole peg test ($p=0.01$) and the PASAT ($p < 0.001$), but note the walking test.

The median EDSS deteriorated significantly between baseline and the 5-year follow up ($p=0.006$), between the 5-year and the 7-year follow-ups ($p=0.04$), and between baseline and the 7-year follow-up ($p=0.001$) (Table 2).

The MSFC did not significantly change during 7 years (Table 2).

The median EDSS deteriorated significantly in both the CI ($p=0.039$) and CU groups ($p=0.042$) over 5 years, but, taking into account the 7 years of follow-up,

Table 2. Evolution of clinical scores over 7 years for global population, CI and CU

	Baseline	Y5 (1)	Y7 (2)
EDSS	2.0 (0.0–5.5)	2.25 (0.0–6.5)**	2.5 (0.0–8.0)***
CI	2.0 (0.0–3.5)	2.75 (0.0–6.5)*	2.75 (0.0–8.0)**
CU	1.5 (0.0–5.5)	2.0 (0.0–6.0)*	2.0 (0.0–6.5)
MSFC	−0.031 (0.693)	0.029 (1.072)	0.087 ± 0.899
CI	−0.409 (0.681)	−0.529 (1.166)	−0.160 ± 0.837
CU	0.348 (0.469)	0.535 (0.670)	0.333 ± 0.911

(1) p values between Y5 and baseline scores: * $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$.

(2) p values between Y7 and baseline scores: * $p \leq 0.01$, ** $p \leq 0.001$, *** $p \leq 0.0001$.

EDSS, Expanded Disability Status Score; MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite; CI, cognitively impaired patients at baseline; CU, cognitively unimpaired patients at baseline.

the deterioration of the median EDSS was statistically significant only in the CI patients ($p=0.003$) but not in the CU patients ($p=0.09$) (Table 2). Moreover, the deterioration of the EDSS between years 5 and 7 was significant in the CI patients ($p=0.02$) but not in the CU patients.

The EDSS at year 7 was significantly worse in the CI patients than in the CU patients ($p=0.05$). However, the ANOVA analysis was not able to distinguish the two groups according to the EDSS change over time ($p=0.2$).

Correlations

Baseline EDSS correlated significantly with one cognitive z score, the SDMT ($r=-0.32$; $p=0.03$). The 5th-year EDSS correlated significantly with the z score of the SRT-LTS (a test of episodic verbal memory) at baseline ($r=-0.34$, $p=0.02$) and with the baseline SDMT, a test of IPS ($r=-0.45$, $p=0.002$). When z scores of different cognitive domains are considered, the 5-year EDSS was significantly correlated with the baseline IPS z score ($r=-0.33$, $p=0.026$).

The 7th-year EDSS correlated significantly with two z scores derived from the SRT (LTS z score, $r=-0.39$, $p=0.01$; CLTR z score, $r=-0.44$, $p=0.005$) and with the SDMT ($r=-0.48$, $p=0.002$). The correlations were significant with the short-term memory z score ($r=-0.44$, $p=0.0047$) and the IPS z score ($r=-0.34$, $p=0.02$). No correlation was observed between EDSS outcomes and the PASAT.

The deterioration of the EDSS during the first 5 years was significantly correlated with the LTS z score at baseline ($r=-0.30$, $p=0.04$).

The deterioration of the EDSS over 7 years was significantly correlated with three z scores derived from the SRT (LTS z score, $r=-0.30$, $p=0.042$; CLTR

Table 3. Linear regression models predicting the change in the EDSS over 5 and 7 years from the baseline cognitive scores.

Dependent variable	Independent variables	<i>p</i> Value	<i>R</i> ² model
EDSS change over 5 years	Baseline SDMT score	0.0283	0.187
	Baseline EDSS	0.014	
	Diagnosis Age	0.8367	
EDSS change over 7 years	Baseline SRT CLTR score	0.0494	0.165
	Baseline EDSS	0.0637	
	Diagnosis Age	0.5151	

For statistical analysis and further details, see methods.

EDSS, Expanded Disability Status Score; SRT, Selective Reminding Test; SRT CLTR, consistent long-term retrieval; SDMT, symbol digit modalities test.

z score, $r = -0.30$, $p = 0.044$; and SRT DR, $r = -0.31$, $p = 0.04$).

The multivariate linear regressions showed significant correlations between the change in the EDSS over 5 years and the baseline SDMT ($r^2 = 0.19$, $p = 0.032$) and between the change in the EDSS over 7 years and the baseline CLTR score ($r^2 = 0.17$, $p = 0.05$) (Table 3, Figure 1).

Logistic regression models after adjustment for age and the baseline EDSS showed that the disability status (deteriorated or not) at 7 years is significantly correlated with one SRT baseline score (LTS) (odds ratio [OR] = 1.072, 95% CI = 1.004–1.145, $p = 0.04$).

Discussion

The prediction of disability outcome in MS is a huge challenge. Many studies have looked for clinical or MR markers that are able to predict the progression of disability over years. Some predictors have been identified, such as age,^{11,12} interval between first relapses¹³ or the MR lesion load at onset.¹⁴ Clinically relevant predictive markers could be very useful to adapt therapeutic strategies in the early stages of MS. In spite of a limited sample size, different analyses of this longitudinal prospective study consistently demonstrated correlations between cognitive impairment at baseline and disability progression over the following years. Two cognitive tests, the SDMT, a test of IPS, and the SRT, a test of verbal memory, measured very early during the course of RRMS, are significantly correlated with EDSS worsening in the following 5 to 7 years. Although the prediction is possible only at the group level, impairment in these clinical tests could be an important warning signal at the individual level.

For many years the relationship between cognitive impairment and disability has been questioned. The results of many studies have been contradictory.

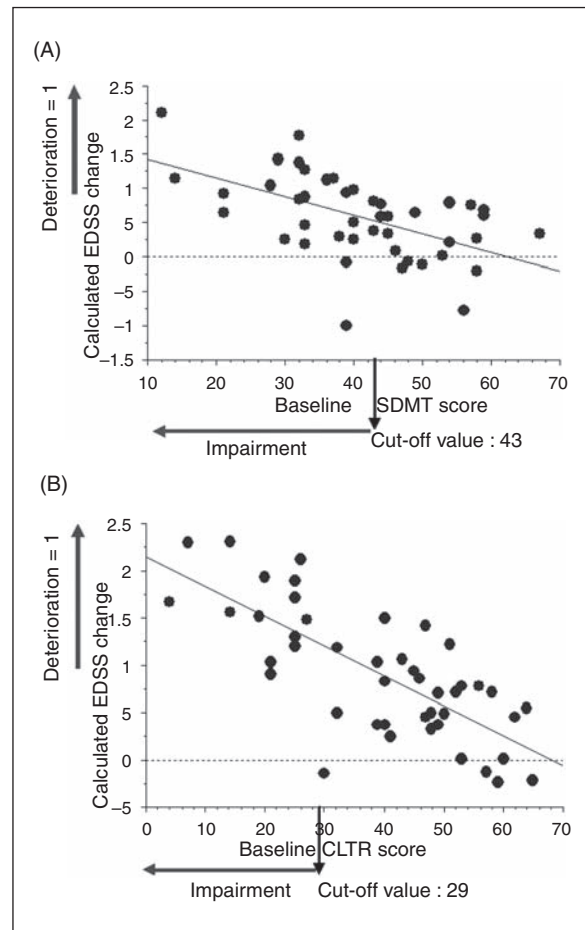


Figure 1. Predictive value of the baseline Symbol Digit Modalities Test (SDMT) score of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) outcome after 5 years and of the baseline consistent long-term retrieval (CLTR) score of the EDSS outcome after 7 years. (A) After adjustment for baseline EDSS and age, the baseline SDMT score was able to explain 19% of the variance in the EDSS progression over 5 years. According to the final model equation ($\Delta\text{EDSS } y_5 - y_0 = 2.846 - 0.04\text{SDMT}y_0 - 0.455\text{EDSS } y_0 + 0.05\text{Age}$), the baseline SDMT score correctly classified 56% of patients as clinically deteriorated at 5 years. (B) After adjustment for the baseline EDSS and age, 17% of the EDSS progression over 7 years is explained by the baseline CLTR. According to the final model equation ($\Delta\text{EDSS } y_7 - y_0 = 2.113 - 0.032\text{CLTR}y_0 - 0.398\text{EDSS } y_0 + 0.020\text{Age}$), the baseline CLTR score correctly classified 71% of the patients as clinically deteriorated at 7 years.

Several correlation studies indicated virtually no relationship between cognitive impairment and disease duration^{15–17} and weak or non-significant relationships between cognitive impairment and physical disability.^{15,18,19} Other studies found correlation between the EDSS and cognitive tests²⁰ and in particular between IPS measures and the EDSS,^{21,22} as we observed in this study with a significant correlation at baseline between

the SDMT score and EDSS. Recently a study including a large sample of MS patients examined the correlation between individual cognitive scores and disability, and found that for some scores the correlation was significant.⁸ Three measures of IPS and one memory measure were independent predictors of the disability status. In the present study, the two cognitive tests predictive of disability several years later were focused on the same cognitive functions.

IPS impairment is considered as a central defect in MS.²³ Many studies have found that IPS is frequently impaired in MS.^{6,7,24,20,24,25} It has been suggested that the SDMT, a test very sensitive to IPS, could be a potential screening test to detect cognitive impairment in MS.^{26,27} Several studies suggest that IPS impairment could be, at least in part, responsible for impairment of other cognitive functions such as working memory²³ or executive function.²⁸

Brain compensation can explain, at least in part, why in spite of severe brain damage, as assessed by MRI, some patients performed normally on cognitive testing, as demonstrated by functional MRI.²⁹ These brain compensatory mechanisms can help explain the conflicting results concerning the correlation between cognitive impairment and disability and also the relatively weak correlation between cognitive impairment and lesion load in MS.³ These brain compensatory mechanisms could be illustrated by the effect of educational background on cognitive performances found in the early stages of MS.³⁰ Early RRMS patients with a low educational level performed significantly worse than healthy controls matched for age, gender, and education in virtually all cognitive tests. In contrast, RRMS patients with a high educational background, although their disability and MR measures of the burden of the disease did not differ from those of the previous group, performed as well as the matched healthy controls on nearly all tests. Interestingly, highly educated patients performed less well than controls on only three tests, all of them measuring IPS (the SDMT, the PASAT and a timed version of the Stroop test). This result suggests that brain compensatory mechanisms are less efficient to protect patients against IPS impairment. It could be hypothesized that the requirement for brain compensation explains, at least in part, information processing slowness. This is in agreement with the observation that the correlation between disability and cognitive measures mainly concerned the IPS. The mechanisms leading to IPS impairment are not well understood. MRI studies showed a correlation between the SDMT scores and deep brain atrophy,^{5,6} especially in the thalamus.^{31,32} This may be due directly or indirectly to disconnection of attentional networks involving the thalamus and deep grey structures.³³ Disconnection, due to diffuse brain damage, of

subcortical/cortical networks involved in complex cognitive functions such as working memory has been suspected in MS on the basis of functional MRI and diffusion-tensor imaging (DTI).⁴ The use of alternative networks due to brain compensation and the loss of automation procedures^{34,35} could contribute to IPS impairment. The requirement for these time-consuming brain compensatory mechanisms is correlated with the extent of diffuse brain damage assessed by MRI, at least in the early stages of the disease.^{29,35} Therefore, the IPS impairment could be a sensitive marker of this brain damage, at least during the first years of the disease.

With the exception of the IPS, memory is the most frequently involved domain in MS.^{6,7,18,20} Deficits in episodic memory tests are consistently found in patients with MS. Previous research has suggested that memory impairment in MS may be related to dysfunction of the frontal/subcortical axis, which may contribute to deficient encoding; mesial temporal lobe dysfunction could also lead to deficient consolidation.³² In the present study, we used the SRT to evaluate the episodic verbal memory. Three sub-scores can be calculated from this test, two measuring new learning and acquisition (LTS and CLTR) and one delayed recall (SRT-DR). We found correlations between each of them and some markers of disability progression. Interestingly, it was recently shown that new learning impairment is more strongly associated with deep grey matter atrophy in MS, in the same way as IPS impairment.³² Deep grey matter atrophy seems to be an early process in MS and to evolve more rapidly than whole brain atrophy at the earliest stages of the disease.³⁶

If prediction of disability outcomes by IPS and learning impairment is confirmed, the evaluation of these deficiencies by simple cognitive tests could be useful in the routine evaluation of patients in the early stages of the disease. The SDMT has already been found to be a valuable test for detecting cognitive impairment in MS.^{26,27} It could be easily completed by a test of episodic memory, such as the SRT, which has been shown to be as sensitive as other classical tests of memory.³⁷

Acknowledgements

The study received support from the Association pour la Recherche contre la Sclérose en Plaques, ARSEP, France and Schering France SA. The sponsors did not participate in: the design and conduct of the study; the collection, management, analysis and interpretation of the data; or the preparation, review or approval of the manuscript. This work was made possible by the contribution of neurologists from the AQUISEP network, a clinical network of neurologists of Aquitaine and Charente devoted to multiple sclerosis care in this area. We specifically thank C Fabrigoule and

H Amieva for their help in the choice of cognitive tests and M Boudineau and P Arese for cognitive evaluations. Statistical analyses were performed by Jeremy Jove, statistician, INSERM U657, University de Bordeaux, Bordeaux, France.

References

- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139–1151.
- Benito-León J, Morales JM, Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 497–502.
- Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111–116.
- Audoin B, Guye M, Reuter F, et al. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *Neuroimage* 2007; 36: 1324–1330.
- Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61: 226–230.
- Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1301–1306.
- Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 519–526.
- Lynch SG, Parmenter BA, Denney DR. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 469–476.
- Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 443–446.
- Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 124–127.
- Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, et al. Age-related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 51: 475–480.
- Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 595–605.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419–1428.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–817.
- Beatty WW, Goodkin DE, Hertsgaard D, Monson N. Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis: do diagnostic type, disease duration and disability matter? *Arch Neurol* 1990; 47: 305–308.
- Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry* 1978; 30: 304–307.
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, Khatri BO, Lloyd D. Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 625–631.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685–691.
- van den Burg W, van Zomeren AH, Minderhoud JM, Prange AJA, Meijer NSA. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Arch Neurol* 1987; 44: 494–501.
- Nocentini U, Pasqualetti P, Bonavita S, et al. Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 77–87.
- Hohol MJ, Guttman CR, Orav J, et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1018–1025.
- De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1751–1765.
- DeLuca J, Chelune GJ, Tulsy DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550–562.
- Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis: Case reports and review of the literature. *Archives of Neurology* 1989; 46: 162–167.
- Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening Questionnaire. *Mult Scler* 2008; 14: 940–946.
- Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006; 12: 445–452.
- Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. *Mult Scler* 2007; 13: 52–57.
- Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA, Horne N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 948–956.
- Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, et al. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 245: 161–167.
- Bonnet MC, Deloire MS, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 251: 23–28.
- Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213–1223.

32. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep gray matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 201–206.
33. Posner MI, Sheese BE, Odludaş Y, Tang Y. Analyzing and shaping human attentional networks. *Neural Netw* 2006; 19: 1422–1429.
34. Bonnet MC, Dilharreguy B, Allard M, Deloire MS, Petry KG, Brochet B. Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: role of educational level. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1133–1143.
35. Bonnet MC, Allard M, Dilharreguy B, et al. Cognitive compensation failure in RRMS patients. *Neurology* 2009; 72(suppl 3): A436.
36. Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler* 2006; 12: 679–687.
37. Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict R. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler* 2009.

ANNEXE D

Radat F, Lafittau M, Ouallet JC, Brochet B, Jouvent R.
Validation of EHD self questionnaire in multiple sclerosis.
Encephale 2007; 33: 49-57.

	Pas du tout	Modérément	Beaucoup	Tout à fait
1- Avez-vous le sentiment de trop laisser paraître vos émotions (pleurs, cris, air effrayé....) ?	D	D	D	D
2- Avez-vous le sentiment de changer d'humeur de façon rapide et pour un rien (par exemple passer de la joie à la tristesse, ou du calme à la colère) ?	D	D	D	D
3- Avez-vous le sentiment d'avoir du mal à montrer aux autres vos émotions (tant en utilisant des mots que par votre mimique) ?	D	D	D	D
4- Avez-vous le sentiment d'avoir du mal à contrôler vos émotions (par exemple, être envahi par la tristesse ou le désespoir, ou la colère) ?	D	D	D	D
5- Vous sentez vous triste, malheureux ?	D	D	D	D
	Pas du tout	Modérément	Beaucoup	Tout à fait
6- Avez-vous le sentiment d'être indifférent, d'avoir du mal à ressentir quoi que ce soit, plaisir ou déplaisir ?	D	D	D	D
7- Avez-vous du mal à ressentir avec plaisir les bruits, les odeurs, les goûts, les couleurs auxquels vous étiez sensible auparavant ?	D	D	D	D
8- Avez-vous le sentiment que votre humeur est monotone, toujours la même ?	D	D	D	D
9- Avez-vous le sentiment d'être plus émotif que d'habitude, d'avoir des réponses émotionnelles intenses (larmes , colère, panique) ?	D	D	D	D
10- Avez-vous l'impression d'être irritable, de vous sentir énervé ?	D	D	D	D
11- Avez-vous l'impression de vous emporter facilement, de piquer des colères ?	D	D	D	D

ANNEXE E

NOTIONS D'ATTENTION ET D'INTERACTIONS DE PROCESSUS ATTENTIONNELS AVEC D'AUTRES PROCESSUS COGNITIFS

Sommaire

juillet 2004

N° 218

Rééducation Orthophonique, 145, Bd Magenta, 75010 Paris

Ce numéro a été dirigé par Delphine LAMARGUE-HAMEL, orthophoniste

E		L'ATTENTION	
ditorial			
	Delphine Lamargue-Hamel, orthophoniste, H.I.A. Val-de-Grâce, Paris		3
Rencontre			
1 Des notions d'attention...	Delphine Lamargue-Hamel, orthophoniste, Paris - Bordeaux		5
2 Les modèles attentionnels,	Lise Bukiatomé, Eliodie Chausson, orthophonistes, Paris		23
Données Actuelles			
1 Bases anatomiques de l'attention : apport de l'imagerie fonctionnelle,	Christine Moroni, Laboratoire URECA, UFR de Psychologie, Villeneuve d'Ascq		47
2 Les liens entre attention et mémoire à court terme verbale,	Martine Poncelet, Steve Majerus, Département de Sciences Cognitives, Liège		67
3 Les relations entre attention et langage	Martine Poncelet, Steve Majerus, Département de Sciences Cognitives, Liège		81
Examens & Interventions			
1 L'évaluation et la rééducation des déficits attentionnels et de mémoire de travail,	Josette Couillet, Claire Vallat, Gaëlle Le Bonhec, Philippe Azouvi, Service de Rééducation Neurologique, Garches		93
2 Attention et traumatisme crânien sévère,	Philippe Azouvi, Josette Couillet, Claire Vallat, Service de Rééducation Neurologique, Garches		117
3 Processus Attentionnels et Négligence Spatiale Unilatérale : de la théorie à la pratique clinique,	Sylvie Chokron, CNRS UMR 5105 et Paolo Bartolomeo, INSERM U610, Paris		125
Perspectives			
1 Troubles des apprentissages et attention,	Monique Jouzo, orthophoniste, Le Kremlin-Bicêtre		139
Ressources			147

Des notions d'attention...

Delphine Lamargue-Hamel

Résumé

L'attention est une fonction cognitive présente et nécessaire dans la quasi-totalité de nos activités quotidiennes. Très liées aux fonctions exécutives et mnésiques, les capacités attentionnelles jouent un rôle prépondérant dans le traitement de l'information.

Si l'expression « faire attention » est évocatrice et comprise par tous, elle sous-tend de nombreux aspects : l'alerte, la sélectivité, l'attention focalisée, l'attention soutenue, très proche de la vigilance, la flexibilité, la capacité et la vitesse de traitement de l'information, la distractibilité ou encore l'effort mental.

Ces composantes sont impliquées différemment dans les tâches quotidiennes et peuvent apparaître déficitaires isolément ou non, dans des pathologies cliniques diverses. Les troubles attentionnels comptent en effet parmi les troubles les plus fréquents dans le cadre d'un dysfonctionnement cérébral, ils constituent une réelle gêne dans la vie scolaire, professionnelle et sociale des patients. Depuis quelques années, les données issues de la recherche et de la pratique clinique cognitive ont permis l'élaboration de plusieurs modèles théoriques permettant de mieux comprendre le fonctionnement de l'attention, notamment dans la perspective d'essayer d'évaluer et de prendre en charge d'éventuels troubles.

Le dépistage et la rééducation des troubles attentionnels constituent actuellement un champ réellement encourageant tant pour la pratique clinique que pour la recherche, d'autant qu'au même titre que les troubles mnésiques ou exécutifs, ils retentissent sur toutes les fonctions cognitives.

Mots clés : attention, fonction cognitive, données générales, modèles théoriques, évaluation, rééducation.

Notions concerning attention...

Abstract

Attention is a cognitive function which is present and necessary in most of our daily activities. Attention skills are highly linked to executive and memory functions and play a dominant role in information processing.

Although the expression “to pay attention” is highly suggestive and readily understood by everyone, it underlies numerous dimensions: arousal, filtering, focalized attention, sustained attention (very close to alertness), flexibility, information processing skills and speed of processing, distractibility, and mental effort.

These components are differentially involved in daily tasks and may be deficient (as single elements or combined with other dimensions), in various clinical pathologies. Indeed, attention disorders are among the most frequent disorders observed within the framework of brain disorders, and they significantly hamper the patient's school, professional and social functioning. Over the past few years, research and clinical data from the cognitive field have led to the construction of several theoretical models that contribute to improving our understanding of the function of attention, more specifically with regard to the potential evaluation and treatment of some disorders.

The early screening and treatment of attention disorders currently constitute a very promising field, for both clinical practice and research, inasmuch as these disorders have a significant impact on all cognitive functions, as do memory and executive disorders.

Key Words : attention, cognitive function, general data, theoretical models, evaluation, remediation.

Le concept d'attention est de plus en plus présent dans la neuropsychologie contemporaine et son rôle prépondérant dans le traitement de l'information est désormais indiscutable.

Si l'expression commune « faire attention » est comprise par tous et évoque des notions telles que la vigilance, la concentration ou encore la réflexion, elle sous-tend de nombreux aspects dont on n'a pas forcément conscience de prime abord. Ainsi, depuis quelques années, les données issues de la recherche fondamentale et expérimentale mais aussi de la pratique clinique cognitive permettent de mieux comprendre le fonctionnement de l'attention, notamment dans la perspective d'essayer d'évaluer et de prendre en charge d'éventuels troubles. Nous disposons aujourd'hui de plusieurs modèles théoriques qui permettent une certaine approche de ce concept.

L'attention est en fait un des meilleurs exemples de ce fameux « don d'ubiquité », elle est nécessaire dans la quasi-totalité de nos conduites. Le système attentionnel est complexe et intègre différentes fonctions très spécifiques. Les premières définitions de l'attention apparaissent à la fin du XIX^{ème} siècle avec des auteurs comme James qui insiste en particulier sur les aspects de sélectivité, de contrôle attentionnel, de traitement de l'information en tant qu'objet de la conscience : « attention... is the taking possession by the mind, in clear and vivid form, of one out of what seem several simultaneously possible objects or train of thoughts. Focalization, concentration of consciousness are of its essence ». Par la suite, de nombreux éléments ont été exploités dans la littérature et plusieurs auteurs ont développé des modèles pertinents. Ainsi dès les années 50, la mise en évidence de limites dans nos capacités de traitement de l'information par des auteurs comme Miller, amène Broadbent à apporter une contribution non négligeable en introduisant notamment la notion de filtre attentionnel. Broadbent organise son modèle en trois registres de mémoire : des registres sensoriels, un canal central et un filtre attentionnel permettant une sélection des informations en s'interposant entre les registres sensoriels (traite-

ment parallèle de l'information) et le canal central (traitement successif de l'information).

Schiffrin et Schneider distinguant les traitements automatiques des traitements conscients, ou encore Norman et Schalllice qui, se basant sur l'existence de routines (sous-entendu d'automatismes dans des situations habituelles) ainsi que sur le besoin de coordination et de mise en place de stratégies, ont élaboré les concepts de Gestionnaire des priorités de déroulement (Contention Scheduling) et de Système Superviseur Attentionnel (SAS, repris également dans le modèle attentionnel plus récent de Van Zommeren et Brouwer). Ils vont dans les années 70-80 enrichir la notion de contrôle attentionnel et de traitement automatique ou volontaire. Le SAS interviendrait alors face à des situations nouvelles afin de planifier la conduite, d'inhiber des réponses non pertinentes, de s'auto corriger, de résister à la distraction... Ces modèles induisent une importante intrication entre attention et fonctions exécutives.

En 1996, Baddeley suggère même de fragmenter le système central exécutif (ou administrateur central (AC) impliqué dans son modèle de mémoire de travail que nous citons plus loin) et propose quatre tâches pour étudier les différentes composantes de ces fonctions exécutives, à savoir la coordination de deux tâches, l'attention sélective, la génération aléatoire et l'activation de la mémoire à long terme. Miyake (2000) indique alors trois opérations cognitives intervenant dans les épreuves pré-citées : la mise à jour ou updating, l'inhibition et la commutation ou shifting, ces deux dernières opérations cognitives étant considérées comme attentionnelles.

Récemment, Berger et Posner (2000) lient les fonctions exécutives à l'attention en attribuant trois fonctions principales à l'attention : les fonctions exécutives (responsables du contrôle du comportement dirigé vers un but, de la résolution de conflits, de la détection de stimuli ou d'erreurs, de l'inhibition de réponses automatiques), l'alerte (nécessaire au maintien de l'état d'éveil, de réactivité, ou de vigilance) et l'orientation vers des stimuli sensoriels (impliquée dans la sélection, le déplacement du foyer attentionnel, la focalisation sur des informations pertinentes pour une tâche donnée).

L'attention est aussi très liée à la mémoire comme l'expose par exemple Baddeley en 1986 avec son modèle de mémoire de travail relevant du fonctionnement de plusieurs composantes : l'Administrateur Central (similaire au SAS), aidé de systèmes esclaves, la boucle phonologique, le calepin ou registre visuo-spatial et, depuis 2000, le buffer phonologique qui permettrait le passage d'informations en mémoire à long terme.

Cowan, à la même époque et plus récemment, s'oppose partiellement à Baddeley et à Broadbent en considérant les rapports entre attention et mémoire à long terme (MLT), plus précisément la mise en relation très précoce dans le traitement de l'information des registres sensoriels avec la mémoire à long terme. Selon ce dernier, les capacités attentionnelles interviendraient en effet dans le traitement des informations en mémoire à court terme (MCT) et permettraient de gérer l'accès en MCT pour optimiser son fonctionnement, mais elles interviendraient aussi dans le stockage des informations. Pour lui, le contenu de la MCT est limité (d'où la nécessité d'un système attentionnel pour la gestion de l'accès des informations et un fonctionnement efficace) et constitué des représentations activées en MLT dont le sujet a ou non conscience. Dans ce dernier cas, le sujet deviendrait conscient grâce à un déplacement de son foyer attentionnel. Cowan considère l'attention comme un mécanisme « exhibiteur » qui réactive l'information (cela correspond à ce que d'autres ont appelé « réhaussement ») et évite qu'il y ait une habituation et donc une désactivation.

Les mécanismes d'orientation de l'attention ont été plus profondément abordés par Heilman et Valenstein qui lient les notions d'orientation de l'attention et d'intention, puis par Posner qui propose dans les années 1990 des expériences de temps de réaction à travers lesquelles il étudie les processus d'orientation automatique de l'attention.

Schiffirin et Schneider en 1977, parallèlement à Posner, Norman et Schallice, proposent deux processus de traitement : les traitements automatiques et les traitements conscients ou contrôlés.

Le concept d'attention est, de surcroît, fortement enrichi des réflexions de Posner qui, au début des années 70, avec Boies puis plus tard dans les années 90 avec Rafal, propose non pas une définition unitaire de l'attention mais un ensemble de notions plus spécifiques. Ces composantes sont décrites, reprises, voire étoffées, par d'autres auteurs dont Van Zommeren et Brouwer en 1994. Ces-derniers classifient les différentes notions en deux groupes, celui de la sélectivité (comprenant l'attention focale et l'attention divisée) et celui de l'intensité (comprenant l'alerte et l'attention soutenue), requérant tous les deux l'intervention du système superviseur attentionnel (« Supervisory Attentional Control », responsable de la stratégie et de la flexibilité et « supervisant » les deux autres aspects). Bien que ne prenant pas en compte les aspects de contrôle du foyer attentionnel (nous nous concentrons sur les aspects qui nous paraissent importants et notre attention est attirée par des stimulations prégnantes) dont la perturbation conduirait dans nos actions et nos pensées à un comportement très distractible, persévérant, peu flexible (difficulté de changement de modalité ou

du type de traitement, « set shifting », ou de déplacement implicite, « cover », du foyer attentionnel visuel), leur modèle reste une référence notamment en pratique clinique.

Le terme général d'attention renverrait en fait aux notions suivantes : l'alerte, la sélectivité, l'attention focalisée, l'attention soutenue, très proche de la vigilance, la flexibilité, la capacité et la vitesse de traitement de l'information, la distractibilité ou encore l'effort mental. Ces composantes sont impliquées différemment dans les tâches quotidiennes et peuvent apparaître déficitaires isolément dans les pathologies cliniques. En outre, des éléments tels que la nature et les caractéristiques de la tâche, la motivation du sujet, son état d'éveil, ... jouent un rôle dans l'efficacité de ces capacités et le niveau des ressources attentionnelles.

Lowett, en 1999, parle d'ailleurs « d'énergie attentionnelle » qui activerait les représentations en mémoire à long terme, le niveau d'activation étant moindre s'il doit y avoir plusieurs activations en même temps (les limitations de la MCT seraient notamment des limitations attentionnelles).

D'autres auteurs privilégient les fonctionnements des ressources attentionnelles grâce à des réservoirs à capacité limitée (notion de quantité de ressources attentionnelles pour une tâche donnée) devant être gérés par des régulateurs (AC, SAS) comme le suggère Kahneman en 1973, puis comme le reprend Wickens, en 1984, qui décrit des réservoirs multiples et indépendants construits à partir de quatre facteurs (l'entrée visuelle ou auditive, la sortie verbale ou manuelle, les niveaux de traitement, le code verbal ou spatial). Deux tâches relevant de réservoirs différents pourraient être traitées en même temps. En revanche, si elles relèvent d'un même réservoir, la priorité serait donnée à l'une des deux.

Un autre modèle présent dans la littérature est le modèle de Soar proposé par Laird et ses collaborateurs. Ce modèle cognitiviste met l'accent sur la mémoire et son implication dans de nombreuses tâches. Il indique sur le plan attentionnel le traitement parallèle des informations avec toutefois des contraintes sérielles.

Nous l'avons vu, de nombreux auteurs ont contribué à apporter de nouvelles notions théoriques et ont précisé les différentes composantes de l'attention. Citons également Mesulam ou encore Posner et Petersen qui décrivent des réseaux attentionnels cortico-sous-corticaux, ainsi que Laberge qui présente un circuit triangulaire impliquant les régions pré-frontales (régions, rappelons-le, qui reçoivent et intègrent des informations provenant de toutes les aires associatives) dans le contrôle attentionnel (elles modulent notamment les régions corticales postérieures), la sélection et le maintien de l'information, ainsi que les aires corticales postérieures (pariétales pour les informations spatiales, tempo-

rales pour les informations sur la nature de l'élément à traiter) permettant l'expression de l'attention, et le thalamus impliqué dans le rehaussement du traitement et le filtrage des informations. Les ganglions de la base comme le neostriatum et le système limbique, impliqués dans la motivation, interviendraient quant à eux dans la mise en jeu du contrôle attentionnel. Laberge induit aussi la notion de traitement pré-attentionnel, automatique. Siéroff reprend ce modèle et distingue les processus automatiques des processus attentionnels.

Une dernière approche que nous évoquons est celle de l'intégration d'informations indépendantes. Treisman et Gelade l'inaugurent dans les années 80 en suggérant une participation des processus attentionnels à l'élaboration de nouvelles représentations. Ces processus se voient alors conférer des compétences intégratives (la forme intégrée d'éléments par exemple pour les lettres, le mot) qui pourraient permettre de surmonter les contraintes de limitation. Ceci rejoint l'idée que l'attention soit un lien associant des éléments divers (couleur, orientation, taille, forme...) en une représentation unique. Plusieurs études, dans le domaine de la cognition visuelle, ont observé des phénomènes (le « change blindness » par exemple qui correspond au fait de ne pouvoir repérer un changement dans une scène visuelle lorsque l'attention n'est pas portée sur l'objet qui change) qui viennent conforter cette réflexion en adoptant le concept de la construction des objets grâce à l'attention, le système visuel ne se construisant pas une représentation exhaustive, fiable et durable du monde visuel environnant perçu.

Définir l'attention, ses composantes, son rôle et ses interactions est donc loin d'être simple. Les capacités attentionnelles sont nécessaires au quotidien, quasiment en permanence. Toutefois des précisions qualitatives et quantitatives sont encore à apporter.

Quel est le rôle exact de l'attention dans le traitement de l'information ? Comment considérer les aspects de limitation (ressources, réservoirs, capacité limitée de la mémoire à court terme), d'actions (rehaussement, exhibition, activation), de conscience (automatique, implicite vs explicite, conscient, contrôlé), ainsi que les liens et dissociations des autres fonctions cognitives telles que les fonctions exécutives (l'attention permettrait une durée cognitive de l'information qui stabiliserait l'information, le rehaussement posséderait alors non seulement des caractéristiques d'intensité mais aussi de durée et enrichirait les représentations, les fonctions exécutives pourraient ensuite prendre place) ?

Dans la perspective de chercher à comprendre les processus attentionnels mais aussi de détecter et de rééduquer d'éventuels troubles, il est nécessaire de connaître ou du moins d'avoir une idée des modèles théoriques, des différents

paradigmes utilisés tels que les paradigmes de temps de réaction avec ou sans amorçage visuo-spatial, de double tâche, de filtrage, ou encore de recherche et de détection visuelle. Certains étudient même les saccades oculaires pour rendre compte des manifestations externes, dites « overt », de l'orientation de l'attention (manifestations qui correspondent à des signes comportementaux comme le mouvement des yeux ou l'orientation du regard, du corps vs les manifestations externes dites « covert » qui correspondent à l'orientation de l'attention vers des stimuli provenant d'une source différente de celle vers laquelle les organes sensoriels sont dirigés).

Trop souvent omis en clinique faute d'informations, de temps, ou de moyens, les troubles attentionnels constituent un des signes pathologiques les plus fréquents consécutifs à un dysfonctionnement cérébral et sont en amont de bon nombre de signes pathologiques ou du moins s'y associent, l'attention étant une fonction cognitive nécessaire à la quasi-totalité des performances intellectuelles ou comportementales.

Les troubles attentionnels peuvent apparaître dans diverses étiologies : accidents vasculaires cérébraux, traumatismes crâniens, tumeurs, anoxies, maladies dégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences...), pathologies inflammatoires ou infectieuses (sclérose en plaques, encéphalopathie, HIV, maladie de Creutzfeld Jacob...), pathologies liées à l'alcoolisme ou à la prise de certaines substances, pathologies psychiatriques (dépression, psychose maniaco-dépressive, schizophrénie), hyperactivité, autres pathologies liées aux troubles du développement ou liées aux troubles des apprentissages...

Cette diversité pathologique implique une grande hétérogénéité et variabilité des atteintes d'autant que l'attention n'est pas un processus unitaire. Les processus attentionnels correspondent à plusieurs opérations mentales mettant en jeu non pas une zone cérébrale spécifique mais un réseau de neurones. Des zones cérébrales corticales et sous-corticales sont cependant privilégiées : par exemple le thalamus, le neostriatum, les colliculus, le lobe pariétal inférieur ou même postérieur (comme on peut le constater dans les négligences), le lobe frontal (notamment dorsolatéral et orbitofrontal), ou encore les gyri cingulaire et temporal... Il existerait, selon certains auteurs, trois réseaux responsables de la plupart des processus attentionnels : un réseau postérieur (cortex pariétal supérieur, pulvinar, colliculus supérieur) impliqué dans la focalisation de l'attention sur des stimuli visuels particuliers, un réseau antérieur (une partie des ganglions de la base et les aires frontales médianes avec le gyrus cingulaire antérieur et l'aire motrice supplémentaire ; il y aurait aussi les régions du cortex préfrontal) impliqué dans la localisation nécessitant un traitement central et dans le contrôle exé-

cutif, ainsi qu'un réseau qui correspondrait aux capacités d'alerte et qui impliquerait les régions frontales droites, le lobe pariétal et le locus coeruleus (Collette et Van der Linden, 2002). Des dominances droite ou gauche sont par ailleurs relevées selon les modalités : dans certaines conditions d'alerte, de vigilance, d'attention soutenue ou d'attention sélective visuo-spatiale ce serait plutôt un réseau cortical droit, certains paradigmes d'attention sélective impliqueraient plus l'hémisphère gauche voire les deux hémisphères. Nous pouvons là mesurer en quelque sorte une dimension « physique » de l'attention au niveau cérébral puisqu'un grand nombre de zones en réseau participent à son bon fonctionnement. Ainsi, des lésions des axones lors d'un traumatisme crânien n'apparaissant pas forcément en imagerie cérébrale peuvent engendrer des déficits attentionnels. Le cervelet interviendrait même selon certains auteurs dans des tâches d'orientation spatiale et une partie du tronc cérébral dans certaines situations d'alerte. L'imagerie cérébrale fonctionnelle, avec des paradigmes expérimentaux ciblés s'appuyant sur des bases théoriques précises et sur des études antérieures, permet de jour en jour d'approfondir nos connaissances en explorant et en mettant en évidence les réseaux cérébraux dont relèvent les composantes attentionnelles.

Nous l'avons vu à plusieurs reprises, une des caractéristiques des fonctions attentionnelles est leur quasi-omniprésence dans la vie quotidienne. Dès lors, dans des conduites impliquant des opérations cognitives complexes, il peut s'agir d'une réelle gageure de distinguer ce qui relève des processus attentionnels des autres traitements. Isoler les phénomènes attentionnels est selon certains auteurs quasi-impossible, comme le souligne Leclerc et Zimmermann (2000) en se basant sur les propos de Lezak (1995). L'évaluation des capacités attentionnelles d'un sujet serait alors effectuée indirectement, dans des situations comportementales par exemple. Ces troubles se manifestent différemment d'un patient à un autre. Le patient peut, par exemple, être peu éveillé, ralenti, fatigable, perturbé sur le plan émotionnel, distractible, volubile, agité, débordé dès qu'il doit traiter plusieurs informations, incapable de mener une tâche sur une certaine durée, de maintenir ses actions, ou de changer de tâche sans transition. La fatigabilité est très prégnante chez les patients atteints de difficultés attentionnelles. Elle interfère notamment dans la composante « intensité » de l'attention. Cependant, malgré des troubles de l'attention, il peut ne pas y avoir de manifestations cliniques directement observables. L'anamnèse et un entretien dirigé utilisant des échelles d'observation ou des questionnaires d'auto-évaluation pour le patient et/ou pour son entourage (comme le Questionnaire d'Auto-Evaluation de l'Attention, réalisé par F. Coyette et coll., à paraître, qui propose des questions précises reflétant les différentes composantes de l'attention) peuvent suggérer d'éventuels troubles. Des

questions sur des situations de vie quotidienne, particulièrement liées à l'attention ou à la mémoire de travail, sont alors utilisées, telles que la perte du fil d'une histoire écrite ou télévisée, l'impossibilité de réaliser deux choses à la fois, l'échec à une tâche à la moindre distraction (lorsque quelqu'un parle par exemple) ou lorsque la durée est trop longue, les oublis d'objets et la difficulté de retenir ce qui vient d'être dit ou un numéro de téléphone.

Les phénomènes étant complexes et à la base de la cognition humaine, la mise en évidence des troubles attentionnels et la détection précise du processus attentionnel déficitaire n'est pas aisée : des perturbations peuvent apparaître alors que toutes les autres fonctions cognitives sont intactes ; elles peuvent s'associer à d'autres troubles ou en engendrer (un trouble attentionnel peut par exemple engendrer des difficultés mnésiques ou exécutives). L'évaluation des fonctions attentionnelles est souvent très partielle. En pratique, on constate que seul un aspect peut être évalué (il s'agit souvent de l'attention soutenue ou du fonctionnement de l'AC) et parfois par des tests peu spécifiques ou faisant intervenir d'autres capacités (le TMT ou le Stroop, en l'occurrence, testent aussi les fonctions exécutives, la PASSAT fait intervenir les capacités de traitement des chiffres et de calcul, etc.). Si une difficulté apparaît dans un test attentionnel, on pourra effectivement conclure à un trouble attentionnel dont il faudra essayer par la suite de déterminer la nature. En revanche, si le sujet réussit la tâche proposée, on ne pourra pas affirmer que ses capacités attentionnelles sont efficaces puisque nous n'aurons pas évalué l'ensemble des processus, bien qu'il soit difficile voire impossible d'évaluer tous les aspects d'une fonction cérébrale. Dans ce dernier cas, les troubles attentionnels, mis ou non en évidence, pourront alors induire des erreurs diagnostiques voire aboutir à des conclusions erronées (aucun trouble mis en évidence aux tests malgré des difficultés dans la vie quotidienne ou dans les apprentissages, troubles mnésiques, etc.), d'autant plus que l'attention et les fonctions exécutives ou l'attention et la mémoire de travail sont des domaines très liés, notamment par l'administrateur central. Il apparaît alors nécessaire de proposer plusieurs tâches évaluant les différentes composantes, connues et modélisées à ce jour, de l'attention.

Comme dans toutes les pathologies, un bilan consciencieux est donc indispensable pour un diagnostic fiable et précis, mais aussi pour la revalidation des troubles et ses objectifs. En effet, il serait inutile et voué à l'échec de tenter de rééduquer des aspects cognitifs chez un patient qui ne pourrait se concentrer sur une tâche, même si d'autres fonctions sont relativement intactes. Dans les cas de dysfonctionnement cérébral, il paraît important de s'assurer de l'état des fonctions attentionnelles avant de commencer une rééducation ou lorsque l'on pré-

pare la réintégration d'un patient dans sa vie sociale et/ou professionnelle. Il existe encore peu de tests ayant toutes les qualités requises, c'est-à-dire normalisés, standardisés, valides, spécifiques, sensibles et éventuellement reproductibles (rares sont les épreuves reproductibles, sans effet retest). Le clinicien doit être conscient des éventuels effets test-retest et doit tenir compte des discordances qu'il peut exister entre les situations d'évaluation, les situations de vie quotidienne et les plaintes du sujet.

Certaines batteries informatisées comme la TEA (Test d'Evaluation de l'Attention, 1994) ou la Batterie d'Attention William Lennox (BAWL) présentent de nombreux intérêts et offrent la possibilité de circonscrire les aspects d'attention sélective, de flexibilité (avec déplacement de foyer attentionnel), d'attention divisée, d'alerte, et d'attention soutenue ou vigilance, en réduisant l'interférence avec les autres déficits cognitifs. Elles enregistrent les temps de réaction ainsi que l'exactitude des réponses et peuvent permettre une analyse quantitative et qualitative en nous renseignant sur l'efficacité dans le traitement attentionnel de l'information et sur la vitesse de traitement (temps nécessaire pour le traitement de l'information). De nouveaux tests spécifiques, pour les enfants, commencent à paraître, et nous trouvons des subttests concernant l'attention et l'AC dans différents outils d'évaluation du langage ou de mémoire comme par exemple la batterie informatisée Exalang, les échelles cliniques de Wechsler avec les empan...

Les fonctions attentionnelles ont été étudiées avec la TEA dans des groupes d'enfants et d'adultes (de 6 à 12 ans, 6 à 18 ans et 20 à 80 ans). Des données sur l'influence de l'âge et de la pathologie du vieillissement sur les performances attentionnelles ont ainsi été obtenues (voir pour revue Zimmermann, 2002), les performances seraient liées à des processus individuels même s'il existe des tendances : les enfants jeunes moins performants au niveau attentionnel, feraient plus d'omissions ; les réactions seraient plus rapides, plus stables et la flexibilité meilleure chez les grands enfants. Il existe des différences de performances dans les mêmes tranches d'âge liées aux différences de développement. Une diminution modérée des temps de réaction et des différences entre les temps de réaction simples et les performances en flexibilité ont été constatées lors du vieillissement (après 60 voire 70 ans). Le vieillissement ne se répercuterait pas de façon identique sur les différentes fonctions cognitives. Dans la maladie d'Alzheimer, les temps de réaction simples sont déjà perturbés (diminution des temps et instabilité des réponses) tout comme les épreuves de flexibilité, l'attention divisée étant relativement conservée. Toutefois, chez ces patients, comparativement aux sujets sains, on obtient une grande hétérogénéité (de la performance très déficitaire à la performance normale).

D'autres études du vieillissement normal (voir pour revue Adam et coll. 2002) ont en général montré (il existe toujours des contre-études, et les résultats sont souvent variables suivant les conditions) une relative préservation de l'attention soutenue (avec une augmentation des temps de réaction au cours du temps d'une épreuve) ainsi que des baisses de performances concernant l'attention sélective (cela disparaît dans certaines conditions comme l'indigage, et cela augmente dans d'autres, notamment lorsque la présence de distracteurs implique un traitement central) ou encore des scores plus faibles dans l'attention divisée. La vitesse de traitement diminuée (ce qui pourrait aussi expliquer les effets de l'âge dans des tâches cognitives de mémoire, raisonnement, langage ou visuo-spatial), les capacités d'inhibition moins efficaces (fréquentes intrusions personnelles, importante sensibilité à l'interférence, fausses reconnaissances...), une mémoire de travail, en particulier l'administrateur central, moins efficace, seraient des constatations candidates à l'explication du déclin cognitif de la personne âgée. Toutefois les personnes âgées peuvent obtenir des résultats similaires voire supérieurs à ceux de sujets plus jeunes dans certaines épreuves puisqu'elles compenseraient dans certaines situations par l'expérience, les connaissances...

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer obtiennent eux aussi des résultats hétérogènes aux épreuves attentionnelles. De nombreux travaux de Collette et coll. (2002) ou de Van der Linden montrent que certains types de déficits attentionnels s'associent aux troubles de la mémoire, notamment épisodique, et aux troubles des fonctions exécutives dès les premières manifestations de la maladie. Au niveau attentionnel, les composantes altérées seraient plutôt la vigilance, l'attention sélective et la coordination de tâche double. Ces déficits apparaîtraient précocement, après une atteinte mnésique mais avant les troubles du langage et visuo-spatiaux (Collette et Van der Linden 2002). Les déficits attentionnels concernent aussi d'autres démences (dégénérescence cortico-basale, démences vasculaires, démences sous-corticales, et encore plus dans les démences fronto-temporales) où les troubles des fonctions exécutives sont très présents. Les perturbations au niveau de la sélectivité et de l'inhibition, de l'attention soutenue et du maintien du niveau d'alerte (temps de réaction simples), de la coordination de tâches doubles, sont courantes dans la pathologie frontale. Certains auteurs suggèrent un lien entre les troubles comportementaux dysexécutifs et les troubles attentionnels. De plus, quelques études suggèrent que la distractibilité pourrait refléter les déficits attentionnels (Godefroy et coll., 1996).

La plupart des études attentionnelles ont, pendant longtemps en pathologie, porté sur des populations de patients traumatisés crâniens, surtout sévères. La

littérature abonde de données sur ce thème et les déficits attentionnels chez ces patients sont sans équivoque. Ces patients se plaignent fréquemment de difficultés de concentration, de gestion de plusieurs tâches, ou encore de lenteur, de perturbations mnésiques. Outre le ralentissement cognitif, des études ont mis en évidence des déficits concernant l'attention divisée, focalisée, ou soutenue, il reste toutefois à déterminer la nature des processus (Azouvi et coll, 2002, 2004).

Si les données abondent concernant les patients traumatisés crâniens, négligents ou les sujets vieillissants, de plus en plus d'études soulignent les troubles attentionnels chez les patients aphasiques (Murray et coll, 1997, Erikson et coll. 1996) qui présenteraient des difficultés d'attention soutenue, divisée, ou d'orientation de l'attention (en particulier pour des cibles auditives) ainsi que les liens entre attention et fonctions linguistiques. Des auteurs émettent même l'hypothèse que certains troubles langagiers, en particulier de type syntaxique, pourraient résulter d'un déficit des capacités attentionnelles. Il semblerait, toutefois, que les troubles attentionnels soient plutôt associés aux troubles aphasiques, voire les amplifient.

Les troubles attentionnels chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte peuvent aussi être désignés sous l'abréviation TDHA et sont abordés notamment dans la pathologie de l'hyperactivité. Les sujets ont d'importantes difficultés de concentration, de mise au travail, d'organisation et sont particulièrement distractibles. Trois sous-catégories sont couramment distinguées : le déficit de l'attention/hyperactivité avec prédominance de déficit attentionnel (TDAH-DA, qui inclut les personnes avec un déficit attentionnel mais sans manifestation importante d'impulsivité ou d'hyperactivité), le déficit de l'attention/hyperactivité avec prédominance d'impulsivité et d'hyperactivité (TDAH-IH, qui regroupe les personnes avec des problèmes d'impulsivité et d'hyperactivité sans grandes manifestations de déficit attentionnel), le déficit de l'attention/hyperactivité de type combiné (TDAH-TC, qui regroupe les personnes ayant des difficultés importantes, tant au niveau attentionnel que de l'impulsivité et de l'hyperactivité).

Les aspects théoriques et les observations, indiqués précédemment, constituent une base de réflexion et des pistes pour la revalidation des troubles. En rééducation, l'exécution simultanée de deux tâches peut par exemple être facilement transposée tout comme la détection de cible, ou le maintien d'informations et leur manipulation, etc. Certains exercices papier/crayon ou classiques dans les rééducations de la mémoire, des fonctions exécutives, du langage, ou des capacités visuo-spatiales, peuvent aussi être utilisés, comme les codes, le repérage/la détection d'une cible (forme, objet, mot, son) visuelle (barrage, soulignement

etc.) ou auditive parmi un ensemble de stimuli (suites, textes lus ou entendus, juxtapositions d'objets ou de formes...), la reproduction de suites complexes, la manipulation d'informations (planification d'actions, exercices de logique, exercices de conscience phonologique, exercices de mémoire de travail), etc.

Les données dont nous disposons relèvent pour la plupart de paradigmes expérimentaux qui peuvent évidemment différer de la vie quotidienne. La rééducation de l'attention doit autant que possible s'inscrire dans une démarche écologique afin de transposer un maximum d'acquis, même s'il n'existe encore que peu de publications à ce sujet (voir pour revue Sturm et Leclercq, 2000).

L'informatique apporte beaucoup dans la revalidation des troubles en permettant une modulation qualitative (les composantes peuvent être travaillées isolément à l'aide de tâches spécifiques) et quantitative. Une certaine rapidité (inférieure à la seconde), des apparitions et des temps de présentation des stimuli aléatoires avec ou sans signes précurseurs, sont également rendus possibles. De plus, les batteries informatisées et les logiciels de rééducation permettent d'objectiver les progrès des patients grâce à des données chiffrées, et à l'obtention de données brutes et statistiques que l'on peut enregistrer puis comparer. L'important est toujours de proposer les exercices adaptés au déficit du patient avec une difficulté croissante, en favorisant la prise de conscience et l'autocorrection.

La rééducation dépend notamment des capacités d'apprentissage du sujet, lesquelles dépendent à leur tour des possibilités d'attention du sujet, l'attention constituant un pré-requis à l'apprentissage. De plus, plusieurs études de cas et de groupes ont entériné l'importance d'un travail spécifique ciblant certains mécanismes attentionnels, le réentraînement aspécifique ne procurant que peu de bénéfice quant au transfert à d'autres fonctions cognitives ou à des situations de vie quotidienne (les progrès restant fréquemment limités aux fonctions entraînées). La question de la généralisation des acquis, tout comme celle de la valeur pronostique de certaines épreuves telles que celles d'attention soutenue, reste ouverte. Le transfert dans des situations de vie quotidienne a toutefois été obtenu comme l'attestent certaines publications (voir pour revue Collette et coll 2002, Robertson, 2002). La rééducation de l'attention dans les négligences spatiales unilatérales a notamment prouvé son efficacité, les patients ont en effet tendance à transférer leurs acquis dans leur quotidien. Selon une revue de la littérature de Robertson, l'efficacité de ces prises en charge serait démontrée avec la mise en place du réentraînement du balayage visuel, de l'attention soutenue et l'activation d'un membre.

En général, lors de toute séance de rééducation, outre l'entraînement informatisé, il paraît très porteur de proposer des mises en situation de la vie quoti-

dienne ou du moins des exercices les plus « écologiques » possibles. D'autre part, dans certains cas (TC très sévère, démence...), une prise en charge ciblant des situations précises de vie quotidienne peut s'avérer nécessaire et propice. Cela peut consister en la mise en place de rituels ou en l'entraînement à réaliser une tâche spécifique (ou plusieurs tâches simultanées) posant problème dans la vie quotidienne, situation déterminée auparavant avec le patient et/ou son entourage, et ceci dans le but de réduire la quantité de ressources attentionnelles nécessaires, d'augmenter les automatismes et de faciliter le quotidien des patients.

Le dépistage et la rééducation des troubles attentionnels constituent un champ réellement encourageant pour la pratique clinique et pour la recherche et d'autant plus que les déficits attentionnels, au même titre que les troubles mnésiques ou exécutifs, retentissent sur toutes les fonctions cognitives. Ils peuvent de ce fait aussi avoir des conséquences sur les productions langagières. Ils peuvent engendrer des difficultés importantes dans le milieu scolaire, professionnel, social ou familial.

Nous devons indiscutablement prendre ces troubles en considération en gardant toujours à l'esprit de proposer des soins optimaux, impliquant en particulier de bien cerner les difficultés et de se fixer des objectifs de généralisation dans la vie quotidienne ou dans les apprentissages, de progression, d'intégration ainsi que de bien-être des patients.

REFERENCES

- ADAM S., VAN DER LINDEN M., COLLETTE F. (2002). Processus attentionnels et vieillissement normal. In : La neuropsychologie de l'attention, J. Couillet, M. Leclerc, C.Moroni, P. Azouvi (eds). Marseille : SOLAL.
- AZOUVI, P., J. COUILLET, C. VALLAT, (2002) Les troubles de l'attention après traumatisme crânien sévère, in La neuropsychologie de l'attention, J. Couillet, et al. (Eds), Solal: Marseille. p. 193-204.
- BADDELEY, A.D. (1986). Working memory. Oxford: Clarendon Press.
- BADDELEY A.D. (1993). Working memory or working attention ? In Baddeley A.D. & Weiskrantz C. (eds), Attention: selection, awareness and control : a tribute to Donald Broadbent. Oxford, England : Oxford University Press / Clarendon Press, 152-170.
- BADDELEY, A.D. (1996). Exploring the central executive. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49A, 5-28
- BADDELEY A. D., LOGIE R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model. In A. Miyake & P. Shah (Eds.), Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control (pp. 28-61). Cambridge: Cambridge University Press.
- BADDELEY, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? Trends in Cognitive Sciences, 4, 417-423.
- BERGER A., POSNER M.I., (2000). Pathologies of brain attentional networks. Neuroscience and Behavioral Reviews, 24, 3-5.
- BROADBENT D.E. (1958). Perception and communication. Londres, Pergamon Press.
- COLLETTE F., Van der LINDEN M. (2002). Processus attentionnels et maladie d'Alzheimer. In : La neuropsychologie de l'attention, J. Couillet, M. Leclerc, C.Moroni, P. Azouvi (eds). Marseille : SOLAL.
- COWAN, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. Psychological Bulletin, 104, 163-191.
- COWAN, N. (1995). Attention and memory: An integrated framework. New York: Oxford University Press.
- COWAN, N. (1999). An embedded-processes model of working memory. In A.Miyake & P. Shah (Eds.), Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control (pp. 62-101). Cambridge: Cambridge University Press.
- ERICKSON R.J., GOLDINGER S.D., LAPOINTE L.L. (1996). Auditory vigilance in aphasic individuals: detecting nonlinguistic stimuli with full or divided attention. Brain and Cognition, 30, 244-253.
- GODEFROY O., LHULLIER C., ROUSSEAU M. (1996). Attention disorders in patients with posterior brain damage. Brain, 119, 191-202.
- HEILMAN, K., & VALENSTEIN, E. (1979). Mechanisms underlying hemispatial neglect. Ann. Neurol., 5, 166-170.
- KAHNEMAN D. (1973). Attention and effort, Londres, Prentice Hal.
- LABERGE D. (1998). Attention as an Intensification of Cortical Activity. Revue de Neuropsychologie, 1998, 8, n°1, pages 53-81.
- LAIRD, J.E., NEWELL, A., ROSENBLOOM, P.S. (1987). Soar: an architecture for general intelligence. Artificial Intelligence, 33, 1-64.
- LECLERCQ M., ZIMMERMANN P (2000). L'évaluation des fonctions attentionnelles. In Traité de neuropsychologie, tome I, Seron X., Van der Linden M. (eds). Marseille : SOLAL
- LEZAK M.D. (1995, 3. édition). Neuropsychological Assessment. New-York : Oxford University Press.
- LOVETT, M. C., REDER, L. M., LEBIERE, C. (1999). Modeling working memory in a unified architecture: An ACT-R perspective. In A.Miyake & P. Shah (Eds.), Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control (pp. 135-182). Cambridge: Cambridge University Press.
- MILLER G.A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for pro-

cessing information, *Psychological Review*, 63, 81-97.

MESULAM M.M. (1990). Large Scale Neurocognitive Networks and Distributed Processing for Attention Language and Memory. *Annales of Neurology*, 28, 597-613.

MIYAKE A., FRIEDMAN N.P., EMERSON M.J., WITZKI A.H., HOWERTER A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks : a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100.

MURRAY L.L., HOLLAND A.L., BEESON P.M. (1997). Auditory processing in individuals with mild aphasia: a study of resource allocation. *Journal of speech, Language and Hearing Research*, 40, 792-808.

NORMAN D.A., SHALLICE T. (1986). Attention to action : willed and automatic control of behaviour. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, D. Shapiro (Eds), *Consciousness and self regulation. Advances in research and theory*, vol . 4, 1-18, Plenum Press: New York.

POSNER, M. I. (1980). Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25.

POSNER M.I, PETERSEN S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of Neuroscience*, 13, 25-42.

POSNER, M.I., & RAFAL, R.D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In R.J. Meier, L. Diller & A.C. Benton (Eds), *Neuropsychological Rehabilitation*, London : Churchill.

ROBERTSON I.H. (2002). La revalidation de l'attention. In : *La neuropsychologie de l'attention*, J. Couillet, M. Leclerc, C.Moroni, P. Azouvi (eds). Marseille : SOLAL.

SHIFFRIN R.M., SCHNEIDER W. (1977). Controlled and automatic human information processing : II perceptual learning, automatic attention and a general theory. *Psychological Review*, 84, 127-190.

SIEROFF E. (1998). Théories et paradigmes expérimentaux de l'attention. *Revue de Neuropsychologie*, vol.8, n°1, 3-23.

STURM W, WILLMES K, ORGASS B, (1997). Do specific attention deficits need specific training? *Neuropsychological Rehabilitation*, 7, 81-103.

STURM W., LECLERCQ M. (2000). La revalidation des troubles de l'attention. In : Seron X. et Van Der Linden M. (éd). *Traité de neuropsychologie clinique. Tome II*. Marseille : SOLAL.

TREISMAN A.M., GELADE G. (1980). A feature integration theory of attention. *Cognitive Psychology*, 12, 97-136.

Van ZOMMEREN A.H. & BROUWER W.H., (1994). Theories and concepts of attention. *Clinical Neuropsychology of attention*, New-York, Oxford University Press, 63-94.

WICKENS C.D. (1984). Processing resources in attention. In R. Parasuraman, D.R. Davies (Eds), *Varieties of attention*, Londres Academic Press.

ZIMMERMANN P, FIMM B (1994). TEA test d'évaluation de l'attention Würzelen: Psytest

ZIMMERMANN P. (2002). L'évaluation informatisée de l'attention. In : *La neuropsychologie de l'attention*, J. Couillet, M. Leclerc, C.Moroni, P. Azouvi (eds). Marseille : SOLAL.

ANNEXE F

EXEMPLES DE FICHES DE SÉANCES DU PROGRAMME DE REHABILITATION SPECIFIQUE REACTIV (D. Lamargue Hamel)

L'orthophoniste réalise la réhabilitation de la PvSEP durant 50 séances dans le cadre de la prise en charge des maladies neurologiques visant à améliorer la communication. Pour chaque séance, des fiches indiquent les exercices ainsi leur mise en œuvre, et guident notamment la progression des exercices ainsi que le travail métacognitif. Un code couleur a été instauré pour faciliter la lecture des séances et la continuité des séances. Ainsi un exemple d'une façon de présenter le contenu à transmettre au cours de chaque temps de métacognition est indiqué en vert au sein de chaque séance, les consignes sont présentées en bleu, les paramètres en noir, les aides et autres exercices en cas de difficulté en violet...

Le contenu des fiches a été construit selon des axes et objectifs ciblés. Ces fiches supports permettent à l'ensemble des PvSEP de réaliser des séances similaires et de recevoir des informations similaires tout étant adaptées aux besoins individuels grâce aux aides et à la progression proposée pour les exercices et grâce au travail métacognitif guidé mais personnalisé. Le matériel est composé 1) d'exercices que nous avons élaborés selon un certain nombre de critères et la progression souhaitée afin de répondre aux besoins du protocole 2) de quelques supports habituellement disponibles en cabinet (les logiciels Gerip, Speed, le Lynx, Color Cards : What's different ?, Jeux à la carte) et abordés avec une approche spécifique, 3) ainsi que du travail métacognitif que nous avons mis en place. Nous avons implémenté l'ensemble selon des concepts et postulats d'interaction et de progression des processus cognitifs travaillés.

PROTOCOLE DE REHABILITATION REACTIV : SEANCE 9

I-ATTENTION-CONCENTRATION (attention visuelle, attention soutenue, vitesse de traitement)

Logiciel Attention-Concentration : Vigilance > Alerte

Consigne et introduction des notions d'attention visuelle, de rapidité, de qualité de réponses :

« Nous poursuivons le travail de l'attention avec l'exercice d'alerte en essayant toujours de réagir rapidement dès que la lampe apparaît et de rester bien concentré tout au long de l'exercice sans parler, sans se laisser distraire par ce qui peut se passer dans l'environnement. Nous allons donc aussi travailler l'attention soutenue c'est-à-dire votre capacité à rester attentif efficacement longtemps, à maintenir un bon niveau attentionnel de manière constante durant une certaine période. Vous allez devoir répondre correctement et le plus rapidement possible. »

Métacognition :

Introduire la notion d'automatisation (illustrer par exemple par le fait d'apprendre à faire du vélo et souligner l'intérêt d'exercices intensifs, si l'on apprend à faire du vélo et que l'on en fait une fois tous les 15 jours, on progressera moins vite que si l'on en fait tous les jours pendant 15 jours, et indiquer par exemple que schématiquement, plus on ré automatise certains processus, plus on dispose de ressources attentionnelles pour autre chose, ce qui rend plus facile certaines situations où l'on est en double tâche, lorsque l'on discute et cuisine, discute et conduit, etc...).

Revenir sur la notion d'allocation de ressources attentionnelles, de gestion des ressources, sur l'intérêt de passer par la verbalisation et la conscientisation des processus mis en œuvre (conscientisation parfois nécessaire en préalable de la ré-automatisation)...

NB : résultats : attention pour chaque exercice, chaque session, penser à sauvegarder puis imprimer les résultats au fur et à mesure. Au-delà d'un certain nombre d'items, le logiciel peut indiquer que la capacité limite est atteinte, dans ce cas lorsque le message apparaît, ne pas lancer d'action ou d'enregistrement avant d'avoir observé et relevé les résultats au risque de perdre les données.

Session (1):

- Paramètres de la tâche : les paramètres restent identiques à la séance précédente, excepté pour la durée et le nombre d'items (ceci est indiqué au patient).

Consigne visuelle : lumière seule : « appuyez le plus rapidement possible sur la barre espace dès vous voyez la lampe apparaître »

Autres options :

- Durée : 3 s
- Taille : petite
- Position : aléatoire
- Lampe : sans
- Nombre d'items : 250 (restreindre à 220 items selon le patient et sa progression en termes de réponses correctes et de temps au cours des séances précédentes)

Le patient est stimulé environ tous les 20 à 50 items selon ses besoins, à partir du 100^{ème} : « appuyez le plus rapidement possible dès vous voyez la lampe s'allumer », « rester bien concentré », « maintenez votre attention et essayez d'être le plus rapide possible dès qu'apparaît la lampe », « c'est très bien continuez, maintenez votre attention pour réagir rapidement. »

En cas de difficultés :

> stimuler en réitérant la consigne (une première fois au cours des 30 premiers items, une deuxième fois entre le 50^{ème} et le 70^{ème} item puis entre le 100^{ème} et le 120^{ème} item, et enfin autour des 140^{ème}, 160^{ème}, 180^{ème} items) :

>> si cette session est difficile, reprendre le même exercice sur 100 items avec une taille moyenne de stimuli puis de nouveau une session de 20 items avec une taille petite. Si le patient parvient à faire cette session de 20 items, reprendre ensuite l'exercice initial.

>>> si les difficultés persistent encore, stopper cet entraînement, proposer 3 sec, taille moyenne, position fixe, sans lampe durant 50 items, puis proposer ensuite 3 sec, taille petite, position aléatoire, avec lampe durant 50 items. Reprendre l'exercice initial (sur 100 à 150 items selon le patient et le timing de la séance).

>>>> si les difficultés persistent proposer une durée aléatoire courte, taille moyenne, position fixe, avec lampe durant 50 items et ensuite sans lampe durant 50 items, en stimulant si besoin, puis reprendre l'exercice avec 100 items, taille moyenne et avec stimulations et aides orales de l'orthophoniste (par exemple : « soyez vigilant », « attention », « regardez bien », « regardez bien en haut/en bas/à droite/à gauche »,

« concentrez-vous bien en observant l'ensemble de l'écran, dès que vous voyez la cible appuyez sur la barre espace ».

II-Sensibilisation à l'imagerie mentale

Consigne :

« Vous allez essayer de vous représenter la même grille que celle-ci (présenter 30 secondes ou plus si besoin la grille 4), regardez-bien, comptez le nombre de cases, repérez la position des chiffres et des lettres »

« Pouvez-vous me décrire cette grille en m'indiquant par exemple sa taille, le nombre de cases, et les noms des cases ».

« Je vais vous donner le point de départ avec le nom (lettre+chiffre) de la case, par exemple A1 puis je vous dirai d'effectuer dans votre tête un déplacement (le patient n'a pas la grille sous les yeux). Par exemple si un point est en A1, je vous dis ensuite B3 : vous essayez alors de visualiser le point en B3. Effacez l'image précédente afin de bien visualiser la nouvelle position entre chaque item, indiquez-moi par « ok » ou « oui » dès que vous voyez l'image s'afficher dans votre tête. Vous pouvez fermer les yeux si cela vous aide.»

Métacognition :

Dans cet exercice vous allez mettre à jour les informations, vous entendez le nom de la case, vous affichez le point sur la grille, puis vous effacez comme si c'était une ardoise, ou comme si vous preniez une nouvelle page, blanche, puis vous affichez l'image suivante ».

« On essaie » : A6-C3-F6-B5-B3-D5-C1-D1-A4-F2

En cas de difficultés :

>laisser la grille sous les yeux du patient

Entre chaque grille : utilisation de l'ardoise mentale avec un temps court de relâchement suivi d'un petit temps de préparation à une phase de concentration pour la suite : « Nous allons effacer complètement cette image comme si votre image était sur une ardoise et que vous passiez un coup de chiffon. Ne pensez plus à ce qui a été fait avant, prenez un temps de pause puis concentrez-vous de nouveau afin d'être disponible pour ce qui va venir sans vous laisser influencer par ce qui a été fait avant. »

Consigne :

« Imaginez maintenant un tableau comme celui-ci (montrer de nouveau au patient la grille 4). Nous allons faire faire à ce point un trajet (privilégier l'exercice sans la grille mais si besoin indiquer : Je vais vous laisser cette grille sous les yeux avec un point qui représente le point de départ d'un trajet. Ainsi lorsque je vous dirai - 4 en bas vous ferez descendre le point de 4 cases, -2 à gauche, le point sera placé deux cases en arrière, sur la même ligne à gauche, +3 en haut le point sera déplacé de deux cases vers le haut. A chaque déplacement du point, vous m'indiquerez les coordonnées de sa position ».

« Nous allons faire un essai (grille 9) : -4 en bas, -1 à gauche, +3 en haut, +1 à droite. »

	A	B	C	D	E	F
1						
2		●				
3						
4						
5						
6						

« Pouvez-vous m'indiquer la position du point après ces déplacements ? » Réponse : B2.

Si le patient n'a pas manifesté de difficultés et a réalisé ce trajet sans la grille sous les yeux, passer à la grille 10, sinon suivre « en cas de difficultés ».

En cas de difficultés :

> Refaire un essai si nécessaire en montrant la grille 9 avec le point de départ au patient, puis enlever la grille pour le trajet. Si aucune difficulté passer à la grille 10 en montrant le point de départ sur la grille.

>> Refaire le trajet avec la grille sous les yeux

>>> Proposer la grille 9 bis ci-après :

Consigne correspondant à la troisième et dernière aide apportées (>>>) :

« Je vous propose de nouveau de faire faire un trajet au point placé sur cette grille (grille 9 bis) que vous n'avez plus sous les yeux (en cas d'importantes difficultés laissez la grille sous les yeux). Vous devez visualiser l'image du point, modifier et mettre à jour la position du point en fonction de la consigne, maintenir cette nouvelle position pour appliquer la consigne suivante. A la fin de l'exercice, vous m'indiquerez la position du point en pointant la case où il se trouve. »

« Nous allons faire un essai: -4 en bas, -1 à droite, +3 en haut, +2 à droite. » Réponse : E3

	A	B	C	D	E	F
1						
2		●				
3					●	
4						
5						
6						

En cas de difficultés (grille 9 bis) :

>Si le point final n'est pas correctement positionné, proposer de nouveau l'exercice dans les mêmes conditions.

>>Si le patient ne parvient toujours pas à réaliser l'exercice ou si dès le premier essai il ne parvient pas à maintenir l'image pour effectuer le déplacement ou à effectuer le déplacement lui-même (en dehors d'une difficulté de maintien de l'image) : 1) proposer de garder la grille sous les yeux (« Nous allons maintenant travailler avec la grille sous les yeux. A chaque déplacement du point, vous m'indiquerez les coordonnées de sa position »), ou 2) si nécessaire proposer de suivre le déplacement du point avec le doigt.

>>>Si les difficultés persistent proposer de tracer chaque déplacement du point avec un stylo.

Si le patient a été dans cette position de mise en difficultés, lorsqu'il progresse en ayant appliqué les solutions précédentes, proposer de nouveau un trajet court et simple (grille 9 ter) :

« Nous allons refaire un essai, fermer les yeux cela peut vous aider, visualisez bien la grille. Trajet : + 2 à droite, -3 en bas, +1 à droite, -2 en bas, -2 à gauche». Réponse : A6

Si le patient réussit, proposer la grille 10.

	A	B	C	D	E	F
1	●					
2						
3						
4						
5						
6	●					

En cas de difficultés (grille 9 ter) :

>Si le point final n'est pas correctement positionné, proposer de nouveau l'exercice dans les mêmes conditions.

>>Si le patient ne parvient toujours pas à réaliser l'exercice ou si dès le premier essai il ne parvient pas à maintenir l'image pour effectuer le déplacement ou à effectuer le déplacement lui-même : 1) proposer de garder la grille sous les yeux (« Nous allons maintenant travailler avec la grille sous les yeux, à chaque déplacement du point, vous m'indiquerez les coordonnées de sa position »), ou 2) si nécessaire proposer de suivre le déplacement du point avec le doigt.

>>>Si les difficultés persistent proposer de tracer chaque déplacement du point avec un stylo.

Si le patient réussit et selon le timing de la séance, proposer la grille 10.

Grille 10 :

« Comme lors de la séance précédente, essayez de créer votre propre image mentale d'une grille comme celle-ci (grille 4). Si cela peut vous aider vous pouvez fermer les yeux, parfois cela peut aider à se concentrer et à éviter d'être influencé ou perturbé par l'environnement »

Consigne :

« A chaque déplacement du point, vous m'indiquerez les coordonnées de sa position ».

Trajet (le point de départ est en D2, grille 10) : + 2 à droite, -4 en bas, -1 à gauche, +3 en haut, -1 à gauche, -2 en bas, +1 à droite, -1 en bas, - 4 à gauche, + 5 en haut.

« Pouvez-vous m'indiquer les coordonnées de la position finale de ce point ? » : A1

	A	B	C	D	E	F
1	●					
2				●		
3						
4						
5						
6						

En cas de difficultés :

> Si le patient ne parvient pas à réaliser l'exercice ou si dès le premier essai il ne parvient pas à maintenir l'image pour effectuer le déplacement ou à effectuer le déplacement lui-même, proposer de nouveau l'exercice en montrant la grille 10 avec le point de départ uniquement

>> Si les difficultés persiste, proposer la grille 9 bis sans la grille sous les yeux, puis de nouveau la 10 avec la grille sous les yeux.

>>> Si les difficultés persistent encore proposer de suivre le déplacement du point avec le doigt voire de tracer chaque déplacement du point avec un stylo.

Métacognition : Uniquement si le timing de la séance le permet et si nécessaire :

Amener le patient à verbaliser sur

- la finalisation de l'image mentale du point :
 - A-t-il pu visualiser facilement le point à chaque étape ?
 - Etait-ce plus difficile par moment ?

> Si oui à son avis pourquoi ?...

> si besoin : lui apporter l'aide nécessaire en reparlant de la visualisation, de l'image mentale, de l'ardoise et de la concentration.

> En cas de difficulté ou d'échec, fermer les yeux ou avoir la grille vierge devant lui peuvent constituer une aide, refaire l'exercice avec l'une de ses aides.

- la façon dont il a effectué les déplacements (A-t-il « effacé » entre chaque item, fait glisser le point, s'est-il perdu dans le comptage des cases ou les directions... ? L'image a-t-elle été perdue puis réaffichée... ?)
- la façon dont il s'est concentré, et quelle a été sa stratégie pour essayer de rester attentif ?

- quel était selon lui son niveau d'imagerie et d'attention ? Peut-il encore l'améliorer ? Comment selon lui?
- l'efficacité de l'ardoise mentale mise en place entre chaque item

Noter les difficultés éventuelles du patient, reprendre les stratégies à *utiliser via les aspects métacognitifs ou les aides externes (tableau, etc...)*. Par exemple : « Imaginez maintenant un tableau comme celui-ci (montrer de nouveau au patient le *tableau 2*).

III-What's missing-Colorcards

Consigne :

« Vous allez devoir comparer deux scènes visuelles placées côte à côte devant vous. Elles sont un peu plus détaillées que la fois précédente. Vous devez repérer ce qui change, ce qui manque ou ce qui est différent d'une scène à l'autre. Je vais chronométrer mais vous avez tout votre temps, l'idée est toujours d'être bien attentif aux différents éléments de la scène. »

Cartes plus détaillées simples N° 20 a et b Traverser la rue

5 différences :

- Voiture, casque de motard, signalisation orange, chaussettes du garçon, moitié du passage piétons

Noter le temps total, les temps intermédiaires pour chaque item, le nombre d'erreurs le cas échéant, les stratégies exploratoires mises en place.

Puis demander au patient d'expliquer sa stratégie, de vérifier, en lui laissant le temps mais en chronométrant.

Si besoin revenir sur les aspects métacognitifs en particulier : Faire le point sur la stratégie utilisée ou simplement la façon dont il a procédé et la stratégie exploratoire (demander puis montrer schématiquement au patient comment il a procédé), lui demander s'il existe selon lui un autre moyen de parvenir à faire cette tâche ou un moyen plus rapide. Si le patient perd du temps, l'amener à réfléchir sur le pourquoi. Proposer ou discuter si besoin des stratégies à utiliser : possibilité d'un rapide coup d'œil anarchique au départ mais ensuite structurer sa recherche : balayage de gauche à droite, ou découper l'espace visuellement en 4 ou en 5 (carrés, colonnes ou rangées horizontales).

En cas de difficultés :

>demander au patient comment il a fait et comment il pourrait faire. Le laisser réfléchir et s'il trouve une autre stratégie par lui-même, le laisser l'essayer. Sinon lui proposer une stratégie, par exemple : découper l'espace en 4 carrés ou en 4 colonnes, et lui demander de regarder morceaux par morceau avec attention et de faire aussi attention à la zone limite entre les parties considérées (opter pour le principe du chevauchement des zones de l'espace considérées afin de ne rien omettre dans la zone limite)

>>lui faire reprendre son exploration, en cas de difficultés passer à la suite toutefois s'il ne reste qu'un (ou même deux) items, délimiter l'espace où se trouve l'item omis avec une feuille blanche en réduisant de moitié la carte ou du quart si besoin.

>>>si les difficultés persistent, réduire l'espace à explorer en désignant la zone (espace équivalent à environ $\frac{1}{4}$ de la scène) où l'omission ou l'erreur se situe, et si besoin utiliser une feuille cache pour sélectionner uniquement la partie à observer (de $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{5}$)

>>>>4^{ième} niveau d'aide si les 3 précédents n'ont pas suffi: proposer si besoin de prendre élément par élément sur la partie concernée

IV-LE LYNX

Consigne :

« Nous avons lors de la dernière séance joué au Lynx, nous allons reprendre ce jeu et essayer de repérer le plus vite possible une image sur un plateau comprenant un grand nombre d'images. Cela va faire appel à votre exploration visuelle et il va donc falloir mettre en place des stratégies efficaces d'exploration que nous avons évoquées la dernière fois pour balayer l'ensemble du plateau sans en oublier une partie, pour bien observer afin de trouver l'image rapidement. »

« Vous avez 10 minutes (5 selon timing de la séance). Vos images sont faces cachées et les miennes aussi. A mon top, nous retournons la première image et nous devons la placer sur l'image identique du plateau. Si vous trouvez votre image en premier vous marquez 1 point, si c'est moi je marque le point. Le jeu s'arrête lorsque la dernière image est posée sur le plateau. »

Le jeu se déroule avec 2x10 items (2x5 selon timing de la séance). Noter le temps total de la partie ou si plusieurs ou un item a été très long à détecter. Les critères de complexité (catégories sémantiques, distracteurs...) sont ajustés selon les séances précédentes.

L'orthophoniste régule sa réussite de façon à ne pas décourager le patient mais aussi à le motiver...ainsi il ne faut pas toujours gagner mais il ne faut pas toujours perdre non plus...

En cas de difficultés :

>réduire le nombre d'items à 5 si 10 au départ

>>proposer d'utiliser un stylo ou le doigt pour faciliter le trajet exploratoire et le repérage dans l'espace

>>>accompagner le patient en travaillant sur sa stratégie exploratoire : lui faire verbaliser sa stratégie, si besoin lui en proposer de nouvelles : exploration par morceau du plateau d'abord le contour puis l'intérieur de chaque morceau, ou exploration circulaire concentrique.

>>>> mettre des caches et observer si besoin chaque zone avec le patient.

Métacognition concernant l'exercice du Lynx:

Parfois nous regardons un ensemble de choses à un endroit mais nous ne voyons pas ce que nous cherchons parmi cet ensemble et pourtant nous regardons au bon endroit. Il s'agit de sélectionner une chose parmi un ensemble, ici assez dense, et cela renvoie à la notion d'attention sélective dont on avait parlé lors de la première séance. C'est un type d'attention. Ce type d'attention nous sert par exemple lorsque nous cherchons un nom parmi une liste, un numéro dans l'annuaire, un horaire sur un écran d'affichage d'horaires. Développer à partir d'un exemple de vie quotidienne du patient ou de l'exemple suivant.

Lorsque nous mettons en œuvre l'attention sélective, nous focalisons notre attention, nos ressources cognitives, sur des informations pertinentes, elle permet de sélectionner le type de stimuli auquel on va réagir et la nature des informations que l'on va « tirer » de l'environnement.

Par exemple si l'on surveille trois enfants dans une aire de jeu où de nombreux enfants sont présents, nous allons nous concentrer sur les trois enfants en question. Une première sélection de l'information est exercée : les processus attentionnels vont permettre de ne prendre en compte essentiellement que les actions des trois enfants, en effaçant les informations relatives aux autres enfants et au reste même si nous gardons toujours une sorte de veille par rapport au reste.

Métacognition (reprise si besoin en fonction des séances 7 et/ou 8 et selon le timing de la séance 9) :

Prévoir un temps de discussion sur la vie quotidienne, les activités, ce qui s'est bien passé ces derniers temps, les situations où cela a été plus difficiles et dans les deux cas amener le patient à réfléchir au pourquoi, essayer de cibler une tâche réalisée requérant particulièrement l'attention sélective.

Reprendre rapidement le ressenti global sur cette séance et mettre en valeur les évolutions (renforcement positif), les réflexions, les adaptations, les stratégies mises en place

Exemple d'exercice élaboré dans le cadre du travail préparatoire d'attention sélective et d'inhibition inclus dans la séance 11

Deuxième partie de la séance 11 : IDENTIFICATION ET DETECTION D'UN PHONEME (attention auditive, attention sélective, vitesse de traitement, et dans une moindre mesure mémoire de travail)

Consigne:

« Dans cet exercice nous allons entraîner votre attention auditive en détectant des sons. A chaque fois que vous entendrez le son cible (la cible étant le son à détecter) dans un mot, vous taperez sur le bureau avec votre doigt ou votre stylo. Vous allez devoir non pas détecter la lettre mais détecter le son. Par exemple pour le son [m], vous allez détecter [m] dans « manger » mais pas dans « campagne ». Si vous entendez deux fois [m] dans un mot, par exemple « même », ne taper qu'une fois.

L'idée est vraiment de se détacher de l'écrit voire même du sens pour ne traiter que le son, c'est-à-dire « le phonème » cible. »

A chaque changement de texte : « Concentrez-vous et rappelez vous bien du nouveau son à détecter. Repartez de manière neutre avec cette nouvelle consigne, taper sur la table avec le doigt ou un stylo chaque fois que vous entendrez le son [...]. »

A chaque nouvel essai de texte redonner la consigne et le son cible : « vous devrez taper sur le bureau chaque fois que vous entendrez le son X »

Métacognition :

Entre chaque texte, le rééducateur rappelle que l'on change de cible et indique qu'il ne faut pas rester sur la cible précédente, qu'il ne faut plus penser à ce qui a été demandé précédemment : « on l'efface complètement » (rappeler les notions de mise à jour et de « faire de la place pour quelques chose de nouveau »).

- Paramètres de la tâche

Lecture à débit modéré

3 textes sont proposés successivement à raison de 4 essais par texte:

*Son [k] 3 cibles : **Les quais**

*Son [p] 3 cibles : **Paysage marin**

*Son [a] 3 cibles : **Le soir de Noël**

En cas de difficultés :

> Au total, jusqu'à 4 essais peuvent être réalisés, ralentir le débit au deuxième essai et le ralentir très nettement au troisième si les difficultés persistent.

>>réaliser le travail métacognitif suivant avant la fin des 3 textes, immédiatement après l'essai posant problème : métacognition :

4 questions sont posées au patient puis une nouvelle stratégie est proposée.

« Qu'avez-vous fait ?

Qu'est-ce qui est difficile ?

Pourquoi est-ce difficile ?

Comment pourriez-vous faire autrement ? »

« On réessaie de faire l'exercice, vous allez toujours rester concentré sur le son cible et vous allez fermer les yeux pour éviter toute stimulation visuelle. Ne faites qu'écouter, ne traitez pas le mot, n'affichez pas le mot écrit dans votre tête, concentrez-vous sur le son. Essayez juste de repérer le son et de taper dès que vous l'entendez. »

Métacognition :

Revenir rapidement sur la notion d'attention visuelle et d'attention auditive, ainsi que sur les différences interindividuelles concernant les différents aspects attentionnels (pour certains l'attention auditive est plus difficile, etc...) abordés au cours des dernières séances.

S'il n'y a pas eu de difficultés et que ces 4 points n'ont pas été abordés ou pas assimilés par le patient : poser les 5 questions suivantes puis proposer une nouvelle stratégie (si le patient n'a eu aucune difficulté : remplacer les questions 2 et 3 par « est-ce que quelque chose vous a gêné pour effectuer facilement la tâche ? ») :

-« Qu'avez-vous fait ?

-Qu'est-ce qui est difficile ?

-Pourquoi est-ce difficile ?

-Qu'est-ce qui a été le plus facile ou vous a le moins gêné ?

-Votre stratégie vous paraît-elle adaptée, efficace, si non comment pourriez-vous faire autrement ? »

Amener le patient à effectuer des parallèles entre l'exercice et des situations de sa vie quotidienne ou de vie quotidienne en général, rappeler au patient :

> dans la vie nous avons souvent besoin :

- d'être rapide mais attention à ne pas être rapide au détriment de la qualité et de l'exactitude de notre comportement ou de nos réponses,

- de faire attention à une chose lorsqu'il y a plusieurs stimuli ou d'importantes stimulations autour de soi,

- de faire une tâche pendant qu'il se passe autre chose à côté.

> reprendre nommément les notions de sélectivité et d'inhibition (en particulier à partir des deux dernières situations pré-citées et de l'exercice en lui-même)

> demander au patient s'il cible déjà des situations de ce type au travers certaines de ses activités quotidiennes ou d'une situation précise vécue. S'il ne parvient pas à évoquer d'activités particulières ou si besoin d'autres exemples, proposer une mise en situation (ex du restaurant, exemple d'écoute des informations concernant les portes d'embarquements ou les arrivées et retards des vols dans un aéroport).

PROTOCOLE DE REHABILITATION REACTIV : SEANCE 34

I-Partage attentionnel (attention divisée, visuelle, vitesse de traitement et inhibition) : dernière séance en condition simple

Logiciel Multiflex

Consigne :

« Dans cet exercice, vous allez voir 6 flotteurs fixes répartis sur l'écran. Vous devez appuyer sur la barre espace (ou la souris) dès que l'un des flotteurs n'est plus fixe et devient mobile. Vous allez partager votre attention dans l'espace afin de surveiller chaque flotteur et essayez de détecter le plus rapidement possible le flotteur qui se met à bouger. »

Paramètres :

Support : fixe vers mobile

Thèmes : flotteur couleur

Nombre d'animation : 6

Durée de l'animation : 2 s

Durée Inter-animation : 2 s

Nombre d'items : 100

Avant de lancer l'exercice faire un essai de 5 items

En cas de difficultés :

> si malgré les encouragements oraux, la répétition de consigne et le renforcement motivationnel les difficultés persistent : stopper cet entraînement entre le 20^{ème} et le 30^{ème} item et selon retour du patient 2 aides peuvent être apportées, l'une concerne la complexité liée au nombre de cible, l'autre la VTI .

- Si confusion induite par le nombre de cibles à surveiller: refaire un essai en essayant de trouver une autre stratégie adaptée (balayage visuel, point fixe central tout en prenant en compte ce la périphérie...). Si les difficultés persistent encore lors de l'essai de 10 items, alors réduire le nombre de flotteurs à 5 sur 50 items puis repasser ensuite à 6 sur 50 items.

- Si le rythme est trop rapide et que le patient n'a pas le temps de réagir : réaliser 50 items en allongeant soit la durée d'affichage d'une seconde (3 s), soit la temporisation (3 s), puis reprendre 50 items avec 2s pour l'affichage et la temporisation.

Métacognition (rapide):

Débriefing des séances de partage attentionnel : accueil du ressenti du patient, de son point de vue sur son évolution, observation avec lui son évolution à partir des résultats informatisés des dernières séances, et reprise si besoin des points de métacognition précédents concernant cet exercice et des stratégies à mettre en place ou à privilégier.

II-Dessin en miroir (dernière séance)

Métacognition :

Attention : proposer si nécessaire avant l'exercice les aides indiquées dans la partie « en cas de difficulté » avant l'exercice.

- Revoir les difficultés éventuelles lors des derniers exercices et les moyens d'y pallier.
- Amener le patient à prendre son temps et réfléchir avant de commencer le dessin, à visualiser ce qu'il doit faire avant de s'engager concrètement dans la tâche, puis lui proposer de commencer à réaliser l'exercice.

Consigne :

« Nous allons reprendre l'exercice du dessin en miroir faisant intervenir votre attention, en particulier visuo-spatiale mais aussi vous faisant faire un travail de représentation, de contrôle puis de vérification. Vous avez commencé par la mise en place de la façon dont vous alliez procéder et par visualiser ce que vous alliez tracer. Vous pouvez maintenant commencer au stylo le dessin en haut puis descendre pour finir par le bas, en gardant en tête que la ligne au milieu de la page représente le miroir. Je vais chronométrer mais vous avez tout votre temps, l'idée est toujours d'être attentif et de ne pas se tromper ou de ne pas oublier d'éléments et qu'il s'agit d'une figure à reproduire en miroir. »

Cf dessin en miroir fiche 9, modèle à gauche, à réaliser sur une feuille A4 (modèle ½ A4, privilégier une réalisation avec un stylo noir).

Noter le temps total, le nombre d'erreurs.

Métacognition :

- verbalisation des stratégies mises en place, analyse des stratégies.
- mise en œuvre des conduites d'autocorrection : demander au patient de vérifier et corriger avec une autre couleur, en lui laissant le temps mais en chronométrant.

En cas de difficultés :

- En cas d'erreurs :

>Entourer la partie à vérifier avec attention (où l'erreur se situe) ou la délimiter par 2 lignes horizontales

>>Proposer ensuite si besoin au patient de biffer avec une couleur différente (bleu par exemple) de celle de la réalisation chaque élément, en vérifiant un à un s'ils sont présents et bien reproduits en miroir, puis corriger lorsque l'erreur est localisée (cf fichier exemple d'aides)

>>> si les difficultés persistent, proposer la fiche niveau inférieure n°1 ou n°2 selon le besoin

- En cas de difficultés lors de la réalisation :

>Segmenter l'espace par des lignes horizontales (utiliser une couleur différente de celle de la figure)

>>Installer des repères par exemple des petits ronds rouges, à des endroits stratégiques. Si besoin introduire une quatrième couleur (vert) pour la pause de repères.

>>> remplacer cet exercice par la fiche niveau inférieure 4

Métacognition (rapide):

Débriefing des séances de dessin en miroir :

-ressenti du patient et point de vue du patient sur son évolution

- feedback de l'orthophoniste sur l'évolution, en observant rapidement les différents dessins croissants en complexité réalisés, en rehaussant les aspects positifs, les progrès (y compris sur des détails comme par exemple un élément du dessin difficile à reproduire en miroir au début et mieux réussi maintenant) et en indiquant les domaines sur lesquels le travail va être poursuivi

- reprise si besoin des points de métacognition précédents concernant cet exercice.

III-Flexibilité et sensibilisation à l'imagerie mentale (visualisation)

A- Epellation orale

Métacognition (rapide):

-Demander au patient de décrire la façon dont il a jusqu'à présent réaliser les exercices d'épellation, les éventuelles stratégies mises en place (ex : se répète le mot entre chaque lettre qu'il indique, voit le mot mentalement et énonce directement chacune des lettres...), lui préciser que la longueur des mots va augmenter, lui demander si cet exercice lui paraît difficile et identifier avec lui quel est le niveau qui pourrait lui poser problème, réfléchir avec le patient sur cette éventuelle difficulté et ce qui est à mettre en place pour tenter d'y

pallier, lui apporter des stratégies si les stratégies auto-générées ne sont pas suffisantes ou pas adaptées ou optimiser les stratégies auto-générées pour qu'elles parviennent à être efficaces.

Reprendre si nécessaire les notions de concentration et de visualisation.

Consigne :

« Dans cet exercice, vous allez simplement devoir épeler le plus rapidement possible le mot que je vous indique en le visualisant, vous pouvez fermer les yeux si cela vous aide. »

Mots de 7 lettres :

Abricot

Capoter

Dessous

Mots de 8 lettres :

Parvenir

Attentif

Forgeron

Mots de 9 lettres :

Chauffage

Confiture

Parapluie

Mots de 10 lettres :

Complexité

Parenthèse

Charpentier

Mots de 11 lettres :

Franchement

Métacognition (rapide):

Demander au patient de décrire la façon dont il a réalisé l'exercice, les éventuelles stratégies mises en place, voire si le temps de métacognition avant le début de l'exercice l'a aidé, facilité, ce qu'il a intégré et mis en place dans l'exercice.

En cas de difficultés :

>proposer au patient de prendre son temps, l'inciter à visualiser le mot, ainsi que chaque lettre qui le composent, dans sa tête et à fermer les yeux pour réaliser l'exercice afin de maximiser sa concentration en s'affranchissant des distracteurs visuels de l'environnement.

>>l'aider en lui donnant une ou deux réponses s'il est bloqué ou rectifier sa réponse s'il commet une erreur

>>>proposer 2 mots de 6 lettres, 4 de 7, 4 de 8, et éventuellement 2 de 9 lettres: volume, prêtre, platine, voyelle, roulette, blanchir, moutarde, rallonge, charpente, parapluie.

B- Comptages alternés (dernière séance)

Métacognition :

-Proposer si nécessaire avant l'exercice les aides indiquées dans la partie « en cas de difficultés » avant l'exercice.

-Revoir les difficultés éventuelles lors des derniers exercices et les moyens d'y pallier.

-Amener le patient à utiliser des stratégies de comptage et à bien maintenir la consigne, lui proposer spécifiquement des stratégies si nécessaire.

Consigne :

« Vous allez devoir effectuer de petits comptages, par exemple je vous demanderai de partir de 260 et vous dirai +2, vous compterez alors 262, 264, 266,...etc...jusqu'à ce que je vous donne une nouvelle consigne, par exemple si je vous indique ensuite 701-1 vous poursuivrez en répondant 700, 699, 698... »

« Nous commençons : 452-6 »

Après 6 réponses, indiquer « 392-9 »,

Après 6 réponses, « 347+5 »

Après 6 réponses, « 382+3»

Après 6 réponses, «409+20»

Après 6 réponses «549-4 »

Après 6 réponses «533+6»

Après 6 réponses «353-2»

puis stopper l'exercice après 6 réponses.

Noter, le nombre de temps de latence > 5 secondes, le nombre d'erreurs et d'omissions éventuelles.

En cas de difficultés :

>proposer au patient de prendre son temps, l'inciter à visualiser les nombres dans sa tête et lui proposer de fermer les yeux pour l'exercice et si besoin réduire le nombre de réponses attendues à 5 voire 4.

>>l'aider en lui donnant une ou deux réponses s'il est en échec ou rectifier sa réponse s'il commet une erreur

>>>si les difficultés persistent lui montrer une frise numérique partielle par écrit :
100.....150.....200.....250.....300 jusqu'à 1000

Métacognition (rapide): Débriefing des séances de comptage

-ressenti du patient, son point de vue sur son évolution

-feedback de l'orthophoniste sur l'évolution : accentuer sur le travail de concentration et de visualisation mis en jeu, de flexibilité, et donc du training réalisé quels que soient les résultats, en faisant le point sur la progression éventuelle, en rehaussant les aspects positifs, les progrès (y compris sur des détails, sur la fatigabilité moins présente peut-être, etc...) et en indiquant les domaines sur lesquels le travail va être poursuivi (mémoire de travail, flexibilité, ainsi qu'un temps réservé à la gestion de la fatigue, à la différence entre la fatigabilité et les lapsus attentionnels et un temps réservé aux situations où apparaissent des difficultés lors de tâches cognitives)

- reprise si besoin des points de métacognition précédents concernant cet exercice.

C- Flexibilité/inhibition

Consigne :

« Réaliser une suite de lettres (2 lignes) à partir des lettres suivantes : B, C, D, E, F, G, H. Vous devez utiliser au moins une fois chacune de ces lettres et essayez de varier la série (c'est-à-dire « mixer » les lettres) le plus possible, sans que deux lettres identiques se suivent, sans que deux lettres côte à côte suivent l'ordre alphabétique et sans que la lettre D soit après la lettre F. Vous avez donc plusieurs règles à respecter, soyez vigilant à cela. »

Noter le temps mis pour réaliser l'exercice et le nombre d'erreurs (non respect des règles)

Métacognition :

-Amener le patient à verbaliser ses stratégies pour générer les lettres et respecter les règles.

-Lui préciser les processus cognitifs mis en jeu dans cet exercice : les fonctions exécutives notamment les capacités d'organisation et de planification (générer les lettres), d'inhibition (ne pas utiliser toutes les lettres de l'alphabet, ne pas écrire deux lettres identiques côte à côte, ni la lettre D après la lettre F), et de flexibilité (passer d'une lettre à une autre).

D- Jeu des fausses réponses (réduire le nombre d'items si besoin et selon le timing de la séance)

Métacognition (rapide, avant l'exercice) :

« Dans cet exercice, il s'agit d'être flexible, de changer de réponse à chaque item, et d'inhiber la réponse logique qui viendrait en premier lieu à l'esprit et de rechercher une autre réponse sans aucun lien. »

Consigne :

« Vous allez devoir répondre avec un verbe ou un déterminant associé à un nom qui n'a rien à voir (pas de lien concernant le sens ou les sons) avec la réponse normalement attendue »

« Par exemple : aujourd'hui c'est la rentrée les enfants vont à ... Réponse : la sardine »

Questions :

Tous les matins, le réveil...

Le jardinier plante...

Il est 19H, les magasins...

Ils ne s'étaient jamais vus, ils se sont rencontrés par hasard à

Il a eu un coup de soleil car il est resté trop longtemps à ...

Il fait froid, Isabelle devrait mettre...

Les poissons nagent dans...

Les cyclistes ont grimpé...

IV- Débriefing de la séance (Métacognition)

Reprendre avec le patient son ressenti concernant cette séance, ce qui lui semble plus facile, lui proposer de réfléchir aux questions qu'il pourrait avoir, aux explications qu'il souhaiterait de nouveau entendre mais peut-être reformulées, et évoquer avec lui s'il y a lieu des situations de vie quotidienne où 2 stratégies utilisées aujourd'hui l'ont déjà ou pourraient l'aider.

Mise à jour de la mémoire de travail favorisant la compréhension orale : exemple d'exercices élaborés pour la séance 45 suite au travail préparatoire réalisé

Séance 45, partie III : mise à jour de la mémoire de travail: script

Consigne :

« Je vais vous parler, imaginez que vous êtes en train d'écouter quelqu'un, un proche, un ami, qui vous laisse un message sur votre répondeur. Cette personne vous indique des modifications que vous devez apporter à un projet, un emploi du temps, ou un évènement. Elle-même au cours de son message va aussi faire des modifications sur ses propres propos. Vous allez donc au fur et à mesure du message essayer de retenir les éléments en les mettant à jour à chaque nouvelle modification afin de pouvoir indiquer les différents éléments dans leur forme finalisée. »

Métacognition :

Avant l'exercice, amener le patient à expliquer ce qu'il va devoir faire et quels processus vont entrer en jeu. Demander au patient de verbaliser les stratégies et les ressources qu'il compte utiliser pour parvenir à réaliser la tâche. Reprendre avec lui si nécessaire la consigne et les stratégies de mise à jour mis en place en partie lors des exercices de mémoire de travail, ainsi que la notion d'ardoise mentale et l'idée de faire le vide avant l'exercice pour être concentré (laisser les idées et préoccupations de côté, ne pas prêter attention aux évènements ou perturbations liées à l'environnement, recruter consciemment ses ressources attentionnelles afin d'être bien concentré sur la tâche).

Consigne :

« Vous allez donc entendre un message laissé sur votre répondeur, vous devrez repérer de quoi il s'agit, le nom de l'endroit où aura lieu l'évènement, la date, l'heure et le nombre de personnes finalement retenus.

Soyez bien concentré, nous allons l'écouter une première fois tout en essayant de repérer voire retenir les différents éléments que je vous ai indiqués. »

Script :

« Bonjour, je t'appelle un peu tard, j'aurais préféré t'avoir en direct mais je ne pourrais pas t'appeler après. C'est au sujet du repas pour l'anniversaire de Pascal, il faudrait rappeler l'Auberge des plaisirs d'Antan, ce ne sera pas vendredi mais samedi prochain. Je pense que 20h sera trop juste, le temps que tout le monde arrive...disons plutôt 21H30...non pardon 20H30 ! 20H30 c'est bien ça laisse à tout le monde le temps d'arriver...

J'avais réservé pour nous tous, c'est-à-dire pour 10 personnes, mais ce n'est plus le bon nombre. Alors modifie-le aussi auprès du restaurant avec les dernières nouvelles que je te donne de suite. J'ai au Ludovic et Sarah au téléphone, malheureusement finalement ils ne peuvent pas venir, le fils de Caroline ne sera pas là non plus alors que je l'avais compté, par contre bonne nouvelle Frédéric vient, il faut l'ajouter, et voilà je crois que c'est tout...ah si j'ai acheté le cadeau hier, j'espère que ça lui plaira. J'allais oublier j'ai reçu une réponse dont je n'avais pas tenu compte, c'est un message de Marie qui te fait une bise et pourra finalement se libérer pour être parmi nous. N'oublie pas d'appeler le resto. A plus tard ! »

Après la première lecture, demander les informations suivantes sur l'évènement :

le nom du lieu

le jour

l'heure

le nombre de personnes

Proposer une deuxième lecture si nécessaire et reposer les mêmes questions.

En cas de difficultés :

>Ralentir la lecture en insistant sur les points clés, demander au patient avant la lecture de visualiser les informations en même temps qu'il écoute, si besoin lui demander d'indiquer ce qu'il doit faire, reprendre la consigne avec lui, et si besoin reprendre avec lui la façon dont il procède et/ou peut procéder

>>proposer une troisième lecture toujours en insistant fortement sur les points clés.

>>>reprendre la démarche de mise à jour, en s'aidant d'un support écrit, au fur et à mesure du message

>>>> proposer une quatrième lecture en insistant fortement sur les points clés et en laissant au patient la possibilité de prendre des notes ou d'écrire des repères sur une feuille de papier, puis, à l'issue de sa prise de note, analyser ses stratégies avec lui.