



HAL
open science

Intégration des déficits cognitifs dans l'échelle d'invalidité de la sclérose en plaques: à propos de 215 patients

Mathilde Sauvée

► **To cite this version:**

Mathilde Sauvée. Intégration des déficits cognitifs dans l'échelle d'invalidité de la sclérose en plaques: à propos de 215 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2008. hal-01733331

HAL Id: hal-01733331

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733331>

Submitted on 14 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Mathilde SAUVÉE

Le 29 septembre 2008

**INTEGRATION DES DEFICITS COGNITIFS DANS L'ECHELLE D'INVALIDITE DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES. A PROPOS DE 215 PATIENTS.**

Examineurs de la thèse :

M. H. Vespignani	Professeur
M. G. Barroche	Professeur
M. J-M. André	Professeur
M. M. Debouverie	Docteur
M. J-M. Beis	Docteur

Président

Juges

2008

ERRATUM

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Mathilde SAUVEE

Le 29 septembre 2008

INTEGRATION DES DEFICITS COGNITIFS DANS L'ECHELLE D'INVALIDITE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES. A PROPOS DE 215 PATIENTS.

Examineurs de la thèse :

M. H. Vespignani Professeur

M. G. Barroche Professeur

M. J-M. André Professeur

M. M. Debouverie Docteur

M. J-M. Beis Docteur

Président

Juges

ERRATUM 1 :

Page 99 la référence au tableau n°10 doit être remplacé par une référence au tableau n°13.

ERRATUM 2 :

Erreur dans la numérotation des références au sein de la bibliographie. Nous ajoutons donc ci-joint la version actualisée.

References de la thèse

1. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M. and Lassmann H. *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000; **47**(6): 707-17.
2. Trapp B. D., Peterson J., Ransohoff R. M., Rudick R., Mork S. and Bo L. *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*. N Engl J Med, 1998; **338**(5): 278-85.
3. Charcot J-M., *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière*. 1877, London: New Sydenham Society. .
4. Kurtzke J. F., Beebe G. W., Nagler B., Auth T. L., Kurland L. T. and Nefzger M. D. *Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis*. Acta Neurol Scand, 1972; **48**(1): 19-46.
5. Beatty W. W. *Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis*. Neurol Clin, 1993; **11**(1): 189-204.
6. Rao S. M., Leo G. J., Bernardin L. and Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991; **41**(5): 685-91.
7. Krupp L. B., Alvarez L. A., Larocca N. G. and Scheinberg L. C. *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988; **45**(4): 435-7.
8. Comité De Pilotage Des Etats Généraux De La Sclérose En Plaques, *Le livre blanc de la sclérose en plaques*. 2006: Comité de pilotage des Etats Généraux de la sclérose en plaques.
9. Kurtzke J. F. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983; **33**(11): 1444-52.
10. Larocca N., Kalb R., Scheinberg L. and Kendall P. *Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis*. J Chronic Dis, 1985; **38**(2): 203-10.
11. Hakim E. A., Bakheit A. M., Bryant T. N., Roberts M. W., Mcintosh-Michaelis S. A., Spackman A. J., Martin J. P., and Mclellan D. L. *The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives*. Disabil Rehabil, 2000; **22**(6): 288-93.
12. Rao S. M., Leo G. J., Ellington L., Nauertz T., Bernardin L. and Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. Neurology, 1991; **41**(5): 692-6.
13. Schultheis M. T., Garay E. and Deluca J. *The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis*. Neurology, 2001; **56**(8): 1089-94.
14. Barker-Collo S. L. *Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect?* Arch Clin Neuropsychol, 2006; **21**(2): 167-74.
15. Gerbaud L., Deffond D., Mulliez A., Benausse F., Vernay D. and Clavelou P. *Déficit cognitif et mesure de la qualité de vie dans la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(10): 970-9.
16. Marie R. M. and Defer G. L. *Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée*. Rev Neurol (Paris), 2001; **157**(4): 402-8.
17. Piras M. R., Magnano I., Canu E. D., Paulus K. S., Satta W. M., Soddu A., Conti M., Achene A., Solinas G., and Aiello I. *Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003; **74**(7): 878-85.
18. Zakzanis K. K. *Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes*. Arch Clin Neuropsychol, 2000; **15**(2): 115-36.
19. Rao S. M. *Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review*. J Clin Exp Neuropsychol, 1986; **8**(5): 503-42.

20. Lyon-Caen O., Jouvent R., Hauser S., Chaunu M. P., Benoit N., Widlocher D., and Lhermitte F. *Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases*. Arch Neurol, 1986; **43**(11): 1138-41.
21. Amato M. P., Ponziani G., Pracucci G., Bracco L., Siracusa G. and Amaducci L. *Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up*. Arch Neurol, 1995; **52**(2): 168-72.
22. De Sonneville L. M., Boringa J. B., Reuling I. E., Lazeron R. H., Ader H. J. and Polman C. H. *Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis*. Neuropsychologia, 2002; **40**(11): 1751-65.
23. Thornton A. E. and Raz N. *Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review*. Neuropsychology, 1997; **11**(3): 357-66.
24. Archibald C. J. and Fisk J. D. *Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis*. J Clin Exp Neuropsychol, 2000; **22**(5): 686-701.
25. Archibald C. J., Wei X., Scott J. N., Wallace C. J., Zhang Y., Metz L. M., and Mitchell J. R. *Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis*. Brain, 2004; **127**(Pt 7): 1526-34.
26. Kujala P., Portin R., Revonsuo A. and Ruutiainen J. *Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995; **59**(1): 77-82.
27. Camp S. J., Stevenson V. L., Thompson A. J., Miller D. H., Borrás C., Auriacombe S., Brochet B., Falautano M., Filippi M., Herisse-Dulo L., Montalban X., Parricira E., Polman C. H., De Sa J., and Langdon D. W. *Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates*. Brain, 1999; **122** (Pt 7): 1341-8.
28. Sperling R. A., Guttmann C. R., Hohol M. J., Warfield S. K., Jakab M., Parente M., Diamond E. L., Daffner K. R., Olek M. J., Orav E. J., Kikinis R., Jolesz F. A., and Weiner H. L. *Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study*. Arch Neurol, 2001; **58**(1): 115-21.
29. Litvan I., Grafman J., Vendrell P. and Martinez J. M. *Slowed information processing in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988; **45**(3): 281-5.
30. Deluca J., Gaudino E. A., Diamond B. J., Christodoulou C. and Engel R. A. *Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis*. J Clin Exp Neuropsychol, 1998; **20**(3): 376-90.
31. Beatty W. W., Goodkin D. E., Hertsgaard D. and Monson N. *Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?* Arch Neurol, 1990; **47**(3): 305-8.
32. Janculjak D., Mubrin Z., Brinar V. and Spilich G. *Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis*. Clin Neurol Neurosurg, 2002; **104**(3): 221-7.
33. Wishart H. and Sharpe D. *Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review*. J Clin Exp Neuropsychol, 1997; **19**(6): 810-24.
34. Rao S. M. *Neuropsychology of multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol, 1995; **8**(3): 216-20.
35. Tinnefeld M., Treitz F. H., Haase C. G., Wilhelm H., Daum I. and Faustmann P. M. *Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005; **255**(5): 319-26.
36. Benedict R. H. *Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patients*. CNS Spectr, 2005; **10**(5): 384-91.
37. Camp S. J., Stevenson V. L., Thompson A. J., Ingle G. T., Miller D. H., Borrás C., Brochet B., Dousset V., Falautano M., Filippi M., Kalkers N. F., Montalban X.,

- Polman C. H., and Langdon D. W. *A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis*. Brain, 2005; **128**(Pt 12): 2891-8.
38. Paul R. H., Beatty W. W., Schneider R., Blanco C. and Hames K. *Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis*. Mult Scler, 1998; **4**(5): 433-9.
 39. Baddeley A. D., ed. *Working Memory*. ed. O.U. Press. 1986: Oxford.
 40. Norman Da Shallice T, *Attention to action : willed and automatic control of behavior*, in *In : Davidson R.J. Schwartz G.E., Shapiro D. consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, P. Press, Editor. 1986: New York. p. 1-18.
 41. Rao S. Grafman, J. Digiulio, D. Et Al. *Memory dysfunction in multiple sclerosis : its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning*. Neuropsychology, 1993; **7**: 364-374.
 42. Ruchkin D. S., Grafman J., Krauss G. L., Johnson R., Jr., Canoune H. and Ritter W. *Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis*. Brain, 1994; **117** (Pt 2): 289-305.
 43. Grigsby J., Ayarbe S. D., Kravcisin N. and Busenbark D. *Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis*. J Neurol, 1994; **241**(3): 125-31.
 44. D'esposito M. D., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., & Grossman, M. . *Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm*. Neuropsychology, 1996; **10**: 51-6.
 45. Beatty W. W. and Monson N. *Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests*. J Int Neuropsychol Soc, 1996; **2**(2): 134-40.
 46. Paulesu E., Perani D., Fazio F., Comi G., Pozzilli C., Martinelli V., Filippi M., Bettinardi V., Sirabian G., Passafiume D., Anzini A., Lenzi G. L., Canal N., and Fieschi C. *Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a[18F]FDG PET study*. Neuroimage, 1996; **4**(2): 87-96.
 47. Deloire M. S., Bonnet M. C., Salort E., Arimone Y., Boudineau M., Petry K. G., and Brochet B. *How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?* Mult Scler, 2006; **12**(4): 445-52.
 48. Shallice T. *Specific impairments of planning*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1982; **298**(1089): 199-209.
 49. Lynch S. G., Parmenter B. A. and Denney D. R. *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2005; **11**(4): 469-76.
 50. Denney D. R., Sworowski L. A. and Lynch S. G. *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis*. Arch Clin Neuropsychol, 2005; **20**(8): 967-81.
 51. Arnett P. A., Rao S. M., Grafman J., Bernardin L., Luchetta T., Binder J. R., and Lobeck L. *Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities*. Neuropsychology, 1997; **11**(4): 535-44.
 52. Laatu S., Hamalainen P., Revonsuo A., Portin R. and Ruutiainen J. *Semantic memory deficit in multiple sclerosis; impaired understanding of conceptual meanings*. J Neurol Sci, 1999; **162**(2): 152-61.
 53. Beatty W. W. *Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for databasing*. Mult Scler, 1999; **5**(4): 239-43.
 54. Nocentini U., Pasqualetti P., Bonavita S., Buccafusca M., De Caro M. F., Farina D., Girlanda P., Le Pira F., Lugaesi A., Quattrone A., Reggio A., Salemi G., Savettieri G., Tedeschi G., Trojano M., Valentino P., and Caltagirone C. *Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. Mult Scler, 2006; **12**(1): 77-87.

55. Henry J. D. and Beatty W. W. *Verbal fluency deficits in multiple sclerosis*. *Neuropsychologia*, 2006; **44**(7): 1166-74.
56. Squire Lr Knowlton B., *Memory, hippocampus and brain systems*, in *In: Gazzaniga MS ed. The cognitive neurosciences*, M. Press, Editor. 1995: Cambridge. p. 825-37.
57. Deluca J., Barbieri-Berger S. and Johnson S. K. *The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994; **16**(2): 183-9.
58. Paul R. H., Blanco C. R., Hames K. A. and Beatty W. W. *Autobiographical memory in multiple sclerosis*. *J Int Neuropsychol Soc*, 1997; **3**(3): 246-51.
59. Kenealy P. M., Beaumont J. G., Lintern T. C. and Murrell R. C. *Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002; **8**(6): 855-60.
60. Seinela A., Hamalainen P., Koivisto M. and Ruutiainen J. *Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2002; **198**(1-2): 79-85.
61. Lacour A., De Seze J., Revenco E., Lebrun C., Masmoudi K., Vidry E., Rumbach L., Chatel M., Verier A., and Vermersch P. *Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients*. *Neurology*, 2004; **62**(6): 974-7.
62. Olmos-Lau N., Ginsberg M. D. and Geller J. B. *Aphasia in multiple sclerosis*. *Neurology*, 1977; **27**(7): 623-6.
63. Devere T. R., Trotter J. L. and Cross A. H. *Acute aphasia in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 2000; **57**(8): 1207-9.
64. Achiron A., Ziv I., Djaldetti R., Goldberg H., Kuritzky A. and Melamed E. *Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations*. *Neurology*, 1992; **42**(11): 2195-7.
65. Arnett P. A., Rao S. M., Hussain M., Swanson S. J. and Hammeke T. A. *Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings*. *Neurology*, 1996; **47**(2): 576-8.
66. Jonsdottir M. K., Magnusson T. and Kjartansson O. *Pure alexia and word-meaning deafness in a patient with multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1998; **55**(11): 1473-4.
67. Wallace G. L. and Holmes S. *Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis*. *Arch Phys Med Rehabil*, 1993; **74**(6): 637-43.
68. Friend K. B., Rabin B. M., Groninger L., Deluty R. H., Bever C. and Grattan L. *Language functions in patients with multiple sclerosis*. *Clin Neuropsychol*, 1999; **13**(1): 78-94.
69. Gil R., ed. *Abrégés de neuropsychologie*. ed. Masson. 2007: Issy-les-moulineaux.
70. Moor L. and Fenot A. M. [*Rey's "figure gap" test. Presentation. Standardization for a French population.*]. *Rev Neuropsychiatr Infant*, 1961; **9**: 431-5.
71. Laatu S., Revonsuo A., Hamalainen P., Ojanen V. and Ruutiainen J. *Visual object recognition in multiple sclerosis*. *J Neurol Sci*, 2001; **185**(2): 77-88.
72. Humphreys G.-W. Riddoch M.-J., ed. *Visual Object Processing: a Cognitive Neuropsychological Approach*, ed. L. Erlbaum. 1987: Londres.
73. Okuda B., Tanaka H., Tachibana H., Iwamoto Y., Takeda M., Kawabata K., and Sugita M. *Visual form agnosia in multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1996; **94**(1): 38-44.
74. Dellatolas G., Deloche G., Basso A. and Claros-Salinas D. *Assessment of calculation and number processing using the EC301 battery: cross-cultural normative data and application to left- and right-brain damaged patients*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001; **7**(7): 840-59.
75. Deloche G., Seron X., Larroque C., Magnien C., Metz-Lutz M. N., Noel M. N., Riva I., Schils J. P., Dordain M., Ferrand I., and Et Al. *Calculation and number processing:*

- assessment battery; role of demographic factors.* J Clin Exp Neuropsychol, 1994; **16**(2): 195-208.
76. Dehaene S. *Varieties of numerical abilities.* Cognition, 1992; **44**: 1-42.
77. Ardila A. and Rosselli M. *Acalculia and dyscalculia.* Neuropsychol Rev, 2002; **12**(4): 179-231.
78. Santiago O., Guardia J., Casado V., Carmona O. and Arbizu T. *Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis.* Arch Clin Neuropsychol, 2007; **22**(5): 623-9.
79. Rozewicz L. *Resolution of left hemisphere cognitive dysfunction in multiple sclerosis with magnetic resonance correlates: a case report.* Cognit Neuropsychiatry, 1996; **1**(1): 17-26.
80. Morioka C., Nameta K., Komatsu Y., Tsujio T. and Kondo H. *Higher cerebral dysfunction in a case with atypical multiple sclerosis with concentric lesions.* Psychiatry Clin Neurosci, 1996; **50**(1): 41-4.
81. Rosti E., Hamalainen P., Koivisto K. and Hokkanen L. *The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: analyses of responding patterns using different scoring methods.* Mult Scler, 2006; **12**(5): 586-93.
82. Fisk J. D. and Archibald C. J. *Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis.* J Int Neuropsychol Soc, 2001; **7**(3): 363-72.
83. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition (DSM-III).* 1980, Washington: American psychiatric Association.
84. Bonelli R. M. and Cummings J. L. *Frontal-subcortical dementias.* Neurologist, 2008; **14**(2): 100-7.
85. Birnboim S. and Miller A. *Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients.* Mult Scler, 2004; **10**(1): 67-73.
86. Hotopf M. H., Pollock S. and Lishman W. A. *An unusual presentation of multiple sclerosis.* Psychol Med, 1994; **24**(2): 525-8.
87. Bagert B., Camplair P. and Bourdette D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management.* CNS Drugs, 2002; **16**(7): 445-55.
88. Kujala P., Portin R. and Ruutiainen J. *The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up.* Brain, 1997; **120** (Pt 2): 289-97.
89. Amato M. P., Ponziani G., Siracusa G. and Sorbi S. *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years.* Arch Neurol, 2001; **58**(10): 1602-6.
90. Huijbregts S. C., Kalkers N. F., De Sonneville L. M., De Groot V., Reuling I. E. and Polman C. H. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS.* Neurology, 2004; **63**(2): 335-9.
91. Folstein M. F., Folstein S. E. and Mchugh P. R. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res, 1975; **12**(3): 189-98.
92. Benedict R. H., Cox D., Thompson L. L., Foley F., Weinstock-Guttman B. and Munschauer F. *Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2004; **10**(6): 675-8.
93. Sepulcre J., Vanotti S., Hernandez R., Sandoval G., Caceres F., Garcea O., and Villoslada P. *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test.* Mult Scler, 2006; **12**(2): 187-95.

94. Dujardin K., Sockeel P., Cabaret M., De Seze J. and Vermersch P. *La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2004; **160**(1): 51-62.
95. Rouaud O., Graule-Petot A., Couvreur G., Contegal F., Osseby G. V., Benatru I., Giroud M., and Moreau T. *Apport de l'évaluation écologique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(10): 964-9.
96. Agrawal S. M. and Yong V. W. *Immunopathogenesis of multiple sclerosis*. Int Rev Neurobiol, 2007; **79**: 99-126.
97. Comi G., Filippi M., Martinelli V., Sirabian G., Visciani A., Campi A., Mammi S., Rovaris M., and Canal N. *Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 1993; **115 Suppl**: S66-73.
98. Audoin B., Ibarrola D., Ranjeva J. P., Confort-Gouny S., Malikova I., Ali-Cherif A., Pelletier J., and 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.
99. Pozzilli C., Passafiume D., Bernardi S., Pantano P., Incoccia C., Bastianello S., Bozzao L., Lenzi G. L., and Fieschi C. *SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991; **54**(2): 110-5.
100. Brooks D. J., Leenders K. L., Head G., Marshall J., Legg N. J. and Jones T. *Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984; **47**(11): 1182-91.
101. Weinstein A., Schwid S. R., Schiffer R. B., Mcdermott M. P., Giang D. W. and Goodman A. D. *Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer*. Arch Neurol, 1999; **56**(3): 319-24.
102. Zephir H., De Seze J., Dujardin K., Dubois G., Cabaret M., Bouillaguet S., Ferriby D., Stojkovic T., and Vermersch P. *One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis*. Mult Scler, 2005; **11**(3): 360-3.
103. Zephir H., De Seze J., Dujardin K., Dubois G., Cabaret M., Bouillaguet S., Ferriby D., Stojkovic T., and Vermersch P. *Impact cognitif d'un traitement associant mitoxantrone et méthylprednisolone dans la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2008; **164**(1): 47-52.
104. Brunner R., Schaefer D., Hess K., Parzer P., Resch F. and Schwab S. *Effect of high-dose cortisol on memory functions*. Ann N Y Acad Sci, 2006; **1071**: 434-7.
105. Geisler M. W., Sliwinski M., Coyle P. K., Masur D. M., Doscher C. and Krupp L. B. *The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1996; **53**(2): 185-8.
106. Greene Y. M., Tariot P. N., Wishart H., Cox C., Holt C. J., Schwid S., and Noviasky J. *A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments*. J Clin Psychopharmacol, 2000; **20**(3): 350-6.
107. Krupp L. B., Christodoulou C., Melville P., Scherl W. F., Macallister W. S. and Elkins L. E. *Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial*. Neurology, 2004; **63**(9): 1579-85.
108. Defer G. L., Daniel F. and Derache N. *[Prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques]*. Rev Neurol (Paris), 2007; **163**(6-7): 703-10.
109. Chiaravalloti N. D., Demaree H., Gaudino E. A. and Deluca J. *Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?* Clin Rehabil, 2003; **17**(1): 58-68.
110. Allen D. N., Goldstein G., Heyman R. A. and Rondinelli T. *Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis*. J Rehabil Res Dev, 1998; **35**(4): 405-10.

111. Jonsson A., Korfitzen E. M., Heltberg A., Ravnborg M. H. and Byskov-Ottosen E. *Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 1993; **88**(6): 394-400.
112. Solari A., Motta A., Mendozzi L., Pucci E., Forni M., Mancardi G., and Pozzilli C. *Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial*. J Neurol Sci, 2004; **222**(1-2): 99-104.
113. Debouverie M., Pittion S., Guillemin F. and Vespignani H. *Les échelles de fatigue utilisées au cours de la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2002; **158**(11): 1139-43.
114. Fisk J. D., Pontefract A., Ritvo P. G., Archibald C. J. and Murray T. J. *The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis*. Can J Neurol Sci, 1994; **21**(1): 9-14.
115. Stankoff B., Waubant E., Confavreux C., Edan G., Debouverie M., Rumbach L., Moreau T., Pelletier J., Lubetzki C., and Clanet M. *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Neurology, 2005; **64**(7): 1139-43.
116. Krupp L. B. *Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment*. CNS Drugs, 2003; **17**(4): 225-34.
117. Krupp L. B. and Elkins L. E. *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis*. Neurology, 2000; **55**(7): 934-9.
118. Paul R. H., Beatty W. W., Schneider R., Blanco C. R. and Hames K. A. *Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance*. Appl Neuropsychol, 1998; **5**(3): 143-8.
119. Bailey A., Channon S. and Beaumont J. G. *The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis*. Mult Scler, 2007; **13**(1): 73-80.
120. Krupp L. B., Larocca N. G., Muir-Nash J. and Steinberg A. D. *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1989; **46**(10): 1121-3.
121. Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Louis S. and Guillemin F. *Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2007; **13**(8): 1026-32.
122. Krupp L. B., Coyle P. K., Doscher C., Miller A., Cross A. H., Jandorf L., Halper J., Johnson B., Morgante L., and Grimson R. *Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo*. Neurology, 1995; **45**(11): 1956-61.
123. Rammohan K. W., Rosenberg J. H., Lynn D. J., Blumenfeld A. M., Pollak C. P. and Nagaraja H. N. *Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002; **72**(2): 179-83.
124. Rammohan K. W. and Lynn D. J. *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Neurology, 2005; **65**(12): 1995-7; author reply 1995-7.
125. Polman C. H., Bertelsmann F. W., De Waal R., Van Diemen H. A., Uitdehaag B. M., Van Loenen A. C., and Koetsier J. C. *4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1994; **51**(11): 1136-9.
126. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV)*. 1994, Washington : American Psychiatric Association.
127. Minden S. L. and Schiffer R. B. *Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research*. Arch Neurol, 1990; **47**(1): 98-104.

128. Beck A.T. Steer R.A. *BDI:Beck Depression Inventory Manual*. (New York : Psychological Corporation).
129. Pittion-Vouyovitch S., Debouverie M., Guillemin F., Vandenberghe N., Anxionnat R. and Vespignani H. *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life*. J Neurol Sci, 2006; **243**(1-2): 39-45.
130. Rabins P. V., Brooks B. R., O'donnell P., Pearlson G. D., Moberg P., Jubelt B., Coyle P., Dalos N., and Folstein M. F. *Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis*. Brain, 1986; **109 (Pt 4)**: 585-97.
131. Pujol J., Bello J., Deus J., Cardoner N., Marti-Vilalta J. L. and Capdevila A. *Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region*. Psychiatry Res, 2000; **99**(3): 151-9.
132. Castaneda A. E., Tuulio-Henriksson A., Marttunen M., Suvisaari J. and Lonnqvist J. *A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults*. J Affect Disord, 2007.
133. Arnett P. A., Higginson C. I., Voss W. D., Bender W. I., Wurst J. M. and Tippin J. M. *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. Neuropsychology, 1999; **13**(4): 546-56.
134. Arnett P. A., Higginson C. I., Voss W. D., Wright B., Bender W. I., Wurst J. M., and Tippin J. M. *Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning*. Neuropsychology, 1999; **13**(3): 434-46.
135. Kroencke D. C., Lynch S. G. and Denney D. R. *Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern*. Mult Scler, 2000; **6**(2): 131-6.
136. Ford H., Trigwell P. and Johnson M. *The nature of fatigue in multiple sclerosis*. J Psychosom Res, 1998; **45**(1 Spec No): 33-8.
137. Kurtzke J. F. *Origin of DSS: to present the plan*. Mult Scler, 2007; **13**(1): 120-3.
138. Organisation Mondiale De La Santé, *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*, ed. O.m.d.l. santé. 2001, Genève.
139. Poser C. M., Paty D. W., Scheinberg L., McDonald W. I., Davis F. A., Ebers G. C., Johnson K. P., Sibley W. A., Silberberg D. H., and Tourtellotte W. W. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983; **13**(3): 227-31.
140. McDonald W. I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H. P., Lublin F. D., Mcfarland H. F., Paty D. W., Polman C. H., Reingold S. C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., Van Den Noort S., Weinshenker B. Y., and Wolinsky J. S. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001; **50**(1): 121-7.
141. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G., Filippi M., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Metz L. M., Mcfarland H. F., O'connor P. W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A. J., Weinshenker B. G., and Wolinsky J. S. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005; **58**(6): 840-6.
142. Lublin F. D. and Reingold S. C. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology, 1996; **46**(4): 907-11.
143. Debouverie M. and Pittion S. *Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(3): 295-7.

144. Debouverie M., Pittion S., Guillemin F. and Vespignani H. [*Fatigue scales used in multiple sclerosis*]. Rev Neurol (Paris), 2002; **158**(11): 1139-43.
145. Beck A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K., , *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.

Références de l'article

1. Charcot, J., *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière*. 1877, London: New Sydenham Society
2. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991. **41**(5): p. 685-91.
3. Beatty, W.W., *Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis*. Neurol Clin, 1993. **11**(1): p. 189-204.
4. Rao, S.G., J. Digiulio, D. et al., *Memory dysfunction in multiple sclerosis : its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning*. Neuropsychology, 1993. **7**: p. 364-374.
5. Krupp, L.B., et al., *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988. **45**(4): p. 435-7.
6. Debouverie, M. and S. Pittion, *Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006. **162**(3): p. 295-7.
7. Krupp, L.B., *Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment*. CNS Drugs, 2003. **17**(4): p. 225-34.
8. Krupp, L.B. and L.E. Elkins, *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis*. Neurology, 2000. **55**(7): p. 934-9.
9. Arnett, P.A., et al., *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. Neuropsychology, 1999. **13**(4): p. 546-56.
10. Arnett, P.A., et al., *Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning*. Neuropsychology, 1999. **13**(3): p. 434-46.
11. Barker-Collo, S.L., *Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect?* Arch Clin Neuropsychol, 2006. **21**(2): p. 167-74.
12. Larocca, N., et al., *Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis*. J Chronic Dis, 1985. **38**(2): p. 203-10.
13. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. Neurology, 1991. **41**(5): p. 692-6.
14. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
15. Krupp, L.B., et al., *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol, 1989. **46**(10): p. 1121-3.
16. Debouverie, M., et al., *Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2007. **13**(8): p. 1026-32.
17. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV)*. 1994, Washington : American Psychiatric Association.
18. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983. **13**(3): p. 227-31.
19. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 121-7.

20. Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K., *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
21. Birnboim, S. and A. Miller, *Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*, 2004. **10**(1): p. 67-73.
22. Beatty, W.W., et al., *Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?* *Arch Neurol*, 1990. **47**(3): p. 305-8.
23. Ford, H., P. Trigwell, and M. Johnson, *The nature of fatigue in multiple sclerosis*. *J Psychosom Res*, 1998. **45**(1 Spec No): p. 33-8.
24. Kroencke, D.C., S.G. Lynch, and D.R. Denney, *Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern*. *Mult Scler*, 2000. **6**(2): p. 131-6.
25. Pittion-Vouyovitch, S., et al., *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life*. *J Neurol Sci*, 2006. **243**(1-2): p. 39-45.

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Mathilde SAUVÉE

Le 29 septembre 2008

**INTEGRATION DES DEFICITS COGNITIFS DANS L'ECHELLE D'INVALIDITE DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES. A PROPOS DE 215 PATIENTS.**

Examineurs de la thèse :

M. H. Vespignani	Professeur
M. G. Barroche	Professeur
M. J-M. André	Professeur
M. M. Debouverie	Docteur
M. J-M. Beis	Docteur

Président

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNE

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

M. le Professeur François ALLA

du 2^{ème} Cycle :

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

du 3^{ème} Cycle :

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Filières professionnalisées :

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

Prospective :

M. le Professeur Laurent BRESLER

FMC/EPP :

M. le Professeur Jean-Dominique DE

KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE - Augusta
TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT- Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX

Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH

Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Jacques

BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ –

Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel

WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-Pierre

NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-Pierre

DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : **MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : **BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : **BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETAYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : **SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHULLIER

40^{ème} section : **SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : **MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : **GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : **BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle SOMMELET

Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A notre Maître et Président du jury,

**Monsieur le Professeur H. Vespignani,
Professeur en neurologie,**

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et nous vous en remercions.

Vous nous avez accueillie dans votre service.

Vous nous avez enseigné la neurologie.

Vous avez été à l'écoute de vos internes et de leurs besoins et vous nous avez permis d'avoir des temps de liberté pour nous former à la lecture de l'électroencéphalogramme, à la réalisation de l'électroneuromyogramme et à la neuropsychologie et nous vous en remercions.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur G. Barroche,
Professeur de Neurologie**

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et nous vous en remercions vivement.

Nous vous remercions de votre disponibilité, d'avoir toujours répondu avec attention à toutes nos questions et de nous avoir guidée dans la réalisation de différents travaux.

Nous vous remercions de nous avoir initiée à la neuropsychologie.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur J.M. André,
Professeur de médecine physique et de réadaptation,**

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et nous vous en remercions.

Vous nous avez accueillie dans votre service.

Vous nous avez permis de modifier notre regard sur notre métier.

Nous vous remercions également pour la qualité de l'enseignement théorique et pratique que vous offrez aux internes.

Nous avons eu deux heures de discussion constructive sur ce sujet de thèse qui nous ont permis de le faire évoluer et nous vous en remercions.

A notre Maître et Juge,

**Monsieur le Docteur M. Debouverie,
Neurologue,
Fondateur du LORSEP,**

Nous n'aurions pu mener à bien ce travail sans votre encadrement et votre enseignement au cours de ces cinq années d'internat à de multiples occasions en espérant qu'il y en aura d'autres...

Vous nous avez suggéré ce travail et accompagnée tout au long de sa conception et nous vous en remercions.

Nous souhaitons que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et notre estime.

Monsieur le Docteur J.M. Beis,

Neurologue et médecin de médecine physique et de réadaptation,

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail et nous vous en remercions.

Nous vous remercions de nous avoir accueillie dans votre service pendant un semestre qui nous fut très profitable et qui a changé notre regard sur notre métier.

Nous vous remercions de l'aide apportée à la réalisation de nos différents travaux, notamment pour la première partie de cette thèse.

Nous avons apprécié de travailler avec vous et ne manquerons pas de renouveler les occasions.

A tous ceux qui m'ont formée et accompagnée :

Au Professeur HARTMANN, aux Docteurs LOOK et WIGGERT, de Bonn.

Au Professeur F. VIADER et au Dr V. DE LA SAYETTE du service de neurologie du CHU Caen que je remercie pour leurs démonstrations sémiologiques.

Au Docteur RAY et à tous le service de cardiologie d'Avranches en Normandie où j'ai fait mes premiers pas d'interne.

Au Docteur C. HULIN qui m'a appris qu'en hématologie, « il faut croire au père Noël plus que tout le monde » et à l'ensemble du service d'hématologie de Brabois.

Au Docteur S. RUCK et à l'ensemble du service d'oncologie médicale d'Epinal.

Au Docteur B. HUTTIN et à toute l'équipe de neurologie d'Epinal, à Stéphanie Battier qui m'a fait découvrir le métier de neuropsychologue.

Aux Drs THISSE, FRASER, LA CHAPELAIN et à tout le centre de LAY SAINT CHRISTOPHE.

Merci à tout le service de neurologie de Nancy, au Dr L. TAILLANDIER qui m'a fait confiance dès le premier jour, au Dr LACOUR pour ses qualités de médecin, au Dr S. LOUIS pour tout ce qu'elle m'a appris, au Dr S. PITTION, au Dr LONCHAMP, au Pr DUCROCQ, au Dr VIGNAL et au Dr MAILLARD pour leur enseignement et leur confiance, à Mirella, à Nicolai à mes co-internes Cécile et Marie, à tous les médecins, à toutes les infirmières, à Yolande Villemin, à Béatrice et Yolande, à tous le personnel paramédical, aux secrétaires, à mes externes et enfin à Evelyne de l'internat.

Merci aussi aux neuropsychologues H. BRISSART qui a suggéré ce travail, et C. DILIER, qui ont fait les 215 bilans neuropsychologiques et qui m'ont accueillie pendant leurs consultations. Merci à Isabelle du LORSEP pour son aide et sa disponibilité.

A mes enfants, Anaïs et Numa que j'aime,
A Nicolas, l'homme que j'aime,

A mes parents qui ont fait que je suis là aujourd'hui,

A ma sœur Lise pour tout ce quelle est et parce qu'elle est toujours là, et à Mei-li
ma filleule, à ma sœur Clémence et à mon frère Aurélien,

A Michelle que j'admire et qui est la grand-mère de cœur de mes enfants,

A mes grands-parents maternels et à ma grand-mère paternelle pour tout ce qu'ils
ont fait pour moi et qui me sont chers,

A Françoise et Philippe qui m'ont si bien accueillie et qui m'ont tellement aidé
dans les moments difficiles de ces cinq dernières années,
A Sophie, Paolo et leurs enfants,

A Nathalie Fouquière, la maman de jour de mes enfants toujours disponible et
formidable et sans qui rien n'eut été possible,

A Anne-Claire pour notre amitié et à Sinan, mon Endnoteur et mon professeur
d'informatique très patient!

A Rémy mon filleul et à sa maman Amanda mon amie d'enfance,

A Nicolas Leprovost et à Mascha pour leur amitié et pour leur contribution à mes
écrits en langue anglaise..., et à leur fils Maxime,

A Fannie et Lionel et à leurs enfants,

A Céline et à Marie-Reine, en souvenir des années concours !

A Josep et à Nathalie, à Kay et à tous les Erasmus de Bonn, en souvenir de ma
plus belle année d'études,

A Hélène, ma meilleure co-interne et à Alice pour tous les bons moments passés
ensemble,

A Yann,

A Nathalie Duporieux pour son aide et pour nos discussions,

Et à tous ceux que je n'ai pas cités mais qui me sont chers.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

« Mens Sana in corpore sano »

Dixième Satire de Juvénal, poète satirique latin de la fin du 1^{er} siècle et du début du 2^{ème} siècle de notre ère

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	24
2	DONNEES DE LA LITTERATURE	26
	2.1 CONSEQUENCES SOCIALES ET PROFESSIONNELLES DES TROUBLES COGNITIFS ET DE LA FATIGUE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES	27
	2.2 LES TROUBLES COGNITIFS DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES	27
	2.2.1 Nature des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques	28
	2.2.2 La démence sous-cortico-frontale dans la sclérose en plaques	44
	2.2.3 L'histoire naturelle des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques	45
	2.2.4 Profils cognitifs et formes évolutives de sclérose en plaques	45
	2.2.5 Dépistage des troubles cognitifs, le bilan neuropsychologique reste incontournable	46
	2.2.6 Physiopathologie des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques	48
	2.2.7 Intérêt de l'IRM et de l'imagerie fonctionnelle	49
	2.2.8 Traitements médicamenteux des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques	50
	2.2.9 La rééducation cognitive	52
	2.2.10 Conclusion	54
	2.3 LA FATIGUE COGNITIVE	55
	2.3.1 Définition et sémiologie de la fatigue	55
	2.3.2 Evaluation de la fatigue	57
	2.3.3 Physiopathologie de la fatigue	57
	2.3.4 Le traitement de la fatigue	57
	2.4 LA DEPRESSION ET AUTRES TROUBLES THYMIQUES	58
	2.4.1 Définition et caractéristiques de la dépression	58
	2.4.2 Evaluation de la dépression	59
	2.4.3 La dépression dans la sclérose en plaques, est-elle lésionnelle et/ou réactionnelle?	59
	2.4.4 Dépression et troubles cognitifs	60
	2.4.5 Les autres troubles thymiques	60
	2.5 LIEN ENTRE FATIGUE COGNITIVE, HANDICAP ET DEPRESSION	61
	2.6 L'EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE ou EDSS DE KURTZKE	61
	2.6.1 Un peu d'histoire...	62
	2.6.2 Un œil critique	63
	2.7 CONCLUSION	66
3	OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL	67
	3.1 OBJECTIFS	68
	3.2 HYPOTHESE DE TRAVAIL	68
4	MATERIELS ET METHODES	71

4.1 LES PATIENTS	72
4.2 EVALUATION	73
4.2.1 La cotation du score fonctionnel mental et de l'EDSS avant le bilan neuropsychologique	73
4.2.2 L'évaluation neuropsychologique	74
4.2.3 Cotation du score fonctionnel cognitif et du nouvel EDSS	74
4.3 ANALYSE STATISTIQUE	75
5 RESULTATS	76
5.1 LA POPULATION GLOBALE	77
5.1.1 La population selon le sexe	79
5.1.2 La population selon le type de sclérose en plaques	79
5.2 LA POPULATION DE PATIENTS AYANT UN EDSS INFERIEUR A 3.5	81
5.3 LA POPULATION DE PATIENTS AYANT UN EDSS SUPERIEUR OU EGAL A 3.5	83
5.4 VARIATIONS DES COTATIONS DES SCORES FONCTIONNELS ET DE L'EDSS DANS LA POPULATION GLOBALE ET DANS LES DEUX SOUS-POPULATIONS	85
5.5 CORRELATIONS	86
5.5.1 Corrélations à partir des données des 215 patients	86
5.5.2 Corrélations à partir des données des 113 patients ayant un EDSS inférieur à 3.5	88
5.6 REGRESSION LOGISTIQUE	88
5.6.1 Régression logistique à partir des données des 215 patients	88
5.6.2 Régression logistique à partir des données des 113 patients	91
6 DISCUSSION	93
6.1 IMPLICATIONS MAJEURES	94
6.2 LES LIMITES DE NOTRE ETUDE	97
6.3 COMPARAISON AUX AUTRES ETUDES	100
6.4 OUVERTURES ET HYPOTHESES	101
7 CONCLUSION	103
8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106
9 ANNEXES	115
9.1 ANNEXE 1 : L'EDSS : L'EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE d'après J. Kurtzke	116
9.2 ANNEXE 2 : Les critères actuels d'un épisode dépressif selon le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual-revision IV publié par l'association américaine de psychiatrie)	119

9.3 ANNEXE 3 : Critères de démence du DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual- revision IV publié par l'association américaine de psychiatrie)	120
9.4 ANNEXE 4 : Exemple de bilan neuropsychologique donné à titre indicatif	121
9.5 ANNEXE 5 : Echelle de fatigue	126
9.6 ANNEXE 6 : Questionnaire abrégé de Beck (Traduction française : P. Pichot)	131
9.7 ANNEXE 7 : Base de données	134
9.8 ANNEXE 8 : Proposition d'article	139

1

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est la première cause de handicap acquis d'origine neurologique chez l'adulte jeune. Cette maladie auto-immune du système nerveux central est due à une démyélinisation de la substance blanche associée à une dégénérescence axonale [1, 2]. Elle évolue secondairement vers une atrophie cérébrale diffuse.

Sur le plan neuropathologique, la sclérose en plaques se caractérise par des lésions focales de la substance blanche pouvant impliquer les deux hémisphères cérébraux, les nerfs optiques, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. Ainsi, il existe une grande variabilité clinique dans l'expression de la maladie dont les symptômes les plus couramment retrouvés sont les névrites optiques rétro-bulbaires, les atteintes cérébelleuses, les déficits sensitivomoteurs et les troubles sphinctériens.

Si les troubles cognitifs et comportementaux des patients atteints de sclérose en plaques ont été décrit par Charcot dès 1877, ils ont longtemps été sous-évalués [3]: Kurtzke et al.(1972) évaluaient leur prévalence chez ces malades à moins de 3% [4]. Depuis une quinzaine d'années, il est considéré que ces troubles concernent 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques [5, 6].

Parallèlement, la fatigue qu'elle soit mentale ou physique concerne 60 à 90% de ces patients et est considérée comme le symptôme le plus invalidant pour 30% d'entre eux [7].

Un certain nombre d'études depuis une vingtaine d'années ont permis d'une part d'approfondir nos connaissances sur la sémiologie de la fatigue et les caractéristiques neuropsychologiques des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, d'autre part de développer des méthodes de dépistage pertinentes de ces symptômes et enfin d'estimer leurs conséquences délétères à la fois professionnelle, familiale, sociale et sur la qualité de vie.

Malgré cela, une des principales attentes des personnes vivant avec une sclérose en plaques d'après le livre blanc de 2006 sur la sclérose en plaques, reste la prise en charge des troubles cognitifs et de la fatigue et la nécessité d'un changement de comportement du milieu du travail pour faciliter le maintien au travail de ces patients [8].

Il apparaît donc nécessaire que le handicap cognitif pour qu'il soit reconnu, soit évalué et coté de façon claire, précise et reproductible. Le score fonctionnel mental de l'échelle internationale de cotation du handicap dans la sclérose en plaques (l'EDSS: l'Expanded Disability Status Scale de Kurtzke 1983) [9] ne répond pas à ces trois critères.

A travers cette étude transversale, notre objectif est donc de redéfinir le score fonctionnel cognitif de l'EDSS et d'améliorer sa prise en compte dans l'EDSS à partir de 215 patients issus de la cohorte du LORSEP ayant eu un bilan neuropsychologique entre Mars 2004 et Juin 2007.

2

DONNEES DE LA LITTERATURE

2.1 CONSEQUENCES SOCIALES ET PROFESSIONNELLES DES TROUBLES COGNITIFS ET DE LA FATIGUE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques qui touche une population jeune et active, a des conséquences dévastatrices sur l'environnement psychosocial des patients.

Le livre blanc de la sclérose en plaques de 2006 rapporte que 50 à 80% des patients atteints de sclérose en plaques sont sans emploi 10 ans après le début de la maladie alors que 75% des patients avaient une activité professionnelle avant le début de la maladie [8]. Les troubles cognitifs et la fatigue sont une des principales causes d'arrêt de travail chez ces patients et 79% des actifs atteints de sclérose en plaques considèrent que la fatigue perturbe ou limite cette activité. Dans une étude portant sur 312 patients réalisées aux Etats-Unis (LaRocca 1985), le handicap physique et les variables démographiques n'expliquaient à elles seules que 14% du taux de chômage chez ces patients [10]. L'étude de Hakim et al. 2000 réalisée à partir de 312 patients et leurs proches, retrouvait un taux de chômage de 62% dans cette population en cas de troubles cognitifs modérés à sévères contre 52% dans l'ensemble de la population [11].

Par ailleurs, dans deux groupes de patients, l'un avec troubles cognitifs (n=48) et l'autre sans troubles des fonctions supérieures (n=52) pour lesquels la durée de la maladie et le handicap physique étaient comparables, Rao et al. en 1991, ont montré que les troubles cognitifs sont un facteur déterminant de mauvaise qualité de vie et de désocialisation : les patients présentant des troubles cognitifs sont moins actifs et moins souvent engagés dans des activités sociales, ils ont moins de loisirs, plus de troubles sexuels et de plus grandes difficultés à réaliser des tâches quotidiennes (comme préparer un repas, faire son lit, assurer les gestes d'hygiène corporelle alors qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour se déplacer, manger, s'habiller et communiquer) [12]. Les troubles cognitifs ont aussi un impact sur la conduite automobile d'après Schultheis et al. 2001 [13]. En effet dans cette étude, le temps de latence aux tests de conduite informatisés chez 13 patients atteints de sclérose en plaques comparés à 15 témoins, était significativement allongé sur plusieurs tests sans augmentation du nombre d'erreurs.

Des corrélations entre troubles cognitifs et qualité de vie altérée étaient retrouvées dans l'étude récente de Barker-Collo 2006 [14]. Pourtant, paradoxalement dans l'étude de Gerbaud et al. 2006, la qualité de vie déclarée par le patient était d'autant meilleure que le déficit cognitif était important [15].

2.2 LES TROUBLES COGNITIFS DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques ne sont pas uniformes. Ils sont dominés par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, des troubles

attentionnels, de la mémoire de travail et des faits récents ainsi que des fonctions exécutives, de la fluence verbale, de la perception visuo-spatiale et de la conceptualisation. L'atteinte du langage, de la mémoire immédiate et des faits anciens est moins fréquente. L'aphasie, l'alexie, l'agnosie et l'apraxie, caractéristiques d'une atteinte corticale, sont exceptionnelles.

2.2.1 Nature des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

2.2.1.1 L'efficacité intellectuelle globale

Elle est classiquement évaluée par l'Echelle d'Intelligence pour Adultes de Weschler Révisée (WAIS-R).

Cette batterie permet une évaluation du quotient intellectuel (QI). Elle a l'avantage de disposer de normes parfaitement établies par tranches d'âges et d'être très utilisée et reconnue. Elle permet une évaluation cognitive relativement exhaustive mais non spécifique. Son temps de passation est long et elle nécessite de faire appel à un neuropsychologue entraîné à sa passation et à son interprétation.

Elle se compose de plusieurs sub-tests permettant le calcul d'un quotient intellectuel verbal (information, mémoire des chiffres, arithmétiques, similitudes) et d'un quotient intellectuel de performance (complément d'images, cubes, code) qui évalue surtout les capacités de conceptualisation sur des sub-tests en partie visuo-spatiaux.

L'efficacité intellectuelle ainsi évaluée est généralement considérée comme préservée chez les patients présentant une sclérose en plaques surtout à un stade peu évolué de la maladie [6, 16-19]. Cependant bien que le QI global soit rarement déficient, l'hypothèse d'une dégradation par rapport au niveau antérieur des patients est émise avec plusieurs études montrant une efficacité globale significativement plus basse que la norme [20, 21].

Ultérieurement, une atteinte de l'efficacité globale, avec une dissociation entre le QI verbal et le QI de performance est souvent observée. Ainsi sur 7 études rapportées répertoriées par Rao et évaluant les patients à l'aide de la WAIS-R, les scores au QI de performance étaient de 7 à 14 points inférieurs à ceux du QI verbal [19]. Dans les études avec groupe contrôle, les différences de QI verbal entre le groupe de patients atteints de sclérose en plaques et le groupe de sujets sains étaient peu importantes et n'étaient significatives que sur de larges cohortes. Les différences étaient par contre plus marquées et statistiquement significatives en ce qui concerne le QI de performance [5, 18]. Ainsi, les processus visuo-spatiaux, de conceptualisation et d'adaptation en situation nouvelle semblent altérés alors que les connaissances culturelles et les situations sur apprises sont relativement conservées. Mais les performances aux sous-tests du QI de performance sont influencées par les capacités motrices et de coordination des membres supérieurs. Un déficit visuel, moteur ou cérébelleux peut ainsi biaiser les performances des patients sur certaines épreuves. Cette remarque est

confortée par le fait que le sub-test du QI de performance le plus touché est celui du code (substitution graphique de codes et de symboles), chronométré et nécessitant une bonne coordination motrice alors que le moins touché est celui des compléments d'images [19]. Dans la série hospitalière des 100 patients de Rao et al., 21% des patients avaient un QI verbal inférieur au cinquième percentile [6].

2.2.1.1.1 Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information

Ce trouble est particulièrement fréquent bien que non uniforme chez les sujets atteints de sclérose en plaques [22-25] et serait précoce [24, 26].

Différents tests neuropsychologiques ont été utilisés pour le mettre en évidence comme le Symbol Digit Modalities Test [27, 28], le Paced Auditory Serial-additional Task (PASAT, [24, 26, 27, 29, 30], le Sternberg Memory Scanning Test [6, 24] et le Salthouse Keeping Track Test [24]. Le pourcentage de sujets atteints selon les séries est de 11 à 45% [6, 22, 25]. Dans la méta analyse de Zakzanis et al. portant sur 34 études et regroupant 1845 patients atteints de sclérose en plaques et 1265 sujets sains de 1983 à 1997, la vitesse de traitement de l'information apparaissait être la fonction la plus perturbée avec les fonctions attentionnelles [18]. Cependant la vitesse de traitement de l'information est influencée par l'âge et le niveau d'éducation [31] et d'autre part, les tests précédemment décrits ne sont pas purs et explorent également l'attention et la mémoire de travail notamment le PASAT. Pour cette raison, Janculjak et al. ont distingué la vitesse de traitement de l'information automatique au cours de tests d'attention visuelle soutenue à la vitesse de traitement de l'information de processus contrôlés impliquant la mémoire de travail, la première est plus perturbée [32]. D'autres auteurs se sont également assurés que ce ralentissement central de la vitesse de traitement de l'information, est indépendant du ralentissement lié au déficit sensori-moteur des patients atteints de sclérose en plaques [22, 24]. Chez ces patients, le transfert d'informations d'un hémisphère à l'autre est également plus lent [33]. Enfin, le ralentissement du traitement de l'information est d'autant plus marqué par rapport aux sujets témoins que la tâche est plus complexe [22].

2.2.1.1.2 Les fonctions exécutives et troubles attentionnels

Nous avons choisi de regrouper dans ce chapitre la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives dont les fluences verbales. En effet, les fonctions exécutives coordonnent en fait un ensemble de processus complexes, sous-tendus par l'attention et la mémoire de travail.

Le syndrome dysexécutif comprend également le versant comportemental non traité dans ce chapitre.

2.2.1.2 Les troubles attentionnels

Les troubles attentionnels ont été maintes fois démontrés dans la sclérose en plaques et sont précoces [5, 6, 19, 22, 28, 32, 34-38]. Ils prédiraient même un déclin cognitif [26].

Cependant, les résultats de certaines de ces études sont basés sur l'analyse de tests neuropsychologiques peu spécifiques comme le PASAT cité précédemment [28, 36, 37].

Des études récentes ont voulu préciser la nature des troubles attentionnels de ces patients.

Nous rappellerons que l'attention se divise classiquement en deux modalités que sont l'attention soutenue et l'attention sélective.

L'attention soutenue est la capacité à maintenir un certain niveau attentionnel dans le temps. Ce sont typiquement les situations de surveillance. En pratique, elles sont évaluées en soumettant le sujet à une source de stimulation, dont il doit détecter la survenue (système de vigilance) et à laquelle il doit répondre de manière appropriée (système d'alerte).

L'attention sélective désigne la capacité de ne traiter que les informations pertinentes pour la réalisation d'un comportement adapté. En pratique, elle est évaluée en soumettant le sujet à plusieurs sources de stimulation. On distingue alors l'attention focalisée qui lui permet de ne répondre qu'à l'une d'entre elles et d'ignorer les autres, de l'attention partagée ou divisée qui lui permet de donner une réponse appropriée et différente à plusieurs sources comme dans les épreuves de doubles tâches.

En partant de ces définitions, De Sonneville et al. ont utilisé un programme informatisé appliqué à 53 patients atteints de sclérose en plaques non déprimés comparés à 58 témoins, comprenant huit tests dont un de vitesse de traitement de l'information, un d'attention soutenue, un d'attention sélective avec une première partie en attention focale et une seconde en attention divisée. En attention soutenue, les patients atteints de sclérose en plaques sont plus lents et présentent une plus grande fluctuation du tempo que les sujets contrôles ($p < 0.001$). En attention sélective, les patients sont plus lents et font plus d'erreurs en attention focale et encore plus en attention divisée ($p < 0.001$) [22].

Janculjak et al. avec deux tests, le visual attention task et le visual reaction test soumis à 55 patients atteints de sclérose en plaques et 42 témoins, ont confirmé l'atteinte de l'attention soutenue avec une atteinte des processus automatiques et ceux demandant un effort de concentration et impliquant la mémoire de travail, rejoignant ainsi les constatations de De Sonneville [32].

Tinnefeld et al. grâce à une étude portant sur 26 patients atteints de sclérose en plaques comparés à 16 témoins à l'aide d'une batterie allemande informatisée comprenant un test d'alerte et un test d'attention partagée retrouvait l'atteinte de l'attention soutenue et sélective

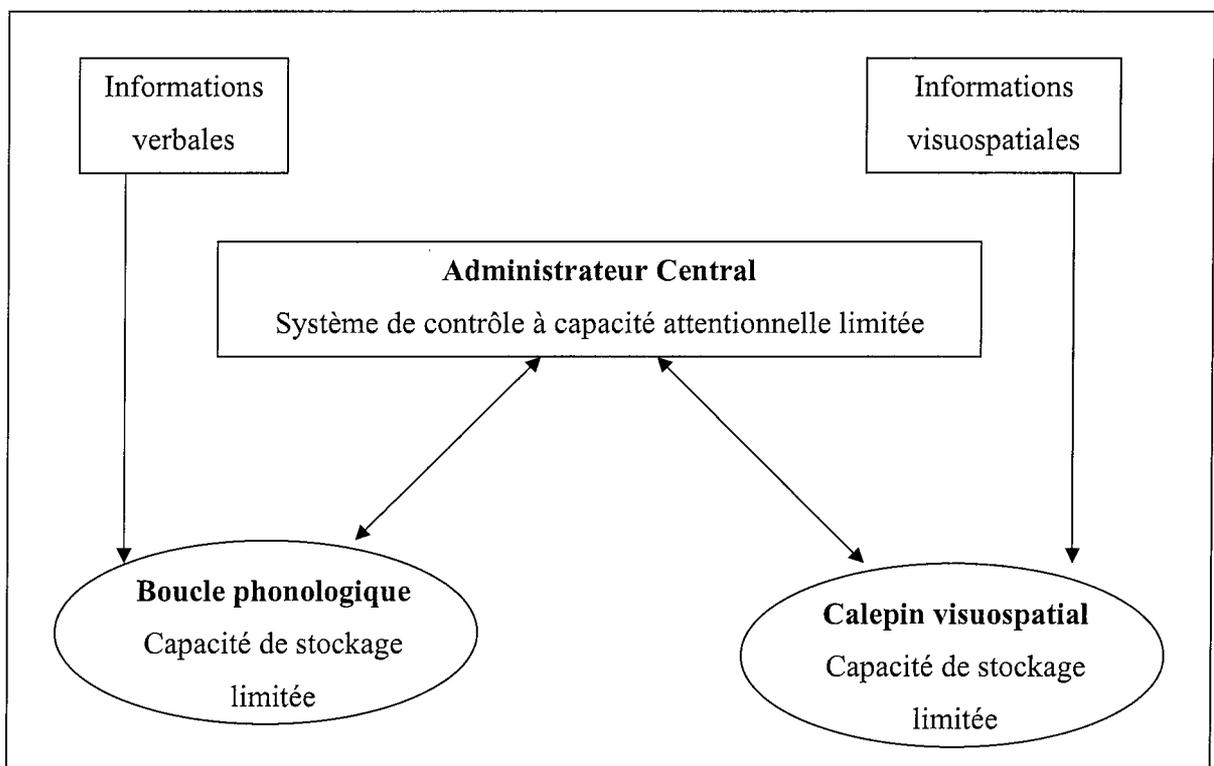
mais cette atteinte était confirmée pour l'attention divisée mais pas pour l'attention soutenue par le TEA le Test of Everyday Attention, un test écologique [35].

L'atteinte attentionnelle dans la sclérose en plaques semble multimodale.

Il faut cependant contrôler un certain nombre de facteurs potentiellement confondants qui sont le handicap moteur pour certaines épreuves, la fatigue, la dépression, l'anxiété et les traitements psychotropes.

2.2.1.3 La mémoire de travail

La mémoire de travail est un système à capacité limitée qui assure simultanément le maintien temporaire et la manipulation de représentations cognitives nécessaires à la réalisation de tâches complexes.



Ce système selon le modèle de Baddeley [39] comprend la boucle phonologique qui maintient provisoirement les informations verbales auditives ou écrites et le calepin visuospatial qui retient temporairement les informations visuelles peu ou non verbalisables. La boucle phonologique comprend le stock phonologique qui permet un stockage passif et de durée limitée de codes phonologiques et le processus de récapitulation articulatoire qui est un système de répétition actif permettant de rafraîchir les données verbales stockées qu'elles soient présentées auditivement ou visuellement. L'administrateur central joue le rôle de superviseur et intervient en situation de double tâche. Il intègre les diverses sources d'information et sélectionne la stratégie de réponse la plus adaptée. Baddeley s'appuie sur le

modèle attentionnel de Norman et Shallice pour modéliser son fonctionnement [40]. Ces derniers expliquent que beaucoup de schémas d'action sont automatiques et s'effectuent en parallèle. Mais parfois, ces schémas entrent en conflit et un système automatique choisit le pré programme le plus adapté à la situation. Quelques fois, aucun schéma ne correspond à la situation, dite « non routinière », qui requiert l'abandon des réponses automatiques, la focalisation des ressources attentionnelles et l'utilisation de stratégies d'organisation afin d'élaborer un plan d'action. C'est là qu'intervient le superviseur attentionnel (supervisory attentional system) aux capacités limitées et les fonctions exécutives.

A la lumière de ces modèles cognitifs, il apparaît clairement que les troubles de la mémoire de travail sont à inclure préférentiellement dans les troubles attentionnels et dysexécutifs plutôt que dans les troubles mnésiques à proprement parler.

L'atteinte de la mémoire de travail chez les patients atteints de sclérose en plaques est largement démontrée notamment par la méta analyse de Thornton et al. regroupant 11 études répertoriées entre 1966 et 1975 [23]. Les premières études ont utilisé des tâches d'empan verbales envers.

Les travaux plus récents ont exploré la mémoire de travail à partir du modèle de Baddeley exposé ci-dessus.

Litvan et al. lors d'une étude portant sur 16 patients atteints de sclérose en plaques ont montré une atteinte de la récapitulation articulatoire au moyen d'une tâche d'empan pour les mots longs et courts mais une préservation du stock phonologique au moyen d'une tâche d'empan pour des lettres similaires et dissimilaires et de l'administrateur central au vu des résultats obtenus au Brown Peterson Test (rappel de séquences de consonnes dissemblables en rappel immédiat et après une tâche interférente) [29].

Rao et al. ont confirmé cette atteinte de la récapitulation articulatoire en appliquant une épreuve d'empan pour les mots courts (une syllabe) et longs (cinq syllabes) avec ou sans traitement cognitif intercurrent (compter de 1 à 8 entre deux tâches) appliquée à 23 sujets atteints de sclérose en plaques comparés à 47 témoins sains. Les patients réussissaient significativement moins bien l'épreuve pour les mots longs que les témoins sans que cette différence fût retrouvée en situation d'interférence. Dans cette dernière situation, ni les témoins ni les patients n'ont fait appel à la récapitulation articulatoire ce qui confirme l'hypothèse de Litvan et al. d'une atteinte isolée de la récapitulation articulatoire [29, 41].

Ruchkin et al. ont utilisé une épreuve similaire mais avec des non- mots afin d'éviter une éventuelle compensation par la mémoire à long terme chez 10 patients droitiers comparés à 10 témoins et ont confirmé l'atteinte de la boucle phonologique et notamment de la récapitulation articulatoire. Ils évoquaient également une atteinte moindre mais possible au

niveau du calepin visuo-spatial qui a par ailleurs été peu étudié chez les patients atteints de sclérose en plaques [42].

Par contre, Grisgby et al. ont soumis un empan de chiffres en ordre direct et inverse et l'épreuve de Brown Peterson à 23 patients atteints de sclérose en plaques et 23 sujets volontaires sains. Ils ont conclu à une atteinte de l'administrateur central. En effet, l'empan chiffré en ordre inverse était significativement plus échoué par les patients que par les témoins témoignant de l'atteinte de la mémoire de travail et la plus basse performance en comparaison au groupe témoin concernait le Brown Peterson Test en double tâche témoignant de l'atteinte de l'administrateur central. A cette épreuve en rappel immédiat (test de mémoire immédiate), il n'y avait pas de différence entre les deux groupes [43]. L'atteinte de l'administrateur central est également démontré par deux autres études avec des épreuves en double tâche [35, 44].

2.2.1.4 Les fonctions exécutives

Les fonctions exécutives préservent la cohérence cognitive de l'individu. Elles regroupent l'ensemble des fonctions supérieures qui sont impliquées dans le contrôle de l'action et la réalisation de comportements dirigés vers un but et permettent l'adaptation à des situations non routinières. Ces situations sont la réalisation d'une nouvelle tâche, la recherche d'une information en mémoire, la mise en place de nouveaux comportements, avec arrêt de l'activité en cours ou l'inhibition d'une réponse inhabituelle, l'inhibition de réponses non appropriées au contexte, la coordination de tâches, le maintien de l'attention soutenue et le contrôle volontaire.

Les perturbations concernent :

-les capacités de déduction de règles mise en évidence avec le Wisconsin Card Sorting Test et le California Card Sorting Test dans l'étude de Beatty et al. comparant 30 patients atteints de sclérose en plaques à 33 sujets contrôles. Les patients faisaient significativement plus de réponses persévératives et d'erreurs que les témoins au WCST et ils déduisaient moins de règles au CCST sans faire plus d'erreurs ou de persévérations au cours duquel la réponse « je ne sais pas » est autorisée [45]. Cette tendance pathologique à la persévération au WCST est retrouvée dans d'autres études [6, 46].

-les similitudes mise en évidence avec le test des similitudes de la WAIS-R dans l'étude de Deloire et al. [47].

-l'auto génération graphique mise en évidence avec le test des fluences non verbales de Ruff [47].

-la planification mise en évidence avec deux tests [48], la tour de Londres [49, 50] et la tour d'Hanoï [51]. Cependant, dans l'étude de Denney et al., les 60 patients atteints de sclérose en plaques comparés aux 17 témoins mettaient significativement plus de temps à

planifier chaque exercice et à l'exécuter mais avaient d'aussi bonnes performances que le groupe témoin. Le trouble semble d'abord la conséquence d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information [50].

-les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence mise en évidence par le Go no go [35, 47] et le Stroop [47]. Cependant Denney et al. retrouvaient une différence significative entre les 60 patients atteints d'une sclérose en plaques et les 17 témoins sains aux trois épreuves du Stroop (lire le mot écrit, nommer la couleur du mot et nommer la couleur du mot écrit désignant une autre couleur) mais pas au score d'interférence laissant supposer que le déficit prédomine sur la vitesse de traitement de l'information [50].

-la flexibilité mentale mise en évidence dans l'étude de De Sonneville et al. [22] et par la partie B du Trail Making Test [18].

-les capacités de conceptualisation et d'abstraction [52].

Les fluences verbales

Les tests des fluences verbales sont très souvent perturbés chez les patients atteints de sclérose en plaques [6, 28, 53, 54]. Au cours d'une épreuve de fluence phonémique ou littérale, le sujet doit donner le plus de mots commençant par une lettre donnée en un temps limité. Au cours d'une épreuve de fluence sémantique ou catégorielle, le sujet doit donner le plus de mots d'une catégorie donnée en un temps limité. Si les deux types de tests sont altérés, le déficit révèle une difficulté à récupérer l'information et reflète donc un déficit des fonctions exécutives. Si les performances sont plus médiocres aux tests des fluences catégorielles, c'est en faveur d'un dysfonctionnement de la mémoire sémantique [55]. Les résultats divergent selon les études. Henry et al. ont donc réalisé une méta analyse à partir de 35 études incluant 2339 patients et 1334 témoins, qui montre une atteinte équivalente et fréquente des deux types de fluences verbales étant en faveur d'un dysfonctionnement exécutif. Bien sûr, ils ont noté que les tests de fluence verbale sont réalisés en temps limité et que les performances sont donc influencées par la vitesse de traitement de l'information.

En conclusion, ce long chapitre sur l'atteinte des fonctions exécutives et les troubles attentionnels montre bien l'intrication qui existe entre les différents troubles et il apparaît illusoire du point de vu du fonctionnement cognitif, de les distinguer.

Ces atteintes constituent un désavantage significatif pour le traitement de tâches cognitives complexes ou nouvelles. Les patients atteints de sclérose en plaques doivent davantage compter sur un contrôle délibérément conscient de leur activité et ont essentiellement besoin de plus de temps [43].

2.2.1.5 La mémoire

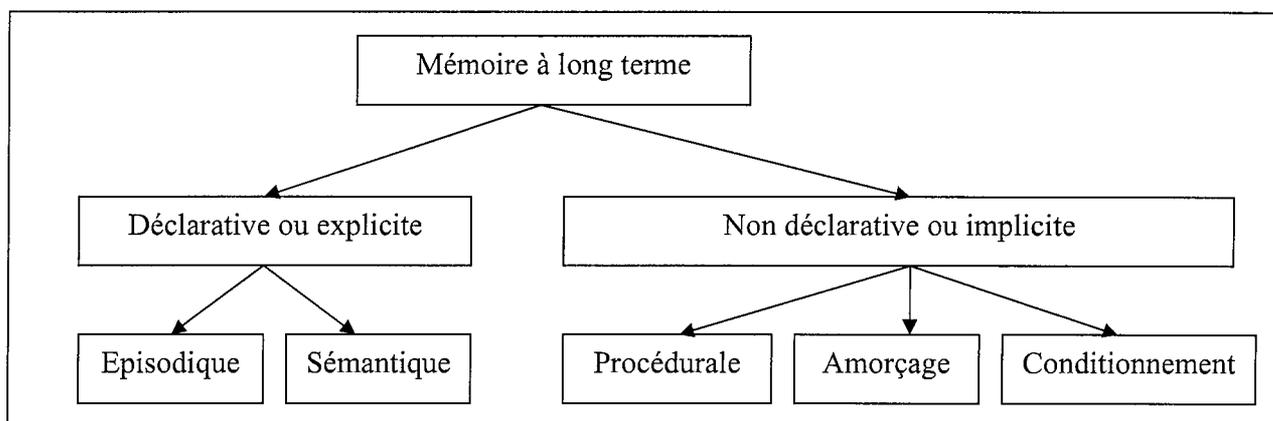
2.2.1.5.1 La mémoire à court terme

Elle permet une rétention temporaire et pouvant être perturbée d'une information utile pendant une période brève d'une durée de 30 secondes (retenir un numéro de téléphone). L'information est perdue si elle n'est pas consolidée dans la mémoire à long terme.

Elle est classiquement évaluée par les épreuves d'empan directs chiffrés, verbaux ou visuels. Une atteinte modérée de la mémoire à court terme est controversée [5]. Elle n'est pas atteinte dans certaines études comme celle de Rao en 1991 qui ne retrouvait pas de différence significative à une épreuve d'empan de chiffres en ordre direct entre 100 patients atteints de sclérose en plaques et 100 témoins [6]. Grisgby et al. retrouvaient par contre, une différence significative en empan chiffré direct chez les 23 patients comparés aux 23 témoins mais pas en rappel immédiat de consonnes [43]. Thornton et al. dans leur méta analyse, concluaient à une atteinte modérée et tardive de la mémoire à court terme à partir des tests d'empan chiffrés ou visuels de 22 études mais en intégrant l'empan inverse qui évalue la mémoire de travail et fausse l'interprétation des résultats [23].

2.2.1.5.2 La mémoire à long terme

La mémoire à long terme se divise en sous-catégories selon le modèle de Squire présenté dans le tableau suivant [56] :



Pour mémoriser, trois processus sont nécessaires : encoder les informations, les stocker et les récupérer.

La mémoire épisodique ou mémoire des événements, permet le stockage d'informations rattachées à un contexte spatio-temporel précis. Elle a été largement étudiée dans la sclérose en plaques et elle est fréquemment atteinte.

La méta analyse de Thornton et al. montrait une atteinte de la mémoire à long terme globale en distinguant le rappel libre (31 études), le rappel indicé (20 études) et la reconnaissance (14 études) avec une atteinte significativement plus marquée pour le rappel

libre que la reconnaissance évoquant de potentiels effets cumulatifs d'une défaillance de l'encodage et d'un déficit de la récupération [23].

La mémoire à long terme verbale (32 études) est atteinte avec des performances significativement moins bonnes en rappel libre qu'en reconnaissance mais cette différence n'est pas statistiquement significative entre le rappel libre et le rappel indicé [23].

La mémoire non verbale (12 études) est atteinte avec une atteinte prédominant sur le rappel indicé [23].

Rao et al. ont montré que les troubles en mémoire verbale et visuelle sont indépendants : 48% de leur patients présentant des troubles en mémoire visuelle, ne présentaient pas de troubles en mémoire verbale et inversement [6].

Le déficit des capacités de récupération a longtemps été incriminé pour expliquer les troubles de la mémoire à long terme dans la sclérose en plaques [41]. Cependant un déficit associé certes moindre de la reconnaissance, faisait suspecter une atteinte de l'encodage [23]. Différents auteurs ont donc étudié l'encodage. Deluca et al ont examiné l'encodage versus la récupération en utilisant une épreuve s'assurant de la qualité de l'encodage (le Selective Reminding Test). Le groupe de patients atteints de sclérose en plaques nécessitait plus d'essais pour apprendre l'information verbale mais le rappel différé et la reconnaissance étaient similaires entre patients et témoins [57]. Une deuxième étude avec 40 patients et 20 témoins, est venue compléter la première étudiant la mémoire verbale avec la version modifiée du Selective Reminding Test (listes de dix mots à répéter deux fois de suite intégralement en maximum 15 essais avec un rappel libre et une reconnaissance à 30, 90 minutes et une semaine) et la mémoire visuelle avec la version modifiée du test de mémoire visuelle 7/24 (grilles avec 7 motifs différents sur 24 cases à mémoriser en 10 secondes et à rappeler à 30 et 90 minutes). En mémoire verbale, les patients avaient besoin de plus d'essais que les témoins à l'encodage mais le rappel libre différé et la reconnaissance étaient comparables entre les deux groupes. En mémoire visuelle, l'encodage était plus long mais le rappel libre différé et la reconnaissance étaient autant atteints l'un que l'autre chez les patients. Ceci témoignerait d'un déficit associé de la consolidation [30]. L'étude de Marié et Defer a appuyé l'hypothèse de Deluca et al. d'une préservation des capacités de récupération et d'une atteinte de l'apprentissage [16].

La mémoire autobiographique épisodique testée grâce à l'Autobiographical Memory Interview (AMI) apparaissait préservée dans l'étude de Paul et al. portant sur 44 patients atteints de sclérose en plaques comparés à 19 témoins avec l'aide des proches et des conjoints afin de vérifier la réalité des souvenirs rapportés [58]. Elle était par contre atteinte chez 18(60%) des patients de l'étude de Kenealy et al. qui ont utilisé le même test. Les faits autobiographiques récents étaient plus sévèrement touchés que les souvenirs d'enfance et

d'adulte jeune. Dans cette dernière étude, la population avait une durée moyenne d'évolution nettement supérieure à la précédente (21,4 ans versus 11,1 ans). La mémoire autobiographique épisodique semble tardivement atteinte et son déficit est fortement corrélé avec le niveau cognitif global du patient [59].

La mémoire sémantique ou mémoire des connaissances a été étudiée de différentes manières et semble déficitaire. Paul et al. ont utilisé le test des personnages célèbres et le test des présidents montrant une différence significative entre patients et témoins pour le premier test mais pas pour le second [58]. L'équipe finlandaise a utilisé le test des concepts concrets, des concepts abstraits, du rang des attributs et de la hiérarchisation des concepts soumis à 12 patients atteints de sclérose en plaques comparés à 12 témoins. Les patients étaient moins performants pour décrire spontanément les concepts concrets (exemple: un castor) et définir les concepts abstraits (exemple: la flatterie). Ils avaient plus souvent recours aux questions de choix forcé et faisaient plus de mauvais choix. Ils échouaient davantage également aux deux autres tests comparés aux sujets témoins. Si l'encodage n'est certainement pas défaillant, le déficit de récupération des connaissances n'explique pas à lui seul les résultats observés. Des troubles dysexécutifs interviennent [52].

La mémoire autobiographique sémantique évaluée avec l'AMI est atteinte tant dans l'étude de Paul et al que dans l'étude de Kenealy et al. [59].

La mémoire non déclarative semble préservée d'après l'étude de Rao et al. portant sur 46 patients atteints de sclérose en plaques et 47 témoins [41]. La mémoire procédurale ou du savoir faire, testée par une épreuve d'apprentissage perceptivo-motrice (the serial visual reaction time task) et une épreuve d'apprentissage perceptivo verbale (lecture de mots en miroir), est normale rejoignant les résultats de l'étude de Marié et Defer [16]. L'amorçage testé par la tâche des mots dégradés est normal rejoignant les résultats de Seilenä et al. [60].

2.2.1.6 Le langage

Contrairement à la mémoire et aux fonctions exécutives, le langage a été très peu exploré chez les patients atteints de sclérose en plaques. Son atteinte était plus couramment attribuée à une atteinte corticale.

La fréquence des aphasies est estimée de 0,7 à 1% dans la sclérose en plaques soit 22 des 2700 patients entre 1996 et 2002 dans l'étude rétrospective multicentrique de Lacour et al. [61]. L'aphasie était la première manifestation clinique pour 36% de ces 22 patients [61]. Elles apparaissent classiquement de façon aiguë lors de poussées sans que ces patients aient systématiquement de troubles cognitifs associés. De volumineuses plaques de démyélinisation sont retrouvées dans la substance blanche de l'hémisphère gauche à l'IRM et elles évoluent plutôt favorablement sous traitement [61]. Différents types d'aphasie sont rapportés

régulièrement dans la littérature: des aphasies globales (Lacour et al. [61].), des aphasies motrices (Olmos-Lau et al 1977, Achiron et al.1992, Devere et al. 2000, Lacour et al. [61-64]), des aphasies de conduction (Arnett et al. 1996, Lacour et al. [61, 65]), des aphasies transcorticales motrices [61], une aphasie transcorticale mixte et une aphasie transcorticale sensorielle [63], enfin une alexie pure (Jonsdottir et al. [66]). Aucune aphasie sensorielle type Wernicke ni amnésique ne semble avoir été rapportée dans la sclérose en plaques.

En dehors de ces cas évidents d'aphasie, il existe des troubles du langage chez les patients atteints de sclérose en plaques. Les données de la littérature sont cependant contradictoires [18, 19]. Leur prévalence semble faible, elle est de 3 % sur les 461 patients atteints de forme rémittente dans l'étude de Nocentini et al. de 2006 en excluant le test des fluences et de 9% sur les 102 patients de l'étude de Rao et al de 1991 qui utilisaient un test de dénomination (la version abrégée du Boston Naming Test) et un test de compréhension orale [6, 54].

Wallace et al en 1993 ont montré par une étude pilote que 4 patients ayant passé l'ABCD (Arizona Battery for Communications Disorders) présentent des performances plus basses en description d'objets, en dénomination, en description de concepts, en écriture spontanée et en description d'images avec moins de mots par minute, moins d'expressions grammaticales correctes par minute et un discours un peu moins informatif que les quatre témoins. Cependant ces données sont à confirmer sur des échantillons plus larges [67].

Les troubles en dénomination et en compréhension orale sont rapportés par plusieurs auteurs [18, 19]. L'étude longitudinale de 4 ans d'Amato et al. portant sur 50 patients comparés à 70 témoins a montré grâce au Token test une dégradation de la compréhension orale chez les patients atteints de sclérose en plaques [21]. Friend et al. ont confirmé l'atteinte statistiquement significative de la compréhension orale sur 78 patients en utilisant le même test et ont montré d'autre part une différence significative en dénomination d'objets chez ces patients comparés à 42 témoins. Cependant au Token test, les questions sont de complexité croissante et il y aurait dans la série de Friend et al. une préservation pour les 10 premiers items alors que les 14 derniers seraient échoués [68]. Il est donc difficile de faire la part des choses entre une atteinte neurolinguistique, un déficit en mémoire verbale et un dysfonctionnement cognitif plus général [21].

2.2.1.7 Les capacités visuo-spatiales et troubles gnosiques

Elles dépendent dans un premier temps, lors d'un bilan neuropsychologique standard, de l'intégrité des voies optiques qui assurent la transmission des influx nerveux visuels de la rétine à l'aire visuelle 17 de Brodmann puis dans un second temps, du traitement de l'information visuelle [69].

La voie optique comprend le nerf optique qui se poursuit au niveau du chiasma optique par la bandelette optique qui, elle-même, se termine au niveau du corps genouillé externe pour donner naissance aux radiations optiques qui rejoignent le cortex visuel primaire.

La sclérose en plaques est une cause habituelle de névrite optique rétro bulbaire qui peut être infra clinique et est alors mise en évidence par un retard de la latence de P100 lors de l'étude des potentiels évoqués visuels. Cependant pour mémoire, la latence du P100 dépend de l'intégrité de l'ensemble de la voie optique du côté étudié.

Le traitement de l'information visuelle fait intervenir les aires visuelles primaires et associatives.

Les voies associatives sont doubles. Elles permettent le traitement de l'information visuo-spatiale. On distingue la voie occipito-pariétale du «où» qui traite le mouvement visuel, la profondeur et la localisation spatiale et la voie occipito-temporale du «quoi» qui traite la couleur, l'identification et la reconnaissance consciente de l'objet [69].

Les agnosies spatiales (**voie de « où »**) sont définies par des troubles de la perception spatiale. Elles peuvent intéresser les troubles de localisation d'objets isolés, de jugement d'orientation de ligne, de rotation mentale et de repérage dans l'espace [69]. Dans la sclérose en plaques, sans pouvoir utiliser le terme d'agnosie spatiale qui correspond typiquement à une atteinte corticale, le terme de troubles gnosiques spatiales peut être retenu.

Les agnosies visuelles (**voie du « quoi »**) sont définies par le terme de « perception visuelle sans signification ». Elles peuvent intéresser les formes, les objets, les images, les couleurs et les visages et leur expression [69]. Dans la sclérose en plaques, sans pouvoir utiliser le terme d'agnosie visuelle qui correspond typiquement à une atteinte corticale, le terme de troubles gnosiques visuels peut être retenu.

Les capacités visuo-spatiales regroupent le traitement de l'information spatiale et les capacités visuo-constructives. Les capacités à recopier une figure géométrique, à créer ou reconstituer des constructions tridimensionnelles et à saisir l'orientation spatiale en font partie. La copie de la figure de Rey largement utilisée en neuropsychologie met également en jeu d'autres fonctions, notamment la planification [70].

Les capacités visuo-spatiales ont été peu explorées dans la sclérose en plaques et très inégalement avec des outils propres à chaque équipe.

De plus, il a souvent été fait un amalgame entre troubles des capacités visuo-spatiales (figures de Rey), troubles des gnosies spatiales (orientation de lignes, test de Hooper) et

troubles des gnosies visuelles (facial recognition test, visual form discrimination test, test de jugement des émotions...) comme vous pourrez le voir ci-dessous. Par ailleurs, leur nosologie et leur typologie sont loin de faire l'unanimité.

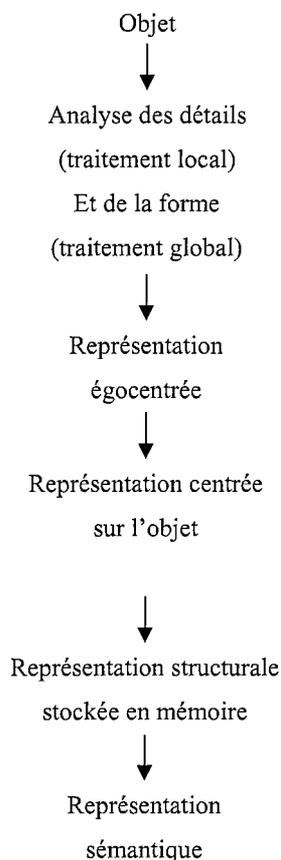
Enfin, l'interprétation des résultats est souvent difficile et arbitraire en l'absence de contrôle de l'intégrité des voies optiques et notamment du nerf optique pour les raisons que nous avons exposées plus haut. A ce propos, Tinnefeld et al. ont montré que la moitié des 26 patients atteints de sclérose en plaques ayant une acuité visuelle normale présentaient un allongement de la latence de P100 aux deux yeux lors des PEV. Les données des PEV étaient significativement corrélées aux performances cognitives visuelles et non visuelles des patients [35].

Dans différentes revues de la littérature, il est rapporté des troubles légers des « capacités visuo-spatiales » notamment pour la discrimination des visages, le jugement de l'orientation de lignes et des émotions exprimées par les visages mais ces troubles relèveraient plus d'un ralentissement du traitement de l'information que d'un déficit des capacités visuo-spatiales [5, 18].

Rao et al. ont déterminé qu'un cinquième des 102 patients atteints de sclérose en plaques inclus dans leur étude présentaient des troubles « visuo-spatiaux » avec une prédominance sur la reconnaissance des visages (13% au Hooper visual organisation test, 14% au judgment of line orientation test, 19% au facial recognition test et 12% au visual form discrimination test) [6].

41% des 373 patients atteints de sclérose en plaques présentaient une atteinte significative au Benton Judgement of Line Orientation Test dans l'étude de Benedict et al [36].

Une étude intéressante est celle de l'équipe finlandaise de Laatu de 2001 [71] qui s'est intéressée aux troubles des gnosies visuelles de l'objet. Le modèle cognitif d'Humphreys et Riddoch habituellement utilisé pour le diagnostic des agnosies aide à la comprendre [72]. Ce schéma est présenté ci-dessous:



L'hémisphère dominant assure le traitement local de l'information et l'hémisphère mineur le traitement global permettant ainsi la reconnaissance de l'objet.

Connaître, c'est pouvoir reconnaître c'est-à-dire confronter toute expérience perceptive à l'ensemble des expériences antérieures (identification des objets). Connaître, c'est aussi pouvoir dénommer (dénomination d'objets). Le langage a donc aussi un rôle dominant dans la connaissance différenciée du monde des objets.

Les auteurs finlandais ont utilisé une batterie de reconnaissance visuelle permettant d'explorer systématiquement les différents niveaux de traitement (du traitement perceptif et analytique au traitement sémantique) [71]:

- détection de chiffres (1 ou 2),
- détection d'objets (choix entre un objet réel et le même objet brouillé),
- détection d'objets familiers (choix entre un objet réel et un objet nouveau mais dont les formes sont reconnaissables),
- catégorisation d'images sémantiques (choisir l'animal entre deux images),
- catégorisation de mots (choisir l'animal entre deux mots),
- récupération du nom de l'objet (choisir le mot commençant par la lettre K entre deux images).

Les 15 patients atteints de sclérose en plaques et présentant des troubles cognitifs comparativement à 15 patients atteints de sclérose en plaques sans troubles cognitifs et à 15 témoins sains, étaient significativement plus lents lors de l'épreuve de détection d'objets qui nécessite une reconnaissance de l'objet mais non une identification ou une analyse sémantique. Ils montrèrent également plus d'erreurs à l'épreuve de détection d'objets familiers qui nécessite l'identification de l'objet et à l'épreuve de récupération du nom de

l'objet qui implique l'analyse sémantique de l'objet. Ces troubles sont indépendants de l'atteinte du nerf optique. Il existe une hétérogénéité des troubles au sein de la population étudiée. Il est possible que pour un patient donné, soit le traitement précoce de l'information visuelle est atteint, soit le traitement tardif lexico sémantique, soit les deux [71]. Ce type d'étude pourrait être étendu à un plus grand nombre de patients.

Par ailleurs, le syndrome de déconnection calleuse (avec l'agraphie unilatérale gauche, l'apraxie constructive droite et l'anomie tactile gauche chez le droitier) beaucoup moins fréquent que l'atteinte du corps calleux à l'imagerie, les apraxies et les agnosies lors de poussées est rarement observé dans la sclérose en plaques mais décrit [73]. Cependant, ces signes sont-ils suffisamment recherchés?

2.2.1.8 Le calcul

Malgré l'omniprésence des chiffres dans notre monde, les processus cognitifs sous-jacents au calcul et leurs troubles sont encore mal connus.

Les fonctions de calcul englobent les fonctions spécifiques mentales de détermination, d'approximation et de manipulation des symboles et fonctions mathématiques. Elles sont associées à deux variables cliniques : le niveau culturel et de façon moindre le genre [74, 75].

Le terme d'acalculie a été employé pour la première fois en 1920 par le suédois Henschen.

Berger en 1926 a distingué l'acalculie primaire comme troubles du calcul sans autres déficits cognitifs associés, de l'acalculie secondaire qui est associée ou consécutives à d'autres troubles cognitifs. Aucune acalculie primaire ne semble rapporter dans la littérature des troubles cognitifs de la sclérose en plaques.

Le modèle théorique de référence encore une fois d'une atteinte corticale est le modèle anatomo-fonctionnel de triple code de Dehaene 1992 ci-dessous [76]:

Représentations	Tâches numériques	Localisations
Auditivo-verbale	Traitement de noms de nombre Comptage Faits additifs simples Faits multiplicatifs simples ("sur appris")	Aires péri-sylviennes gauches (gyrus frontal inférieur et gyrus temporal supérieur) et sous-corticales
Visuelle	Traitement de nombres arabes Jugement de parité Calcul mental à plusieurs chiffres	Aire occipito-temporale bilatérale
Analogique	Traitement de quantités analogiques Comparaison numérique Calcul approximatif	Aire pariétale inférieure bilatérale

Le calcul met par contre en jeu d'autres fonctions cognitives que sont :

- l'attention
- la mémoire de travail
- la représentation symbolique
- le langage orale et écrit
- les capacités visuo-spatiales
- les fonctions exécutives (celles-ci interviendraient pour des problèmes mathématiques plus complexes posés en prose à convertir sous sa forme algébrique [77]).

Son évaluation qualitative nécessite l'utilisation d'échelles spécifiques qui ont été conçues pour évaluer des acalculies par atteinte corticale. En langue française, nous citerons celle de Deloche et al. 1994 [75]. Ces échelles sont peu utilisées par les neuropsychologues en pratique courante.

Dans la littérature, le calcul est classiquement évalué grâce à l'épreuve d'arithmétique de la Wais-R qui correspond à des problèmes mathématiques complexes ne permettant pas une analyse sémiologique fine. Ainsi, 15% des patients de la série de Rao et al. présentaient des troubles du calcul [6]. Dans leur étude portant sur 165 formes rémittentes, Santiago et al. ont posé l'hypothèse d'atteinte de la mémoire de travail pour expliquer les performances significativement moins bonnes de leurs patients comparés aux témoins. Ils ne retrouvaient aucune variable clinique prédictive des performances au sous-test arithmétique de la WAIS (EDSS, durée de la maladie, nombre de poussées, âge au début de la maladie et existence ou non d'une dépression)[78].

Des troubles du calcul aigus secondaires à une poussée avec récupération ultérieure ont été rapportés dans la littérature mais là encore explorés avec le sous-test d'arithmétique de la WAIS-R [79]. Le cas décrit par Morioka et al. évoquait une encéphalite aiguë disséminée et non une sclérose en plaques [80].

Une autre épreuve largement utilisée pour l'évaluation des troubles cognitifs qui fait intervenir les capacités de calcul, est la PASAT. Même pathologique, elle montre classiquement une préservation du traitement auditivo-verbal du nom du nombre et des faits additifs simples pour des petits nombres. En effet, en présence d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ou d'une atteinte de la mémoire de travail, le patient contourne souvent la difficulté en ne faisant qu'une addition sur deux [81, 82].

Ce paragraphe montre la nécessité d'un travail de recherche sur les troubles du calcul dans la sclérose en plaques avec l'utilisation d'une batterie spécifique sans remettre en cause l'existence de troubles secondaires du calcul qui sont sources de handicap au quotidien.

2.2.2 La démence sous-cortico-frontale dans la sclérose en plaques

La démence (du latin *dementia*, signifiant « perte de l'esprit ») est définie par un déficit multiple des fonctions supérieures incluant obligatoirement un déficit mnésique d'étiologie organique et d'intensité suffisante pour interférer avec la vie sociale et professionnelle [83]. La démence sous-cortico-frontale rencontrée dans la sclérose en plaques, est caractérisée plus particulièrement par des troubles mnésiques avec une relative préservation de l'encodage et du stockage, un ralentissement, des troubles de la manipulation des connaissances acquises et des troubles de la personnalité (apathie, inertie, dépression ou euphorie) [19]. Elle est la conséquence d'une dysconnexion entre les ganglions de la base, le cortex préfrontal et le cortex [19]. L'aphasie, l'apraxie, l'agnosie et l'amnésie sont plus typiques de la démence corticale mais elles peuvent s'observer à un stade évolué dans la démence sous-cortico-frontale. En effet, au cours de leur évolution ces deux formes se rejoignent, on parle alors de démence globale [84].

La démence n'est pas exceptionnelle dans la sclérose en plaques et concerne 5 à 20% des patients atteints de sclérose en plaques présentant des troubles cognitifs [85]. Dans la série de Rao et al., 11% des patients avaient un score au MMS de Folstein < 5^{ième} percentile [6]. La démence peut être révélatrice de la maladie comme le montre les deux formes progressives d'Hotopf et al. voire être la seule manifestation clinique de la maladie comme l'illustre le premier cas [86].

2.2.3 L'histoire naturelle des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

Les troubles cognitifs peuvent apparaître très précocement chez les patients atteints de sclérose en plaques mais peuvent aussi ne jamais apparaître même lorsque le handicap physique est très marqué [87].

Certains patients sont épargnés d'autant plus si les lésions à l'imagerie par résonance magnétique encéphalique et médullaire, prédominent en sous-tentorial et sur la moelle épinière [88]. Pour les autres patients, la détérioration est progressive avec une extension à d'autres fonctions [21, 88]. Ainsi dans l'étude de Kujala et al., par rapport aux 34 sujets contrôles, les 20 patients atteints de sclérose en plaques sans troubles cognitifs ne présentaient pas de modification de leur performance trois ans plus tard excepté pour deux patients soit 10%. Par contre, les performances de 20 des 22 patients présentant des troubles cognitifs initialement, se détérioraient au cours du temps avec une aggravation du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et des troubles attentionnels et une détérioration de la mémoire immédiate, verbale et visuo-spatiale, des capacités d'apprentissage et de la fluence verbale [88]. L'étude longitudinale sur dix ans d'Amato et al. n'a pas permis de confirmer les observations de Kujala et al. et a montré que les troubles cognitifs peuvent apparaître au cours de l'évolution de la sclérose en plaques : sur leurs 50 patients comparés aux 70 témoins, 26% présentaient des troubles cognitifs initialement, 49% à 4 ans et 56% à 10 ans. Un score EDSS élevé, le caractère progressif de l'évolution de la maladie (primaire ou secondaire) et de façon moins importante, le vieillissement, sont positivement corrélés avec l'aggravation des troubles cognitifs définie dans l'étude par le nombre de tests neuropsychométriques échoués [89].

2.2.4 Profils cognitifs et formes évolutives de sclérose en plaques

Différentes études ont cherché à mettre en évidence des caractéristiques propres aux différents sous-types de sclérose en plaques et ont voulu démontrer l'hypothèse d'une atteinte cognitive plus sévère dans les formes progressives par rapport aux formes rémittentes. Cependant, les formes progressives sont plus âgées et ont souvent des durées d'évolution de leur maladie plus importantes et un handicap physique plus sévère, ce qui pose des problèmes méthodologiques.

L'atteinte cognitive ainsi que les troubles thymiques (évalués par the Beck Depression Inventory), sont globalement plus sévères dans les formes progressives que dans les formes rémittentes selon la méta analyse de Zakzanis et plusieurs études [18, 22, 68, 90]. Les troubles mnésiques seraient prédominants dans les formes rémittentes alors que c'est le syndrome dysexécutif qui serait plus marqué dans les formes progressives [18].

Selon la méta analyse de Zakzanis et al., cette sévérité de l'atteinte cognitive dans les formes progressives de sclérose en plaques comparée à celle des formes rémittentes, concerne la plupart des fonctions cognitives [18]:

-l'efficacité intellectuelle verbale évaluée par la WAIS-R bien que cette différence soit modeste y compris par rapport aux témoins,

-le ralentissement du traitement de l'information (évaluée par la PASAT, le SDMT et le Digit Symbol Test de la WAIS-R),

-les mémoires à court terme et de travail évaluées respectivement par les empan chiffrés direct et indirect,

-les fonctions exécutives évaluées par le WSCT, le test des similitudes de la WAIS-R et les fluences verbales. Pour les fluences verbales, les deux types, fluences sémantiques et phonémiques sont atteintes dans les deux sous-types mais les fluences sémantiques sont proportionnellement plus atteintes dans la forme progressive,

-le langage et notamment la compréhension,

-les capacités visuo-spatiales évaluées par le Block Design de la WAIS-R, mais cette atteinte semble davantage secondaire à un ralentissement du traitement de l'information [18].

Parallèlement, les formes rémittentes présentent des troubles mnésiques notamment au rappel différé en mémoire verbale alors que le rappel immédiat et la reconnaissance sont peu atteints. Pour les formes progressives, les troubles prédominent aussi au rappel libre différé mais en mémoire non verbale [18].

L'étude de De Sonneville et al. a confirmé le ralentissement plus important de la vitesse de traitement de l'information chez les formes progressives en comparaison aux formes rémittentes (ralentissement respectivement de 50 et 24% par rapport aux témoins) et les troubles plus marquées en attention focale, divisée et soutenue [22].

L'étude de Huijbregts avec l'utilisation de la Brief Repeatable Battery, a permis de mettre en évidence un déficit des performances dans les tâches qui requièrent la mémoire de travail (Word List Generation, 10/36 Spatial Recall Test, SDMT) parmi les 108 formes rémittentes et un déficit à tous les tests parmi les 126 formes progressives comparativement aux 67 témoins. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'un ralentissement global de la vitesse de traitement de l'information plus marqué dans la forme progressive que rémittente, serait à l'origine de ces différences [90].

L'étude sur le langage de Friends et al. a montré aussi une atteinte plus importante en dénomination, compréhension et fluences verbales littérale et catégorielle parmi les 38 formes progressives comparativement aux 30 formes rémittentes déjà plus atteintes que les 42 témoins [68].

2.2.5 Dépistage des troubles cognitifs, le bilan neuropsychologique reste incontournable

Le mini-mental-status-examination (MMSE de Folstein, [91]) est habituellement très peu perturbé dans la sclérose en plaque du fait de l'absence classique de déficits corticaux et

ne peut donc pas être utilisé comme outil de dépistage. D'autre part, la plainte cognitive n'est pas corrélée avec les performances cognitives, elle est corrélée avec la fatigue et la dépression [47].

Trois stratégies ont été exploitées afin de dépister les patients présentant des troubles cognitifs parmi les patients atteints de sclérose en plaques.

La première est l'auto questionnaire. Benedict et al., après une étude préliminaire, ont inclus, dans une seconde étude, 85 patients atteints de sclérose en plaques et 40 témoins. Tous ont complété un questionnaire écrit « the Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire » (MSNQ) et deux échelles de dépression (la version en dix items du Center for Epidemiologic Studies Depression Scale et le Beck Depression Inventory) et ont passé un bilan neuropsychologique. Un proche de chaque patient remplissait aussi le MSNQ. Les scores aux MSNQ remplis par les proches se sont avérés bien corrélés aux performances cognitives alors que ceux remplis par les patients eux-mêmes étaient corrélés aux performances cognitives *ou* à la dépression. Le MSNQ avec une sensibilité de 83%, une spécificité de 60%, une valeur prédictive positive de 53% et une valeur prédictive négative de 87% peut être un outil assez intéressant [92]. Dans l'étude de Deloire et al., 89,5% des 57 patients ont des plaintes cognitives selon les quatre questions spécifiques du questionnaire SEP 59 mais seulement 59,7% des patients ont réellement des troubles cognitifs [47].

La deuxième stratégie est de sélectionner un test neuropsychologique rapide de passation et suffisamment sensible et spécifique pour être discriminant même à un stade précoce de la maladie. Deloire et al. ont soumis à ces 57 patients cinq tests évaluant des fonctions cognitives fréquemment atteintes dans la sclérose en plaques: le Selective Reminding Test (mémoire verbale à court et long terme) , le Symbol Digit Modalities Test (SDMT : attention, vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail), le Similarities subtest (conceptualisation), le PASAT (vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail) et le Stroop Test (inhibition) ainsi qu'un bilan neuropsychologique plus complet [47]. Le SDMT rapide et facile de passation, s'avéra être le meilleur test pour aider à sélectionner les patients nécessitant un bilan neuropsychologique plus complet (avec une sensibilité de 74%, une spécificité de 77%) comme l'a confirmé l'étude de Sepulcre et al. portant sur 59 patients comparés à 152 sujets sains [93]. Cependant dans l'étude de Deloire et al., 8 patients présentant des troubles cognitifs n'ont pas été détectés et il y avait trois faux positifs [47]. Ceci montre la dangerosité à ne faire reposer que sur un seul test cognitif artificiel, le dépistage de troubles cognitifs globaux.

La troisième stratégie est l'utilisation de batteries d'évaluation courte comme la « Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests for Multiple Sclerosis » (BRB-N) de Rao et al. comprenant cinq tests (le « Selective Reminding Test », le « 10/36 », le « Paced

Auditory Serial Addition Test, un test de fluence verbale et le subtest du code de la WAIS-R) [6]. La BCcogSEP est une batterie francophone inspirée de la BRB-N établie par Dujardin et al. [94]. Cette batterie permet de déceler des troubles cognitifs même en cas de maladie peu invalidante mais sa passation nécessite l'expérience des neuropsychologues et elle n'est pas facile à utiliser en pratique quotidienne [94].

Dans tous les cas, les tests neuropsychologiques sont limités par leur caractère artificiel et par leur évaluation purement analytique du fonctionnement cognitif. L'œil du clinicien reste donc important pour évaluer le handicap cognitif présenté par le patient sans se limiter à l'incapacité. Dans ce cadre, le recours à des tests semi écologiques comme le test des commissions a été proposé s'avérant plus sensible au syndrome dysexécutif chez les patients atteints de sclérose en plaques que les tests analytiques classiques [95]. Le test des commissions est une épreuve « crayon papier ». Il se déroule à l'aide d'un plan de ville. Le sujet doit accomplir 11 tâches simples (porter les bottines chez le cordonnier, acheter le pain, etc...). Elles doivent être réalisées le plus vite possible, sans que l'examineur ait fixé au préalable une temps limite, et tout en respectant certaines règles comme ne pas avoir trop à porter à certains moments, ne pas faire de détours inutiles, être de retour avant 13h30...Le score est fonction du temps mis pour réaliser le parcours et du respect des consignes. La durée de passation est limitée à 15 minutes.

Dans tous les cas, le dépistage de troubles cognitifs doit toujours être confirmé par un bilan neuropsychologique complet associé à une évaluation standardisée de la fatigue cognitive et de la dépression et une évaluation du comportement.

2.2.6 Physiopathologie des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central. La gaine de myéline fut longtemps considérée comme la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect du neurone: c'est la dissociation axono-myélinique. Or si l'atteinte axonale peut être secondaire à la destruction myélinique expliquant l'installation du handicap permanent, cette atteinte axonale existe en fait dès le stade précoce voire infra clinique de la maladie. L'hypothèse du processus neurodégénératif primaire associée au processus inflammatoire est actuellement admise [1, 2].

Les mécanismes précis des lésions de la sclérose en plaques restent mal connus. Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline notamment la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) et la MBP (Myelin Basic Protein). Les clones lymphocytaires T auto réactifs passent la barrière hémato-encéphalique et déclenchent plusieurs mécanismes que sont la mise en jeu des oligodendrocytes, la libération de facteurs cytotoxiques comme les cytokines, l'activation de la cascade du complément [96].

Il existe des processus de réparation. Les lésions peuvent se résorber mais il persiste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps [96].

La physiopathologie des troubles cognitifs peut être considérée comme similaire à celle des autres déficits neurologiques qui caractérisent la maladie. Un déterminant important semble être la déconnexion neuronale. Elle est l'expression de la dégénérescence axonale et de la sclérose de la substance blanche [97]. La substance blanche cérébrale peut être assimilée à un réseau d'informations, véritable « Web cérébral ». Aussi, les atteintes de la substance blanches génèrent le plus souvent des déconnexions de réseaux neuronaux plutôt qu'une destruction des réseaux eux-mêmes [98]. Ces déconnexions peuvent porter sur les voies afférentes ou efférentes de structures corticales ou sur des voies connectant les aires corticales associatives entre elles ou les structures corticales et sous corticales entre elles. L'extension des déconnexions des réseaux neuronaux conduit au tableau de démence sous-corticale [97]. Cependant, cette architecture fonctionnelle reste encore largement méconnue.

Nous remarquons que la plupart des modèles cognitifs et des tests neuropsychométriques utilisés pour étudier les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, ont été conçus pour expliquer les pathologies corticales focales ou diffuses sans prendre en compte cette physiopathologie intuitivement différente.

2.2.7 Intérêt de l'IRM et de l'imagerie fonctionnelle

Différentes études réalisées avec l'IRM standard mettent en évidence des corrélations significatives entre les troubles cognitifs et :

- l'atrophie du corps calleux [97]
- la dilatation ventriculaire, élément le plus sensible [97, 99]
- la surface lésionnelle totale (TLA) [46, 97]
- l'élargissement des sillons corticaux [97]

Comi et al. parlent de la dilatation ventriculaire comme d'un marqueur de dysconnexions neuronales péri ventriculaires entre régions préfrontales et structures limbiques [97].

L'imagerie fonctionnelle est venue compléter les données de l'IRM illustrant notamment les conséquences au niveau cortical, même si l'interprétation des résultats est toujours délicate.

La tomographie par émission de positons (PET) a permis de mettre en évidence une diminution du métabolisme de l'oxygène et du flux sanguin à la fois dans le cortex cérébral et dans la substance blanche des 15 patients atteints de sclérose en plaques comparativement aux témoins. Le plus bas niveau d'oxygène était observé chez les patients présentant une atrophie cérébrale. Il existait une corrélation entre le QI global et la consommation en oxygène [100].

Une autre étude en PET avec analyse du métabolisme glucosé cérébral régional a montré une diminution significative du métabolisme du glucose dans l'hippocampe, le gyrus cingulaire antérieur, le thalamus, le cortex occipital associatif et le cervelet chez 15 patients atteints de sclérose en plaques présentant des troubles mnésiques comparés à 10 témoins. Ces mêmes patients avaient un métabolisme significativement diminué dans les deux hippocampes et le thalamus comparativement aux patients atteints de sclérose en plaques sans troubles cognitifs. Les sept patients présentant des troubles dysexécutifs associés aux troubles mnésiques, avaient également une diminution du métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal, pariétal inférieur et dans les ganglions de la base [46].

La tomographie par émission de photons simples (SPECT) utilisant le technétium 99 a montré une association entre la réduction de l'activité en temporale gauche et des déficits en fluence verbale et en mémoire verbale [99].

La spectroscopie permet aussi d'apprécier la perte axonale en mesurant l'importance du pic de N-acétyl-aspartate (NAA). Collins et al. ont utilisé ces notions pour étudier les relations entre atrophie cérébrale et perte axonale chez 17 témoins, 23 patients souffrant d'une forme rémittente et 10 patients souffrant d'une forme secondairement progressive. À l'inverse des données provenant d'autres études, ils n'ont pas mis en évidence d'atrophie chez les patients atteints de forme rémittente, bien qu'il existait chez ces patients une diminution significative du rapport NAA/Cr. Il pourrait donc exister un découplage entre l'atteinte axonale et l'atrophie cérébrale en début de maladie. La diminution du rapport NAA/Cr ralentit dans les formes secondairement progressives avec en parallèle le développement d'une atrophie cérébrale.

Ces constatations corroborent l'hypothèse de la dysconnexion des réseaux neuronaux.

2.2.8 Traitements médicamenteux des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

Notre capacité à diagnostiquer les troubles cognitifs grâce au développement des bilans neuropsychologiques chez les sujets atteints de sclérose en plaques pose la question de leur prise en charge. Il faut reconnaître qu'à ce jour le neurologue reste assez démuné devant ces symptômes parfois précoces et évolutifs et qui peuvent avoir des conséquences importantes sur le plan socioprofessionnel.

2.2.8.1 L'intérêt des traitements de fond

Il n'y a pas de conclusions formelles à ce jour mais il apparaît évident que la première étape dans le traitement des troubles cognitifs de la sclérose en plaques est de ralentir ou de retarder l'évolution de la maladie à défaut de savoir la guérir d'où l'importance d'un traitement de fond [87].

Les études portant sur l'interféron bêta-1a par voie intramusculaire ont montré un effet bénéfique sur les troubles cognitifs notamment en ce qui concerne la mémoire, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions exécutives et les capacités visuo-spatiales. Il est rapporté une réduction de 46% du risque de détérioration cognitive et parallèlement une réduction significative de la progression de l'atrophie cérébrale sous interféron bêta-1a par voie intramusculaire, en comparaison au placebo. Un essai portant sur l'interféron bêta-1b incluant 30 patients, a montré une amélioration significative des scores en mémoire visuelle mais d'autres études devront appuyer ces résultats [87].

L'étude pivot évaluant l'acétate de glatiramère (Weinstein et al. 1999) a bénéficié d'une évaluation cognitive chez les patients recevant le traitement ou le placebo [101]. Les performances des patients au bilan neuropsychologique avant traitement étaient dans les limites de la normale. Après deux ans, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Une étude française (Zephir et al. 2005) concernant les immunosuppresseurs est difficile à interpréter en raison du petit nombre de patients (n=28), de l'association médicamenteuse (cure mensuelle de méthylprednisolone et cyclophosphamide) et de l'absence de groupe témoin [102]. Cependant une amélioration après 6 et 12 mois de traitement a été observée sur les capacités d'encodage, de planification, d'inhibition et sur l'efficacité intellectuelle globale.

Une seule étude a évalué l'effet de la mitoxantrone en association avec la méthylprednisolone sur les troubles cognitifs. 13 patients étaient évalués avant traitement, après 6 mois de traitement et à 12 mois par un bilan neuropsychologique et comparés à chaque étape à 15 sujets sains. L'étude suggère un impact positif du traitement sur l'efficacité cognitive globale à 6 mois. L'amélioration significative des performances au rappel différé du test de Grober et Buschke et de l'index d'interférence au Stroop n'a pu être attribuée au traitement en raison d'un effet d'apprentissage mis en évidence pour ces tests chez les sujets sains [103].

2.2.8.2 L'effet des corticoïdes

Les effets thymiques et psycho stimulants des corticoïdes sont bien connus. L'étude de Brunner et al. 2005 réalisée chez des patients traités par méthylprednisolone en intraveineux 500mg/j pendant 5 jours pour poussée de sclérose en plaques ou névrite optique rétro bulbaire comparés à des volontaires sains, montre l'effet délétère des corticoïdes réversible en cinq jours sur la mémoire à long terme. Par contre, ils n'affectaient ni la mémoire à court terme ni l'attention [104].

2.2.8.3 Prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

2.2.8.3.1 Les anti-asthéniants

Malgré l'absence de corrélation entre les troubles cognitifs et la fatigue, plusieurs auteurs ont étudié l'effet des médicaments anti-asthéniants sur les fonctions cognitives. On retiendra l'étude de Geisler et al., 1996 utilisant l'amantadine (200mg/j), la pémoline (56mg/j) ou un placebo chez 45 patients traités sur six semaines. Les tests utilisés exploraient l'attention, la mémoire verbale et non verbale. La fatigue n'était corrélée à aucun des paramètres neuropsychologiques au début ou à la fin de l'étude. Aucune différence entre les trois groupes n'a été retrouvée [105].

2.2.8.3.2 Les anti-cholinestérasiques

La majorité des travaux a concerné le donepezil. Une étude réalisée par Greene et al. en 2000 chez 17 patients ayant des troubles cognitifs sévères (MMS < ou égal à 25) évaluait l'efficacité et la tolérance de ce médicament administré pendant 12 semaines [106]. Une amélioration des fonctions exécutives de la mémoire et de l'attention a été rapportée. En 2004 est parue l'étude de Krupp et al. Elle portait sur 69 patients présentant un dysfonctionnement cognitif sur un test d'apprentissage verbal mais sans atteinte sévère ni syndrome dépressif. Le critère principal était la modification des performances au Selective Reminding Test. Les résultats étaient favorables aux traitements sachant que les deux groupes donepezil et placebo n'étaient pas comparables avant traitement [107].

D'autres études sont nécessaires pour le donepezil et une étude randomisée sur la rivastigmine est en cours.

2.2.8.3.3 Les inhibiteurs des acides aminés excitateurs

De très nombreux travaux permettent aujourd'hui de retenir l'excitotoxicité liée au glutamate comme des facteurs des processus de démyélinisation et/ou des lésions axonales dans la sclérose en plaques. Or la mémantine est un antagoniste non compétitif du canal magnésium des récepteurs NMDA activés par le glutamate. Un PHRC est actuellement en cours dont les résultats ne seront disponibles qu'en 2009. C'est une étude en double aveugle randomisée réalisée contre placebo pour le traitement pendant un an des troubles cognitifs légers à modérés de patients atteints de sclérose en plaques[108].

2.2.9 La rééducation cognitive

Elle s'est développée depuis quelques années essentiellement sous forme d'ateliers de stimulation cognitive afin d'acquérir des stratégies cognitives de compensation des déficits.

L'étude de Chiaravalloti et al. (2003) était basée sur l'hypothèse que plus le nombre d'essais nécessaires est important pour mémoriser une liste de mots à l'encodage, meilleur est

le rappel différé. Elle a comparé les performances d'un groupe de patients atteints de sclérose en plaques avec des troubles cognitifs (n=64) à un groupe témoin (n=20) en utilisant une version modifiée du Selective Reminding Test. Les deux groupes étaient divisés en deux sous-groupes l'un nécessitant peu d'essais, l'autre nécessitant plus d'essais à l'encodage pour redonner deux fois de suite les 10 mots puis le rappel était testé à 30 minutes, 90 minutes et à une semaine. Les résultats ont montré que le nombre d'essais nécessaires à l'encodage est significativement plus élevé chez les patients atteints de sclérose en plaques mais que chez ces patients, des deux sous-groupes, celui qui a besoin de plus d'essais pour mémoriser la liste est aussi celui dont le rappel différé est le plus mauvais. La répétition seule n'est pas bénéfique contrairement à l'hypothèse initiale d'où l'idée de développer des stratégies cognitives chez ces patients [109].

Allen et al. (1998) ont testé sur 8 patients atteints de sclérose en plaques un programme informatisé développé chez les traumatisés crâniens pour acquérir des stratégies mnémotechniques (apprendre une liste de mots à partir d'une histoire humoristique ou associer un nom à un visage) et ont montré que ces patients ont besoin de moins de séances pour développer des stratégies d'encodage efficace que les traumatisés crâniens. D'autre part, ce programme permettait une réduction significative des dépressions chez ses patients évalués par le Beck Depression Inventory. Subjectivement, les patients rapportaient une diminution du stress et des problèmes mnésiques au quotidien, et l'adhésion au programme malgré les difficultés de déplacement de certains était excellente. Mais le nombre de patients était faible [110].

Ces deux études confirment l'intérêt théorique de développer l'acquisition de stratégies cognitives dans le cadre de la rééducation cognitive chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Mais les données actuelles de la littérature sont controversées.

Jonsson et al. (1993) ont conduit une étude randomisée portant sur 40 patients atteints de sclérose en plaques et présentant des troubles cognitifs légers à modérés et des troubles du comportement. Le premier groupe (n=20) bénéficiait d'une prise en charge en neuropsychologie pour acquérir des stratégies compensatrices et d'une psychothérapie centrée sur l'acceptation des troubles. Le deuxième groupe (n=20) participait à des activités non spécifiques (discussion à propos de livres, films...). Le premier groupe s'avéra significativement moins déprimé à la fin de la prise en charge et à 6 mois que le deuxième groupe. Par contre, sur le plan cognitif, aucune différence significative ne fut retrouvée [111]. L'essai contrôlé randomisé et en double aveugle de Solari et al. (2004) sur 82 patients atteints de sclérose en plaques n'a pas montré d'effet d'un entraînement spécifique de la mémoire et de l'attention. Un groupe de patients (n=40) faisait des exercices de mémoire et d'attention et

l'autre groupe (n=37) des exercices visuo-constructifs et visuo-moteurs à raison de deux séances par semaine pendant huit semaines. L'analyse statistique des résultats n'a pas retrouvée de différence significative entre les deux groupes[112].

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt et l'efficacité des ateliers de stimulations cognitives.

Dans le cadre du LORSEP, les patients se retrouvent de façon hebdomadaire en petits groupes pour réaliser des exercices sous l'encadrement d'un neuropsychologue afin d'acquérir des stratégies cognitives de compensation des déficits. Selon les témoignages des patients lorrains, ces ateliers sont bénéfiques tant sur le plan cognitif avec des répercussions positives à domicile et dans leur travail, que sur le plan social et de l'humeur. Une évaluation cognitive par la BCCogSEP a lieu initialement puis tous les ans et devrait permettre une évaluation plus objective de l'effet de ces ateliers sur les fonctions cognitives.

2.2.10 Conclusion

Les troubles cognitifs de la sclérose en plaques concernent 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques. Ils sont donc largement répandus et de nombreux travaux ont permis de mieux les connaître comme nous l'avons vu.

Ces troubles inconstants peuvent être très précoces. Ils peuvent s'aggraver jusqu'à un tableau de démence sous-corticale dans 5 à 20% des cas.

Initialement l'efficacité intellectuelle globale semble préserver puis elle se détériore légèrement au dépend du QI de performance. Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information qui n'est pas une fonction cognitive en soi, semble être le signe le plus précoce avec des répercussions sur l'ensemble des capacités cognitives des patients atteints de sclérose en plaques. Les troubles attentionnels précoces concernent à la fois l'attention soutenue et l'attention sélective mais peuvent être avec une atteinte plus marquée de l'attention divisée et sont observés chez un quart des patients dans la série de Rao et al .[6]. L'atteinte de la mémoire de travail concerne la récapitulation articulatoire de la boucle phonologique et l'administrateur central. Le calepin visuo-spatial est peut-être également atteint de façon moindre mais nos connaissances à ce sujet nécessitent d'être approfondies. Les fonctions exécutives comprenant les fluences verbales sont atteintes dans leur ensemble mais semblent plus l'expression d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, le nombre d'erreurs aux tests n'étant globalement pas augmentés. Elles sont observées chez un cinquième des patients dans la série de Rao et al. [6]. Les troubles de la mémoire à court terme sont controversés et tardifs s'ils existent. En mémoire à long terme, la mémoire épisodique tant verbale que non verbale est fréquemment atteinte avec une défaillance au niveau de la récupération mais également de l'encodage qui est plus lent. La

mémoire épisodique autobiographique est touchée tardivement et préférentiellement pour les faits récents. Les mémoires sémantiques et autobiographiques sémantiques sont déficitaires. La mémoire non déclarative est par contre préservée mais peu explorée. Les troubles mnésiques concernent un peu moins d'un tiers des patients dans la série de Rao et al. Sur le plan du langage, ce sont essentiellement des troubles de la dénomination, de la compréhension avec un appauvrissement syntaxique et une perte du caractère informatif du discours qui sont constatés mais de façon moins fréquente que les troubles précédemment décrits (9% des patients de la série de Rao et al.) [6]. Des troubles des capacités visuo-spatiales et des troubles gnosiques sont constatés dans environ 15% des cas selon Rao et al. mais méritent d'être plus finement étudiés [6]. Il en est de même pour les troubles du calcul rapportés dans 15% des cas par les mêmes auteurs [6].

L'identification de ces troubles nécessite un bilan neuropsychologique. Le phénomène de déconnexion neuronale est l'hypothèse physiopathologique actuellement retenue pour expliquer ces troubles progressifs. La dilatation ventriculaire en imagerie par résonance magnétique en est le meilleur marqueur. Diverses thérapeutiques ont été essayées sans qu'aucune ne se détache formellement des autres. Les techniques de rééducation font appel aux stratégies cognitives mais leur bénéfice semble plus certain sur les troubles thymiques que sur les troubles cognitifs eux-mêmes.

2.3 LA FATIGUE COGNITIVE

2.3.1 Définition et sémiologie de la fatigue

La fatigue est définie comme un « manque d'énergie et une lassitude différents de la tristesse et de la faiblesse physique ». C'est un symptôme fréquent dans la sclérose en plaques puisqu'elle est rapportée par 50 à 90% des patients [113]. Selon Krupp et al., 30% des patients (sur 32 patients) et selon Fisk et al., 14% des patients (sur 85 patients) estiment que la fatigue est le symptôme le plus invalidant [7, 114]. Elle peut précéder de plusieurs années l'apparition des signes objectifs de la maladie et ce chez 50% des patients d'après Fisk et al. [114].

La fatigue comme symptôme propre à la sclérose en plaques est à distinguer de la fatigue normale qui apparaît et régresse rapidement et de la fatigue secondaire à d'autres troubles de la maladie (troubles du sommeil) ou à d'autres causes (dépression, anémie, hypothyroïdie). Elle est physique et/ou cognitive. La majorité des patients rapportent que cette fatigue ne ressemble pas à celle qu'ils pouvaient ressentir avant le début de la maladie. L'étude de Krupp et al. grâce à des entretiens structurés soumis à 32 patients atteints de sclérose en plaques et 33 témoins a permis d'en préciser les spécificités [7]:

- elle est plus fréquente et plus sévère que la fatigue habituelle,
- elle apparaît après un effort minimal physique ou cognitif et est disproportionnée,
- le temps de récupération est plus long que chez le sujet sain,
- sa sévérité n'est pas corrélée à l'existence d'un syndrome dépressif associé ni au degré de handicap,
- il s'agit d'une fatigue chronique exacerbant les autres symptômes de la maladie,
- elle est exacerbée par l'exercice physique ou intellectuel et la chaleur et augmente en fin de journée mais est améliorée par le repos, le sommeil, l'activité sexuelle et les expériences positives,
- elle est souvent accompagnée d'un manque de motivation et de patience.

Elle peut aussi être liée à une somnolence diurne excessive comme chez la moitié des 115 patients de Stankoff et al. dont l'ESS (Epworth Sleepiness Scale) est supérieure à 10 [115].

Plus spécifiquement, on distingue deux formes de fatigue cognitive à l'image de la fatigue physique :

- la fatigue cognitive quotidienne correspond à un manque subjectif d'énergie d'un point de vue mental, perçu par le sujet comme interférant avec ses activités usuelles ou désirées [116].

- la fatigabilité cognitive à l'effort est définie par une réduction des performances cognitives à l'issue d'une tâche cognitive particulière. Cette dernière est mise en évidence dans l'étude de Krupp et Elkins en 2000 [117]. 45 patients atteints de sclérose en plaques et 14 témoins ont eu sur 4 heures une évaluation cognitive avec une batterie d'évaluation neuropsychologique suivie d'une série de problèmes arithmétiques sur ordinateur puis à nouveau la batterie d'évaluation cognitive. Initialement, les variables démographiques (âge et niveau d'éducation) des deux groupes étaient comparables. Après la série de tests, les patients atteints de sclérose en plaques présentaient un déclin de leurs performances en mémoire verbale et en planification tandis que les témoins amélioraient leurs performances globales peut-être par un phénomène d'apprentissage non contrôlé. D'autres études n'ont pas retrouvé de telles différences (Paul et al. 1998 et Bailey et al. 2007) mais les tâches intermédiaires utilisées n'impliquaient pas l'attention soutenue [118, 119]. Par contre, dans ces trois études, l'évaluation subjective de la fatigue cognitive montraient une aggravation de celle-ci chez les patients atteints de sclérose en plaques après passation des tâches intermédiaires. Beaucoup d'interrogations demeurent sur les relations qu'entretient ce symptôme fatigue avec les troubles cognitifs notamment d'ordre attentionnel.

2.3.2 Evaluation de la fatigue

L'évaluation de la fatigue se fait essentiellement par auto questionnaire étant donné le caractère subjectif de ce symptôme. Il n'existe pas d'échelle permettant d'étudier indépendamment la fatigue cognitive. Les deux échelles internationales classiquement utilisées sont la FSS (Fatigue Severity Scale, Krupp et al., 1989 [120]) et la FIS (Fatigue Impact Scale), Fisk et al., 1994 [114]) ainsi que sa version modifiée la MFIS (Modified Fatigue Impact Scale). En langue française, seules la FIS et la MFIS ont été validées [113, 121]. Le questionnaire de la FSS se compose de 9 items et de 7 niveaux de réponses (1=tout à fait d'accord... 7=tout à fait en désaccord). Un score moyen est obtenu qui est considéré comme pathologique au-delà de 4. Celui de la FIS se compose de 40 items classés en trois dimensions (10 pour la dimension cognitive, 10 pour la dimension physique et 20 pour la dimension psychosociale) et de cinq niveaux de réponses (0=pas de problème, 4=extrême problème) avec un score maximale à 160. La version française de la FIS adaptée à la langue française par une équipe de linguistes et de médecins et appelée l'EMIF-SEP présentée en annexe 5, est composée de 40 items (10 pour la dimension cognitive, 13 pour la dimension physique et 17 pour la dimension psychosociale) et de cinq niveaux de réponse (de 0, « c'est totalement faux » à 4, « c'est totalement vrai »). Le score est pathologique si le score est supérieur à 55 sur 100. La MFIS est composée de 21 items dont seulement deux pour la dimension psycho-sociale) [115].

2.3.3 Physiopathologie de la fatigue

La neurophysiopathologie de la fatigue est complexe et mal comprise et les différentes études ont surtout concerné la fatigue physique. Les hypothèses sont multiples: troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, facteurs psychologiques, réduction du métabolisme du glucose dans le cortex frontal et les ganglions de la base, lésions hypothalamiques et dysfonctionnement immunitaires avec libération de cytokines pro inflammatoires [115].

2.3.4 Le traitement de la fatigue

Le traitement de la fatigue dans la sclérose en plaques repose d'abord sur le traitement de fond de la maladie. Sur le plan pharmacologique, d'autres molécules ont été essayées. Krupp et al. (1995) ont mené une étude randomisée en double aveugle chez 93 patients atteints de sclérose en plaques comparant amantadine et pemoline versus placebo [122]. L'amantadine s'est révélée significativement efficace dans le traitement de la fatigue sans que ceci soit imputable à un changement de vigilance, d'humeur ou à une amélioration du handicap. La pemoline n'était par contre pas plus efficace que le placebo.

Rammohan et al. (2002) ont conduit une étude en simple aveugle et en cross-over chez 72 patients atteints de sclérose en plaques recevant le placebo (semaines 1 et 2), modafinil 200mg/j (semaines 3 et 4) puis modafinil 400mg/j (semaines 5 et 6) et à nouveau le placebo (semaines 7 à 9) [123]. Le modafinil uniquement à la dose de 200mg/j s'est avéré significativement efficace sur la fatigue. Trois ans plus tard, l'étude randomisée en double aveugle et multicentrique de Stankoff et al., portant sur 115 patients atteints de sclérose en plaques avec une Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) supérieure à 45, scindés en deux groupes comparait le modafinil au placebo. Le groupe modafinil reçut une dose progressivement croissante, de 200mg/j la première semaine jusqu'à 400mg/j de J21 à J35. Une amélioration de la MFIS fut observée dans les deux groupes mais sans différence significative entre les deux groupes. Cependant l'analyse des sous scores de la MFIS montrait que le traitement n'avait pas d'effet sur la dimension physique et psychosociale de la fatigue mais avait une tendance à avoir un effet sur la dimension cognitive de la fatigue comme la FIS ($p=0,078$). Les principaux effets indésirables rapportés étaient l'insomnie et les troubles gastro-intestinaux [115]. Un essai en double aveugle modafinil 200mg/j versus placebo qui évaluerait l'effet sur les différentes dimensions de la fatigue et la tolérance au traitement chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour ce symptôme pourrait compléter les données actuelles[124].

L'étude de Polman et al. (1994) randomisée en double aveugle et double cross-over sur 24 patients était en faveur d'une efficacité des aminopyridines avec une supériorité de la 4-aminopyridine [125].

Enfin, plus récemment l'aspirine 1300mg a été comparée à un placebo dans une étude randomisée, en double aveugle, en cross-over chez 29 patients pendant 14 semaines. La MFIS était significativement améliorée sous aspirine.

L'amantadine est actuellement la molécule de référence.

2.4 LA DEPRESSION ET AUTRES TROUBLES THYMIQUES

2.4.1 Définition et caractéristiques de la dépression

Selon la définition de J.D. Guelfi, « un état dépressif est un syndrome habituellement constitué par deux symptômes fondamentaux : l'humeur dépressive, qui implique une vision pessimiste du monde et de soi-même, et la diminution globale des forces pulsionnelles, des processus intellectuels et de l'activité motrice, appelée souvent inhibition ou perte de l'élan vital. ». Les critères actuels d'un épisode dépressif majeur selon le DSM IV sont rappelés en annexe 2 [126].

La prévalence de la dépression dans la sclérose en plaques est plus importante que dans la population générale. Elle varie de 27 à 54% des patients atteints de sclérose en plaques selon les outils de mesure utilisés (Minden et Schiffer 1990) [127].

Ce syndrome chez les patients atteints de sclérose en plaques a quelques spécificités :

- Il est souvent modéré.
- Il peut être inaugural.
- L'agressivité, l'anxiété et le découragement sont plus fréquemment retrouvés que le désintérêt, le repli sur soi, et la dévalorisation.
- Il ne semble pas corrélérer à la durée de la maladie ni à son mode évolutif [127].
- Dans l'étude de Hakim et Al. (2000), sur 16% des patients soit 49 sur 302 présentant un syndrome dépressif selon l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) il y avait quatre fois plus d'hommes que de femmes. Cette différence entre les sexes n'est pas rapportée dans les autres études.
- Il a des répercussions sur la vie professionnelle, familiale et sociale [127].

2.4.2 Evaluation de la dépression

La dépression est évaluée le plus souvent par questionnaires tels que le Beck Depression Inventory (BDI) ou l'échelle de dépression de Beck [128] dont la version française est présentée en annexe 6. Cette échelle est composée de 13 items et pour chaque item, il y a quatre niveaux de réponse de 0 à 3. Si le score total est entre 0 et 3, le patient ne présente pas de dépression, de 4 à 7, la dépression est légère, de 8 à 15, la dépression est modérée et au-delà de 16, la dépression est sévère [129]. L'utilisation de ces questionnaires psychiatriques classiques soulève le délicat problème de confusion sur l'étiologie des symptômes. En effet, le patient atteint de sclérose en plaques peut présenter des troubles spécifiques à sa maladie (fatigue, troubles digestifs, troubles sexuels, troubles du sommeil) également présents dans la dépression. Or un tiers des items de cette échelle concerne ces symptômes [128].

2.4.3 La dépression dans la sclérose en plaques, est-elle lésionnelle et/ou réactionnelle?

Il n'y a pas de réponses formelles à ce jour à cette question. Certains arguments sont cependant en faveur d'une origine lésionnelle. Ainsi Rabins et al. (1986) ont comparé un groupe de 87 patients atteints de sclérose en plaques ou présentant une myélopathie avec un groupe de 16 patients ayant eu un traumatisme médullaire à l'aide du GHQ (General Health Questionnaire). Les scores de dépression moyens étaient similaires dans les deux groupes mais les patients atteints de sclérose en plaques avec des lésions encéphaliques étaient significativement plus déprimés que les patients avec une myélopathie ($p=0.05$) [130]. Plus récemment, l'étude de Pujol et al. a montré une association significative entre des symptômes

dépressifs du Beck Depression Inventory (BDI) ou échelle de dépression de Beck et les lésions démyélinisantes dans la région du faisceau arqué gauche [131].

2.4.4 Dépression et troubles cognitifs

Les liens entre dépression et troubles cognitifs sont complexes. La dépression est en elle-même responsable de troubles cognitifs mais le profil cognitif du dépressif est encore mal défini à ce jour [132]. On retiendra classiquement des troubles des fonctions exécutives, des troubles de l'attention, de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail [132]. Les troubles cognitifs de la sclérose en plaques exposés précédemment, recouvrent donc ceux de la dépression.

Dans l'étude de Rao et al., les 29 patients considérés comme déprimés selon la Zung Depression Scale sur les 100 patients atteints de sclérose en plaques avaient de moins bonnes performances à la batterie de tests neuropsychologiques mais sans qu'aucune différence significative ne fût retrouvée ($p=0.09$) [6]. L'étude de DeLuca et al. n'a montré aucun lien entre troubles cognitifs et dépression [57]. Cependant Arnett et al. ont évoqué des biais dans le diagnostic de dépression dans ces deux études, les échelles incluant des patients non dépressifs dans le groupe des dépressifs pour les raisons exposées précédemment. Pour palier à ce biais, ils ont fait deux études en posant le diagnostic de dépression uniquement sur les items de l'humeur de la MDI (Multiscale Depression Inventory) et en excluant les items des symptômes neurovégétatifs [133, 134]. Ils ont comparés les performances en mémoire de travail, les capacités attentionnelles et de vitesse de traitement de l'information de 20 patients atteints de sclérose en plaques et dépressifs (seulement 19 dans la deuxième étude) à 41 patients atteints de sclérose en plaques et non dépressifs et à 8 sujets contrôles non dépressifs. Les performances à ces tests étaient significativement plus faibles dans le groupe de patients atteints de sclérose en plaques et déprimés, comparé aux deux autres groupes. Cependant comme décrit précédemment, les troubles de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information (Beatty et al. 1993) et de la mémoire de travail (Grisby et al. 1994) chez les patients atteints de sclérose en plaques et non dépressifs ont été démontrés [5, 43]. Arnett et al. ont donc émis l'hypothèse d'une exacerbation, par la dépression, des troubles cognitifs secondaires à la sclérose en plaques [133, 134].

2.4.5 Les autres troubles thymiques

Les troubles bipolaires sont rencontrés chez 10% des patients atteints de sclérose en plaques contre 1% dans la population générale. Les états maniaques et hypomaniaques peuvent être induits par la corticothérapie et les facteurs de risques à type de dépression personnelle, familiale et d'alcoolisme doivent être systématiquement recherchés [127].

Le rire et pleurer spasmodique est avant tout la conséquence d'une déconnexion entre l'expression d'une émotion et un état interne non congruent à cette émotion [127]. Certains patients ont conscience de son caractère pathologique et peuvent en souffrir psychologiquement.

L'euphorie est un état permanent associant contentement et bonne humeur chez des patients se sentant bien et optimistes quant à leur avenir, leur projet et leur chance de récupération. Il n'y est pas associé l'hyperactivité, la logorrhée et l'accélération des pensées propres à la manie. Elle paraît corrélée aux troubles cognitifs. Elle serait liée à des lésions frontales, des noyaux gris centraux et du système limbique [127].

2.5 LIEN ENTRE FATIGUE COGNITIVE, HANDICAP ET DEPRESSION

Comme nous l'avons vu précédemment, la fatigue est un symptôme multidimensionnel spécifique de la sclérose en plaques et également spécifique de la dépression. Le lien qui unit ce symptôme au handicap et à la dépression est donc complexe.

Dans la littérature, les données sont controversées, certaines études retrouvent une forte corrélation entre fatigue et handicap [135] et entre fatigue et dépression [135, 136], tandis que d'autres auteurs présentent la fatigue comme un symptôme indépendant du handicap et de la dépression [7]. Une étude longitudinale incluant 237 patients du CHU de Nancy, répertoriés dans la base de données européenne EDMUS, a été menée par Pittion-Vouyovitch et al. afin de déterminer le lien de la fatigue avec le handicap, le mode évolutif de la maladie, la dépression et la qualité de vie [129]. L'EDSS était évalué par le même neurologue pour tous les patients. La fatigue, la dépression et la qualité de vie étaient évaluées par auto questionnaires, respectivement l'EMIF-SEP, la version française du Beck Depression Inventory et la SF-36 envoyées et retournées par courrier. Les résultats montrent que la fatigue cognitive n'est pas corrélée au handicap mais qu'elle a un impact significatif sur la qualité de vie et le score global de l'EMIF-SEP et chaque sous dimension de la fatigue est fortement corrélée au score de dépression ($r=0.74, p<0.0001$) [129]. Ces dernières données vont à l'encontre des données de Krupp et al. extraites d'un petit échantillon de patients ($n=32$) [7] mais confirment celles de Kroencke et al obtenues à partir de la FSS soumises à 207 patients [135].

2.6 L'EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE OU EDSS DE KURTZKE

La philosophie de l'échelle élargie de l'état d'invalidité repose sur le fait que la notion de handicap et l'évaluation de sa sévérité sont primordiales dans la sclérose en plaques, maladie pour laquelle le handicap reste le véritable enjeu à long terme.

Elle est largement utilisée au niveau international, au cours des études épidémiologiques et économiques et des essais cliniques sur la sclérose en plaques mais également en pratique courante, pour le suivi clinique des patients par les neurologues libéraux et hospitaliers.

Elle est présentée en annexe 1.

2.6.1 Un peu d'histoire...

Au décours de la seconde guerre mondiale au cours de laquelle 16,4 millions de personnes servirent l'armée américaine, l'académie de médecine des USA permit la modernisation de l'administration des vétérans pour le soin des patients, la recherche et la formation médicale. Ce fut dans ce contexte qu'au Cornell University Medical College, Kurtzke, alors étudiant en médecine, participa au recueil des données cliniques des vétérans dont la sclérose en plaques s'était révélée pendant leur service actif [137]. Il réalisa à partir de ces patients, une première échelle d'évaluation du handicap en 1955, the Disability Status Scale ou DSS, dans le but d'évaluer l'efficacité d'un traitement par isoniazide dans la sclérose en plaques. Cette échelle fut créée pour évaluer le handicap de chaque patient limité par un déficit neurologique et reposait sur l'examen neurologique.

La DSS était déjà une échelle à deux niveaux et les 8 scores fonctionnels actuels existaient déjà (fonctions pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébral, sensitive, transit intestinal et fonction urinaire, fonction visuelle, mentale et autres fonctions) [9]. Chaque niveau de score était défini par une phrase courte voire un seul adjectif. La graduation allait de 0(=normal) à 5 ou 6(=déficit maximal). Chaque système fonctionnel était indépendant des autres en terme de neuroanatomie mais l'ensemble de ces systèmes recouvrait toutes les anomalies cliniques attribuables à la sclérose en plaques. Les scores fonctionnels ne pouvaient pas être additionnés entre eux et chaque score ne pouvaient être comparé qu'à lui-même au cours du temps. Le score global se mesurait sur une échelle de 10 points de 0(=normal) à 10(=patient décédé).

En 1965 et 1982, deux scores fonctionnels ont été modifiés: le score sensitif et le score transit intestinal et fonction vésicale qui ont été redéfinis et gradés non plus de 0 à 5 mais de 0 à 6 [9].

Le DSS était largement employé dans les différents essais thérapeutiques et était suffisant pour l'évaluation du traitement des poussées mais pas assez fin pour l'évaluation du traitement des formes progressives. Ainsi est apparu en 1983 l'Expanded Disability Status Scale ou EDSS (Kurtzke et al. 1983) [9]. Les scores fonctionnels n'ont pas modifiés ni la philosophie globale de l'échelle. Par contre, le score global se mesure maintenant sur une échelle de 20 points (de 0 à 10 en demi points), (annexe 1).

Jusqu'au niveau 3.5, le score obtenu dans chaque score fonctionnel et le nombre de scores fonctionnels déterminent le score EDSS. De 4.0 à 7.0, la cotation de chaque niveau est surtout donnée par l'incapacité à la marche (limitation du périmètre de marche, besoin d'aides). Au-delà de 7.0, le patient ne pouvant plus marcher, l'EDSS évalue l'incapacité des membres supérieurs et aux niveaux les plus élevés, la fonction bulbaire.

2.6.2 Un œil critique

2.6.2.1 Critique du score fonctionnel mental

Le score fonctionnel mental ou cérébral tel qu'il est défini actuellement n'est ni clair, ni précis ni reproductible et soulève trois problèmes.

Le premier concerne le grade 1 attribué en cas d'altération isolée de l'humeur. La dépression n'est pas considérée comme un symptôme propre et spécifique de la sclérose en plaques. Elle est réactionnelle et seulement exceptionnellement lésionnelle. D'autre part les troubles cognitifs dans leur ensemble, s'ils influent sur les performances cognitives des patients n'appartiennent pas en soit aux fonctions cognitives. Ces deux remarques remettent en cause l'existence de ce grade. A ce propos, Kurtzke, en utilisant des coefficients de corrélation non paramétriques, a montré que chaque score fonctionnel est corrélé significativement avec tous les autres et avec le DSS, à la seule exception du score mental. Le niveau 1 du score fonctionnel mental est distribué de façon égale pour chaque niveau de DSS de 0 à 9. Par contre les niveaux de score fonctionnel mental de 2 à 5 qui reflètent l'aggravation progressive des fonctions cognitives augmentent à la fois en fréquence et en sévérité avec l'augmentation du DSS, comme les autres scores fonctionnels [137].

Le deuxième problème concerne les grades 2, 3 et 4 dont la définition nécessite d'être clarifiée. Le terme d'idéation ou de « mentation » en langue anglosaxonne est abstrait et sans référence à la sémiologie cognitive spécifique de la sclérose en plaques. Les adjectifs qualificatifs légère (mild), modérée (moderate) et marquée (marked) ne permettent qu'une évaluation subjective du degré des troubles par le neurologue. Or si les moyens d'évaluation des fonctions cognitives étaient limités en 1955 et en 1983, aujourd'hui on ne peut faire l'économie d'un bilan neuropsychologique accessible tant par les neurologues hospitaliers que de ville et qui doit permettre d'affiner le score fonctionnel cognitif.

Le troisième problème concerne le grade 5 pour lequel le terme de syndrome cérébral chronique serait à définir et il n'est pas précisé sur quels critères repose le diagnostic de démence chez les patients atteints de sclérose en plaques.

2.6.2.2 Critique de l'EDSS

Premièrement, évalue-t-il le handicap ?

D'abord la traduction du mot anglo-saxon « disability » par handicap est une erreur de traduction et de terminologie puisqu'il se traduit par le terme « incapacité » actuellement remplacé par le terme « limitation d'activité ».

Le handicap est un terme générique. Il désigne à la fois les déficiences, les limitations d'activité et les restrictions de participation. Il désigne les aspects négatifs de l'interaction entre l'individu ayant un problème de santé et les facteurs personnels et environnementaux face auxquels il évolue [138].

La déficience (« impairment » en anglais) correspond à une perte ou une anomalie d'une structure anatomique ou d'une fonction organique. Elle inclut les fonctions mentales. Le terme d'anomalie est strictement utilisé pour désigner un écart important par rapport à des normes statistiques établies (c'est-à-dire un écart par rapport à la moyenne de la population dans le cadre de normes mesurées) [138]. Les scores fonctionnels de l'EDSS semblent refléter les déficiences. Elles correspondent à l'aspect lésionnel du handicap.

Les limitations d'activité appelées autrefois incapacités (« disability » en anglais) résultant d'une déficience, désignent les difficultés qu'un individu peut éprouver dans l'exécution d'une tâche ou d'une action comparées à ce qu'on peut attendre d'individus n'ayant pas ce problème de santé [138]. Elles correspondent à l'aspect fonctionnel du handicap. C'est que semble vouloir refléter le score EDSS.

Les restrictions de la participation appelées autrefois les désavantages (« handicap » en anglais) sont les problèmes qui résultent des déficiences et des limitations d'activité et qui se posent à l'individu lorsqu'il s'implique dans des situations de la vie réelle [138]. Elles limitent ou interdisent l'accomplissement d'un rôle normal, en rapport avec l'âge, le sexe, les facteurs sociaux et culturels. Elles correspondent à l'aspect situationnel et social du handicap. L'EDSS ne les reflètent pas.

L'EDSS évalue à la fois des aspects lésionnels et fonctionnels du handicap sans systématisation.

Deuxièmement, prend-il vraiment les troubles cognitifs correctement en compte ?

Dès le DSS, Kurtzke a considéré que le niveau 1 du SF des troubles cognitifs ne pouvait être pris en compte dans le score DSS puisque les troubles thymiques ne sont pas des symptômes propres à la maladie [9]. Il en découle que le score cognitif du grade 1 n'est pas pris en compte dans les grades 0, 1.0 et 1.5 de l'EDSS et qu'il a par conséquent moins de valeur que les autres. Au vu des conséquences sociales et professionnelles du handicap cognitif, cette dépréciation est contestable.

D'autre part, les grades 4.0 et 4.5 sont définis par une limitation du périmètre de marche et/ou un score fonctionnel à 4 et les grades 5.0 et 5.5 sont définis par une limitation du

périmètre de marche et/ou un score fonctionnel à 5. En l'absence de corrélation entre troubles cognitifs et handicap physique, des discordances peuvent exister, un patient pouvant conserver son périmètre de marche en ayant un score fonctionnel cognitif à 4 ou 5.

Quelques exemples théoriques :

	SF mental	Périmètre de marche	Autres scores fonctionnels	EDSS
Cas n°1	1	Normal	Tous à 0	0
Cas n°2	1	Normal	un à 1, les autres à 0	1
Cas n°3	1	100m avec une aide	aucune importance	6
Cas n°4	4	100m avec une aide	aucune importance	6
Cas n°5	1	300m sans aide	aucune importance	4.5
Cas n°6	4	300m sans aide	aucune importance	4.5

Les patients 3 et 4 ou les patients 5 et 6, peuvent-ils être considérés comme étant au même stade de la maladie ? Leur vie au quotidien, leur vie familiale et sociale peuvent-elles être les mêmes ?

2.7 CONCLUSION

50 à 80% des patients atteints de sclérose en plaques sont sans emploi dix ans après le début de leur maladie principalement à cause des troubles cognitifs et de la fatigue. Les troubles cognitifs sont un facteur déterminant de mauvaise qualité de vie et de désocialisation [8].

Les troubles cognitifs de la sclérose en plaques concernent 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques [5, 6].

Leur sémiologie n'est pas à ce jour parfaitement caractérisée mais nos connaissances sont suffisantes pour savoir que sont classiquement atteintes les fonctions frontales (attentionnelles, de mémoire de travail et exécutives), la mémoire épisodique, le langage, les capacités visuo-spatiales au sens large et le calcul [6]. Le bilan neuropsychologique est indispensable pour les définir, aucun test de dépistage ne pouvant s'y substituer. Pour le dépistage des démences, le MMS étant peu sensible, l'échelle de la Mattis lui est préférée.

La fatigue est rapportée par 60 à 90% des patients atteints de sclérose en plaques et pour 30% d'entre eux, c'est le symptôme le plus invalidant [7]. C'est un symptôme propre à la maladie qui contrairement à la fatigue du sujet sain, a un seuil de survenue abaissé, est disproportionné et nécessite un repos prolongé [7].

La dépression atteint 27 à 54% des patients [127]. Elle est modérée, parfois inaugurale. Elle se traduit souvent par de l'anxiété, de l'agressivité et du découragement et peut exacerber les troubles cognitifs liés à la maladie [127]. Une origine lésionnelle est évoquée mais peu d'arguments sont en faveur actuellement.

La fatigue et la dépression sont corrélées entre elles [129].

Par ailleurs, l'évaluation actuelle de l'incapacité est faite par l'ensemble des neurologues sur le plan international grâce à l'EDSS qui sert en partie à la décision thérapeutique et qui sert à l'évaluation de l'efficacité des traitements et à la recherche. Certes critiquable, cette échelle est incontournable. Le score fonctionnel mental de l'EDSS est par contre imprécis et intègre sans fondement clinique la dépression [9].

C'est à partir de ces données que nous avons réalisé notre travail que nous allons maintenant vous présenter.

3

OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL

3.1 OBJECTIFS

- 1/Etablir un nouveau score fonctionnel cognitif précis et reproductible, basé sur un bilan neuropsychologique se substituant au score fonctionnel mental de l'actuel EDSS ;*
- 2/Revaloriser la prise en compte des troubles cognitifs dans le score EDSS global ;*
- 3/Permettre une plus large reconnaissance du handicap socioprofessionnel qui en découle.*

3.2 HYPOTHESE DE TRAVAIL

Nous avons établi un nouveau score fonctionnel cognitif pour remplacer le score fonctionnel mental de l'EDSS actuel présenté en annexe 1 [9].

Pour cela, nous avons retenu au vu des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques décrits précédemment, cinq groupes de fonctions cognitives :

- 1) les fonctions frontales, l'attention, la mémoire de travail*
- 2) la mémoire épisodique*
- 3) le langage*
- 4) les capacités visuo-spatiales et troubles gnosiques*
- 5) le calcul*

La fatigue cognitive qui n'est pas une fonction cognitive en soi mais qui est un symptôme spécifique de la maladie est également intégrée dans notre score fonctionnel cognitif.

Nous avons volontairement exclu la dépression qui n'est pas un trouble cognitif mais un trouble thymique bien qu'elle puisse être, lorsqu'elle est sévère, à l'origine de troubles cognitifs et qui n'est pas à ce jour reconnue comme un symptôme spécifique de la maladie.

Le nouveau score fonctionnel cognitif proposé est le suivant :

Score	Critères du score fonctionnel cognitif = SF cognitif	Critères du score fonctionnel cérébral actuel = SF mental
0	Pas de troubles cognitifs ou de fatigue	Normal
1	Troubles cognitifs d'une ou de deux des cinq fonctions cognitives et/ou fatigue légère ou modérée	Altération isolée de l'humeur
2	Troubles de plus de deux des cinq fonctions cognitives et /ou fatigue sévère	Diminution légère de l'idéation
3	Troubles cognitifs de l'ensemble des 5 fonctions cognitives	Diminution modérée de l'idéation
4	Troubles cognitifs de l'ensemble des fonctions cognitives entraînant une perte d'autonomie dans la vie quotidienne	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence sévère	Démence

La dépression qui n'est pas un symptôme propre et spécifique de la maladie, est exclue du score fonctionnel cognitif. Les autres troubles thymiques sont également exclus.

La notion de fatigue correspond à un score moyen supérieur à 4 sur 7 à la FSS [120] et à un score supérieur à 55 sur 100 à l'EMIF-SEP (voir annexe 5) [121]. La distinction entre fatigue légère à modérée et sévère n'est pas validée à ce jour et est laissée à la libre appréciation de l'examineur.

Le stade 4 correspond au stade de démence légère à modérée. Les critères de démence sont ceux du DSM-IV [126] ,(voire annexe 6).

Le stade 5 de démence sévère est définie par un MMS<10. Les troubles mnésiques sont sévères. Le patient ou la patiente ne reconnaît que sa propre identité. Il est incapable de formuler un jugement ou de résoudre un problème. Il n'a aucune possibilité d'autonomie en dehors de son domicile ni aucune activité domestique significative. Il nécessite une aide importante pour ses soins personnels. L'incontinence sphinctérienne est fréquente. Le tableau s'aggrave jusqu'à ce que le ou la patient(e) ne puisse plus communiquer, reconnaître le conjoint ou l'aidant et s'alimenter, et devienne grabataire.

Score	EDSS avec intégration du SF cognitif = Nouvel EDSS	EDSS avec intégration du SF mental = Ancien EDSS
0	Examen neurologique normal, tous les scores fonctionnels sont à 0	Examen neurologique normal, tous les scores fonctionnels sont à 0 sauf le score fonctionnel cérébral qui peut être à 1
1	Pas de handicap, un seul score fonctionnel à 1	Pas de handicap, un seul score fonctionnel à 1 à l'exclusion du score fonctionnel cérébral
1.5	Pas de handicap, un ou plusieurs scores fonctionnels à 1	Pas de handicap, un ou plusieurs scores fonctionnels à 1, à l'exclusion du score fonctionnel cérébral

Au-delà de l'EDSS 1.5, le score fonctionnel cognitif comme le score fonctionnel mental est pris en compte comme les 7 autres scores fonctionnels.

Quelques exemples :

SF mental	SF cognitif	Autres scores fonctionnels	EDSS avant	EDSS après
1	1	Tous à 0	0	1
1	1	un à 1, les autres à 0	1	1.5
1	2	un à 2, les autres à 0 ou 1	2	2.5
1	2	deux à 2, les autres à 0 ou 1	2.5	2.5

4

MATERIELS ET METHODES

4.1 LES PATIENTS

Les patients sont issus de la base de données EDMUS du LORSEP.

Lorsque le LORSEP a décidé de partager les données médicales entre neurologues et professionnels de santé participant au Réseau, la première étape a concerné l'acquisition d'un logiciel dédié. Concrètement, le choix portait entre la confection de novo d'une base de données en utilisant par exemple Excel ou l'utilisation d'EDMUS. Le choix a été fait au niveau du Conseil d'Administration du LORSEP qui a décidé l'utilisation d'EDMUS. En effet, ce logiciel est largement utilisé dans la communauté neurologique dans de nombreux centres français (essentiellement les CHRU), et européens. L'adoption d'un langage commun pour la description médicale des patients atteints de SEP est d'une grande utilité. En mettant en exergue les informations décisives et pertinentes, elle facilite le suivi médical et l'échange des informations entre médecins. EDMUS a déjà largement contribué à la réalisation d'études internationales reconnues et publiées dans les meilleures revues neurologiques et généralistes. EDMUS a permis d'aboutir à un consensus sur le langage commun à adopter (définitions, dénominations, classifications), la nature des données à incorporer et les caractéristiques techniques de base du programme à développer. EDMUS a porté une attention particulière aux problèmes, d'éthique et de bonne pratique, posés par tout système standardisé et automatisé de recueil de données. Le respect de la confidentialité est assuré par un système de mots de passe hiérarchisé. Il est également possible de rendre anonyme de façon automatique l'ensemble des dossiers d'un même fichier. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, auprès de laquelle le système EDMUS a été déclaré par les Hospices Civils de Lyon, a ainsi émis un avis favorable sur l'utilisation de celui-ci. Chaque fois que des données sont échangées ou mises en commun, la propriété intellectuelle de l'utilisateur d'origine est protégée par un « Code de Bonne Conduite » et la « Charte EDMUS » qui régit les relations avec les organismes publics ou privés susceptibles d'être intéressés par le projet ou ses données, a été élaborée.

Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à partager au minimum les données des patients SEP suivis par lui-même, incluant :

- Les caractéristiques démographiques des patients,
- Les données du diagnostic,
- Les thérapeutiques de fond utilisées,
- Le suivi clinique et radiologique des patients,
- Et toutes les autres données pertinentes selon l'évolution des connaissances.

Chaque neurologue participant au LORSEP s'engage à prendre part et respecter une procédure de démarche qualité. En pratique, les ARC colligent les données sur un dossier

papier qui est ensuite classé et archivé au CEC. Ils saisissent les informations dans le fichier LORSEP sur EDMUS. De façon mensuelle, tous les nouveaux dossiers sont revus par un des deux neurologues en responsabilité de la qualité des données (Docteurs Sophie Pittion-Vouyovitch et Marc Debouverie) ainsi qu'une sélection de dossiers plus anciens tirés au sort de façon aléatoire. La cohérence globale du dossier et la qualité des données sont revues et discutées avec les ARC et, si nécessaire, directement avec le neurologue.

Les patients ont été adressés aux neuropsychologues du LORSEP entre Mars 2004 et Juin 2007 sur demande des neurologues libéraux ou hospitaliers de Lorraine devant une suspicion de troubles cognitifs par le médecin ou en cas de plainte cognitive du patient ou de l'entourage.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

-une sclérose en plaques probable ou certaine selon les critères de Poser pour les patients diagnostiqués avant 2001 et selon les critères de McDonald et al. pour les autres [139-141],

-un âge supérieur à 18 ans.

Tous les types de sclérose en plaques étaient inclus, quel que soit leur traitement de fond. La forme évolutive de sclérose en plaques est définie selon la terminologie établie par Lublin et Reingold [142].

Les critères d'exclusion étaient :

-tout antécédent récent ou ancien d'atteinte neurologique du système nerveux central autre que la sclérose en plaques, y compris un traumatisme crânien,

-tout trouble psychiatrique y compris les psychoses maniaco-dépressives,

-toute addiction (alcool, drogues),

-tout déficit visuel ou moteur qui aurait pu entraver la réalisation du bilan neuropsychologique,

-la survenue d'une poussée dans les six semaines précédent le bilan neuropsychologique.

4.2 EVALUATION

4.2.1 La cotation du score fonctionnel mental et de l'EDSS avant le bilan neuropsychologique

Le score fonctionnel mental et les autres scores fonctionnels ainsi que le score EDSS global étaient établis par le neurologue habituel en consultation selon l'EDSS actuel de Kurtzke présenté en annexe 1 [9].

4.2.2 L'évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique était réalisé dans le service du CHU de Nancy, dans les locaux du LORSEP à Tomblaine, au CHR de METZ-THIONVILLE ou dans les cabinets des neurologues libéraux de la région, par les neuropsychologues du LORSEP entre Mars 2004 et Juin 2007. La consultation a eu lieu au maximum dans un délai de trois mois après la consultation auprès du neurologue. Les patients ont été évalués lors d'une séance de trois heures ou de deux séances de deux heures selon les capacités du patient en terme de fatigue et de disponibilité et selon le temps nécessaire au neuropsychologue qui adapte le bilan en fonction des troubles rencontrés.

Le bilan neuropsychologique évaluait systématiquement :

- -l'efficacité intellectuelle globale avec le QI verbal et de performance
- -la vitesse de traitement de l'information
- -les fonctions frontales : la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives et les fluences
- -la mémoire épisodique
- -les capacités visuo-spatiales, les gnosies
- -le langage
- -le calcul
- -les praxies

Une fonction cognitive a été considérée comme pathologique si le score était égal ou inférieur à deux déviations standards ou au 5^{ième} percentile à au moins deux tests neuropsychométriques propres à cette fonction, excepté pour le calcul évalué couramment uniquement par l'épreuve d'arithmétique de la WAIS-R.

La fatigue grâce à l'EMIF-SEP présentée en annexe 5 [121, 129, 143, 144] et la dépression grâce au Beck Depression Inventory présenté en annexe 6 [128] étaient également systématiquement évaluées.

La batterie la plus couramment utilisée, est jointe en annexe 4 à titre indicatif mais les neuropsychologues du LORSEP ont toute liberté dans le choix des tests psychométriques selon le profil du patient (niveau d'éducation) et les troubles rencontrés lors du bilan. Chaque bilan est personnalisé.

4.2.3 Cotation du score fonctionnel cognitif et du nouvel EDSS

Le score fonctionnel cognitif a été établi au décours du bilan neuropsychologique à partir de la conclusion de celui-ci pour chaque patient et le score EDSS a été revu en intégrant ce score fonctionnel cognitif selon les hypothèses de travail exposées ci-dessus. Les données ont été enregistrées au fur et à mesure.

4.3 ANALYSE STATISTIQUE

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel EDMUS.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.1, au service d'Épidémiologie et Évaluation Cliniques du CHU de Nancy.

L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques des patients, des caractéristiques de la SEP, dont les scores cognitifs et EDSS, et des deux scores EDSS en fonction du score cognitif. Les scores cognitifs et l'EDSS ont été traités comme des variables quantitatives. Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, leur médiane et leur 1^{er} et 3^{ème} quartiles ; les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les caractéristiques des patients et des scores cognitifs et EDSS ont été comparées selon la forme de la SEP, pour les variables quantitatives par un test de t de Student dans des conditions de distribution normale des variables, et pour les variables qualitatives par un test du Chi Deux. Les corrélations entre caractéristiques cliniques, scores cognitifs et EDSS ont été étudiées par test de corrélation de Spearman.

La même analyse a été réalisée pour le groupe de patients présentant un EDSS inférieur à 3.5 et pour le groupe de patient présentant un EDSS supérieur ou égal à 3.5.

Les facteurs associés à un score fonctionnel cognitif différent ont été recherchés par une régression logistique, dans laquelle la variable à étudier était l'existence d'un changement du score fonctionnel après évaluation neuropsychologique et les variables à expliquer les caractéristiques des patients et de la maladie et le score EDSS. Les facteurs associés à un EDSS différent selon les score cognitif ont été recherchés par une régression logistique, dans laquelle la variable à étudier était l'existence d'un changement d'EDSS lorsque le nouveau score cognitif était appliqué, et les variables à expliquer les caractéristiques des patients et de la maladie et les scores cognitifs. L'analyse multi variée a été ajustée sur les variables significatives au seuil de 5 % en analyse bivariée.

La même analyse a été réalisée pour le groupe de patients présentant un EDSS inférieur à 3.5.

Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

5

RESULTATS

5.1 LA POPULATION GLOBALE

Le tableau 1 des données des 215 patients est joint en annexe 7.

Les 215 patients inclus, ont été évalués entre Mars 2004 et Juin 2007. Une patiente a été exclue en raison de son âge inférieur à 18 ans lors de la réalisation du bilan neuropsychologique. Deux patients présentaient des données manquantes et n'ont pas été retenus. 15 patients ont bénéficié de deux bilans neuropsychologiques et seules les données du premier bilan ont été prises en compte en raison des risques de l'effet test-retest.

Parmi les **215 patients**, il y a 149 femmes (69,3%) pour 66 hommes (30,7%) et 144 formes rémittentes (formes RR) pour 71 formes progressives (formes P) primaires ou secondaires. Les variables démographiques (âge), cliniques (âge de début de la maladie et durée de la maladie), les Scores Fonctionnels (SF) et les EDSS sont exposés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Description des caractéristiques démographiques et cliniques des 215 patients

	Moyenne	Ecart-type	Quartile 25%	Médiane	Quartile 75%
Age*	43,5	10,8	36,8	43,8	51,4
Age au début de la SEP*	32,2	9,5	25,5	31,3	38,5
Durée de la SEP*	11,2	8,6	4,4	9,6	15,5
SF mental	1,0	1,0	0	1	2
SF cognitif	1,5	0,8	1	1	2
EDSS avec SF mental	3,3	1,7	2.0	3.0	4.0
EDSS avec SF cognitif	3,4	1,6	2.0	3,5	4.0

* en années

Le plus jeune patient a 18 ans et le plus âgé 72 ans lors de l'évaluation neuropsychologique. L'âge de début de la maladie varie de 13 à 54 ans. La durée de la maladie s'étend de cinq semaines à 55 ans. Le score fonctionnel mental le plus élevé est à 4. Le score fonctionnel cognitif le plus élevé est à 5. L'EDSS le plus élevé est à 8.0 avant et après intégration du score fonctionnel cognitif. La moyenne du score fonctionnel cognitif est plus élevée que la moyenne du score fonctionnel mental ($p < 0,001$) pour une médiane similaire. Le nouvel EDSS prenant en compte le score fonctionnel cognitif est plus élevé que l'ancien EDSS prenant en compte le score fonctionnel mental ($p < 0,001$).

La modification des scores fonctionnels mental et cognitif et de l'EDSS avant et après bilan neuropsychologique dans la population globale est représentée dans le tableau 3.

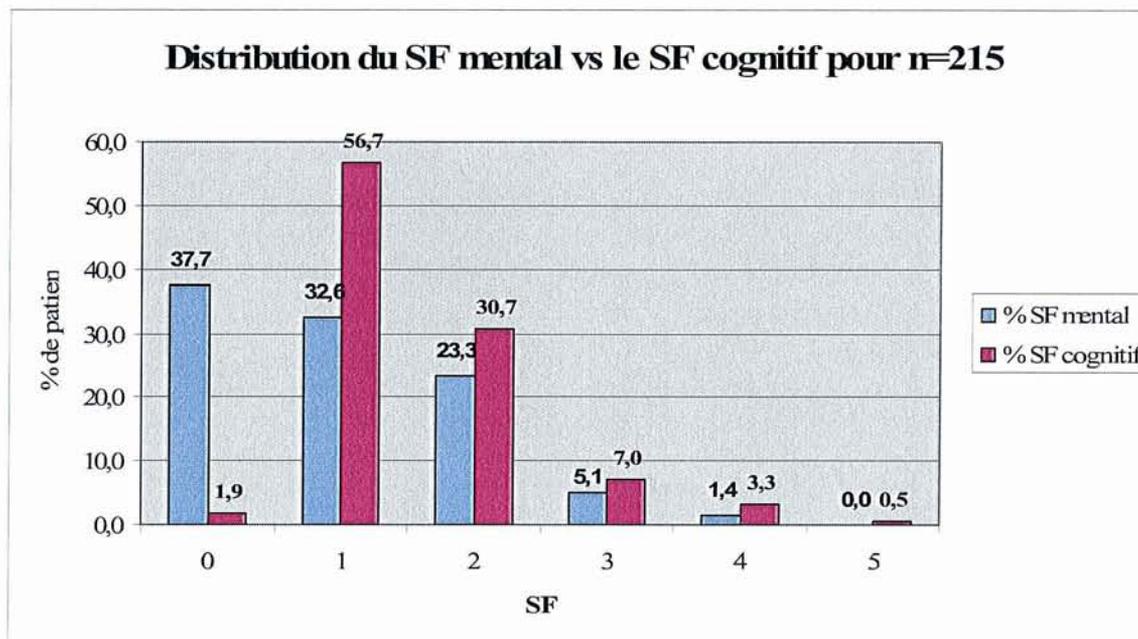
Tableau 3 : Variations du score fonctionnel et de l'EDSS dans la population globale

Variation (n=215)	Nombre de SF (%)	Nombre d'EDSS (%)
Stabilité	103 (47,9%)	180(83,7%)
Diminution	14(6,5%)	3(1,4%)
Augmentation	98 (45,6%)	32(14,9%)

Plus de la moitié des patients voient leur score fonctionnel cognitif se modifier avec l'évaluation neuropsychologique et pour 87,5% de ces patients, il augmente. L'EDSS est modifié chez 16,3% des patients.

La répartition des scores fonctionnels selon l'ancienne ou la nouvelle cotation en fonction du nombre de patients, exprimée en pourcentage est représentée dans le graphique 1.

Graphique 1



62,3% des patients présentent des troubles selon la définition du score fonctionnel mental contre 98,1% après un bilan neuropsychologique.

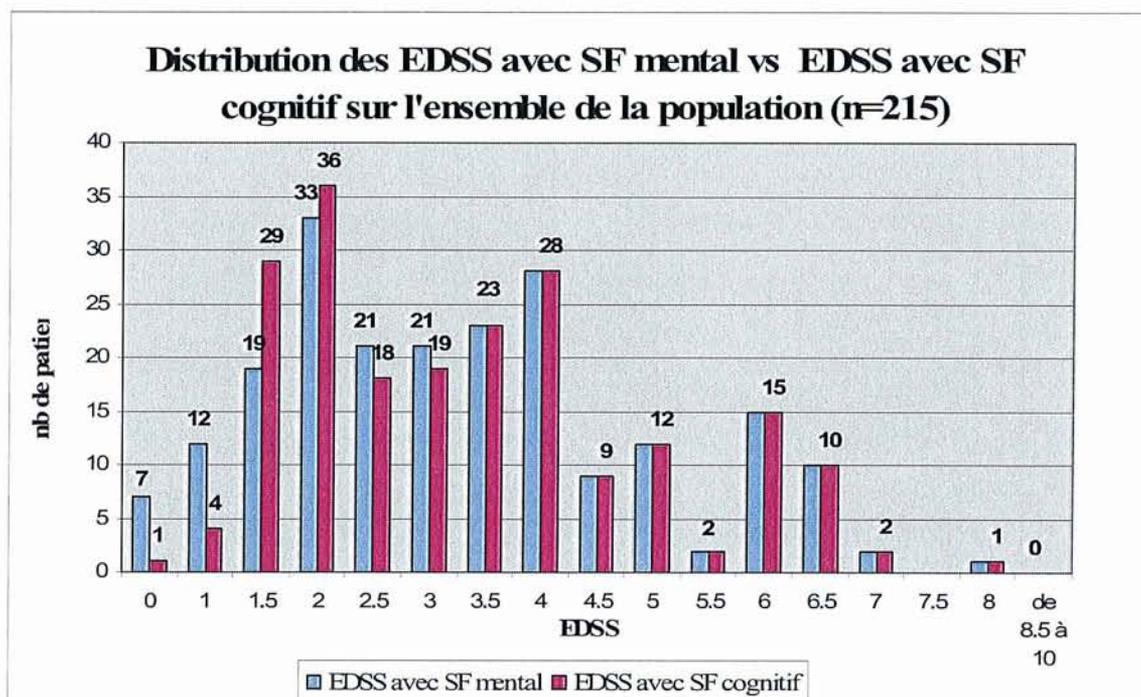
Selon le score fonctionnel mental, 151 patients (70,3%) dont 70 dépressifs, ne présentent pas de troubles cognitifs. Aucun patient n'est au stade de démence.

Seulement 4 patients ont un score fonctionnel cognitif à 0 sur les 215 c'est-à-dire qu'ils ne présentent ni fatigue ni troubles cognitifs. 8 patients ont un score fonctionnel cognitif à 4 ou 5 c'est-à-dire qu'ils sont au stade de démence.

Nous pouvons remarquer que la différence la plus marquée concerne le score fonctionnel 0, seuil de normalité.

La répartition de l'EDSS selon l'ancienne ou la nouvelle cotation en fonction du nombre de patients est représentée dans le graphique 2.

Graphique 2



Pour un EDSS supérieur à 3.5, l'EDSS n'est plus modifié. La cotation de ce score devient à ce stade, dépendant du périmètre de marche. C'est pour un EDSS < 2.0 que les variations sont les plus évidentes puisque nous avons modifié le mode d'intégration du SF cognitif=1 dans l'EDSS global.

5.1.1 La population selon le sexe

Parmi les 215 patients, il y a 149 femmes (69,3%) pour 66 hommes (30,7%). La comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques selon le sexe ne met pas en évidence de différence significative entre les deux groupes.

5.1.2 La population selon le type de sclérose en plaques

Parmi les 215 patients, il y a 144 formes rémittentes (formes RR) pour 71 formes progressives (formes P) primaires ou secondaires.

Tableau 4 : Description des caractéristiques démographiques et cliniques selon la forme de sclérose en plaques

Variabes	Formes RR	Formes P
n=**	144	71
Sexe féminin**	106(73,6%)	43(60,6%)
Nbre d'EDSS<3.5	105(72,9%)	8(11,3%)
	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)
Age en années*	41,0(10,7)	48,8(8,7)
Age de début de la SEP en années*	31,2(9,1)	34,3(10,1)
Durée de la SEP en années*	9,6(8,1)	14,5(8,7)
SF mental*	0,8(0,9)	1,4(1,0)
SF cognitif*	1,35(0,7)	1,9(1,0)
EDSS avec SF mental*	2,5(1,2)	4,9(1,3)
EDSS avec SF cognitif*	2,6(1,0)	4,9(1,3)
Patients dont le SF est modifié	77(53,5%)	35(49,3%)
Patients dont l'EDSS est modifié	33(32,9%)	2(2,8%)

Le test de Student appliqué aux variables quantitatives* et le test du Chi Deux appliqué aux variables qualitatives** montrent une différence significative ($p < 0.05$) des valeurs observées entre les deux groupes excepté pour l'âge de début et le sexe.

La proportion de femmes est plus importante dans la forme rémittente mais de façon non significative. Les variables démographique (l'âge) et cliniques (la durée de la maladie, le score fonctionnel mental, le score fonctionnel cognitif, l'EDSS avec le score fonctionnel mental et l'EDSS avec le score fonctionnel cognitif) sont significativement plus élevées dans la forme progressive ($p < 0,05$) que dans la forme rémittente. La moyenne du score fonctionnel cognitif est plus élevée que celle du score fonctionnel mental tant pour les formes rémittentes que progressives. La moyenne des EDSS ne varie pas pour les formes progressives, qui dans 88,7% des cas ont un EDSS supérieur ou égal à 3.5.

5.2 LA POPULATION DE PATIENTS AYANT UN EDSS INFÉRIEUR A 3.5

Nous avons vu que l'EDSS ne se modifie pas au-delà de 3.0. Nous nous sommes donc intéressée plus particulièrement aux **113 patients** ayant un EDSS inférieur à 3.5.

Tableau 5 : Description des caractéristiques démographiques et cliniques des 113 patients

Variabes pour n=113	Moyenne	(Ecart-type)	Quartile 25%	Médiane	Quartile 75%
Age*	40,6	10,3	33,7	39,9	46,8
Age au début de la SEP*	31,9	9,2	24,8	30,8	38,3
Durée de la SEP*	8,7	7,3	2,7	6,7	13,4
SF mental	0,6	0,7	0,0	0,0	1,0
SF cognitif	1,2	0,5	1,0	1,0	1,0
EDSS avec SF mental	2,0	0,8	1,5	2,0	2,5
EDSS avec SF cognitif	2,1	0,7	1,5	2,0	2,5

* en années

Le plus jeune patient a 18 ans et le plus âgé 67 ans. L'âge au début de la maladie s'étend de 15 ans à 64 ans. La durée de la maladie s'étend de cinq semaines à 30 ans. Les scores fonctionnels mental et cognitif les plus élevés sont à 3 quelle que soit la cotation. L'EDSS le plus élevé est à 3.0 avant intégration du score fonctionnel cognitif et à 3.5 après sa prise en compte. La moyenne du score fonctionnel cognitif est plus élevée que la moyenne du score fonctionnel mental ($p < 0,001$). Le nouvel EDSS est plus élevé que l'ancien EDSS ($p < 0,001$). Le quartile 25% et la médiane du score fonctionnel cognitif sont plus élevés que ceux du score fonctionnel mental alors que le quartile 75% est comparable.

Le tableau 6 montre les variations de cotation du score fonctionnel et de l'EDSS avant et après évaluation neuropsychologique.

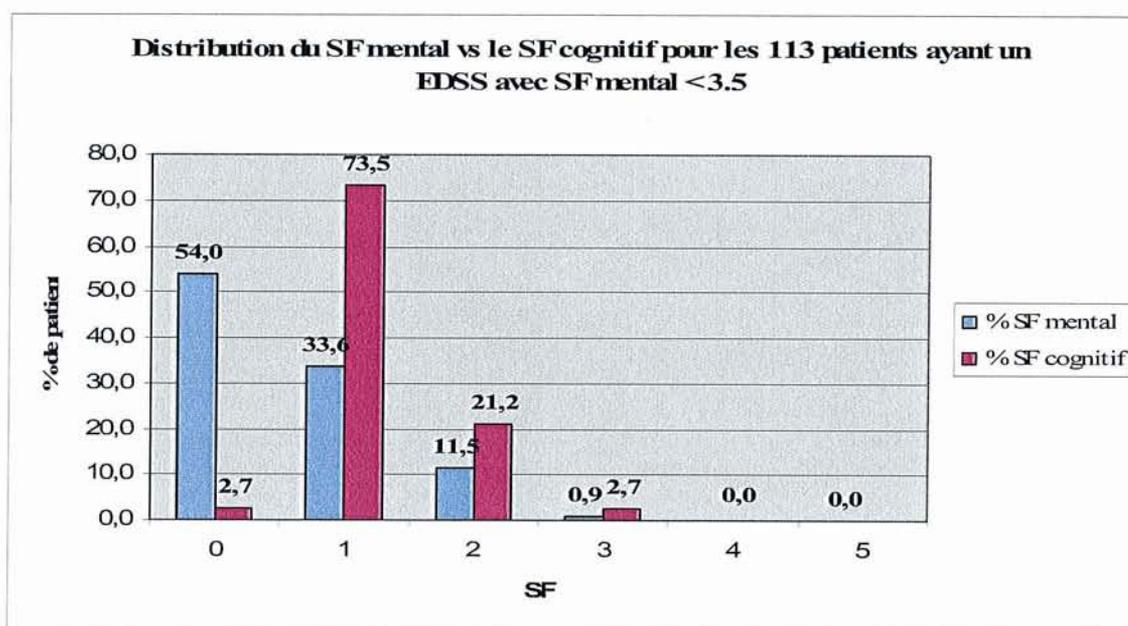
Tableau 6 : Variations du score fonctionnel et de l'EDSS dans la population ayant un EDSS inférieur à 3.5

Variations pour n=113	Nb de SF (%)	Nb d'EDSS (%)
Stabilité	47 (41,6%)	78 (69,0%)
Diminution	4 (3,5%)	3 (2,7%)
Augmentation	62 (32%)	32 (28,3%)

58,4% des patients voient leur score fonctionnel cognitif se modifier grâce à l'évaluation neuropsychologique et il augmente pour 94% d'entre eux. L'EDSS est modifié chez un tiers des patients.

La répartition des scores fonctionnels selon les cotations en fonction du nombre de patients exprimé en pourcentage, est représentée dans le graphique 3.

Graphique 3 :



46% des patients présentent des troubles selon le score fonctionnel mental contre 97,4% après un bilan neuropsychologique.

Selon le score fonctionnel mental, 12,4% des patients présentent des troubles cognitifs. Aucun patient n'est au stade de démence.

Seulement 3 patients ont un score fonctionnel cognitif à 0 sur les 113 c'est-à-dire qu'ils ne présentent ni fatigue ni troubles cognitifs. Aucun patient n'est au stade de démence.

Nous pouvons remarquer que la différence la plus marquée concerne le score fonctionnel 0, seuil de normalité avec un pourcentage vingt fois inférieur pour le score fonctionnel cognitif comparé au score fonctionnel mental.

5.3 LA POPULATION DE PATIENTS AYANT UN EDSS SUPERIEUR OU EGAL A 3.5

Les variables démographiques (âge), cliniques (âge de début de la maladie et durée de la maladie), les Scores Fonctionnels (SF) et les EDSS de ces 102 patients sont exposés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Description des caractéristiques démographiques et cliniques des 102 patients ayant un EDSS supérieur ou égal à 3.5

Variabes pour n=102	Moyenne	(écart-type)	Quartile 25%	Médiane	Quartile 75%
Age*	46,6	10,6	40,1	47,1	54,3
Age au début de la SEP*	32,5	9,9	25,7	31,7	39,9
Durée de la SEP *	14,0	9,1	8	12,6	18,4
SF mental	1,5	1,0	1	1	2
SF cognitif	1,9	0,9	1	2	2
EDSS avec SF mental	4,7	1,1	4,0	4,3	6,0
EDSS avec SF cognitif	4,7	1,1	4,0	4,3	6,0

*en années

Le plus jeune patient a 20 ans et le plus âgé, 72 ans. L'âge au début de la maladie s'étend de 13 ans à 54 ans. La durée de la maladie s'étend de 4 mois à 55 ans. Les scores fonctionnels mental et cognitif les plus bas sont à 0, le score fonctionnel mental le plus élevé est à 4, le score fonctionnel cognitif à 5. L'EDSS le plus élevé est à 8.0. La moyenne du score fonctionnel cognitif est plus élevée que la moyenne du score fonctionnel mental ($p < 0,001$).

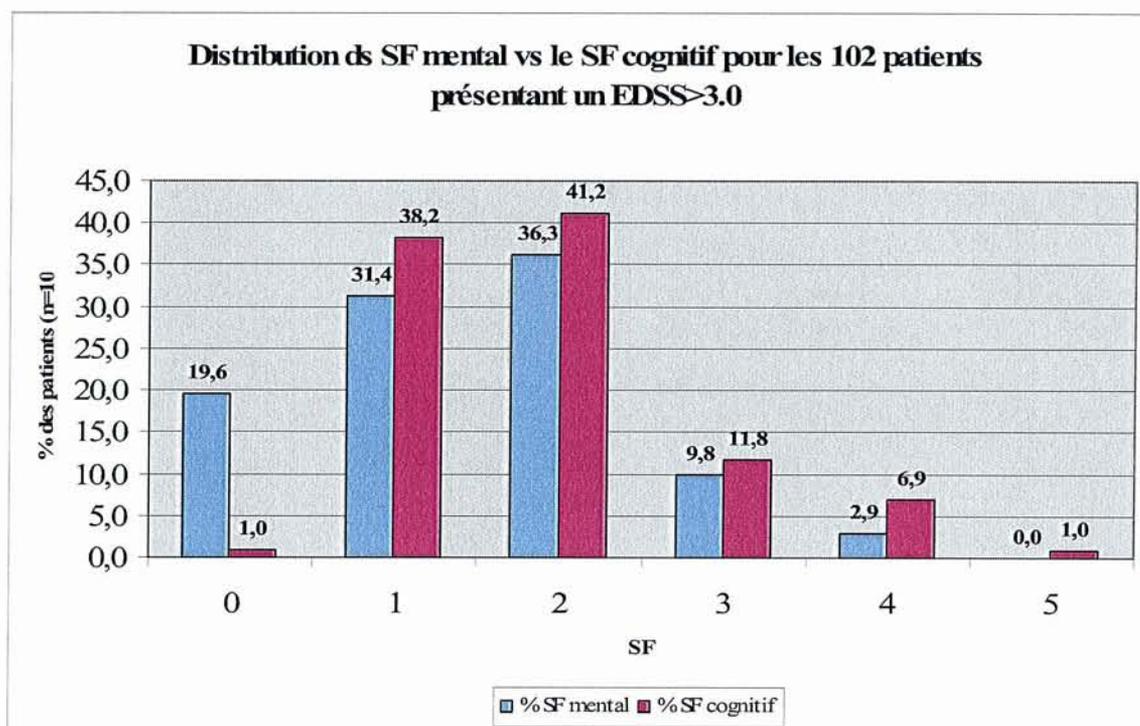
Tableau 8 : Variations du score fonctionnel et de l'EDSS dans la population ayant un EDSS supérieur ou égal à 102

Variations pour n=102	Nb de FS (%)	Nb d'EDSS (%)
Stabilité	56(54,9%)	102(100%)
Diminution	10(9,8%)	-
Augmentation	36(35,3%)	-

Près de la moitié des patients voient leur score fonctionnel se modifier avec l'évaluation neuropsychologique et pour 78,2% de ces patients, il augmente. L'EDSS n'est modifié chez aucun d'entre eux.

La répartition des scores fonctionnels selon les cotations en fonction du nombre de patients exprimé en pourcentage, est représentée dans le graphique 4.

Graphique 4 :



5.4 VARIATIONS DES COTATIONS DES SCORES FONCTIONNELS ET DE L'EDSS DANS LA POPULATION GLOBALE ET DANS LES DEUX SOUS-POPULATIONS

Les pourcentages de score fonctionnel et d'EDSS modifiés avant et après évaluation neuropsychologique selon nos trois populations sont regroupés pour une meilleure analyse dans le tableau 9.

Tableau 9 : Pourcentage de patients dont les scores fonctionnels et EDSS varient dans la population globale et dans les deux sous populations

	% de SF modifiés	% d'EDSS modifiés
Population globale (n=215)	52,10%	16,30%
Population dont l'EDSS<3.5 (n=113)	58,40%	31%
Population dont l'EDSS est > ou égal à 3.5 (n=102)	45,10%	0%

112 scores fonctionnels sont modifiés, 25 EDSS sont modifiés sur l'ensemble de la population.

Quelques exemples choisis présentés dans le tableau 10 issus de notre série (cf. annexe 7) illustrent ce problème lié à l'application des règles de cotation de l'EDSS :

Tableau 10 : Cas individuels démonstratifs extraits de notre série

N°EDMUS	SF mental	SF cognitif	Autres scores fonctionnels ou PM*	EDSS avant	EDSS après
2537	1	1	tous à 0	0	1.0
2670	1	1	un à 1, les autres à 0	1.0	1.5
			deux à 2, les autres à 0 ou		
127	0	1	1	2.5	2.5
248	3	1	PM=500m	4.0	4.0
			PM=100m avec une aide		
739	0	2	unilatérale	6.0	6.0
			PM=100m avec une aide		
432	2	4, démence	unilatérale	6.0	6.0
			PM=20m avec une aide		
3178	2	2	bilatérale	6.5	6.5
			PM=20m avec une aide		
2726	1	5, démence sévère	bilatérale	6.5	6.5

*PM = Périmètre de marche

Ce tableau montre que l'EDSS est modifié surtout aux stades les plus précoces car dans nos hypothèses de travail, nous avons modifié l'intégration du score fonctionnel cognitif 1 dans l'EDSS global (voir chapitre 3).

Il met également en évidence que le périmètre de marche devient le seul facteur limitant au-delà d'un certain stade. Des patients dont la gravité de l'atteinte cognitive est extrêmement variable, sont regroupés dans le même sous-groupe (n°739 et 432 ; n°3178 et 2726).

D'autre part, le degré d'atteinte cognitive de ces patients peut être très subjectivement évalué par le clinicien sans un bilan neuropsychologique préalable (n°432 et n°2726).

La démence ne survient pas uniquement à des stades où le handicap physique des membres inférieurs est très sévère. Les 8 patients déments de cette série (n°EDMUS 2938, 2248, 2010, 432, 2278, 2726, 3293 et 1776 cf. annexe 7) ont un EDSS qui s'échelonne entre 4.0 et 7.0. Le n° 2938 est une forme rémittente dont la durée de la maladie est de huit ans.

5.5 CORRELATIONS

5.5.1 Corrélations à partir des données des 215 patients

Tableau 11 : Etude des corrélations entre variables démographiques et cliniques des 215 patients grâce au test de corrélation de Spearman

n=215	Age des patients		EDSS avec SF mental		EDSS avec SF cognitif	
	r	p	r	P	r	p
Durée de la SEP	0.54	<0.0001	0.38	<0.0001	0.38	<0.0001
SF mental	0.23	0.0005	0.46	<0.0001		
SF cognitif	0.14	0.03			0.54	<0.0001
EDSS avec SF mental	0.36	<0.0001			0.99	<0.0001
EDSS avec SF cognitif	0.35	<0.0001	0.99	<0.0001		

L'âge est corrélé à la durée de la maladie (durée entre le début de la maladie et le bilan neuropsychologique), aux deux scores fonctionnels et aux deux EDSS.

Les scores fonctionnels mental et cognitif sont faiblement mais significativement corrélés à la durée de la maladie (respectivement : $r=0.24$, $p=0.0004$; $r=0.16$, $p=0.02$).

Les EDSS avec le score fonctionnel mental ou avec le score fonctionnel cognitif sont corrélés à la durée de la maladie.

Les deux scores fonctionnels sont significativement corrélés à leur EDSS respectif. Le score fonctionnel cognitif est un peu plus fortement corrélé à son EDSS que le score fonctionnel mental à son EDSS.

Les scores fonctionnels sont significativement corrélés entre eux ($r=0.45$; $p<0.0001$).

Les deux EDSS sont très fortement corrélés entre eux.

5.5.2 Corrélations à partir des données des 113 patients ayant un EDSS inférieur à 3.5

Tableau 12 : Etude des corrélations entre variables démographiques et cliniques des patients ayant un EDSS inférieur à 3.5 grâce au test de corrélation de Spearman

n=113 Variables	Age*		EDSS avec SF mental		EDSS avec SF cognitif	
	r	p	r	P	r	p
Durée de la SEP*	0.48	0.0001	0.15	NS	0.13	NS
SF mental	0.15	NS	0.28	0.0025		
SF cognitif	0.03	NS			0.52	0.0001
EDSS avec SF mental	0.20	0.033			0.93	0.0001
EDSS avec SF cognitif	0.16	NS	0.93	0.0001		

*en années

L'âge est faiblement mais significativement corrélé à l'EDSS avec score fonctionnel mental. Il n'apparaît pas corrélé aux autres variables.

Les deux EDSS ne sont pas corrélés à la durée de la maladie.

A ce stade d'EDSS où le score fonctionnel mental ou cognitif peut avoir une influence sur le score EDSS, le score fonctionnel cognitif est nettement plus fortement corrélé à son EDSS que ne l'est le score fonctionnel mental avec le sien et ce avec un risque d'erreur moindre.

Les deux EDSS restent très fortement corrélés.

5.6 REGRESSION LOGISTIQUE

5.6.1 Régression logistique à partir des données des 215 patients

Nous souhaitons savoir quelles variables influencent le changement de score fonctionnel.

Tableau 13 : Analyse bivariée du changement du score fonctionnel en régression logistique effectuée à partir des données des 215 patients

n=215	Variable expliquée : Le changement de SF		
Variables explicatives	Odds ratios	Intervalle de confiance de 95%	
Age*	1.019	0.993	1.045
Age au début de la SEP*	1.007	0.979	1.036
Durée de la SEP*	1.021	0.989	1.054
EDSS avec SF mental	1.052	0.897	1.235
Forme P vs RR**	0.846	0.479	1.494
Sexe M vs F***	0.794	0.444	1.422

*en années

** P =progressive ; RR =rémittente

*** M = masculin ; F=féminin

L'intervalle de confiance de 95% est significatif s'il ne comprend pas la valeur 1.

Il n'y a pas de variables explicatives parmi celles sélectionnées. Une analyse multi variée n'est donc pas nécessaire. L'important est que l'âge (au moment de l'évaluation neuropsychologique et au début de la maladie), la durée de la SEP et le sexe n'apparaissent pas liés au changement de score fonctionnel.

Nous souhaitons par ailleurs savoir quelles variables influencent le changement d'EDSS.

Tableau 14 : Analyse bivariée du changement d'EDSS en régression logistique effectuée à partir des données des 215 patients

n=215	Variable expliquée : le changement d'EDSS		
	Variables explicatives	Odd ratios	Intervalle de confiance de Wald de 95%
Age*	1.052	1.015	1.090
Age au début de la SEP*	1.010	0.972	1.050
Durée de la SEP*	1.091	1.028	1.157
SF mental	2.913	1.670	5.080
SF cognitif	1.002	0.645	1.558
Sexe M vs F**	1.129	0.508	2.509
Forme P vs RR***	0.098	0.023	0.419

*en années

**sexe masculin versus sexe féminin

*** forme progressive versus forme rémittente

Cette analyse peut se comprendre simplement de la manière suivante : si l'âge augmente, si la durée de la maladie augmente ou si le score fonctionnel mental augmente, alors le risque d'avoir un changement d'EDSS augmente.

Par contre, si le patient présente une sclérose en plaques de forme progressive, le risque d'avoir un changement d'EDSS diminue très fortement.

Une analyse multi variée exposée dans le tableau 14 est réalisée pour savoir quelles variables jouent réellement un rôle dans cette relation. En d'autres termes, elle permet d'éliminer les facteurs confondants. La question se pose notamment pour savoir si l'âge joue un rôle dans l'appréciation du score fonctionnel cognitif.

Tableau 15 : Analyse multi variée du changement d'EDSS en régression logistique effectuée à partir des données des 215 patients

n = 215	Variable expliquée : le changement d'EDSS		
Variabiles explicatives	Odd ratios	Intervalle de confiance de Wald de 95%	
Age	1.001	0.958	1.046
Durée de la SEP	1.048	0.979	1.121
SF mental	2.261	1.266	4.036
Forme P vs RR	0.180	0.039	0.826

L'âge et la durée de la SEP apparaissent être des facteurs confondants.

Si le score fonctionnel mental augmente, le risque de changement d'EDSS augmente.

Si le patient présente une sclérose en plaques de forme progressive, le risque d'avoir un changement d'EDSS diminue sachant que 63 des 71 formes progressives ont un EDSS supérieur ou égal à 3.5.

5.6.2 Régression logistique à partir des données des 113 patients

Nous souhaitons savoir quelles variables influencent le changement d'EDSS pour la population pour laquelle l'EDSS change, celle dont l'EDSS avec intégration du score fonctionnel mental est inférieur à 3.5.

Tableau 16 : Analyse bivariée du changement d'EDSS en régression logistique effectuée à partir des données des 113 patients ayant un EDSS < 3.5

n = 113	Variable expliquée : le changement d'EDSS		
	Odd ratios	Intervalle de confiance de Wald de 95%	
Variabiles explicatives			
Age*	1.025	0.985	1.066
Age au début de la SEP*	1.007	0.964	1.052
Durée de la SEP*	1.040	0.981	1.104
SF mental	1.814	0.969	3.395
SF cognitif	0.204	0.088	0.475
Sexe M vs F**	0.921	0.379	2.238
Forme P vs RR***	0.727	0.139	3.797

*en années

**sexe masculin versus sexe féminin

*** forme progressive versus forme rémittente

Si le score fonctionnel cognitif augmente, le risque de changement de l'EDSS diminue ce qui semble être une évidence au vu de notre postulat.

Le score fonctionnel cognitif est la seule variable explicative. Une analyse multi variée n'est donc pas nécessaire. Ainsi, l'âge (au moment de l'évaluation neuropsychologique et au début de la maladie), la durée de la SEP, le score fonctionnel mental n'apparaissent pas liés au changement d'EDSS.

6

DISCUSSION

6.1 IMPLICATIONS MAJEURES

Le premier point fort de cette étude est de proposer un outil commun pour comparer le degré d'atteinte cognitive des patients atteints de sclérose en plaques.

L'idée de cette étude est née de la difficulté au quotidien, des neurologues à coter le score fonctionnel mental pour établir le score EDSS. Le score fonctionnel mental est vague et subjectif. La définition du score fonctionnel cognitif proposée ici, est claire, rigoureuse, basée sur l'expérience pratique des neuropsychologues et en accord avec les données de la littérature. Il exclut la dépression qui serait exceptionnellement lésionnelle et dont l'évaluation est purement intuitive et subjective. Il est logique de la supprimer.

La définition du score fonctionnel cognitif permet à partir d'un bilan neuropsychologique classique de coter le score fonctionnel cognitif de façon reproductible quels que soient la langue et le pays. Le tableau 13 de la régression logistique du changement de score fonctionnel démontre que le score fonctionnel cognitif élaboré à l'aide d'une évaluation neuropsychologique, n'est lié à aucun autre facteur. Ce nouveau score semble donc homogène et reflète réellement les données neuropsychologiques sans facteurs de confusion repérables à ce jour.

Ainsi, le score fonctionnel cognitif permet d'envisager des comparaisons entre les scores fonctionnels cognitifs de différents centres ou au cours d'études scientifiques ou d'évaluation thérapeutique, ce que ne permet pas le score fonctionnel mental actuel. Il peut devenir un outil scientifique précieux, aujourd'hui nécessaire.

Enfin, le score fonctionnel cognitif permet une évaluation des déficiences mentales mais ne permet pas d'évaluer les limitations d'activité ni les restrictions de participation qui en découlent.

Le deuxième point fort mis en évidence par cette étude, est la nécessité de réaliser un bilan neuropsychologique pour établir le profil cognitif réel de chaque patient et coter de façon fiable le score fonctionnel cognitif quel que soit le type de sclérose en plaques et la gravité des troubles.

Dans cette étude transversale portant sur 215 patients de la cohorte du LORSEP, le graphique 1 montre que selon le score fonctionnel mental, 70,3% des patients dont 32,6% considérés comme dépressifs, ne présentent pas de troubles cognitifs alors que 98,1% des patients présentent un score fonctionnel cognitif pathologique après évaluation neuropsychologique. Ces résultats confirment que les troubles cognitifs sont largement sous-estimés par le clinicien en consultation neurologique classique dans la sclérose en plaques.

Mais, il faut rester prudent car les scores fonctionnels mental et cognitif de par leur définition, ne comparent pas tout à fait les mêmes symptômes cliniques avec notamment l'inclusion de la fatigue pour le score fonctionnel cognitif.

Plus de la majorité des 215 patients (66 des 113 patients ayant un EDSS<3.5 mais aussi 46 des 102 patients ayant un EDSS> ou égal à 3.5, données des tableaux 6 et 8) voient leur score fonctionnel se modifier suite à l'évaluation neuropsychologique et à la modification des critères. Ceci apporte un deuxième argument pour développer le bilan neuropsychologique tant au stade précoce que tardif et quel que soit le type de sclérose en plaques présenté par le patient comme l'illustre les données du tableau 4.

Le bilan neuropsychologique est nécessaire de façon évidente pour les patients qui semblent n'avoir peu ou pas de troubles neuropsychologiques ou de fatigue en consultation classique auprès du neurologue vu le faible pourcentage de patients qui ont un score à 0 selon le score fonctionnel cognitif (1,9% contre 37,7% selon le score fonctionnel mental d'après le graphique 1). Mais là encore restons prudents, le score fonctionnel mental intégrant la dépression et le score fonctionnel cognitif la fatigue, sans que les dépressifs aient été exclus de l'étude. Pour les autres, cette évaluation s'avère également nécessaire puisqu'aucun des huit déments n'est détecté pendant la consultation avec le neurologue comme le montre le graphique 1.

Le score fonctionnel cognitif en comparaison au score fonctionnel mental augmente dans 45,6% des cas et ne diminue que dans 6,5% des cas selon le tableau 3. Naturellement, le neurologue semble avoir tendance à sous-estimer les troubles cognitifs des patients bien que ce résultat soit à modérer puisqu'encore une fois, le score fonctionnel cognitif prend en compte la fatigue et que les dépressifs n'ont pas été exclus de l'étude.

Enfin, la régression logistique en analyse multi variée de la population globale met en évidence que si le score fonctionnel mental des patients augmente, l'EDSS augmente (Tableau 15). Nous pouvons interpréter cette relation par l'impact inconscient de l'incapacité globale du patient sur le neurologue pour définir le degré d'atteinte cognitive des patients en l'absence d'évaluation objective. Cependant cela n'est pas sans fondement puisque le score fonctionnel et l'EDSS sont corrélés entre eux et que le score fonctionnel et la durée de la maladie sont corrélés dans la population globale (voir tableau 11).

Le troisième point fort de cette étude est de mettre en évidence la faible modification de l'EDSS (variation de 0,1 point dans la population globale et aucune modification au-delà de 3.0 d'EDSS). Elle confirme que cette échelle n'est pas suffisante pour évaluer le « handicap » occasionné par la sclérose en plaques.

Les chiffres du tableau 9 parlent d'eux-mêmes. Le tableau 9 exposant les pourcentages de scores fonctionnels modifiés et les EDSS modifiés, démontre clairement et simplement la non congruence entre les scores fonctionnels et l'EDSS. Celui-ci n'est pas représentatif du « handicap » global du patient.

Selon les données du tableau 9, 52,1% des patients voient leur score fonctionnel se modifier mais seulement 16,3% des patients ont un EDSS modifié. Ces modifications sont intuitivement essentiellement imputables à notre postulat de départ qui consiste à intégrer au même titre que tout autre score fonctionnel égal à un, le score fonctionnel cognitif égal à 1. Cette intuition est confirmée par les résultats de la régression logistique du changement d'EDSS chez les 113 patients ayant un EDSS inférieur à 3.5 du tableau 16, qui montrent que plus le score fonctionnel cognitif augmente, plus le risque de changement d'EDSS diminue. Elle est également illustrée par un quartile 25% plus élevé pour le score fonctionnel cognitif comparé au score fonctionnel mental dans la population globale alors que la médiane et le quartile 75% sont comparables (voir tableau 1). La même remarque peut être faite pour le quartile 25% et la médiane de la population dont l'EDSS est <3.5 (voir tableau 5).

C'est encore plus évident pour le groupe de patients ayant un EDSS supérieur ou égal à 3.5 : 45,1% de ces 102 patients ont un score fonctionnel cognitif différent du score fonctionnel mental sans que ceci n'ait aucune conséquence sur l'EDSS (tableau 9).

Ainsi, cette constatation est bien sûr plus pénalisante pour les patients ayant une forme primaire ou secondairement progressive qui ont classiquement un EDSS supérieur ou égal à 4.0, comparés à ceux ayant une forme rémittente comme l'illustre les données du tableau 4.

Les exemples choisis extraits de notre série exposés dans le tableau 10 sont démonstratifs et illustrent à l'échelle individuelle les limites de l'EDSS. Considérons-nous que deux patients ayant un périmètre de marche de 100 mètres avec une canne dont l'un présente quelques troubles cognitifs et le second, déjà une démence avancée, soient au même stade de la maladie ?

Le patient qui a une sclérose en plaques n'est pas seulement un patient qui ne marche pas. La sémiologie de cette maladie inflammatoire et dégénérative est beaucoup plus complexe et plus riche comme en témoignent les milliers d'études et de travaux publiés ces trois dernières décennies. L'EDSS actuel ne permet pas de prendre en compte ces aspects de la maladie.

Cependant, le score EDSS est aujourd'hui un outil incontournable pour définir le mode évolutif de la maladie, pour prendre une décision thérapeutique et pour évaluer l'efficacité d'un traitement mais également pour tout protocole de recherche dans la sclérose en plaques. Même si cette étude ne manque pas d'en souligner l'étroitesse et les limites, il apparaît

évident que pour le moment, le bilan neuropsychologique doit en priorité être réalisé chez les patients dont l'EDSS est inférieur à 3.5.

Les autres forces de notre étude

Notre population est vaste et hétérogène puisqu'elle comprend des formes bénignes, rémittentes, secondairement progressives et primaires progressives. Elle est représentative d'une population habituelle de patients atteints de SEP. Elle est donc par sa diversité représentative de la maladie bien que les EDSS les plus élevés ne soient pas représentés.

Le mode transversal de notre étude nous permettait d'exclure les patients ayant subi deux bilans neuropsychologiques et d'éviter l'effet test-retest.

Les corrélations de Spearman permettent de montrer que nos résultats ne sont pas aberrants : Les scores fonctionnels mental et cognitif étant corrélés entre eux tout comme les EDSS avant et après bilan neuropsychologique selon les données des tableaux 11 et 12. L'interprétation de la corrélation entre les scores fonctionnels et leur EDSS respectif est plus délicate. L'EDSS n'est pas représentatif du profil cognitif du patient surtout pour des EDSS supérieurs ou égaux à 3.5, comme nous l'avons vu précédemment. Le score fonctionnel cognitif est égal à 1 pour trois quarts des patients avec un EDSS inférieur à 3.5 selon le graphique 3, alors qu'il est pour un tiers égal à un et plus d'un tiers égal à deux pour les patients avec un EDSS supérieur ou égal à 3.5 selon le graphique 4. Globalement les troubles cognitifs des patients atteints de sclérose en plaques s'aggravent avec l'aggravation de l'incapacité physique. Cette constatation explique en partie les corrélations observées. Pour la population avec un EDSS inférieur à 3.5, la corrélation est nettement plus forte entre le score fonctionnel cognitif et son EDSS qu'entre le score fonctionnel mental et son EDSS (tableaux 11 et 12). Cette différence s'explique en grande partie par la prise en compte dans la cotation de l'EDSS d'un score fonctionnel cognitif égal à un au même titre que tout autre score fonctionnel égal à un alors qu'un score fonctionnel mental à un n'est pas pris en compte actuellement. L'EDSS pour les niveaux les plus bas avec intégration du score fonctionnel cognitif reflète mieux les troubles cognitifs présentés par les patients atteints de sclérose en plaques.

6.2 LES LIMITES DE NOTRE ETUDE

Nos hypothèses de travail peuvent et doivent bien sûr être rediscutées.

Elles ont été déterminées à partir de l'expérience des neuropsychologues du LORSEP, les données de la littérature et en respectant la philosophie de l'EDSS qui se veut être une échelle d'incapacité simple d'utilisation mais qui mélange en réalité divers concepts.

Les fonctions exécutives coordonnent un ensemble de processus complexes, soutenus par l'attention et la mémoire de travail. Pour cette raison, nous avons choisi de les regrouper. Cependant, ces troubles sont prépondérants dans la sclérose en plaques et peuvent avoir des répercussions majeures au quotidien comparativement au calcul par exemple. Il existe ainsi une disproportion entre les cinq fonctions définies initialement du fait de cet amalgame.

Le calcul est par ailleurs une fonction à part et indispensable dans notre quotidien, notamment dans le monde professionnel. Cependant ces troubles ont été peu étudiés dans la sclérose en plaques comme nous l'avons vu dans la première partie et mériteraient une étude plus approfondie avec des tests plus fins et plus « purs » que l'épreuve d'arithmétique de la WAIS-R. Leur nature n'est pas correctement documentée même si l'étude de Rao et al. où 15% des patients présentent un trouble du calcul, souligne leur fréquence et justifie de les prendre en compte [6].

La fatigue a été incluse. Ce symptôme a été longtemps ignoré des cliniciens et est cependant si clairement décrit par les patients parfois comme le premier symptôme [114] et aussi comme le symptôme le plus invalidant [7, 114]. Ces conséquences sont évidentes. Le seul obstacle à son inclusion dans le score fonctionnel cognitif est l'absence d'échelle spécifique à la fatigue et à la fatigabilité cognitive par opposition à la fatigue et à la fatigabilité physique. L'échelle utilisée le plus souvent dans cette étude, l'EMIF-SEP est composée d'items distincts pour les trois types de fatigue (physique, cognitive et psychosociale) mais donne un score global et non qualitatif [113, 121]. Notamment la distinction entre fatigue légère à modérée et fatigue sévère ne peut concerner la seule fatigue cognitive.

Enfin, il n'est pas certain que la notion d'absence de handicap des scores fonctionnels à 1 de l'EDSS soit correctement respectée. Quand un patient présente des troubles exécutifs, attentionnels et mnésiques, est-ce sans conséquences sur son quotidien ?

Les méthodes sont critiquables

Il existe bien sûr un biais de recrutement puisque les 215 patients ont été adressés au neuropsychologue par le neurologue en raison d'une suspicion de troubles cognitifs ou devant une plainte du patient ou de son entourage. Il constitue un échantillon non représentatif de la population du LORSEP qui comprend aujourd'hui plus de 3000 patients. L'EDSS dans notre étude, est pris en défaut de façon majeure mais aussi de façon exagérée. Il serait intéressant de faire cette étude sur une population tout venant de patients atteints de sclérose en plaques. Cependant les données du LORSEP en 2008 permettent de modérer ces remarques puisque sur 1157 EDSS renseignés et 1126 scores fonctionnels mentaux renseignés, les moyennes

sont respectivement de 3,9 (écart-type : 2,3 ; minimum 0,0, maximum 9.5) et 0,9 (écart-type : 1,0 ; minimum 0, maximum 5). Ces chiffres sont donc relativement comparables aux moyennes de l'EDSS et du score fonctionnel mental de notre population qui sont respectivement de 3.3 et 1.0 selon les données du tableau 2.

La prévalence des troubles cognitifs est fréquente dans la sclérose en plaques mais varie de 40 à 70% dans la littérature selon le type de population étudiée (ambulatoire, hospitalière, formes rémittentes, formes progressives...) [5, 6]. Le problème de la généralisation du score fonctionnel cognitif se pose. La systématisation du bilan neuropsychologique n'est pas réalisable en pratique pour des raisons tant matérielle, qu'humaine et économique. L'utilité d'une batterie de dépistage ou d'évaluation rapide des troubles cognitifs ressurgit. Il est par contre probable que si les troubles cognitifs étaient réellement pris en compte dans l'EDSS global ou étaient un critère de choix dans nos décisions thérapeutiques, nous serions plus attentifs à leur évaluation. La cotation de chacun des 8 scores fonctionnels de l'EDSS est longue et laborieuse. Celle du score fonctionnel cognitif est une des plus difficiles mais la démence peut me semble-t-il être mieux dépistée par les neurologues avant le bilan neuropsychologique.

La dépression et les troubles thymiques ont été exclus de la définition du score fonctionnel cognitif mais les dépressifs n'ont pas été exclus de l'étude. Ce biais soulève le problème crucial de la distinction entre troubles cognitifs secondaires à la dépression et/ou imputables à la maladie et/ou exacerbés par le syndrome dépressif [132-134]. La dépression est à la fois un facteur confondant et aggravant et le mode d'enregistrement de nos données ne nous permet pas d'en mesurer l'impact. Que sont devenus nos 32,6% de dépressifs du score fonctionnel mental égal à 1? Sont-ils réellement dépressifs? Le Beck Depression Inventory l'a-t-il confirmé? La réponse est «pas toujours» comme l'illustre le patient au numéro EDMUS 2726 du tableau 13. Sont-ils fatigués? La question reste ouverte. Cependant, cette étude quantitative ne nous permet pas une étude fine de ce problème. De plus, l'analyse sémiologique n'est pas toujours évidente et le Beck Depression Inventory est un outil très stéréotypé qui ne devrait pas permettre l'économie d'un avis psychiatrique pour ces patients. Devant la pluralité et la fréquence des troubles de l'humeur dans la sclérose en plaques, la création d'un score fonctionnel thymique peut se discuter bien que l'organicité de ces symptômes ne soit pas encore établie à ce jour et que la dépression serait dans la majorité des cas, réactionnelle.

La fatigue a été incluse en tant que symptôme spécifique de la maladie ayant des conséquences sur le maintien des performances cognitives au cours du temps dans une population de patients qui pour la plus grande part appartient à la tranche d'âge de la population active [134]. La limite des échelles actuelles est qu'elles n'étudient pas

exclusivement et indépendamment fatigue et fatigabilité cognitives par opposition à fatigue et fatigabilité physiques, nous l'avons vu. La deuxième limite dans la prise en compte de ce symptôme dans notre étude est que le recueil des données ne nous permet pas de savoir quel pourcentage de patients ayant un score fonctionnel cognitif égal à 1 ou 2, sont en réalité uniquement fatigués. Ce pourcentage de patients est pourtant peut-être dominant dans ces deux catégories quand on sait que selon les données de la littérature, 50 à 90% des patients atteints de sclérose en plaques présentent ce symptôme [113]. La prise en compte de ce symptôme explique vraisemblablement en partie la différence de proportion entre les patients dont le score fonctionnel mental est normal par rapport à ceux dont le score fonctionnel cognitif est normal (37,7% contre 1,9%, graphique 1).

Lors de l'analyse statistique, les données ont été traitées comme des données quantitatives ce qui est classique dans les études utilisant l'EDSS. La présence de symptômes différents (dépression dans le score fonctionnel mental et fatigue dans le score fonctionnel cognitif sans exclusion des dépressifs) ne permet pas une analyse qualitative de la modification du score fonctionnel cognitif.

Les résultats

Une des principales limites qui rend difficile leur interprétation, est l'impossibilité de comparer les scores fonctionnels mental et cognitif puisqu'ils n'incluent pas les mêmes symptômes comme cités ci-dessus.

De même, l'aspect linéaire dégressif du score fonctionnel mental alors que la courbe du score fonctionnel mental a un aspect gaussienne, peut-être imputable à l'inclusion du symptôme fatigue mais dans quelle proportion ?

6.3 COMPARAISON AUX AUTRES ETUDES

Aucune autre étude à ce jour, n'a proposé la création d'un score fonctionnel cognitif basé sur les données du bilan neuropsychologique.

La population étudiée avec 69,3% de femmes et 67,9% de formes rémittentes est représentative de la population globale du LORSEP qui selon les données du livre blanc de la sclérose en plaques de 2006 comprend 72,5% de femmes et 60,8% de formes rémittentes [8]. L'âge au début (32,2+/-9,5 ans, selon le tableau 2) de la sclérose en plaques est également comparable aux données recueillies dans le réseau bas-normand (âge de début moyen de 33,4+/-10,8 ans) [8].

Cette étude montre que les troubles cognitifs et la fatigue sont plus sévères dans les formes progressives primaires ou secondaires que rémittentes (moyennes respectives du score

fonctionnel cognitif à 1,9 et à 1,35; $p < 0.05$, selon les données du tableau 4) en accord avec les données de la littérature [18, 22, 68, 90].

La régression logistique appliquée au changement de score fonctionnel à partir des données des 215 patients montre que l'augmentation des facteurs étudiés (notamment la durée de la maladie, le type de sclérose en plaques et l'EDSS) n'augmente pas le risque de changement du score fonctionnel. Ces résultats rejoignent les données de la littérature qui indiquent qu'on ne peut prédire l'état cognitif des patients à partir de la durée de leur maladie, du type de sclérose en plaques qu'ils présentent et de leur EDSS [31, 85]. Notre étude à l'inverse, montre que l'EDSS n'est pas représentatif de l'état cognitif des patients et pose le problème de l'utilisation de cette échelle pourtant incontournable actuellement.

Le coefficient de corrélation entre le score fonctionnel cognitif et son EDSS est plus élevé dans la population des 215 patients et est même deux fois plus élevé pour le groupe dont l'EDSS est < 3.5 que le coefficient de corrélation entre le score fonctionnel mental et son EDSS pour une même significativité (voir Tableaux 11 et 12). Ces résultats sont probablement en rapport avec l'exclusion de la dépression dans le score fonctionnel cognitif et l'intégration du score fonctionnel cognitif à 1 dans l'EDSS au même titre que tout autre score fonctionnel égal à 1 levant une difficulté objectivée par Kurtzke lui-même. En effet, Kurtzke, en utilisant des coefficients de corrélation non paramétriques, a montré que chaque score fonctionnel est corrélé significativement avec tous les autres et avec le DSS, à la seule exception du score mental. Le niveau 1 du score fonctionnel mental est distribué de façon égale pour chaque niveau de DSS de 0 à 9. Par contre les niveaux de score fonctionnel mental de 2 à 5 qui reflètent l'aggravation progressive des fonctions cognitives, augmentent à la fois en fréquence et en sévérité avec l'augmentation du DSS, comme les autres scores fonctionnels [137]. Cette constatation est un argument pour l'origine réactionnelle et non lésionnelle de la dépression et légitime la définition du score fonctionnel cognitif tel que nous l'avons proposée.

Enfin que sont devenus les 32,6% de patients dépressifs non exclus de l'étude selon le score fonctionnel mental alors que seulement 1,9% des patients sont normaux selon le score fonctionnel cognitif qui exclut la dépression de sa définition. Certains sont peut être fatigués, fatigue et dépression étant corrélées selon certains auteurs [135, 136].

6.4 OUVERTURES ET HYPOTHESES

Ce travail a permis en premier lieu la création du score fonctionnel cognitif précis et reproductible basé sur le bilan neuropsychologique et sur l'utilisation de la FIS en version anglo-saxonne ou de l'EMIF-SEP pour sa version francophone [113, 121]. La diversité des études actuellement menées, la pluralité des types de tests utilisés, l'absence d'harmonisation

des tests utilisés par les laboratoires pour l'évaluation des troubles cognitifs lors de la validation d'une nouvelle thérapeutique et les difficultés exprimées par les neurologues pour établir le score fonctionnel mental en consultation classique, nous ont amenée à créer cet outil commun. Le score fonctionnel cognitif devrait devenir un outil d'évaluation dans les protocoles thérapeutiques et permettrait une exploitation des données du réseau EDMUS, ce qui n'est pas possible actuellement avec un score trop subjectif comme le score fonctionnel mental. La multiplication des bilans neuropsychologiques tout en contrôlant l'effet test-retest apparaît nécessaire mais difficilement envisageable étant donné la situation économique actuelle.

La définition même du score fonctionnel cognitif telle qu'elle est proposée, mérite d'être rediscutée par un comité d'experts.

Une étude qualitative avec l'individualisation de la fatigue et des cinq fonctions cognitives sur notre série permettrait une analyse qualitative des modifications observées.

Une étude comparant le score fonctionnel cognitif de patients atteints de sclérose en plaques avec ou sans syndrome dépressif associé, peut être proposée étant donné l'incertitude de l'impact du syndrome dépressif sur les capacités cognitives du patient.

Ce travail suggère également la nécessité d'une collaboration avec les psychiatres intéressés par les maladies neurologiques et l'approfondissement de nos connaissances sur la dépression qui pourrait parfois être organique, les autres troubles thymiques dans la sclérose en plaques et leur répercussion sur la vie quotidienne, qu'il faudra tôt ou tard prendre en compte.

En ce qui concerne l'EDSS, son utilisation est bien sûr insuffisante à une évaluation complète des patients.

Il ne permet pas d'évaluer les limitations d'activité ni les restrictions de participation qui en découlent. Il ne peut être utilisé par le médecin de médecine physique et de réadaptation ni par le médecin de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (la MDPH) ni par le médecin du travail.

Parallèlement toutes nos connaissances actuelles tant sur l'histoire de la maladie, son évolution et nos choix thérapeutiques, nos protocoles de recherche reposent sur lui.

Deux possibilités s'ouvrent à nous, créer parallèlement une échelle d'incapacité cognitive sans solutionner le problème pour les autres symptômes non pris en compte et avec des conséquences toutes aussi majeures (qu'est-ce qu'un guitariste qui ne peut plus utiliser ses mains ?). Une autre possibilité est de faire appel à un comité d'experts internationaux pour créer une nouvelle échelle qui prenne en compte nos connaissances sémiologiques actuelles de la maladie et qui soit suffisamment souple pour s'adapter à nos progrès au fil du temps.

7

CONCLUSION

Cette étude transversale a porté sur une population significative de 215 patients issue de la cohorte du LORSEP inclus entre Mars 2004 et Juin 2007.

Elle démontre en premier lieu la nécessité de réaliser à tous les stades de la maladie un bilan neuropsychologique afin d'évaluer objectivement les fonctions cognitives du patient. Il doit être considéré comme un examen aussi indispensable que l'examen neurologique ou l'IRM encéphalique et médullaire pour évaluer l'activité et la sévérité de la maladie.

Le bilan neuropsychologique permet d'établir un score fonctionnel cognitif précis et objectif. Nous disposons alors d'une échelle commune et d'un langage commun pour les différentes études et protocoles de recherche à venir.

L'étude devait permettre une meilleure prise en compte des troubles cognitifs dans le score EDSS global. Ceci n'est observé que pour les niveaux d'EDSS les plus bas.

Elle devait permettre une plus large reconnaissance du handicap socioprofessionnel qui en découle. Les médecins de médecine physique et de réadaptation, de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (la MDPH) et de médecine du travail peuvent s'appuyer sur les conclusions du bilan neuropsychologique s'il a été fait. Ils ne peuvent en aucun cas se référer à l'EDSS qui ne représente pas les incapacités réelles et globales du patient, ne prenant que très partiellement en compte leurs troubles cognitifs. Ils pourraient s'appuyer sur le score fonctionnel cognitif. Cela pose le problème de la multiplicité des échelles utilisées. Si chaque maladie a son outil propre, il devient difficile pour les médecins qui sont amenés à prendre en charge des pathologies très variées de s'approprier chaque score. Un langage international est plus profitable comme celui proposé dans la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, la CIF [138]. Il revient au neurologue de faire la « traduction ».

Une des limites de cette étude est dans la définition même du score fonctionnel cognitif qui peut toujours être remise en cause. Nous l'avons vu trois points peuvent réellement être soulignés :

- l'amalgame entre fonctions exécutives, mémoire de travail et fonctions attentionnelles,
- l'inclusion du calcul dont l'atteinte dans la sclérose en plaques doit être démontrée par quelques études préalables,
- la fatigue évaluée globalement alors qu'elle doit s'appuyer sur les items spécifiques à la fatigue cognitive et la distinction entre atteinte légère, modérée ou sévère qui devient alors obsolète.

Une deuxième limite est la non exclusion des patients dépressifs. La dépression peut entraîner ou majorer les troubles cognitifs. Cet effet n'est pas parfaitement contrôlé dans notre étude et repose sur l'expérience du neuropsychologue et l'évaluation par le Beck Depression Inventory. Dans tous les cas, ce travail a exclu l'étude des troubles thymiques pour établir un score fonctionnel cognitif. Les troubles thymiques devraient bénéficier d'un score fonctionnel thymique indépendant si nous restons dans la philosophie de l'EDSS et s'ils sont reconnus comme symptômes en rapport avec la pathogénie de la maladie. Or, la dépression qui est le trouble le plus fréquemment observé, serait réactionnelle.

La troisième limite est l'impossibilité matérielle et économique de réaliser un bilan neuropsychologique systématique à chaque patient atteint de sclérose en plaques. D'autre part, ce bilan qui représente une mise en échec, est souvent douloureux pour le patient et pose des problèmes éthiques en l'absence de solution thérapeutique efficace bien que les ateliers de stimulation cognitive tendent à se diversifier comme c'est le cas en Lorraine.

Le principal problème mis en lumière par cette étude est le regroupement dans un même niveau d'EDSS pour une même limitation du périmètre de marche de différents patients sans prendre en compte leur profil cognitif qu'ils soient déments ou non. L'EDSS demeure malgré toutes les critiques, l'échelle de référence incontournable dans la sclérose en plaques.

Le DSS de Kurtzke a été pensé et créé en 1955 avant l'ère du bilan neuropsychologique et du développement des sciences cognitives. Il a été modifié en 1983 et est devenu l'EDSS que nous connaissons. Toutes nos connaissances actuelles tant sur l'histoire de la maladie, son évolution et nos choix thérapeutiques, nos protocoles de recherche reposent sur lui. Mais nous avons aussi fait de solides progrès sur la connaissance de certains symptômes de la maladie et sur leur fréquence. La fatigue et les troubles cognitifs sont au premier plan. Leur sémiologie est moins évidente, leur évaluation plus difficile mais leurs conséquences sont majeures voir prédominantes. Aujourd'hui, nous devons réellement prendre en compte ces données cliniques lors de la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.

8

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M. and Lassmann H. *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol, 2000; **47**(6): 707-17.
2. Trapp B. D., Peterson J., Ransohoff R. M., Rudick R., Mork S. and Bo L. *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*. N Engl J Med, 1998; **338**(5): 278-85.
3. Charcot J-M., *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière*. 1877, London: New Sydenham Society. .
4. Kurtzke J. F., Beebe G. W., Nagler B., Auth T. L., Kurland L. T. and Nefzger M. D. *Studies on the natural history of multiple sclerosis. 6. Clinical and laboratory findings at first diagnosis*. Acta Neurol Scand, 1972; **48**(1): 19-46.
5. Beatty W. W. *Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis*. Neurol Clin, 1993; **11**(1): 189-204.
6. Rao S. M., Leo G. J., Bernardin L. and Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991; **41**(5): 685-91.
7. Krupp L. B., Alvarez L. A., Larocca N. G. and Scheinberg L. C. *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988; **45**(4): 435-7.
8. Comité De Pilotage Des Etats Généraux De La Sclérose En Plaques, *Le livre blanc de la sclérose en plaques*. 2006: Comité de pilotage des Etats Généraux de la sclérose en plaques.
9. Kurtzke J. F. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983; **33**(11): 1444-52.
10. Larocca N., Kalb R., Scheinberg L. and Kendall P. *Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis*. J Chronic Dis, 1985; **38**(2): 203-10.
11. Hakim E. A., Bakheit A. M., Bryant T. N., Roberts M. W., Mcintosh-Michaelis S. A., Spackman A. J., Martin J. P., and Mclellan D. L. *The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives*. Disabil Rehabil, 2000; **22**(6): 288-93.
12. Rao S. M., Leo G. J., Ellington L., Nauertz T., Bernardin L. and Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. Neurology, 1991; **41**(5): 692-6.
13. Schultheis M. T., Garay E. and Deluca J. *The influence of cognitive impairment on driving performance in multiple sclerosis*. Neurology, 2001; **56**(8): 1089-94.
14. Barker-Collo S. L. *Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect?* Arch Clin Neuropsychol, 2006; **21**(2): 167-74.
15. Gerbaud L., Deffond D., Mulliez A., Benausse F., Vernay D. and Clavelou P. *Déficit cognitif et mesure de la qualité de vie dans la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(10): 970-9.
16. Marie R. M. and Defer G. L. *Mémoire et fonctions exécutives dans la sclérose en plaques: proposition d'une batterie adaptée*. Rev Neurol (Paris), 2001; **157**(4): 402-8.
17. Piras M. R., Magnano I., Canu E. D., Paulus K. S., Satta W. M., Soddu A., Conti M., Achene A., Solinas G., and Aiello I. *Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003; **74**(7): 878-85.
18. Zakzanis K. K. *Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes*. Arch Clin Neuropsychol, 2000; **15**(2): 115-36.
19. Rao S. M. *Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review*. J Clin Exp Neuropsychol, 1986; **8**(5): 503-42.
20. Lyon-Caen O., Jouvent R., Hauser S., Chaunu M. P., Benoit N., Widlocher D., and Lhermitte F. *Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases*. Arch Neurol, 1986; **43**(11): 1138-41.

21. Amato M. P., Ponziani G., Pracucci G., Bracco L., Siracusa G. and Amaducci L. *Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up.* Arch Neurol, 1995; **52**(2): 168-72.
22. De Sonneville L. M., Boringa J. B., Reuling I. E., Lazeron R. H., Ader H. J. and Polman C. H. *Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis.* Neuropsychologia, 2002; **40**(11): 1751-65.
23. Thornton A. E. and Raz N. *Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review.* Neuropsychology, 1997; **11**(3): 357-66.
24. Archibald C. J. and Fisk J. D. *Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis.* J Clin Exp Neuropsychol, 2000; **22**(5): 686-701.
25. Archibald C. J., Wei X., Scott J. N., Wallace C. J., Zhang Y., Metz L. M., and Mitchell J. R. *Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis.* Brain, 2004; **127**(Pt 7): 1526-34.
26. Kujala P., Portin R., Revonsuo A. and Ruutiainen J. *Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995; **59**(1): 77-82.
27. Camp S. J., Stevenson V. L., Thompson A. J., Miller D. H., Borrás C., Auriacombe S., Brochet B., Falautano M., Filippi M., Herisse-Dulo L., Montalban X., Parreira E., Polman C. H., De Sa J., and Langdon D. W. *Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates.* Brain, 1999; **122** (Pt 7): 1341-8.
28. Sperling R. A., Guttmann C. R., Hohol M. J., Warfield S. K., Jakab M., Parente M., Diamond E. L., Daffner K. R., Olek M. J., Orav E. J., Kikinis R., Jolesz F. A., and Weiner H. L. *Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study.* Arch Neurol, 2001; **58**(1): 115-21.
29. Gronwall D. M. *Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion.* Percept Mot Skills, 1977; **44**(2): 367-73.
30. Litvan I., Grafman J., Vendrell P. and Martinez J. M. *Slowed information processing in multiple sclerosis.* Arch Neurol, 1988; **45**(3): 281-5.
31. Deluca J., Gaudino E. A., Diamond B. J., Christodoulou C. and Engel R. A. *Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis.* J Clin Exp Neuropsychol, 1998; **20**(3): 376-90.
32. Beatty W. W., Goodkin D. E., Hertsgaard D. and Monson N. *Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?* Arch Neurol, 1990; **47**(3): 305-8.
33. Janculjak D., Mubrin Z., Brinar V. and Spilich G. *Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis.* Clin Neurol Neurosurg, 2002; **104**(3): 221-7.
34. Wishart H. and Sharpe D. *Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review.* J Clin Exp Neuropsychol, 1997; **19**(6): 810-24.
35. Rao S. M. *Neuropsychology of multiple sclerosis.* Curr Opin Neurol, 1995; **8**(3): 216-20.
36. Tinnefeld M., Treitz F. H., Haase C. G., Wilhelm H., Daum I. and Faustmann P. M. *Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2005; **255**(5): 319-26.
37. Benedict R. H. *Integrating cognitive function screening and assessment into the routine care of multiple sclerosis patients.* CNS Spectr, 2005; **10**(5): 384-91.
38. Camp S. J., Stevenson V. L., Thompson A. J., Ingle G. T., Miller D. H., Borrás C., Brochet B., Dousset V., Falautano M., Filippi M., Kalkers N. F., Montalban X., Polman C. H., and Langdon D. W. *A longitudinal study of cognition in primary progressive multiple sclerosis.* Brain, 2005; **128**(Pt 12): 2891-8.
39. Paul R. H., Beatty W. W., Schneider R., Blanco C. and Hames K. *Impairments of attention in individuals with multiple sclerosis.* Mult Scler, 1998; **4**(5): 433-9.

40. Baddeley A. D., ed. *Working Memory*. ed. O.U. Press. 1986: Oxford.
41. Norman Da Shallice T, *Attention to action : willed and automatic control of behavior*, in *In : Davidson R.J. Schwartz G.E., Shapiro D. consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*, P. Press, Editor. 1986: New York. p. 1-18.
42. Rao S. Grafman, J. Digiulio, D. Et Al. *Memory dysfunction in multiple sclerosis : its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning*. *Neuropsychology*, 1993; **7**: 364-374.
43. Ruchkin D. S., Grafman J., Krauss G. L., Johnson R., Jr., Canoune H. and Ritter W. *Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis*. *Brain*, 1994; **117 (Pt 2)**: 289-305.
44. Grigsby J., Ayarbe S. D., Kravcisin N. and Busenbark D. *Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis*. *J Neurol*, 1994; **241(3)**: 125-31.
45. D'esposito M. D., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., & Grossman, M. . *Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm*. *Neuropsychology*, 1996; **10**: 51-6.
46. Beatty W. W. and Monson N. *Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California Card Sorting Tests*. *J Int Neuropsychol Soc*, 1996; **2(2)**: 134-40.
47. Paulesu E., Perani D., Fazio F., Comi G., Pozzilli C., Martinelli V., Filippi M., Bettinardi V., Sirabian G., Passafiume D., Anzini A., Lenzi G. L., Canal N., and Fieschi C. *Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a[18F]FDG PET study*. *Neuroimage*, 1996; **4(2)**: 87-96.
48. Deloire M. S., Bonnet M. C., Salort E., Arimone Y., Boudineau M., Petry K. G., and Brochet B. *How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?* *Mult Scler*, 2006; **12(4)**: 445-52.
49. Shallice T. *Specific impairments of planning*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1982; **298(1089)**: 199-209.
50. Lynch S. G., Parmenter B. A. and Denney D. R. *The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2005; **11(4)**: 469-76.
51. Denney D. R., Sworowski L. A. and Lynch S. G. *Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis*. *Arch Clin Neuropsychol*, 2005; **20(8)**: 967-81.
52. Arnett P. A., Rao S. M., Grafman J., Bernardin L., Luchetta T., Binder J. R., and Lobeck L. *Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities*. *Neuropsychology*, 1997; **11(4)**: 535-44.
53. Laatu S., Hamalainen P., Revonsuo A., Portin R. and Ruutiainen J. *Sematic memory deficit in multiple sclerosis; impaired understanding of conceptual meanings*. *J Neurol Sci*, 1999; **162(2)**: 152-61.
54. Beatty W. W. *Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for databasing*. *Mult Scler*, 1999; **5(4)**: 239-43.
55. Nocentini U., Pasqualetti P., Bonavita S., Buccafusca M., De Caro M. F., Farina D., Girlanda P., Le Pira F., Lugaresi A., Quattrone A., Reggio A., Salemi G., Savettieri G., Tedeschi G., Trojano M., Valentino P., and Caltagirone C. *Cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2006; **12(1)**: 77-87.
56. Henry J. D. and Beatty W. W. *Verbal fluency deficits in multiple sclerosis*. *Neuropsychologia*, 2006; **44(7)**: 1166-74.
57. Squire Lr Knowlton Bj., *Memory, hippocampus and brain systems*, in *In: Gazzaniga MS ed. The cognitive neurosciences*, M. Press, Editor. 1995: Cambridge. p. 825-37.
58. Deluca J., Barbieri-Berger S. and Johnson S. K. *The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval*. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1994; **16(2)**: 183-9.

59. Paul R. H., Blanco C. R., Hames K. A. and Beatty W. W. *Autobiographical memory in multiple sclerosis*. J Int Neuropsychol Soc, 1997; **3**(3): 246-51.
60. Kenealy P. M., Beaumont J. G., Lintern T. C. and Murrell R. C. *Autobiographical memory in advanced multiple sclerosis: assessment of episodic and personal semantic memory across three time spans*. J Int Neuropsychol Soc, 2002; **8**(6): 855-60.
61. Seinela A., Hamalainen P., Koivisto M. and Ruutiainen J. *Conscious and unconscious uses of memory in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2002; **198**(1-2): 79-85.
62. Lacour A., De Seze J., Revenco E., Lebrun C., Masmoudi K., Vidry E., Rumbach L., Chatel M., Verier A., and Vermersch P. *Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients*. Neurology, 2004; **62**(6): 974-7.
63. Olmos-Lau N., Ginsberg M. D. and Geller J. B. *Aphasia in multiple sclerosis*. Neurology, 1977; **27**(7): 623-6.
64. Devere T. R., Trotter J. L. and Cross A. H. *Acute aphasia in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2000; **57**(8): 1207-9.
65. Achiron A., Ziv I., Djaldetti R., Goldberg H., Kuritzky A. and Melamed E. *Aphasia in multiple sclerosis: clinical and radiologic correlations*. Neurology, 1992; **42**(11): 2195-7.
66. Arnett P. A., Rao S. M., Hussain M., Swanson S. J. and Hammeke T. A. *Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings*. Neurology, 1996; **47**(2): 576-8.
67. Jonsdottir M. K., Magnusson T. and Kjartansson O. *Pure alexia and word-meaning deafness in a patient with multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1998; **55**(11): 1473-4.
68. Wallace G. L. and Holmes S. *Cognitive-linguistic assessment of individuals with multiple sclerosis*. Arch Phys Med Rehabil, 1993; **74**(6): 637-43.
69. Friend K. B., Rabin B. M., Groninger L., Deluty R. H., Bever C. and Grattan L. *Language functions in patients with multiple sclerosis*. Clin Neuropsychol, 1999; **13**(1): 78-94.
70. Gil R., ed. *Abrégés de neuropsychologie*. ed. Masson. 2007: Issy-les-moulineaux.
71. Moor L. and Fenot A. M. [*Rey's "figure gap" test. Presentation. Standardization for a French population.*]. Rev Neuropsychiatr Infant, 1961; **9**: 431-5.
72. Laatu S., Revonsuo A., Hamalainen P., Ojanen V. and Ruutiainen J. *Visual object recognition in multiple sclerosis*. J Neurol Sci, 2001; **185**(2): 77-88.
73. Humphreys G.-W. Riddoch M.-J., ed. *Visual Object Processing: a Cognitive Neuropsychological Approach.*, ed. L. Erlbaum. 1987: Londres.
74. Okuda B., Tanaka H., Tachibana H., Iwamoto Y., Takeda M., Kawabata K., and Sugita M. *Visual form agnosia in multiple sclerosis*. Acta Neurol Scand, 1996; **94**(1): 38-44.
75. Dellatolas G., Deloche G., Basso A. and Claros-Salinas D. *Assessment of calculation and number processing using the EC301 battery: cross-cultural normative data and application to left- and right-brain damaged patients*. J Int Neuropsychol Soc, 2001; **7**(7): 840-59.
76. Deloche G., Seron X., Larroque C., Magnien C., Metz-Lutz M. N., Noel M. N., Riva I., Schils J. P., Dordain M., Ferrand I., and Et Al. *Calculation and number processing: assessment battery; role of demographic factors*. J Clin Exp Neuropsychol, 1994; **16**(2): 195-208.
77. Dehaene S. *Varieties of numerical abilities*. Cognition, 1992; **44**: 1-42.
78. Ardila A. and Rosselli M. *Acalculia and dyscalculia*. Neuropsychol Rev, 2002; **12**(4): 179-231.
79. Santiago O., Guardia J., Casado V., Carmona O. and Arbizu T. *Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch Clin Neuropsychol, 2007; **22**(5): 623-9.

80. Rozewicz L. *Resolution of left hemisphere cognitive dysfunction in multiple sclerosis with magnetic resonance correlates: a case report.* Cognit Neuropsychiatry, 1996; **1**(1): 17-26.
81. Morioka C., Nameta K., Komatsu Y., Tsujio T. and Kondo H. *Higher cerebral dysfunction in a case with atypical multiple sclerosis with concentric lesions.* Psychiatry Clin Neurosci, 1996; **50**(1): 41-4.
82. Rosti E., Hamalainen P., Koivisto K. and Hokkanen L. *The PASAT performance among patients with multiple sclerosis: analyses of responding patterns using different scoring methods.* Mult Scler, 2006; **12**(5): 586-93.
83. Fisk J. D. and Archibald C. J. *Limitations of the Paced Auditory Serial Addition Test as a measure of working memory in patients with multiple sclerosis.* J Int Neuropsychol Soc, 2001; **7**(3): 363-72.
84. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third edition (DSM-III).* 1980, Washington: American psychiatric Association.
85. Bonelli R. M. and Cummings J. L. *Frontal-subcortical dementias.* Neurologist, 2008; **14**(2): 100-7.
86. Birnboim S. and Miller A. *Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients.* Mult Scler, 2004; **10**(1): 67-73.
87. Hotopf M. H., Pollock S. and Lishman W. A. *An unusual presentation of multiple sclerosis.* Psychol Med, 1994; **24**(2): 525-8.
88. Bagert B., Camplair P. and Bourdette D. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management.* CNS Drugs, 2002; **16**(7): 445-55.
89. Kujala P., Portin R. and Ruutiainen J. *The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up.* Brain, 1997; **120** (Pt 2): 289-97.
90. Amato M. P., Ponziani G., Siracusa G. and Sorbi S. *Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years.* Arch Neurol, 2001; **58**(10): 1602-6.
91. Huijbregts S. C., Kalkers N. F., De Sonneville L. M., De Groot V., Reuling I. E. and Polman C. H. *Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS.* Neurology, 2004; **63**(2): 335-9.
92. Folstein M. F., Folstein S. E. and Mchugh P. R. *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res, 1975; **12**(3): 189-98.
93. Benedict R. H., Cox D., Thompson L. L., Foley F., Weinstock-Guttman B. and Munschauer F. *Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis.* Mult Scler, 2004; **10**(6): 675-8.
94. Sepulcre J., Vanotti S., Hernandez R., Sandoval G., Caceres F., Garcea O., and Villoslada P. *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test.* Mult Scler, 2006; **12**(2): 187-95.
95. Dujardin K., Sockeel P., Cabaret M., De Seze J. and Vermersch P. *La BCcogSEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques.* Rev Neurol (Paris), 2004; **160**(1): 51-62.
96. Rouaud O., Graule-Petot A., Couvreur G., Contegal F., Osseby G. V., Benatru I., Giroud M., and Moreau T. *Apport de l'évaluation écologique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques.* Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(10): 964-9.
97. Agrawal S. M. and Yong V. W. *Immunopathogenesis of multiple sclerosis.* Int Rev Neurobiol, 2007; **79**: 99-126.
98. Comi G., Filippi M., Martinelli V., Sirabian G., Visciani A., Campi A., Mammi S., Rovaris M., and Canal N. *Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis.* J Neurol Sci, 1993; **115** Suppl: S66-73.
99. Audoin B., Ibarrola D., Ranjeva J. P., Confort-Gouny S., Malikova I., Ali-Cherif A., Pelletier J., and 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.
100. Pozzilli C., Passafiume D., Bernardi S., Pantano P., Incoccia C., Bastianello S., Bozzao L., Lenzi G. L., and Fieschi C. *SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991; **54**(2): 110-5.
 101. Brooks D. J., Leenders K. L., Head G., Marshall J., Legg N. J. and Jones T. *Studies on regional cerebral oxygen utilisation and cognitive function in multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984; **47**(11): 1182-91.
 102. Weinstein A., Schwid S. R., Schiffer R. B., Mcdermott M. P., Giang D. W. and Goodman A. D. *Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer*. *Arch Neurol*, 1999; **56**(3): 319-24.
 103. Zephir H., De Seze J., Dujardin K., Dubois G., Cabaret M., Bouillaguet S., Ferriby D., Stojkovic T., and Vermersch P. *One-year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2005; **11**(3): 360-3.
 104. Zephir H., De Seze J., Dujardin K., Dubois G., Cabaret M., Bouillaguet S., Ferriby D., Stojkovic T., and Vermersch P. *Impact cognitif d'un traitement associant mitoxantrone et méthylprednisolone dans la sclérose en plaques*. *Rev Neurol (Paris)*, 2008; **164**(1): 47-52.
 105. Brunner R., Schaefer D., Hess K., Parzer P., Resch F. and Schwab S. *Effect of high-dose cortisol on memory functions*. *Ann N Y Acad Sci*, 2006; **1071**: 434-7.
 106. Geisler M. W., Sliwinski M., Coyle P. K., Masur D. M., Doscher C. and Krupp L. B. *The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1996; **53**(2): 185-8.
 107. Greene Y. M., Tariot P. N., Wishart H., Cox C., Holt C. J., Schwid S., and Noviasky J. *A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments*. *J Clin Psychopharmacol*, 2000; **20**(3): 350-6.
 108. Krupp L. B., Christodoulou C., Melville P., Scherl W. F., Macallister W. S. and Elkins L. E. *Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial*. *Neurology*, 2004; **63**(9): 1579-85.
 109. Defer G. L., Daniel F. and Derache N. *[Prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques]*. *Rev Neurol (Paris)*, 2007; **163**(6-7): 703-10.
 110. Chiaravalloti N. D., Demaree H., Gaudino E. A. and Deluca J. *Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?* *Clin Rehabil*, 2003; **17**(1): 58-68.
 111. Allen D. N., Goldstein G., Heyman R. A. and Rondinelli T. *Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis*. *J Rehabil Res Dev*, 1998; **35**(4): 405-10.
 112. Jonsson A., Korfitzen E. M., Heltberg A., Ravnborg M. H. and Byskov-Ottosen E. *Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand*, 1993; **88**(6): 394-400.
 113. Solari A., Motta A., Mendozzi L., Pucci E., Forni M., Mancardi G., and Pozzilli C. *Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial*. *J Neurol Sci*, 2004; **222**(1-2): 99-104.
 114. Debouverie M., Pittion S., Guillemin F. and Vespignani H. *Les échelles de fatigue utilisées au cours de la sclérose en plaques*. *Rev Neurol (Paris)*, 2002; **158**(11): 1139-43.
 115. Fisk J. D., Pontefract A., Ritvo P. G., Archibald C. J. and Murray T. J. *The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis*. *Can J Neurol Sci*, 1994; **21**(1): 9-14.
 116. Stankoff B., Waubant E., Confavreux C., Edan G., Debouverie M., Rumbach L., Moreau T., Pelletier J., Lubetzki C., and Clanet M. *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*. *Neurology*, 2005; **64**(7): 1139-43.
 117. Krupp L. B. *Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment*. *CNS Drugs*, 2003; **17**(4): 225-34.

118. Krupp L. B. and Elkins L. E. *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2000; **55**(7): 934-9.
119. Paul R. H., Beatty W. W., Schneider R., Blanco C. R. and Hames K. A. *Cognitive and physical fatigue in multiple sclerosis: relations between self-report and objective performance*. *Appl Neuropsychol*, 1998; **5**(3): 143-8.
120. Bailey A., Channon S. and Beaumont J. G. *The relationship between subjective fatigue and cognitive fatigue in advanced multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2007; **13**(1): 73-80.
121. Krupp L. B., Larocca N. G., Muir-Nash J. and Steinberg A. D. *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. *Arch Neurol*, 1989; **46**(10): 1121-3.
122. Debouverie M., Pittion-Vouyovitch S., Louis S. and Guillemin F. *Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2007; **13**(8): 1026-32.
123. Krupp L. B., Coyle P. K., Doscher C., Miller A., Cross A. H., Jandorf L., Halper J., Johnson B., Morgante L., and Grimson R. *Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo*. *Neurology*, 1995; **45**(11): 1956-61.
124. Rammohan K. W., Rosenberg J. H., Lynn D. J., Blumenfeld A. M., Pollak C. P. and Nagaraja H. N. *Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; **72**(2): 179-83.
125. Rammohan K. W. and Lynn D. J. *Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study*. *Neurology*, 2005; **65**(12): 1995-7; author reply 1995-7.
126. Polman C. H., Bertelsmann F. W., De Waal R., Van Diemen H. A., Uitdehaag B. M., Van Loenen A. C., and Koetsier J. C. *4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1994; **51**(11): 1136-9.
127. Wingerchuk D. M., Benarroch E. E., O'Brien P. C., Keegan B. M., Lucchinetti C. F., Noseworthy J. H., Weinshenker B. G., and Rodriguez M. *A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2005; **64**(7): 1267-9.
128. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV)*. 1994, Washington : American Psychiatric Association.
129. Minden S. L. and Schiffer R. B. *Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research*. *Arch Neurol*, 1990; **47**(1): 98-104.
130. Beck A.T. Steer R.A. *BDI:Beck Depression Inventory Manual*. (New York : Psychological Corporation).
131. Pittion-Vouyovitch S., Debouverie M., Guillemin F., Vandenberghe N., Anxionnat R. and Vespignani H. *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life*. *J Neurol Sci*, 2006; **243**(1-2): 39-45.
132. Rabins P. V., Brooks B. R., O'donnell P., Pearlson G. D., Moberg P., Jubelt B., Coyle P., Dalos N., and Folstein M. F. *Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis*. *Brain*, 1986; **109 (Pt 4)**: 585-97.
133. Pujol J., Bello J., Deus J., Cardoner N., Marti-Vilalta J. L. and Capdevila A. *Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region*. *Psychiatry Res*, 2000; **99**(3): 151-9.
134. Castaneda A. E., Tuulio-Henriksson A., Marttunen M., Suvisaari J. and Lonnqvist J. *A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults*. *J Affect Disord*, 2007.

135. Arnett P. A., Higginson C. I., Voss W. D., Bender W. I., Wurst J. M. and Tippin J. M. *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. Neuropsychology, 1999; **13**(4): 546-56.
136. Arnett P. A., Higginson C. I., Voss W. D., Wright B., Bender W. I., Wurst J. M., and Tippin J. M. *Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning*. Neuropsychology, 1999; **13**(3): 434-46.
137. Kroencke D. C., Lynch S. G. and Denney D. R. *Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern*. Mult Scler, 2000; **6**(2): 131-6.
138. Ford H., Trigwell P. and Johnson M. *The nature of fatigue in multiple sclerosis*. J Psychosom Res, 1998; **45**(1 Spec No): 33-8.
139. Kurtzke J. F. *Origin of DSS: to present the plan*. Mult Scler, 2007; **13**(1): 120-3.
140. Organisation Mondiale De La Santé, *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*, ed. O.m.d.l. santé. 2001, Genève.
141. Poser C. M., Paty D. W., Scheinberg L., McDonald W. I., Davis F. A., Ebers G. C., Johnson K. P., Sibley W. A., Silberberg D. H., and Tourtellotte W. W. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Ann Neurol, 1983; **13**(3): 227-31.
142. McDonald W. I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H. P., Lublin F. D., McFarland H. F., Paty D. W., Polman C. H., Reingold S. C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., Van Den Noort S., Weinshenker B. Y., and Wolinsky J. S. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol, 2001; **50**(1): 121-7.
143. Polman C. H., Reingold S. C., Edan G., Filippi M., Hartung H. P., Kappos L., Lublin F. D., Metz L. M., McFarland H. F., O'connor P. W., Sandberg-Wollheim M., Thompson A. J., Weinshenker B. G., and Wolinsky J. S. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria"*. Ann Neurol, 2005; **58**(6): 840-6.
144. Lublin F. D. and Reingold S. C. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey*. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology, 1996; **46**(4): 907-11.
145. Debouverie M. and Pittion S. *Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques*. Rev Neurol (Paris), 2006; **162**(3): 295-7.

9

ANNEXES

Les 8 scores fonctionnels

Fonction pyramidale

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie marquée ; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie
- V. Inconnue

Fonction cérébelleuse

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V. Inconnue
- X. Signe à porter après le score lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation

Fonction du tronc cérébral

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autres handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
- V. Inconnue

Fonction sensitive

0. Normale
1. Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ; ou diminution isolée de la vibration (ou de figures dessinées) dans trois ou quatre membres
3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans trois ou quatre membres
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou perte de la perception des vibrations isolées ou associées, dans un ou deux membres; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres

5. Perte de la sensibilité dans un ou deux membres; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

V. Inconnue

Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normaux

1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses

2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques

3. Incontinence urinaire fréquente

4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante

5. Incontinence urinaire

6. Incontinence urinaire et fécale

V. Inconnue

Fonction visuelle ou optique

0. Normale

1. Discret scotome et/ou acuité visuelle corrigée supérieure à 7/10

2. Œil atteint avec scotome avec acuité visuelle corrigée comprise entre 4/10 et 7/10 pour l'œil le plus faible et/ou scotome modéré.

3. Acuité visuelle corrigée de l'œil le plus faible comprise entre 2/10 et 3/10 et/ou scotome sévère ou diminution modérée du champ visuel

4. Acuité visuelle corrigée de l'œil le plus faible entre 1/10 et 2/10 et/ou amputation sévère du champ visuel ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil inférieure ou égale à 3/10

5. Acuité visuelle corrigée de l'œil le plus faible inférieure à 1/10 pour l'œil le plus atteint et/ou niveau 4 pour un œil associé à une acuité visuelle corrigée inférieure ou égale à 3/10 de l'œil le moins atteint

6. Niveau 5 pour un œil associé à une acuité visuelle corrigée inférieure ou égale à 3/10 de l'œil le moins atteint

V. Inconnue

X. À utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale

Fonction cérébrale ou mentale

0. Normale

1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score EDSS)

2. Diminution légère de l'idéation

3. Diminution sévère de l'idéation

4. Diminution marquée de l'idéation

5. Démence

V. Inconnue

Autres fonctions

0. Pas d'altération

1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la sclérose en plaques

V. Inconnue

Echelle de cotation de handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Niveau 0.0 Examen neurologique normal (tous les scores fonctionnels (SF) sont à 0 à l'exclusion du SF mental qui peut être égal à 1).

Niveau 1.0 Pas de handicap, signe minimum dans un des SF (c'est-à-dire un SF à 1 à l'exclusion du SF mental).

Niveau 1.5 Pas de handicap, signes minimum pour au moins deux des SF (c'est-à-dire un SF à 1 à l'exclusion du SF mental).

Niveau 2.0 Handicap minimum au niveau d'un des SF (un à 2, les autres niveaux à 0 ou 1).

Niveau 2.5 Handicap minimum au niveau de deux des SF (deux à 2, les autres à 0 ou 1).

Niveau 3.0 Handicap modéré au niveau d'un des SF (un SF à 3, les autres à 0 ou 1) ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.

Niveau 3.5 Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un SF (un SF à 3) et 1 ou 2 SF à 2, ou 2 SF à 3, ou 5 à 2.

Niveau 4.0 Capable de marcher 500m sans aide et sans repos, indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un SF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents.

Niveau 4.5 Capable de marcher 300m sans aide et sans repos, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère caractérisé par un SF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des niveaux précédents.

Niveau 5.0 Déambulation sans aides et sans repos sur une distance d'environ 200m ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un SF à 5, les autres à 0 ou 1) ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0.

Niveau 5.5 Déambulation sans aides et sans repos sur une distance d'environ 100m ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.

Niveau 6.0 Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.

Niveau 6.5 Aide bilatérale (canne, canne anglaise, béquille), nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter.

Niveau 7.0 Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour.

Niveau 7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil roulant électrique.

Niveau 8.0 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.

Niveau 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.

Niveau 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

Niveau 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer.

Niveau 10 Décès lié à la SEP

**9.2 ANNEXE 2 : LES CRITERES ACTUELS D'UN EPISODE DEPRESSIF SELON LE DSM
IV (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL-REVISION IV PUBLIE PAR L'ASSOCIATION
AMERICAINE DE PSYCHIATRIE)**

A. Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période, d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive (1), soit une perte d'intérêt ou de plaisir (2).

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex : se sent vide ou triste) ou observée par les autres (ex. pleurs)

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)

(3) Perte ou gain de poids, significatif en l'absence de régime (ex. modification du poids corporel excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur)

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade)

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres)

(9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisodes mixtes.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (ex. l'hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

9.3 ANNEXE 3 : CRITERES DE DEMENCE DU DSM IV (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL-REVISION IV PUBLIE PAR L'ASSOCIATION AMERICAINE DE PSYCHIATRIE)

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1- Une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement).

2- Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :

a) aphasie (perturbation du langage),

b) apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),

c) agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),

d) perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique ou les examens complémentaires que la perturbation est la conséquence physiologique directe de l'une des affections médicales générales figurant sur la liste ci-dessous.

D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'une confusion mentale (delirium) :

F02.4 (294.9) due à la maladie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

F02.8 (294.1) due à un traumatisme crânien

F02.3 (294.1) due à la maladie de Parkinson

F02.2 (294.1) due à la maladie de Huntington

F02.0 (290.10) due à la maladie de Pick

F02.1 (290.10) due à la maladie de Creutzfeldt Jakob

F02.8 (294.1) : due à d'autres affections médicales générales

F03 (294.8) : due à une cause non spécifiée.

9.4 ANNEXE 4 : EXEMPLE DE BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE DONNE A TITRE INDICATIF

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Service de Neurologie

Hôpital Central

29, avenue du M^{al}. De Lattre de Tassigny 54000 Nancy

ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

(Neuropsychologue)

Nom :

Prénom :

Latéralité :

Date de naissance :

Niveau scolaire :

Date de l'évaluation :

Évaluation neuropsychologique de ...

Patient adressé par le Dr ...

(Réseau LORSEP, Nancy)

INTERPRÉTATION

Neuropsychologue

PERFORMANCES

Légende :

- ✓ Performances normales
- * Score déficitaire

	Note brute	Écart à la moyenne
EFFICIENCE GENERALE		
<i>WAIS-R (version abrégée 7SF)</i>		
<i>QI global</i>		
<i>QI verbal</i>		
<i>QI performance</i>		
ÉCHELLE SUBJECTIVE		
Questionnaire de plainte cognitive – SEP		
Score maison		
Score travail / école		
Questionnaire abrégé de Beck – échelle de dépression		
Échelle de Fatigue EMIF – SEP		
TOTAL		
D. Cognitive		
D. Physique		
D. Rôle Social		
D. Rel. Psychosoc.		
MÉMOIRE A COURT TERME		
<i>Empan de chiffres ordre direct (WAIS-R)</i>		
<i>Empan de localisations ordre direct</i>		
MÉMOIRE DE TRAVAIL		
Administrateur central		
<i>À partir d'un matériel verbal</i>		
<i>Empan de chiffres ordre inverse</i>		
<i>À partir d'un matériel visuel</i>		
<i>Empan de localisations ordre inverse</i>		

Calepin visuo-spatial			
What			
<i>Empan de localisations ordre direct</i>			
<i>PASAT 3"</i>		... BR	
		... erreurs	
		... omissions	
MÉMOIRE ÉPISODIQUE			
<i>Grober et Buschke</i>			
<i>Encodage</i>		/16	
<i>Rappels libres immédiats</i>		/16	
<i>Rappels libres + indicés immédiats</i>		/16	
<i>Reconnaissance</i>		/16	
<i>Rappel libre différé</i>		/16	
<i>Rappels libre + indicé différés</i>		/16	
<i>Figure complexe de Rey</i>			
<i>Copie libre (ou avec aide à la planification)</i>		/ 36	
		temps	
<i>Rappel immédiat (1')</i>		... /36	
<i>Rappel différé (20')</i>		... /36	
<i>Reconnaissance</i>		... /24	
		... omissions	
		... f. reconn.	
LANGAGE			
<i>DO 80</i>		... /80	
<i>Mill – Hill</i>		... BR	
		... erreurs	
<i>Lecture</i>	<i>Mots</i>	/16	
	<i>Non mots</i>	/6	
<i>Écriture</i>	<i>Mots (littéral)</i>	/16	
	<i>Mots (phonétique)</i>	/16	
	<i>Non Mots</i>	/6	
CALCUL			
<i>Arithmétique (WAIS-R)</i>		... /19	

Fluences Verbales en 2'		
<i>P</i>	...	mots
<i>R</i>	...	mots
<i>V</i>	...	mots
<i>Animaux</i>	...	mots
<i>Fruits</i>	...	mots
<i>Test d'attention sélective (2 & 7 de Ruff)</i>	(Notes corrigées)	
<i>Vitesse</i>	...	
<i>Justesse</i>	...	
<i>Traitement</i>	...	
VITESSE		
<i>Code (WAIS-R)</i>	11 /19	
	(note standard)	
<i>TMT-A</i>	27,04''	

9.5 ANNEXE 5 : ECHELLE DE FATIGUE

Instructions pour remplir le questionnaire :

Les questions qui suivent portent sur les conséquences de la fatigue. Veuillez lire attentivement chaque proposition, puis cocher la case correspondante à la réponse choisie en considérant la fatigue que vous avez ressentie pendant **ces quatre dernières semaines**. Nous vous remercions de répondre à chaque question. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la proposition la plus proche de votre situation. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Si vous ne comprenez pas le sens de certains mots ou certaines phrases ou si vous avez besoin d'aide, n'hésitez pas à contacter le docteur.....

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
1. J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. J'ai eu l'impression de ne plus voir grand monde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. J'ai dû diminuer ma charge de travail ou mes responsabilités.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Je me suis senti(e) d'humeur changeante, avec des hauts et des bas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Je n'ai pas pu garder les idées claires.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. J'ai été moins efficace dans mon travail (à la maison, au travail...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 8. J'ai dû plus compter sur les autres dans la vie de tous les jours. | <input type="radio"/> |
| 9. J'ai eu des difficultés à prévoir des activités de peur de ne pouvoir les réaliser. | <input type="radio"/> |
| 10. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans mes mouvements. | <input type="radio"/> |

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

- | | C'est
tout à fait
vrai | C'est
plutôt
vrai | C'est
ni vrai
ni faux | C'est
plutôt
faux | C'est
tout à fait
faux |
|--|------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 11. J'ai été distrait(e) ou étourdi(e). | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 12. J'ai été plus irritable et plus facilement en colère. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 13. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14. J'ai eu moins envie de faire des efforts physiques. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18. J'ai eu du mal à prendre des décisions. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19. Je suis peu sorti(e) pour voir la famille, les amis... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20. J'ai été stressé(e) par de petites choses. | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

21. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir.
22. J'ai évité les situations stressantes.
23. J'avais moins de force dans les muscles.
24. J'ai été mal à l'aise physiquement.
25. J'ai eu du mal à faire face à des situations nouvelles.
26. J'ai eu du mal à terminer des choses quand il fallait réfléchir.

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
27. Je ne me suis pas senti(e) capable de répondre à ce qu'on attendait de moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Je me suis senti(e) moins en mesure de subvenir à mes besoins matériels et à ceux de ma famille.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. J'ai eu moins d'activité sexuelle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. J'ai été gêné(e) par l'impression que je donnais aux autres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. Je me suis senti(e) moins capable de faire face à mes émotions.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. J'ai eu du mal à me concentrer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36. J'ai eu des difficultés à participer pleinement aux activités familiales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39. Je n'ai pas été capable d'apporter à ma famille le soutien et l'affection nécessaires.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. Je me suis fait(e) une montagne de la moindre difficulté.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

« Modified Fatigue Impact Scale (version courte canadienne adaptée en français avec 3 dimensions)

DIMENSION COGNITIVE : Items 1-5-6-11-18-21-26-30-34-35.

DIMENSION PHYSIQUE : Items 10-13-14-17-23-24-31-37-38.

DIMENSION PSYCHOSOCIALE : Items 15-16.

« Fatigue Impact Scale » (version longue canadienne adaptée en français avec 4 dimensions définies selon la version française)

DIMENSION COGNITIVE : Items 1-5-6-11-18-21-26-30-34-35.

DIMENSION PHYSIQUE : Items 3-7-8-9-10-13-14-17-23-24-31-37-38 .

DIMENSION RÔLE SOCIAL : Items 2-15-16-19-22-25-27-28-29-32-33-36-39.

DIMENSION RELATIONS SOCIALES : Items 4-12-20-40.

9.6 ANNEXE 6 : QUESTIONNAIRE ABREGÉ DE BECK (TRADUCTION FRANÇAISE : P. PICHOT)

Instructions :

Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions.

Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel.

Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si dans une série, plusieurs propositions paraissent vous convenir, entourez les numéros correspondants.

A. Je ne me sens pas triste.	0
Je me sens cafardeux(se) ou triste.	1
Je me sens tout le temps cafardeux(se) ou triste et je n'arrive pas à en sortir.	2
Je suis si triste ou malheureux(se) que je n'arrive pas à en sortir.	3

B. Je ne suis pas particulièrement découragé(e) ni pessimiste au sujet de l'avenir.	0
J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.	1
Pour mon avenir, je n'ai aucune raison d'espérer.	2
Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer.	3

C. Je n'ai aucun sentiment d'échec dans ma vie.	0
J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.	1
Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs.	2
J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (Dans mes relations avec mes parents, mon mari/ ma femme, mes enfants).	3

D. Je ne me sens pas particulièrement insatisfait(e).	0
Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.	1
Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.	2
Je suis mécontent(e) de tout.	3

E. Je ne me sens pas coupable.	0
Je me sens mauvais(e) ou indigne une bonne partie du temps.	1
Je me sens coupable.	2
Je me juge très mauvais(e) et j'ai l'impression que je ne vauds rien.	3

F. Je ne suis pas déçu(e) par moi-même.	0
Je suis déçu(e) par moi-même.	1
Je me dégoûte moi-même.	2
Je me hais.	3

G. Je ne pense pas à me faire du mal.	0
Je pense que la mort me libèrerait.	1
J'ai des plans précis pour me suicider.	2
Si je le pouvais, je me tuerais.	3

H. Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.	0
Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.	1
J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de Sentiments pour eux.	2
J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement.	3

I. Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.	0
J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.	1
J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.	2
Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.	3

J. Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid(e) qu'avant.	0
---	---

J'ai peur de paraître vieux/vieille ou disgracieux(se).	1
J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux(se).	2
J'ai l'impression d'être laid(e) et repoussant(e).	3

K. Je travaille aussi facilement qu'auparavant.	0
Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.	1
Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3

L. Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.	0
Je suis fatigué(e) plus facilement que d'habitude.	1
Faire quoi que ce soit me fatigue.	2
Je suis incapable de faire le moindre travail.	3

M. Mon appétit est toujours aussi bon.	0
Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.	1
Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.	2
Je n'ai plus du tout d'appétit.	3

9.7 ANNEXE 7 : BASE DE DONNEES

N° EDMUS	Age	Sexe	Début SEP	Durée SEP	Forme SEP	SF Mental	SF Cognitif	EDSS avec SF Mental	EDSS avec SF Cognitif
7	36,6	2	01/08/1988	15,5	1	0	1	1,5	1,5
62	56,5	2	01/12/1995	8,9	2	0	1	4	4
82	40,1	2	01/10/1986	17,9	2	1	1	6	6
85	49,4	2	01/08/1968	35,5	2	1	1	5	5
127	25,9	2	01/04/1995	9,1	1	0	1	2,5	2,5
145	35,6	2	01/04/1996	8,1	1	1	1	2	2
147	47,2	2	01/12/1985	18,4	1	1	1	4,5	4,5
181	43,7	2	01/07/1991	12,9	1	1	1	2	2
188	46,1	2	01/06/1994	10,1	2	1	1	4,5	4,5
196	43,3	1	01/03/1989	15,6	2	1	1	4	4
210	55	2	01/11/1993	12,9	2	2	2	6	6
228	31,7	2	01/03/1992	11,9	1	0	1	1,5	1,5
230	40,5	2	01/06/1985	19,1	1	1	1	4	4
235	43,3	2	01/09/1991	15	2	0	3	5	5
248	50,8	2	01/06/1981	22,9	1	3	1	4	4
294	29,7	1	01/01/1997	7,1	1	1	1	2,5	2,5
301	45,8	1	01/05/1995	9,8	2	2	3	5	5
307	34,1	2	01/09/1992	13,9	1	1	1	1,5	1,5
345	41	2	01/09/1997	6,6	1	0	1	2	2
348	39,9	2	01/03/1989	15,1	1	0	1	1	1,5
351	46,6	2	01/09/1989	15	1	1	1	2,5	2,5
365	59,5	2	01/06/1993	13,1	2	2	2	4	4
409	56,4	1	01/11/1997	6,7	1	2	1	2,5	2
418	37,2	2	01/05/1998	5,8	1	1	1	1,5	1,5
421	28,4	2	01/10/1998	5,4	1	1	1	3,5	3,5
427	60,5	2	01/06/1981	23,4	2	0	2	4,5	4,5
432	48,9	2	01/01/1985	19,1	2	2	4	6	6
454	36,6	2	01/04/1997	6,9	1	0	0	2	2
474	41,7	2	01/05/1994	9,8	1	1	1	3,5	3,5
476	32,2	2	01/12/1991	12,3	1	1	1	2	2
479	61,9	2	01/11/1998	7,4	2	2	1	3,5	3,5
496	29	1	01/03/1999	5,2	1	0	1	4,5	4,5
535	69,8	1	01/02/1992	14,9	2	2	2	6	6
538	41,9	1	01/08/1994	9,5	2	1	1	4	4
559	37,4	2	01/05/1999	5	1	0	1	2	2
593	44,9	2	01/05/1978	28,9	1	2	1	3	3
600	37,4	2	01/04/1999	5,1	2	1	1	5	5
608	42,6	1	01/06/1989	14,7	1	0	1	2	2
613	29,3	1	01/03/1997	7	1	0	1	0	1
637	47,4	2	01/12/1970	33,1	2	0	1	3,5	3,5
669	40,6	2	01/06/1983	21,3	1	0	2	2,5	3
674	49,4	2	01/02/1988	16,8	2	2	2	4	4
683	39,6	1	01/01/2000	4,4	2	0	1	3	3
714	34,9	2	01/01/1998	6,2	1	1	1	2	2
729	32,9	2	01/06/1996	8,5	1	1	1	4	4
739	45,9	1	01/05/2000	5,9	2	0	2	6	6
769	47,5	1	01/05/1993	10,8	2	2	3	4,5	4,5
779	52,3	2	01/08/1983	23,3	2	0	2	6	6
783	37,7	1	01/01/1995	9,1	2	2	1	3,5	3,5
787	61,2	2	01/08/1989	14,7	2	1	1	5	5

N° EDMUS	Age	Sexe	Début SEP	Durée SEP	Forme SEP	SF Mental	SF Cognitif	EDSS avec SF Mental	EDSS avec SF Cognitif
798	47,2	1	01/06/1987	19,6	2	1	2	6,5	6,5
799	42,1	1	01/07/2000	3,9	1	0	1	1	1,5
883	53,3	2	01/02/1981	25,4	1	1	1	1,5	1,5
884	47,4	2	01/07/1989	17,1	1	1	1	3	3
931	36,8	1	01/02/2001	3	1	0	1	2,5	2,5
944	45,8	1	01/06/1986	20,3	2	0	1	8	8
947	38,9	1	01/11/1985	18,3	1	0	1	2	2
984	45,6	2	01/05/2001	5,3	2	2	2	6,5	6,5
995	43,6	2	01/06/1997	9	2	4	3	6	6
1002	39,9	2	01/06/1992	14,1	2	2	2	3,5	3,5
1017	56	2	01/07/1994	9,5	1	1	2	2,5	3
1055	56,1	2	01/01/1987	18,3	2	2	2	6,5	6,5
1057	58,1	1	01/12/1997	7,2	2	1	1	3,5	3,5
1058	39,6	2	01/09/1994	12	1	2	2	3,5	3,5
1078	33,2	2	01/02/2002	2,4	1	0	1	1	1,5
1102	52,6	2	01/05/1992	14,2	1	1	2	4,5	4,5
1125	45	1	01/03/1999	7,5	1	1	1	1,5	1,5
1135	46,7	2	01/11/1993	10,2	1	0	1	3,5	3,5
1141	46,8	2	01/07/1976	30	1	2	2	3	3
1153	33,6	1	01/06/2002	1,6	1	1	1	3,5	3,5
1170	43,1	1	01/01/1985	21,1	1	0	1	3	3
1174	38,4	2	01/11/1989	14,4	1	0	1	2	2
1186	34	1	01/06/1995	9	1	1	1	2	2
1197	33	1	01/01/2001	6,2	1	1	1	3	3
1199	43,8	2	01/09/2002	1,4	2	1	1	3	3
1200	51,4	2	01/09/2001	3,2	1	0	1	1,5	1,5
1204	38,6	2	01/03/1998	9,1	1	0	1	2,5	2,5
1216	30	2	01/10/2002	1,5	1	1	2	1,5	2
1222	57,4	2	01/06/1995	10,7	2	1	2	4,5	4,5
1234	51,6	2	01/10/2002	4,4	1	1	2	3	3,5
1238	28	2	01/06/1991	12,9	1	2	2	3,5	3,5
1264	54,5	2	01/03/2002	2,3	1	0	1	3	3
1272	21,3	2	01/04/2003	1	1	0	2	2	2,5
1279	46,6	1	01/05/1991	13,2	2	1	1	3,5	3,5
1287	52,6	2	01/06/1994	12,2	1	0	1	2	2
1315	28,8	2	01/02/1999	5,3	1	0	2	0	2
1327	61,9	1	01/06/1977	27,4	1	0	1	2,5	2,5
1371	33,7	2	01/12/2002	1,4	1	1	1	1	1,5
1393	37	1	01/09/1997	6,7	2	2	1	3	2,5
1429	38,2	1	01/09/1993	11	2	1	1	6,5	6,5
1483	47,6	1	01/06/1985	21,1	2	1	2	6,5	6,5
1488	44,4	2	01/01/1991	13,2	1	2	2	3,5	3,5
1507	45,6	2	01/06/1987	19,5	2	1	1	4	4
1521	21,3	2	01/07/2003	1	1	0	1	2	2
1530	32,2	2	01/06/2003	0,9	1	0	1	1	1,5
1565	41,8	2	01/07/2001	3,7	1	0	1	1,5	1,5
1567	24,9	1	01/12/2000	3,2	1	0	2	2,5	3
1577	47,6	2	01/06/1989	17,6	1	2	1	5	5
1610	42	1	01/06/1986	18,1	2	0	2	6	6
1621	24	2	01/03/2001	5	1	0	2	4	4
1645	41,5	2	01/02/1991	13,4	2	2	2	5	5
1667	38,5	1	01/06/1992	11,8	1	1	1	3,5	3,5

N° EDMUS	Age	Sexe	Début SEP	Durée SEP	Forme SEP	SF Mental	SF Cognitif	EDSS avec SF Mental	EDSS avec SF Cognitif
1672	42,4	1	01/06/1996	10,7	1	2	2	6	6
1701	47,3	2	01/05/1992	14,5	1	0	2	3	3,5
1708	27,2	2	01/05/2001	5,4	1	1	1	1,5	1,5
1734	39,1	2	01/04/2003	0,8	1	1	1	3	3
1742	32,6	2	01/10/2000	6,4	1	2	2	4	4
1743	39,7	2	01/07/2003	0,5	1	0	1	2	2
1762	45,2	2	01/05/2000	4	1	0	1	2	2
1776	44	1	01/06/1987	17	2	1	4	7	7
1797	36,8	2	01/09/1997	6,5	1	2	2	3,5	3,5
1801	38,5	2	01/02/2002	4,8	1	0	2	3	3,5
1807	27	1	01/01/2003	2,2	1	2	3	4	4
1836	49,3	2	01/06/1977	28,8	2	2	1	6,5	6,5
1841	37,5	1	01/06/1987	17,2	2	2	2	4	4
1847	30,7	1	01/06/1998	6	1	0	1	4	4
1850	33,9	2	01/06/1994	9,6	1	0	0	0	0
1852	63,6	2	01/02/1993	13,8	1	2	2	4	4
1864	39	2	01/12/1996	9,5	1	2	2	2,5	2,5
1898	23,1	2	01/06/2000	4,3	2	3	3	4	4
1903	30,6	1	01/08/2003	0,5	1	0	1	2	2
1908	24,6	2	01/11/2000	3,3	1	0	1	1,5	1,5
1917	50,1	1	01/02/2001	5,3	1	0	1	4	4
1969	22,6	2	01/11/2003	0,5	1	0	1	1	1,5
2002	56,7	1	01/08/1996	8,5	2	1	3	7	7
2010	53,5	1	01/06/1976	28,7	2	4	4	5	5
2044	60,1	2	01/07/1992	14	2	1	1	5,5	5,5
2047	56,6	2	01/06/1966	38,9	2	2	2	4	4
2058	52,2	1	01/11/2002	4	1	0	1	3,5	3,5
2061	50,5	2	01/06/1981	23,4	1	1	1	3,5	3,5
2083	57,6	2	01/06/1994	11	1	1	1	2,5	2,5
2129	57,5	2	01/05/1995	11,8	1	1	1	3	3
2159	25	2	01/02/2003	3,5	1	0	2	2	2,5
2162	36,3	2	01/02/1997	8	1	1	1	2	2
2167	47,3	2	01/10/1995	8,8	1	3	3	3	3
2183	23	2	01/02/2004	0,3	1	0	1	3,5	3,5
2248	65,3	2	01/06/1982	22	1	4	4	4	4
2258	42,3	2	01/04/2003	1	1	0	1	2	2
2266	54,5	1	01/12/1993	12,3	2	0	2	6	6
2278	44,4	2	01/04/1996	10,4	2	1	4	6	6
2290	46,1	1	01/10/1997	6,7	1	0	2	0	2
2299	49,1	1	01/06/1992	11,8	2	2	2	5	5
2313	54,9	1	01/06/1978	27,7	1	0	1	2	2
2321	38,6	2	01/05/1984	22,9	2	2	3	4,5	4,5
2329	49,1	1	01/06/1982	21,8	1	3	3	4	4
2331	52,4	2	01/10/1991	12,8	1	0	0	2	2
2340	42,3	1	01/06/1990	16,8	1	1	1	1,5	1,5
2354	67,3	2	01/06/1985	21,2	2	2	2	2,5	2,5
2357	53,4	2	01/06/1982	24,7	1	0	1	0	1
2372	51,5	2	01/06/1983	21,5	2	1	1	6	6
2376	51,3	2	01/11/1993	13,4	1	2	2	3,5	3,5
2388	38,4	2	01/01/2004	1,2	1	0	1	1,5	1,5
2390	50,4	2	01/03/2003	1,9	1	1	1	2	2
2404	27,2	2	01/02/2003	1	1	0	1	0	1

N° EDMUS	Age	Sexe	Début SEP	Durée SEP	Forme SEP	SF Mental	SF Cognitif	EDSS avec SF Mental	EDSS avec SF Cognitif
2415	39,8	2	01/02/1993	11,4	1	1	1	2	2
2442	44,5	2	01/06/2000	4,4	2	2	2	4	4
2443	39,5	2	01/08/2002	2,3	2	2	2	6	6
2445	54,3	2	01/06/1972	34,2	2	1	1	5,5	5,5
2459	54,8	2	01/07/1994	12	1	2	2	4	4
2464	33,2	2	01/04/2004	0,1	1	0	1	1	1,5
2477	42,3	1	01/08/2002	3,8	1	2	1	3	2,5
2483	37,5	2	01/03/1998	6,6	1	0	1	1	1,5
2501	46,6	2	01/06/1995	9,4	1	0	2	2,5	3
2527	50,2	2	01/09/1988	18,3	1	2	0	4	4
2533	44,8	2	01/01/1989	15,5	1	0	1	2	2
2537	55,2	2	01/08/1990	13,7	1	1	1	0	1
2543	33,3	1	01/04/2003	1,1	1	0	1	2	2
2544	23,4	1	01/06/2004	0,2	1	1	1	2	2
2549	49,1	2	01/06/1989	15,9	1	2	2	2	2
2552	53	2	01/06/2004	0,2	1	1	1	1,5	1,5
2558	42,5	2	01/06/1998	6	2	3	3	3,5	3,5
2560	34,3	1	01/06/2000	4,3	2	1	2	3	3,5
2562	37,6	2	01/07/1994	10	1	2	2	3	3
2583	36,3	2	01/08/2000	4,9	1	0	2	4,5	4,5
2585	25,3	1	01/06/2004	0,5	1	1	1	1,5	1,5
2612	72,9	2	01/06/1949	55,3	1	2	2	4	4
2643	18,7	1	01/05/2003	3	1	1	1	1	1,5
2661	22,3	2	01/12/2003	0,3	1	0	1	2,5	2,5
2666	52,1	1	01/06/1982	23,9	1	0	1	3	3
2669	41,6	2	01/10/1993	13,4	1	2	2	2,5	2,5
2670	42,1	2	01/11/1995	8,6	1	1	1	1	1,5
2718	27,6	2	01/08/1997	8,5	1	0	3	3	3,5
2726	61,6	2	01/06/1978	28,7	2	1	5	6,5	6,5
2752	46,9	1	01/09/2002	4,2	1	2	2	4	4
2759	43,8	2	01/06/1997	8,9	2	0	2	5	5
2789	63,2	2	01/01/1988	19	1	0	2	1	2
2823	46,2	2	01/03/1987	18	1	0	1	1,5	1,5
2855	53,3	2	01/10/1998	8	2	3	2	6	6
2890	37,7	1	01/06/1993	13,1	2	3	2	6,5	6,5
2897	48,8	1	01/06/1994	10,9	2	1	1	4	4
2907	57,8	2	01/02/2004	3,1	1	1	1	1,5	1,5
2933	45,3	1	01/06/2000	4,4	2	0	1	2,5	2,5
2938	27,7	2	01/06/1996	8	1	3	4	4	4
2952	56,2	2	01/07/1976	29,9	2	2	3	6	6
2988	51,8	1	01/06/1990	16	1	0	1	1	1,5
3002	31,3	2	01/01/2005	2,2	1	0	1	2	2
3036	45,8	1	01/06/1995	11,8	1	1	1	2	2
3073	52,2	2	01/02/2004	2,4	2	0	1	2	2
3092	49	1	01/08/2002	3,8	1	1	1	3,5	3,5
3098	41,5	1	01/06/1996	9,7	1	3	3	4	4
3143	45,2	2	01/06/1989	16,9	1	0	2	2,5	3
3156	46,7	2	01/12/2005	1,2	1	0	3	2,5	3,5
3178	54,5	1	01/06/2002	4	2	2	2	6,5	6,5
3205	20,9	2	01/06/2001	2,7	1	0	2	3,5	3,5
3286	36,5	2	01/06/2004	2,7	1	0	1	1,5	1,5
3289	38,3	2	01/09/2004	1,9	1	2	2	2,5	2,5

N° EDMUS	Age	Sexe	Début SEP	Durée SEP	Forme SEP	SF Mental	SF Cognitif	EDSS avec SF Mental	EDSS avec SF Cognitif
3290	59	1	01/06/1992	14,5	1	1	1	2	2
3293	65,4	2	01/01/1984	22,8	2	3	4	6,5	6,5
3333	41	2	01/06/2005	1,6	1	1	1	1,5	1,5
3417	48,8	1	01/06/1995	11,5	2	1	1	3	3
3451	60,4	2	01/06/1998	8,6	2	3	2	5	5
3453	58,8	2	01/06/1985	21,6	2	2	2	5	5
3510	25	2	01/06/2001	5,8	1	2	2	2,5	2,5
3542	57,3	2	01/02/1992	15,1	1	0	1	3,5	3,5
3569	42,7	2	01/10/2005	1,4	1	2	2	2	2

9.8 ANNEXE 8 : PROPOSITION D'ARTICLE

A NEW SCORE OF COGNITIVE FUNCTIONAL SYSTEM: PROPOSITION ESTABLISHED AMONG THE LORSEP COHORT

Background: Estimate of the prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis (MS) ranges between 40 and 70%. At present, the cerebral functional system (CFS) of the EDSS is subjective including several clinical signs as cognitive dysfunction and depression.

Objectives: To define a new cognitive functional system (NCFS) based on a neuropsychological evaluation (NE). To assess change of EDSS with this new score.

Methods: Prospectively, we have included 215 MS patients of LORSEP cohort between March 2004 and June 2007. Patients' data have been entered in the EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis) system. NE evaluated cognitive functions (information processing speed, attention, executive functions, memories, language, visuo-spatial abilities and arithmetic), fatigue with the validated traduction of FIS and depression. The NCFS was devised with the grades from 0 (normal) to 5 (severe dementia), depression excluded and fatigue included. The grade 1 of the NCFS was integrated in the EDSS as other FS. The NCFS and new EDSS including NCFS were established with the data of the NE and compared with EDSS.

Results: Patients (median EDSS =3.0, current age: 43.5 (SD=10,8) years, disease duration: 11.2 (SD=8,6) years), included 149 women (69,3%). 98,1% of these patients presented cognitive impairment with the NCFS compared to 62,3% with the CFS. NCFS was higher than CFS ($p<0,001$; CFS: 1.0 (SD=1,0) ; NCFS: 1.5 (SD=0,8)) and EDSS has been changed for 31% of the 113 patients with an EDSS<3.5 even though EDSS has not been changed for 102 others patients. Change of FS was not linked to current age and age at onset of MS.

Conclusion: We propose a new quotation of CFS based on NE, including fatigue, excluding depression and integrating the grade 1 at EDSS. That change EDSS for the low level of EDSS and integrate better cognitive deficit in MS. But EDSS is not adapted to integrate cognitive impairment.

Introduction

In 1877, Charcot described cognitive dysfunctions and emotional troubles in multiple sclerosis. They stayed a long time under-estimated[145].

Presently, estimate of the prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis (MS) ranges between 40 and 70%[5, 6]. Understanding of the patterns of cognitive breakdown in MS is not perfect but sufficient to determine that the major deficits in cognition classically affect frontal functions (attention, working memory, executive functions), episodic memories, language, visuo-spatial abilities and arithmetic. A neuropsychological evaluation is necessary to identify there[5, 41]. A neuropsychological evaluation is necessary to identify these.

Fatigue in multiple sclerosis is an other frequent and disabling symptom in multiple sclerosis. It occurs in 60% to 90% of patients[7]. Fatigue is physical or cognitive, is more severe and needs more rest in MS. It appears a distinct clinical entity[116, 117, 143].

Depression occurs in 27% to 54% of patients in MS. It can be responsible for an increase in cognitive impairment[133, 134]. But depression is moderate in multiple sclerosis and seems not be a specific clinical entity.

Fatigue and cognitive troubles negatively impact daily living and are two major reasons for unemployment in MS[10, 12, 14]. To evaluate these correctly, is necessary. At day, the cerebral functional system (CFS) of the EDSS (Expanded Disability Status scale) is subjective, unclear and not reproducible. It includes several clinical signs as cognitive dysfunction and depression. But all neurologists in the world use the EDSS[9].

The principal purpose of the present transversal study is to define a new cognitive functional system (NCFS) based on a neuropsychological evaluation (NE). The second objective is to assess change of EDSS with this new score.

Methods

Working hypothesis

We define a new cognitive functional system (NCFS) based on a neuropsychological evaluation of literature data. Criteria are shown in table 1. We defined five cognitive functions: frontal functions (attention, working memory, executive functions), episodic memories, language, visuo-spatial abilities and arithmetic. Fatigue is included and depression excluded. Fatigue is defined with a mean score superior to 4 according to the Fatigue Severity Scale (FSS) or superior to 55/100 according to the EMIF-SEP, the French version adapted from the Fatigue Impact Scale[120, 121]. Dementia is defined with the criteria of DSM-IV[126]. Dementia is severe when the Mini Mental State Examination is inferior to 10/30. The grade 1 of the cognitive functional system was integrated in the EDSS as all seven other FS.

Patients

Patients were identified through the Lorraine Multiple Sclerosis Cohort (LORSEP Cohort) which was set up in the Department of Neurology of Nancy (North-East of the France). Data has been computerized since 1996 using the standardized, computerized European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) System. Prospectively, we have included 215 MS patients of LORSEP cohort between March 2004 and June 2007. Inclusion criteria was : clinically definite MS using Poser's classification prior to 2002 [139] and according to McDonald's criteria after 2002 [140], and age older than 18 years old. Excluded criteria was psychiatric or nervous system diseases other than MS, history of serious neurological trauma, history of

alcohol or drug abuse, severe motor or visual impairments that precluded testing and recent relapse.

Evaluation

The cerebral functional system (CFS) of the EDSS and its EDSS score was determined for each patient during the visit to the neurologist and recorded immediately in EDMUS system. The neurologist referred the patient to the LORSEP neuropsychologist because of cognitive troubles or patient's or nears' cognitive complaint.

Neuropsychological evaluation, evaluated cognitive functions (intelligence, information processing speed, attention, executive functions, memories, language, visuo-spatial abilities and arithmetic), fatigue with the validated French translation of FIS [121] and depression with the French version of the Beck Depression Inventory[146]. The evaluation was not standardised. The cognitive functional system (NCSF) and the EDSS including cognitive functional system were established with the data of the neuropsychological according to working hypothesis.

Statistical analysis

All calculations were performed using SAS for Windows version 9.1 in Centre of Clinical Epidemiology of Nancy. We considered the level of statistical significance to be $p < 0.05$.

Initially, a descriptive statistic analysis was performed of demographic (gender, age, disease duration, age at onset of multiple sclerosis) and clinical variables (cerebral functional system and its EDSS, cognitive functional system and its EDSS). Functional scores and EDSS were analyzed like quantitative variables. The same analysis was applied to the study population and then to the two sub-groups: group A with EDSS inferior to 3.5 and group B with EDSS equal or superior to 3.5. Spearman's correlations were used to evaluate correlations between demographic and clinical data in the total population and in the group A. Bivariate analysis using logistic regression models were applied to identify dependent variables to explain score functional variation in the total population.

Results

215 MS patients were included in the study. There were 149 women (69%) and 144 relapse-remitting forms for 71 progressive forms. Demographic and clinical characteristics are shown in Table 2. The mean of cognitive functional score was significantly higher than the mean of cerebral functional score for the same median ($p < 0,001$; cerebral functional system: 1.0 (SD=1,0); cognitive functional system: 1.5 (SD=0,8), median=1). The mean of EDSS including cognitive functional score was slightly higher than the mean of EDSS including cerebral functional score ($p < 0.001$) and the median too (respectively, median=3.0, median=3.5).

The functional score distribution are shown in figure 1. According to the cerebral functional score, 151 MS patients did not present cognitive impairment (included 70 depressive patients) and none was dement whereas according to the cognitive functional score, only 4 MS patients did not fatigue or cognitive impairment and 8 MS patients were dement. The cognitive functional system compared to the cerebral functional system increases in 45,6% of cases and decrease only in 6,5% of cases.

The EDSS distribution was shown in figure 2. The population appeared to be divided in two sub-groups. In the group B with EDSS equal or superior to 3.5; the EDSS was not modified after the inclusion of the cognitive functional score. In accordance with our work hypothesis that the grade 1 of the cognitive functional system was integrated in the EDSS as all seven other FS, EDSS changed for the low level of EDSS and integrated better cognitive deficit in MS.

The table 3 demonstrated the problem of EDSS variation. For an EDSS equal or superior to 3.5, the EDSS is essentially determined by the walk perimeter and did not reflect cognitive impairment.

Spearman's correlations were shown in table 4. The cerebral functional system and cognitive functional system were slightly but significantly correlated with disease duration. The cerebral functional system and cognitive functional system were significantly correlated together. The cerebral functional system and cognitive functional system were significantly correlated with their respective EDSS. The correlation coefficient of the cognitive functional system with its EDSS was half higher than the correlation coefficient of the cerebral functional system with its EDSS in the group A. The two EDSS were of course very significantly correlated together.

A bivariate analysis using logistic regression models were applied to identify dependent variables to explain score functional variation in the total population and was shown in table 5. There were none explicative variable through the selected variables, notably age, age at onset disease, duration disease and gender. So, a multivariate analysis was not necessary.

Discussion

The most important point of this transversal study is to propose an international common score to compare cognitive impairment of multiple sclerosis patients. The cerebral functional system is not clear. The cognitive functional system definition is clear, precise and reproducible. It relies on neuropsychologist examination according to actual literature data[5, 6]. Depression is logically excluded because generally not due to lesions. Fatigue is included

as specific MS symptom with cognitive dimension[7, 116, 117, 143]. The bivariate analysis using logistic regression models on score functional variations shows that the cognitive functional system based on neuropsychological examination reflects cognitive impairment without confusion factors which can be spotted. These results agree with literature data that we can not predict cognitive profile of MS patients with disease duration, disease forms or EDSS[31, 85]. Spearman's coefficient correlation shows that the cognitive functional system correlated with the cerebral functional system, is not aberrant.

Secondly, findings from the present study confirmed that the cerebral functional score under-estimated the frequency and severity of cognitive impairment in MS. 70,3% (with 32,6% suspected depressive patients) did not present cognitive impairment whereas 98,1% present cognitive impairment or fatigue according to the cognitive functional system based on neuropsychological data. The cognitive functional system variation is in majority an increasing. No dementia are detected by the neurologist. The neuropsychological examination appears necessary for all disease levels. But widespread neuropsychological examination lifts economic and ethic problems.

In contrast, we demonstrated that EDSS did not reflect cognitive disability because of the very light EDSS modification (0,1 point in general population, table 2) and the absence of variation in group B whereas the functional score changes homogeneously in the two groups A and B. The reason of this problem is that the EDSS between 4.0 and 7.0 is determined fast exclusively by the walk perimeter[9]. But is the MS patient only somebody who has difficulty to walk?

Furthermore, the figure 2 shows that the change of low level of EDSS is essentially due to our working hypothesis that the grade 1 of the cognitive functional system is integrated in the EDSS as all seven other functional systems and rarely due to change of score functional after neuropsychological examination.

Our working hypothesis can and must be discussed. We see three weaknesses:

- The amalgam between attention, working memory and executive functions. Of course, attention underpins working memory that underlies executive functions. But this amalgam induces a disproportion within the five functions.
- The arithmetic that is an important cognitive function in our world, concerned 15 % of Rao's serie [6] but arithmetic troubles are not enough documented in multiple sclerosis.
- The inclusion of fatigue without specific cognitive fatigue scale and the no validated distinction between light, moderate and severe fatigue [143]

Depression is excluded but not the 32,6 % depressive people of the mental functional score. We used the Beck depression inventory in the neuropsychological examination to

establish the cognitive functional score [146]. Does it confirm the diagnosis of depression for these patients? What do they become in the new classification with only 1,9% of patients without fatigue or cognitive impairment? Do they present fatigue? Are cognitive deficits by them exacerbated by depression and also over-estimated? And which is the proportion of fatigue in the population? Fatigue is a very frequent symptom in multiple sclerosis and is correlated with depression according to the literature[129, 135, 136].

There is a recruitment bias. Our population is not representative of the MS population because of the selection method. The absolute values must not be analysed. Only the comparison between the two groups is interesting. Perhaps, LORSEP data in 2008 show that for 1157 documented EDSS and 1126 documented cerebral functional system , means are respectively 3,9 (DS= 2,3; minimum=0.0, maximum=9.5) and 0,9 (DS=1,0 ; minimum=0, maximum=5). These data are comparable with ours data in table 2.

Conclusion

The cognitive functional score is the first proposition of an international common score to compare cognitive impairment of multiple sclerosis patients for research or therapeutic evaluations and to use cognitive data on EDMUS.

The semiology of this inflammatory and neurodegenerative disease is more varied and complex than we believed half a century ago as it demonstrates by the literature during the three last decennia. EDSS need being adapted to MS actual knowledge.

Table 1: Definition of the cognitive functional system

Score	Criteria of cognitive functional system = NCSF	Criteria of cerebral functional system = CFS
0	Normal, no cognitive impairment, no fatigue	Normal
1	One or two of the five cognitive functions are impaired or mild/moderate fatigue	Mood alteration only (Does not affect DSS score)
2	More than two of the five cognitive functions are impaired or severe fatigue	Mild decrease in mentation
3	The five cognitive functions are impaired	Moderate decrease in mentation
4	Dementia	Marked decrease in mentation
5	Severe dementia	Dementia or chronic brain syndrome-severe or incompetent

Table 2: Descriptive analysis of demographic and clinical variables in the total population (n=215)

	Mean	DS	Minimum	Median	Maximum
Age (y)	43,5	10,8	18,7	43,8	72,9
Age at onset disease (y)	32,2	9,5	13,8	31,3	54,9
Disease duration (y)	11,2	8,6	0,1	9,6	55,3
CFS	1,0	1,0	0	1	4
NCFS	1,5	0,8	0	1	5
EDSS including CFS	3,3	1,7	0	3	8
EDSS including NCSF	3,4	1,6	0	3,5	8

CFS= cerebral functional system; NCFS= cognitive functional system; y=years

Figure 1: Distribution of cerebral and cognitive functional scores in the total population

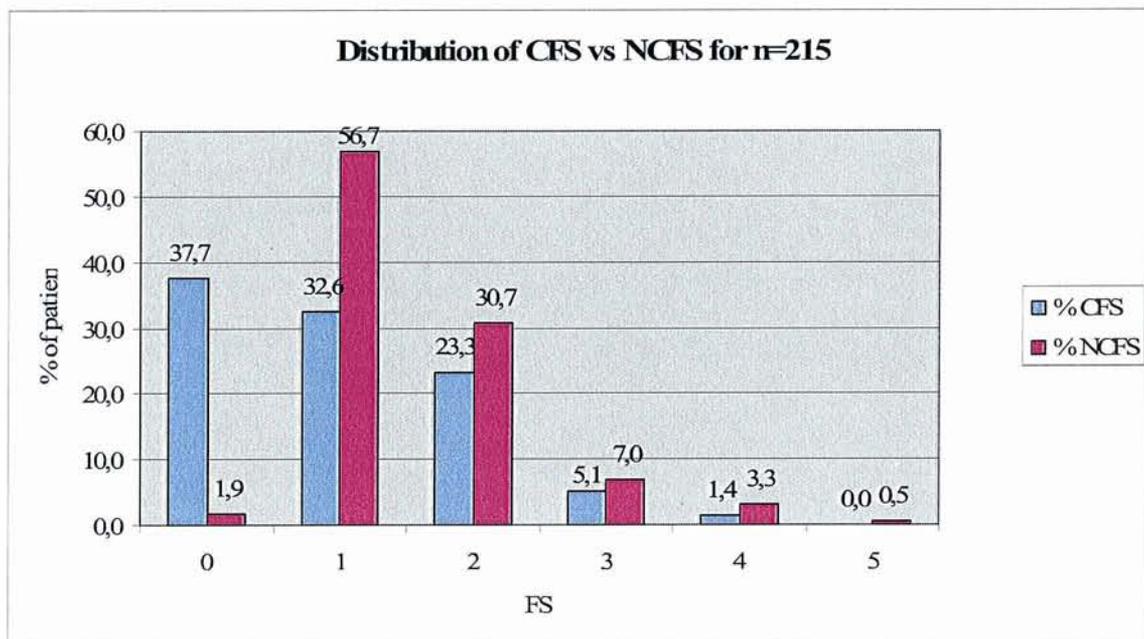


Figure 2: Distribution of EDSS including cerebral functional score versus cognitive functional score in the total population

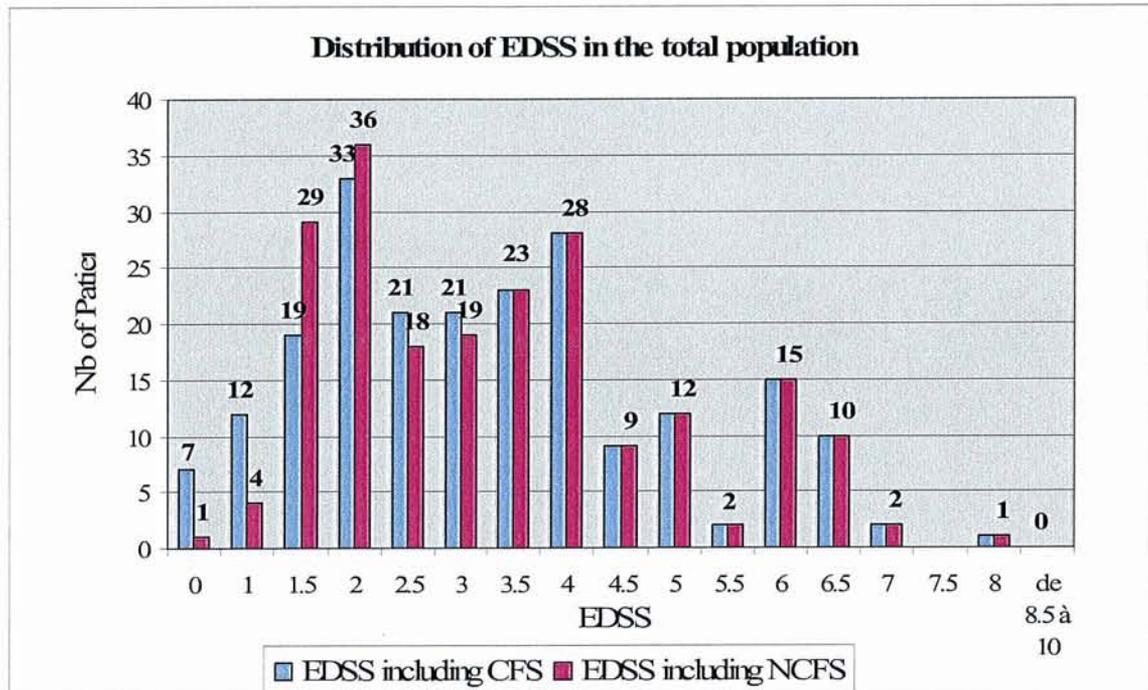


Table 3: Variations of functional score and EDSS in the three populations

	% modified FS	% modified EDSS
Total population (n=215)	52,10%	16,30%
Group A (n=113)	58,40%	31%
Group B (n=102)	45,10%	0%

Table 4: Spearman's correlations between demographic and clinical variables in the total population

n=215 Variables	Age		EDSS including CFS		EDSS including NCFS	
	r	p	r	P	r	p
Disease duration (y)	0.54	<0.0001	0.38	<0.0001	0.38	<0.0001
CFS	0.23	0.0005	0.46	<0.0001		
NCFS	0.14	0.03			0.54	<0.0001
EDSS including CFS	0.36	<0.0001			0.99	<0.0001
EDSS including NCFS	0.35	<0.0001	0.99	<0.0001		

CFS= cerebral functional system; NCFS= cognitive functional system; y=years

Table 5: bivariate analysis using logistic regression models to identify dependent variables to explain functional score variation in the total population

variables	Odd ratios	95% CI	
Age (y)	1.019	0.993	1.045
Age at onset disease (y)	1.007	0.979	1.036
Disease duration (y)	1.021	0.989	1.054
EDSS including CSF	1.052	0.897	1.235
Form : P vs RR	0.846	0.479	1.494
Sex : M vs F	0.794	0.444	1.422

M=male; F=female; RR=Relapsing-Remitting MS; P= Progressive MS; y=years

References

1. Charcot, J., *Lectures on the diseases of the nervous system delivered at La Salpêtrière*. 1877, London: New Sydenham Society
2. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. *Neurology*, 1991. **41**(5): p. 685-91.
3. Beatty, W.W., *Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis*. *Neurol Clin*, 1993. **11**(1): p. 189-204.
4. Rao, S.G., J. Digiulio, D. et al., *Memory dysfunction in multiple sclerosis : its relation to working memory, semantic, encoding and implicit learning*. *Neuropsychology*, 1993. **7**: p. 364-374.
5. Krupp, L.B., et al., *Fatigue in multiple sclerosis*. *Arch Neurol*, 1988. **45**(4): p. 435-7.
6. Debouverie, M. and S. Pittion, *Fatigue et fatigues au cours de la sclérose en plaques*. *Rev Neurol (Paris)*, 2006. **162**(3): p. 295-7.
7. Krupp, L.B., *Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment*. *CNS Drugs*, 2003. **17**(4): p. 225-34.
8. Krupp, L.B. and L.E. Elkins, *Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2000. **55**(7): p. 934-9.
9. Arnett, P.A., et al., *Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity*. *Neuropsychology*, 1999. **13**(4): p. 546-56.
10. Arnett, P.A., et al., *Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning*. *Neuropsychology*, 1999. **13**(3): p. 434-46.
11. Barker-Collo, S.L., *Quality of life in multiple sclerosis: does information-processing speed have an independent effect?* *Arch Clin Neuropsychol*, 2006. **21**(2): p. 167-74.
12. Larocca, N., et al., *Factors associated with unemployment of patients with multiple sclerosis*. *J Chronic Dis*, 1985. **38**(2): p. 203-10.
13. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. *Neurology*, 1991. **41**(5): p. 692-6.
14. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
15. Krupp, L.B., et al., *The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. *Arch Neurol*, 1989. **46**(10): p. 1121-3.
16. Debouverie, M., et al., *Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2007. **13**(8): p. 1026-32.
17. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition (DSM-IV)*. 1994, Washington : American Psychiatric Association.
18. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. *Ann Neurol*, 1983. **13**(3): p. 227-31.
19. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(1): p. 121-7.
20. Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K., *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
21. Birnboim, S. and A. Miller, *Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*, 2004. **10**(1): p. 67-73.
22. Beatty, W.W., et al., *Clinical and demographic predictors of cognitive performance in multiple sclerosis. Do diagnostic type, disease duration, and disability matter?* *Arch Neurol*, 1990. **47**(3): p. 305-8.
23. Ford, H., P. Trigwell, and M. Johnson, *The nature of fatigue in multiple sclerosis*. *J Psychosom Res*, 1998. **45**(1 Spec No): p. 33-8.

24. Kroencke, D.C., S.G. Lynch, and D.R. Denney, *Fatigue in multiple sclerosis: relationship to depression, disability, and disease pattern*. Mult Scler, 2000. **6**(2): p. 131-6.
25. Pittion-Vouyovitch, S., et al., *Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life*. J Neurol Sci, 2006. **243**(1-2): p. 39-45.

VU

NANCY, le **29 août 2008**
Le Président de Thèse

Professeur H. VESPIGNANI

NANCY, le **4 septembre 2008**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 septembre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE :

Introduction : 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques présentent des troubles cognitifs. L'actuel score fonctionnel mental (SFM) de l'EDSS est subjectif et inclut à la fois les troubles cognitifs et la dépression.

Objectif : Définir un nouveau score fonctionnel cognitif (SFC) basé sur les conclusions du bilan neuropsychologique (BN) et revaloriser sa prise en compte dans l'EDSS global

Méthodes : Cette étude transversale incluait 215 patients issus de la cohorte du LORSEP entre mars 2004 et juin 2007. Les données ont été intégrées dans la base EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis). Le BN évaluait les fonctions cognitives (mémoire de travail, attention, fonctions exécutives, mémoire épisodique, langage, capacités visuo-spatiales et calcul), la fatigue grâce à l'EMIF-SEP et la dépression. Le SFC est coté de 0 (normal) à 5 (démence sévère), il exclut la dépression et inclut la fatigue. Un SFC à 1 est intégré dans l'EDSS comme tout autre score fonctionnel. Le SFC et l'EDSS intégrant le SFC sont établis à partir du BN et comparés au SFM et à l'EDSS intégrant le SFM.

Résultats : L'âge moyen est de 43,5 ans (10,8), la durée de la maladie de 11,2 ans (8,6), l'EDSS moyen de 3.3 (médiane=3.0) Il y a 149 femmes (69,3%). Seulement 1,9% des patients ont un SFC à 0 contre 37,7% selon le SFM. Le SFC est plus élevé que le SFM ($p < 0,001$; SFM=1.0 (1.0) ; SFC=1.5 (0.8)). 31% des 113 patients ayant un EDSS < 3.5 voient leur EDSS se modifier alors qu'il n'est modifié pour aucun des 112 patients avec un EDSS $\geq 3,5$. Le changement de score fonctionnel n'est ni associé à l'âge ni à l'âge de début de la maladie.

Conclusion : Nous proposons un score fonctionnel cognitif basé sur le BN, excluant la dépression et incluant la fatigue. Cependant l'EDSS ne permet pas une prise en compte correcte des troubles cognitifs.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2008

MOTS CLES: SCLEROSE EN PLAQUES, TROUBLES COGNITIFS, EDSS.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: A NEW SCORE OF COGNITIVE FUNCTIONAL SYSTEM: PROPOSITION ESTABLISHED AMONG THE LORSEP COHORT

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background: Estimate of the prevalence of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis (MS) ranges between 40 and 70%. At present, the cerebral functional system (CFS) of the EDSS is subjective including several clinical signs as cognitive dysfunction and depression.

Objectives: To define a new cognitive functional system (NCFS) based on a neuropsychological evaluation (NE). To assess change of EDSS with this new score.

Methods: Prospectively, we have included 215 MS patients of LORSEP cohort between March 2004 and June 2007. Patients' data have been entered in the EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis) system. NE evaluated cognitive functions (information processing speed, attention, executive functions, memories, language, visuo-spatial abilities and arithmetic), fatigue with the validated French version of FIS and depression. The NCFS was devised with the grades from 0 (normal) to 5 (severe dementia), depression excluded and fatigue included. The grade 1 of the NCFS was integrated in the EDSS as other FS. The NCFS and new EDSS including NCFS were established with the data of the NE and compared with EDSS.

Results: Patients (median EDSS =3.0, current age: 43.5 (SD=10,8) years, disease duration: 11.2 (SD=8,6) years), included 149 women (69,3%). 98,1% of these patients presented cognitive impairment with the NCFS compared to 62,3% with the CFS. NCFS was higher than CFS ($p<0,001$; CFS: 1.0 (SD=1,0); NCFS: 1.5 (SD=0,8)) and EDSS has been changed for 31% of the 113 patients with an EDSS<3.5 even though EDSS has been not changed for 102 others patients. Change of FS was not associated with current age and age at onset of MS.

Conclusion: We propose a new quotation of CFS based on NE, including fatigue, excluding depression and integrating the grade 1 at EDSS. That change EDSS for the low level of EDSS and integrate better cognitive deficit in MS.

RESUME DE LA THESE :

Introduction : 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques présentent des troubles cognitifs. L'actuel score fonctionnel mental (SFM) de l'EDSS est subjectif et inclut à la fois les troubles cognitifs et la dépression.

Objectif : Définir un nouveau score fonctionnel cognitif (SFC) basé sur les conclusions du bilan neuropsychologique (BN) et revaloriser sa prise en compte dans l'EDSS global

Méthodes : Cette étude transversale incluait 215 patients issus de la cohorte du LORSEP entre mars 2004 et juin 2007. Les données ont été intégrées dans la base EDMUS (European Database of Multiple Sclerosis). Le BN évaluait les fonctions cognitives (mémoire de travail, attention, fonctions exécutives, mémoire épisodique, langage, capacités visuo-spatiales et calcul), la fatigue grâce à l'EMIF-SEP et la dépression. Le SFC est coté de 0 (normal) à 5 (démence sévère), il exclut la dépression et inclut la fatigue. Un SFC à 1 est intégré dans l'EDSS comme tout autre score fonctionnel. Le SFC et l'EDSS intégrant le SFC sont établis à partir du BN et comparés au SFM et à l'EDSS intégrant le SFM.

Résultats : L'âge moyen est de 43,5 ans (10,8), la durée de la maladie de 11,2 ans (8,6), l'EDSS moyen de 3.3 (médiane=3.0) Il y a 149 femmes (69.3%). Seulement 1,9% des patients ont un SFC à 0 contre 37,7% selon le SFM. Le SFC est plus élevé que le SFM ($p < 0,001$; SFM=1.0 (1.0) ; SFC=1.5 (0.8)). 31% des 113 patients ayant un EDSS < 3.5 voient leur EDSS se modifier alors qu'il n'est modifié pour aucun des 112 patients avec un EDSS ≥ 3.5 . Le changement de score fonctionnel n'est ni associé à l'âge ni à l'âge de début de la maladie.

Conclusion : Nous proposons un score fonctionnel cognitif basé sur le BN, excluant la dépression et incluant la fatigue. Cependant l'EDSS ne permet pas une prise en compte correcte des troubles cognitifs.

THESE: MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2008

MOTS CLES: SCLEROSE EN PLAQUES, TROUBLES COGNITIFS, EDSS.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex