



HAL
open science

Analyse des mécanismes cognitifs perturbés afin de proposer une prise en charge cognitive adaptée chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et d'Épilepsies

Helene Brissart

► To cite this version:

Helene Brissart. Analyse des mécanismes cognitifs perturbés afin de proposer une prise en charge cognitive adaptée chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et d'Épilepsies. Sciences cognitives. Université de Lorraine, 2021. tel-03327301

HAL Id: tel-03327301

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03327301>

Submitted on 27 Aug 2021

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.

Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

Présenté et soutenu publiquement par

Hélène Brissart

Analyse des mécanismes cognitifs perturbés

afin de proposer une prise en charge cognitive adaptée

chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et d'Epilepsies

le 4 Juin à Nancy 2021

Membres du jury :

Mme le Pr Agnès Trébuchon-Da Fonseca	Rapporteur
Mme le Pr Sophie Jacquin-Courtois	Rapporteur
Mr le Pr Arnaud Saj	Rapporteur
Mme le Pr Stéphanie Caharel	Examineur
Mr le Pr Fabrice Bartolomei	Examineur
Mr le Pr Olivier Desprès	Examineur
Mr le Pr Marc Debouverie	Examineur
Mr le Pr Louis Maillard	Parrain scientifique

Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

Présenté et soutenu publiquement par

Hélène Brissart

Analyse des mécanismes cognitifs perturbés

afin de proposer une prise en charge cognitive adaptée

chez les patients atteints de Sclérose en Plaques et d'Epilepsies

le 4 Juin à Nancy 2021

Membres du jury :

Mme le Pr Agnès Trébuchon-Da Fonseca	Rapporteur
Mme le Pr Sophie Jacquin-Courtois	Rapporteur
Mr le Pr Arnaud Saj	Rapporteur
Mme le Pr Stéphanie Caharel	Examineur
Mr le Pr Fabrice Bartolomei	Examineur
Mr le Pr Olivier Desprès	Examineur
Mr le Pr Marc Debouverie	Examineur
Mr le Pr Louis Maillard	Parrain scientifique

La vocation, c'est le bonheur d'avoir pour métier sa passion.

Stendhal ; Le rouge et le noir (1830)

~

"S'il n'y a pas eu de question, il ne peut y avoir de connaissance scientifique.

Rien ne va de soi. Rien n'est donné. Tout est construit".

Gaston Bachelard ; La formation de l'esprit scientifique (1938)

Table des matières

CHAPITRE 1. PARCOURS ET CURRICULUM VITAE	9
1.1. MON PARCOURS	9
1.2. CURRICULUM VITAE.....	11
CHAPITRE 2. ACTIVITES DE RECHERCHE	14
2.1. LES TROUBLES COGNITIFS ET LEUR PRISE EN EN CHARGE COGNITIVE DANS LA SEP	14
2.1.1. Les troubles en mémoire épisodique verbale dans la SEP	14
2.1.2. Les troubles en mémoire de travail dans la SEP	15
2.1.3. Les troubles cognitifs selon les différentes formes évolutives de SEP	16
2.1.4. Proposer un outil de prise en charge cognitive adapté aux troubles des patients atteints de SEP	17
2.2. LES TROUBLES COGNITIFS ET LEUR PRISE EN CHARGE COGNITIVE DANS LES EPILEPSIES ..	19
2.2.1. Direction d'un ouvrage référencé sur la neuropsychologie des épilepsies	19
2.2.2. Création d'un groupe de travail pour proposer une procédure standard dans l'évaluation neuropsychologique des patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie	20
2.2.3. Evaluation cognitive de la reconnaissance des visages dans l'épilepsie temporale antérieure. 21	
2.2.4. Devenir cognitif à long terme.....	22
2.2.5. Proposer un outil de prise en charge cognitive adapté aux troubles des patients épileptiques .	23
CHAPITRE 3. ACTIVITES CLINIQUES	27
3.1. EVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES	27
3.2. EVALUATIONS PER-OPERATOIRES.....	28
3.3. PRISE EN CHARGE COGNITIVE INDIVIDUELLE ET EN GROUPE : DEVELOPPEMENT DE LA REMEDIATION COGNITIVE DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE.....	29
CHAPITRE 4. FINANCEMENTS DE LA RECHERCHE	30
4.1. PROJET HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE : ProCog-SEP	30
4.2. CONTRAT PROMOTIONNEL DE RECHERCHE CLINIQUE : ATENA-F.....	30
4.3. PROJET HOSPITALIER DE RECHERCHE CLINIQUE : COMETE.....	31
4.4. PREVALENCE DES TROUBLES COGNITIFS DANS LES EPILEPSIES NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUEES : PRECONISE.....	31
4.5. PROJET DE DEVELOPPEMENT D'UNE SOLUTION DIGITALE DE REMEDIATION COGNITIVE DANS L'EPILEPSIE (PRODDIGE) : ETUDE RANDOMISEE CONTROLEE.....	32
4.6. WORK SEP – ARSEP	32
4.7. CREATE-MS – ARSEP	33

CHAPITRE 5. ENCADREMENT DE LA RECHERCHE.....	34
5.1. MASTER 2 RECHERCHE	34
5.2. THESE D'UNIVERSITE	35
5.2.1 Résumé de la thèse.....	35
5.2.2 Valorisation de la thèse	38
CHAPITRE 6. ENSEIGNEMENT.....	39
CHAPITRE 7. BIBLIOGRAPHIE.....	41
7.1. LISTES DES PUBLICATIONS	42
7.2. OUVRAGES DIRIGES	44
7.3. CHAPITRE D'OUVRAGE	45
7.4. COMMUNICATIONS ORALES	45
7.4.1. Dans des conférences internationales	45
7.4.2. Dans des conférences nationales	46
7.5. COMMUNICATIONS AFFICHEES	47
7.5.1. Communications affichées avec abstract publié dans une revue à comité de lecture international	47
7.5.2. Communications affichées avec abstract publié dans une revue à comité de lecture national ..	48
CHAPITRE 8. PERSPECTIVES.....	50
8.1. PERSPECTIVES A COURT TERME	50
8.1.1. Etude des épilepsies nouvellement diagnostiquées	50
8.1.2. Etude des épilepsies focales pharmoco-résistantes	50
8.1.3. Développer la remédiation cognitive dans l'épilepsie	52
8.2. PERSPECTIVES A LONG TERME	53
8.2.1. Réseau Ville-Hôpital Grand Est.....	53
8.2.2. Développer des outils français et des solutions thérapeutiques pour les patients.....	54
8.2.3. Comprendre les mécanismes mis en jeu dans la remédiation cognitive	57
9. RÉFÉRENCES.....	59
10. ANNEXES.....	63
10.1. OUVRAGES	63
10.2. PRESENTATION DU PROGRAMME PROCOG-SEP.....	67
10.3. PRESENTATION DU PROGRAMME COMETE	71
10.4. PRESENTATION DE LA SOLUTION DIGITALE PRODDIGE.....	74
10.5. PUBLICATIONS SELECTIONNEES.....	76

Chapitre 1. Parcours et Curriculum vitae

1.1. Mon parcours

J'ai débuté mes études de Psychologie à l'Université de Reims et j'ai été fasciné dès la deuxième année par la neuropsychologie lors d'un enseignement sur l'héminégligence par le Pr Deloche. J'ai donc dès la troisième année réalisé un premier stage dans ce domaine. J'ai rencontré le Dr Ehrlé, neuropsychologue dans le service de neurologie du Pr Bakchine, qui m'a transmis son enthousiasme pour ce métier et cette discipline dans sa globalité. En 4^{ème} année, j'ai débuté mon premier travail de recherche auprès de patients atteints de Sclérose en Plaques (SEP), et mis en place un premier atelier de remédiation cognitive au sein du service de neurologie du CHU de Reims.

En 2003, je me suis orientée vers un parcours recherche en intégrant le DEA de Psychologie à l'Université Paris 5, avec un mémoire en co-direction avec le Dr Ehrlé et le Pr Ergis sur les troubles de la mémoire de travail dans la SEP. Ces travaux nous ont orientés vers la rédaction et l'obtention d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) sur l'évaluation exhaustive du profil cognitif de ces patients, en collaboration avec Nancy, Dijon et Besançon.

Ce projet m'a dirigé professionnellement vers le CHRU de Nancy, où le Pr Debouverie m'a proposé en plus de ce poste de recherche, d'intégrer l'équipe du premier réseau Lorrain de prise en charge des patients atteints de SEP. Ce poste était hospitalier avec la possibilité d'une titularisation au CHRU de Nancy. J'ai donc passé en formation continue un équivalent DESS (Master de psychologie clinique à Lille 3) nécessaire pour intégrer le concours national, auquel j'ai été reçue première en 2006.

En parallèle, en 2005, j'ai mis en place dans la région Lorraine des ateliers de remédiation cognitive pour les patients atteints de Sclérose en Plaques. J'ai créé pour ces ateliers de nombreux exercices ciblant les différentes fonctions cognitives perturbées dans la SEP publiés dans 4 livres chez DeBoeck Editions (Brissart et al., 2009 ; Brissart et al., 2010). Dans cette continuité, j'ai créé un programme de remédiation cognitive dédié à ces patients atteints de SEP avec ma collègue Marianne Leroy, neuropsychologue (Brissart & Leroy, 2011 ; Brissart & Leroy, 2020). Avec le Pr

Debouverie, nous avons rédigé un PHRC (ProCog-SEP), pour tester l'efficacité de cette thérapie non médicamenteuse en partenariat avec d'autres centres hospitaliers (CHRU de Dijon, Besançon, et Strasbourg).

Ce projet m'a motivé pour m'inscrire en doctorat de Psychologie, validé en 2012. Ma thèse de doctorat regroupe des travaux sur l'étude des troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques (4 publications), et la mesure de l'efficacité de ce programme de remédiation cognitive créé pour ces patients SEP (2 publications).

En 2012, une collaboration avec l'équipe d'Epileptologie a débuté avec un Contrat Promotionnel de Recherche Clinique qui nécessitait une évaluation très exhaustive des capacités de perception et de reconnaissance des visages chez les patients présentant une épilepsie antérieure (CPRC ATENA). J'étais novice dans ce domaine de la perception visuelle. Ce projet a permis un rapprochement pluridisciplinaire qui n'a jamais cessé depuis avec la mise en place de nouvelles études dans le domaine de la cognition.

Aujourd'hui, je participe aux études fondamentales de Neurophysiologie et de Neuropsychologie en partenariat au sein de l'Equipe Neurosciences des Systèmes et de la Cognition (CRAN UMR 7039 CNRS-Université de Lorraine) dirigée par le Pr Bruno Rossion (Directeur de recherche CNRS).

Je continue à développer et mettre en place mes projets de recherche clinique pour les patients atteints d'épilepsie avec l'obtention d'un PHRC (Efficacité d'un programme de remédiation cognitive sur la mémoire chez des patients présentant une épilepsie temporale - COMETE) dont les inclusions ont débuté en 2016. Nous avons également débuté l'étude PRECONISE, qui vise à évaluer cognitivement tous les patients épileptiques à un stade initial de leur maladie. Ce projet fait l'objet d'une thèse de Sciences avec Mlle Forthoffer, dont je suis la co-encadrante avec le Pr Olivier Desprès de l'Université de Strasbourg.

En Avril 2020, nous venons d'obtenir l'accord administratif pour débuter ETAPE, une étude mesurant la prévalence et la nature des troubles attentionnels des patients épileptiques. Nous avons mis en place un partenariat avec les neurologues libéraux du Grand Est, ainsi que les hôpitaux périphériques, afin d'avoir une représentativité réelle de la population de patients épileptiques.

D'autres projets sont en cours actuellement avec le développement d'une application digitale, la validation d'un questionnaire de plainte cognitive au travail en collaboration avec le CHU de Nice, ou encore le développement d'une plateforme numérique pour les patients SEP avec les CHU de Bordeaux, Nice et Caen.

1.2. Curriculum vitae

- ***Etat Civil***

Madame Hélène BRISSART (épouse GERARD)

Née le 08/05/1980 à Reims

Nationalité : française

- Adresse CHRU :
Service de Neurologie, Hôpital Central, CHRU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France
- Adresse CRAN :
CRAN, Pavillon Krug, Hôpital Central, CHRU de Nancy
29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

Courriel : h.brissart@chru-nancy.fr

Tel professionnel : 03 83 85 16 89

Tel personnel : 06 14 69 72 81

- ***Fonction actuelle***

Février 2004 ~ : Neuropsychologue titulaire dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy, Hôpital Central, 29, avenue du M^{al} de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex.

- **Diplômes**

- 2008 / 2012 : **Doctorat de Psychologie** - Evaluation et prise en charge des troubles cognitifs des patients atteints de Sclérose en Plaques - Université de Lorraine.
- 2005 / 2006 : **Master 2 de Psychologie Clinique**, spécialité neuropsychologie clinique, évaluation périchirurgicale et réhabilitation cognitive - Université Lille 3.
- 2002 / 2003 : **DEA de Psychologie Clinique et Pathologique** - Université Paris V.

- **Activité de recherche**

- 25 publications internationales (voir Annexe 10.5 pour une sélection)
- Points SIGAPS : 287
- 9 ouvrages référencés (voir Annexe 10.1 pour une présentation)
- 1 chapitre d'ouvrage référencé
- Index h : 13 (553 citations, selon Google Scholar)

- **Prix et récompenses**

- **Best poster selection** : Brissart H, Jonas J, Maillard L, Busigny T. (2015). What's the impact of anterior temporal lobe epilepsy in faces perception? *In Epilepsia*, 56, S1.
- **Travel award** : Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., Le Perf, M., Leininger, M., Taillemite, L., Dillier, C., Pittion, S., Spitz E. & Debouverie, M. (2012) Is information processing speed or verbal fluency the primary deficit in multiple sclerosis? *In Multiple Sclerosis*, 18 (S4) : 406-407.

- **Activité d'enseignement**

- 2017 / ~ : Université de Strasbourg, Master 1 de Neuropsychologie : Réhabilitation Cognitive : 4 heures
- 2014 / ~ : Université de Lorraine, DIU Epileptologie : Comorbidités neuropsychologiques chez les patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante : 2 heures
- 2014 / ~ : Université de Lorraine, Master ARAHPA : UE Handicap Neurologique : 10 heures
- 2014 / ~ : Université de Lorraine, Master A3R : Remédiation cognitive : 2 heures
- 2012 / ~ : Université de Lorraine, DES de Médecine : La mémoire et ses troubles / Les émotions / Apraxies et Agnosies : 2 heures
- 2008 / ~ : Université de Strasbourg, Master 2 de Neuropsychologie : Neuropsychologie de la Sclérose en plaques / Réhabilitation Cognitive / Neuropsychologie des Epilepsies : 13 heures

- **Intérêt général**

- Membre du conseil d'administration de la Ligue Française contre l'Epilepsie (LFCE) depuis 2016
- Responsable de la commission EPI-NEUROPSY au sein de la Ligue Française contre l'Epilepsie (LFCE)
- Membre de NeuroPsyLor : Association Lorraine de Neuropsychologie

Chapitre 2. Activités de recherche

Mon activité de recherche se focalise sur la compréhension des troubles cognitifs des patients épileptiques et des patients atteints de SEP, afin de pouvoir leur proposer une thérapie de remédiation cognitive adaptée.

Nous avons conduit différents projets dans cet axe avec différentes approches : des revues de littérature, des études rétrospectives et prospectives dans ces deux pathologies.

2.1. Les troubles cognitifs et leur prise en en charge cognitive dans la SEP

La présence des troubles cognitifs chez les personnes atteintes de SEP est reconnue avec une sémiologie variée. Ces troubles cognitifs sont fréquents et concernent 40 à 70 % des patients. Ils peuvent être présents au début de la maladie. L'évolution de ceux-ci dans la SEP est assez peu renseignée, du fait de la faible comparabilité des études longitudinales réalisées, mais également car celles-ci sont rarement menées dès le début de la maladie. Au cours de mon doctorat, nous avons conduit plusieurs études afin de mieux les caractériser.

2.1.1. Les troubles en mémoire épisodique verbale dans la SEP

Nous avons étudié la prévalence et la nature des troubles en mémoire épisodique verbale en conduisant une étude rétrospective sur 426 patients (Brissart et al., 2012b). En effet, la mémoire épisodique verbale est très souvent perturbée chez ces patients mais la nature des déficits reste discutée. Certains travaux concluent à des troubles plutôt liés à des difficultés d'encodage (Carroll et al., 1984 ; Caine et al., 1986 ; Van Den Burg et al., 1987 ; De Luca et al., 1994), alors que d'autres attribuent ces troubles à un déficit de récupération (Rao et al., 1986 ; Callanan et al., 1989 ; Jennekens-Schinkel et al., 1990).

Les résultats de notre étude rétrospective retrouvent des performances hétérogènes avec pour 65,9% des patients SEP une faible perturbation en mémoire épisodique verbale avec un subtest échoué au test de mémoire épisodique verbale (RL/RI-16), 37,2% présentent une perturbation modérée avec 2 à 5 subtests échoués ; et 13,6% présentent une perturbation sévère en mémoire épisodique avec plus de 5 subtests échoués. Concernant les processus altérés, les difficultés de récupération seraient prédominantes, avec un bénéfice de l'indiçage ; toutefois les corrélations suggèrent que les troubles cognitifs s'aggravent quand le handicap fonctionnel (EDSS) et/ou la durée de maladie progresse(nt). Ainsi, l'encodage et les capacités de stockage seraient perturbés pour ces mêmes patients.

En revanche, nous n'avons pas observé de patterns de profils différents pour les trois formes évolutives de SEP. Enfin, on remarque un lien significatif entre le ralentissement de la vitesse de traitement et les déficits en mémoire épisodique verbale, toutefois il ne peut expliquer l'ensemble des troubles.

2.1.2. Les troubles en mémoire de travail dans la SEP

Nous avons mené une revue (Brissart et al., 2012a) qui regroupait 20 études s'attachant à l'évaluation neuropsychologique de la mémoire de travail chez les patients SEP.

Dans les principaux résultats, les troubles de la mémoire de travail chez les patients SEP sont reconnus pour l'ensemble des auteurs. Le ralentissement de la vitesse de traitement aurait des répercussions sur les performances dans cette même dimension. Les déficits se situeraient davantage au niveau de l'administrateur central, permettant la réalisation de plusieurs activités simultanément. Les patients seraient plus sensibles aux tâches avec des charges cognitives élevées.

Cette revue a été réalisée car il est essentiel de mieux comprendre les troubles en mémoire de travail, qui sont très fréquents et gênants dans la vie quotidienne des patients. Toutefois les études présentent souvent des résultats hétérogènes, avec peu d'effectif et recrutent des patients présentant des formes différentes, ne permettant pas de généraliser les conclusions.

L'imagerie fonctionnelle rapporte des résultats très intéressants concernant les mécanismes de compensation, mais actuellement très peu de travaux proposent des pistes, ou des outils pour prendre en charge ces difficultés cognitives invalidantes au quotidien.

2.1.3. Les troubles cognitifs selon les différentes formes évolutives de SEP

L'objectif de cette étude observationnelle, prospective, transversale (Brissart et al., 2013) était d'évaluer les profils cognitifs relatifs aux différentes formes de SEP et, pour les formes rémittentes évaluer l'évolution selon l'ancienneté de la maladie.

Cent vingt-huit patients et 63 sujets contrôles ont été inclus. Quatre groupes ont été constitués : formes rémittentes précoces de moins de 3 ans d'évolution, formes rémittentes tardives de plus de 10 ans d'évolution, formes secondairement progressives et formes primaires progressives.

Cette étude a mis en évidence que le groupe des formes rémittentes précoces présente une perturbation isolée au niveau de la fluence phonologique ; que le groupe de forme rémittente tardive présente une atteinte de la vitesse de traitement, de la mémoire à court terme, de la mémoire de travail et en fluence littérale ; et que les groupes de forme secondairement progressive et primaire progressive apparaissent perturbés à toutes les épreuves à l'exception de l'inhibition et qu'ils ne diffèrent pas significativement entre eux.

Ainsi on constate chez les formes rémittentes une atteinte précoce des capacités d'initiation verbale, puis avec l'évolution des années, une atteinte de la vitesse de traitement de l'information, de la mémoire immédiate et de la mémoire de travail. Chez les formes progressives, la mémoire épisodique verbale est perturbée, en plus des déficits mentionnés pour les formes rémittentes.

Ainsi au cours de la SEP, un continuum d'apparition des troubles cognitifs semblerait exister. Ceux-ci débuteraient dès le début des formes rémittentes puis se majoreraient avec l'ancienneté de la maladie, ainsi qu'avec l'apparition d'une forme secondairement progressive.

2.1.4. Proposer un outil de prise en charge cognitive adapté aux troubles des patients atteints de SEP

Les études évaluant l'efficacité de la remédiation cognitive dans la SEP ont débuté dans les années 1990. Les premières études de remédiation cognitive (pour revue, Brissart et al., 2011) ont mis en évidence des bénéfices principalement dans le domaine de la mémoire verbale, avec l'amélioration des capacités d'encodage pour un meilleur rappel de l'information. Les autres fonctions cognitives ont été moins explorées. Les rares études proposant une prise en charge cognitive de la mémoire de travail retrouvaient des bénéfices. Enfin, dans le domaine de l'attention et des fonctions exécutives, les résultats sont controversés.

Au cours de la dernière décennie, les travaux dans ce domaine se sont développés avec également la mesure de l'activité cérébrale des patients en IRM fonctionnelle. Une belle étude a démontré (Dobryakova et al., 2014) des améliorations au niveau de la mémoire verbale avec une méthode spécifique (mSMT : modified Story Memory Technique), visant à renforcer les capacités d'apprentissage en mémoire verbale, avec le concours de l'imagerie mentale. Les auteurs ont également mis en évidence une augmentation de l'activité cérébrale pendant la tâche d'apprentissage après la remédiation cognitive, au niveau du lobe temporal médian, de l'insula, et du cortex visuel, comparativement au groupe contrôle sans remédiation cognitive spécifique, et ce jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces travaux sont importants car ils ont permis de répondre aux détracteurs du domaine, postulant que la remédiation n'était qu'un entraînement pour mieux réussir certaines tâches cognitives. Ici on observe bien une réorganisation cérébrale, prouvant que cette méthode développe une plasticité cérébrale.

De plus, ces travaux dans le domaine de la mémoire verbale confortent les premières conclusions observées. Par ailleurs, une méta-analyse regroupant les études de remédiation cognitive en mémoire dans la SEP (Das Nair et al., 2016) a démontré un fort niveau de preuves scientifiques validant de l'efficacité de la remédiation cognitive au niveau de la mémoire et la qualité de vie (QoL).

Cependant dans les autres domaines cognitifs, le niveau de preuves reste plus faible, et les qualités méthodologiques de ces interventions sont vivement critiquées (Goverover et al., 2018 ; Rosti-Otajärvi et al., 2014 ; Mitolo et al., 2015), avec des biais

comme la faiblesse des échantillons, une durée courte de l'intervention, le contenu de l'intervention placebo (liste d'attente ou autre intervention), les critères d'inclusion concernant le statut cognitif,... Ainsi un plus grand nombre d'essais contrôlés randomisés à grand échantillon sont recommandés.

De plus, d'un point de vue clinique, dans la majorité des études, aucune information précise sur le contenu de la prise en charge cognitive proposée n'est mise à disposition, hormis la description du nombre de séances et leur fréquence. Il est essentiel de comprendre que la remédiation cognitive ne se limite pas à la réalisation d'exercices, mais consiste en une approche thérapeutique qui doit tenir compte de la spécificité de chaque pathologie, du profil cognitif, neurologique et psychique du patient. Ainsi, des conseils psychopédagogiques lors de chaque séance sont indispensables pour apprendre aux patients à s'adapter aux difficultés cognitives dans la vie quotidienne, mieux comprendre leurs propres troubles.

Dans ce contexte, j'ai créé le programme ProCog-SEP (Brissart & Leroy, 2011, 2020) avec Marianne Leroy, neuropsychologue, dans l'optique de proposer du matériel adapté pour ces patients présentant des troubles cognitifs pour lesquels ils ne bénéficient pas (ou peu) de prise en charge cognitive.

Ce programme a fait l'objet d'une première validation scientifique en 2010 (Brissart et al., 2010). Dans cette étude prospective monocentrique, 24 patients présentant une SEP peu invalidante (Expanded Disability Status Scale : EDSS < 4) ont été inclus et ont effectué dix séances de remédiation d'une durée de deux heures réparties sur une durée de 6 mois. Une évaluation neuropsychologique était réalisée avec la BCcogSEP (batterie française d'évaluation rapide adaptée à la SEP, Dujardin et al., 2004). Les résultats ont mis en évidence une amélioration des capacités de mémoire épisodique verbale et non verbale, d'initiation verbale et de flexibilité motrice. En revanche, ce programme n'avait pas permis de montrer une amélioration des capacités d'attention sélective et soutenue (PASAT), de mémoire de travail verbale ou de vitesse de traitement.

En 2011, le programme ProCog-SEP a obtenu un financement inter régional (Projet Hospitalier de Recherche Clinique : PHRC) pour réaliser une étude prospective, multicentrique, randomisée en double aveugle afin de tester son efficacité. La durée d'inclusion des patients s'est étendue du 02 Février 2012 au 19 Décembre 2016 dans

les centres hospitaliers de Nancy, Dijon, Besançon et Strasbourg. La durée de participation des patients était de 6 mois.

En 2013, une étude pilote, prospective, monocentrique, randomisée a mis en évidence des bénéfices suite aux séances de remédiation ProCog-SEP (Brissart et al., 2013) chez 20 patients présentant une SEP rémittente : les patients ayant participé aux séances ProCog-SEP ont présenté une amélioration significative de la mémoire épisodique verbale et non verbale, de la mémoire de travail, des fluences verbales et des capacités de dénomination, comparativement à un groupe de patients ayant participé à un groupe de discussion à la même fréquence.

Enfin les résultats finaux à l'issue des inclusions de l'étude randomisée documentent une efficacité du programme ProCog-SEP principalement au niveau de la mémoire épisodique verbale et de la mémoire de travail (Brissart et al., 2020). Cent dix patients ont été inclus dans cet essai randomisé en double aveugle. Ces résultats suggèrent que le programme ProCog-SEP améliore la mémoire verbale et la mémoire de travail chez les patients atteints de SEP. Aucun changement significatif n'a été objectivé dans le groupe placebo.

Cette intervention est conçue pour prendre en charge les patients atteints de SEP avec des exercices adaptés ainsi qu'une méthode psychoéducative. La remédiation cognitive est un enjeu majeur pour ces patients SEP, qui sont jeunes et présentent une maladie chronique avec des troubles cognitifs à un stade précoce.

2.2. Les troubles cognitifs et leur prise en charge cognitive dans les épilepsies

2.2.1. Direction d'un ouvrage référencé sur la Neuropsychologie des épilepsies

En collaboration multidisciplinaire, nous avons entrepris avec le Pr Louis Maillard de diriger l'écriture d'un ouvrage référencé sur la Neuropsychologie des épilepsies (Brissart & Maillard, 2018).

Ce travail a débuté en 2016, avec différents groupes de travail autour de cette thématique qui proposait dans une première partie : « Une approche générale des épilepsies et des troubles cognitifs associés » rédigée par le Dr Jean-Pierre Vignal et

le Pr Louis Maillard, une deuxième partie concernant les troubles cognitifs et psychiatriques dans les épilepsies rédigée par Angélique Volfart, Natacha Forthoffer, le Dr Coraline Hingray et moi-même, une troisième partie plus spécifique sur « Comprendre, évaluer, prédire le devenir cognitif après la chirurgie de l'épilepsie » rédigée par Angélique Volfart, le Dr Jacques Jonas, le Pr Louis Maillard et moi-même, et une quatrième partie sur les stratégies thérapeutiques rédigée par le Pr Louise Tyvaert, le Dr Coraline Hingray, Natacha Forthoffer et moi-même.

Cet ouvrage regroupe des aspects cliniques et pratiques pour tous les cliniciens qui pourraient prendre en charge des patients épileptiques. Il fera l'objet d'une mise à jour dans les années à venir, avec l'intégration des nouvelles recommandations du bilan neuropsychologique présentées ci-dessous.

2.2.2. Création d'un groupe de travail pour proposer une procédure standard dans l'évaluation neuropsychologique des patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie

En partenariat avec la Ligue Française Contre l'Epilepsie (LFCE), un groupe de travail a été mis en place en novembre 2016 avec comme objectif la rédaction d'une procédure commune pour le bilan neuropsychologique des patients épileptiques candidats à une chirurgie.

Avec ma collègue Magali Boutin (GHU St Anne, Paris), j'anime activement ce groupe qui se compose de 23 professionnels impliqués dans l'évaluation pré et post-opératoire de ces patients. Tous les centres hospitaliers pratiquant la chirurgie de l'épilepsie ont été sollicités, ce travail regroupe 12 centres (Centres hospitaliers de Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier St Anne, Necker, Strasbourg, Toulouse et la Fondation Rothschild).

Une revue systématique de la littérature internationale des années 50 à 2017 a été réalisée. Ce travail a permis d'établir un état des lieux des pratiques françaises, et de proposer une procédure commune pour évaluer les patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie (Brissart et al., 2019, voir Annexe 10.1).

2.2.3. Evaluation cognitive de la reconnaissance des visages dans l'épilepsie temporale antérieure.

Dans la littérature, les travaux se sont principalement intéressés à l'impact de la chirurgie sur les fonctions mnésiques et langagières des patients, mais d'autres processus peuvent également être affectés. Ainsi, les patients atteints d'épilepsie chronique du lobe temporal mésial peuvent présenter des difficultés à identifier des visages familiers ainsi qu'à effectuer des tâches explicites de reconnaissance de visages anciens ou nouveaux. Cependant, on ne sait pas dans quelle mesure ces difficultés peuvent être attribuées à l'individuation visuelle des visages, indépendamment des processus généraux d'apprentissage explicite et de mémoire sémantique. Pour répondre à cette problématique, nous avons obtenu un financement en 2012 pour une recherche monocentrique, observationnelle, prospective, longitudinale intitulée « Evaluation des conséquences neuropsychologiques de l'épilepsie temporale antérieure pharmaco-résistante et de la lobectomie temporale antérieure sur la perception des visages » : ATENA-F (Volfart et al., 2020).

Nous avons testé 42 patients atteints d'épilepsie du lobe temporal mésial, répartis en deux groupes selon le côté de l'épilepsie (gauche et droite) et 42 témoins appariés, sur une série étendue de tâches d'individuation de visages inconnus et de contrôle des stimuli visuels, ainsi que sur la détection des visages, la reconnaissance et la dénomination des visages célèbres et l'apprentissage des visages et des autres. Dans l'ensemble, les deux groupes de patients ont éprouvé des difficultés à identifier et à dénommer les visages célèbres. De même les deux groupes présentent une perturbation des capacités d'apprentissage concernant les stimuli visuels de visages et d'oiseaux. Par ailleurs, il n'y a pas eu de différence significative au niveau de l'exactitude des réponses entre les patients et les témoins lors des deux tests neuropsychologiques les plus utilisés pour évaluer l'identification visuelle des visages inconnus (le test de reconnaissance faciale de Benton et le test de mémoire faciale de Cambridge). Si les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal mésial droit ont été ralentis à toutes les tâches, cet effet n'était pas spécifique aux visages ni même aux stimuli de haut niveau. Il est important de noter que les deux groupes ont montré le même profil de réponse que les participants typiques à travers diverses manipulations de stimulus, ne montrant aucun signe de déficience de traitement qualitatif. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent que les processus d'individuation visuelle des

visages ont été largement préservés chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal mésial, les difficultés de mémoire sémantique et épisodique étant compatibles avec la localisation des structures neurales (cortex temporal antérieur et hippocampe) impliquées dans leur épilepsie.

2.2.4. Devenir cognitif à long terme

L'épilepsie est une pathologie multiple et chronique, l'évaluation cognitive et le suivi dans le temps apparaissent indispensables. Nous avons conduit une revue de commentaire (Forthoffer et al., 2020) dans cet axe de recherche.

En effet l'évaluation cognitive à long terme (supérieure à 5 ans) chez les patients épileptiques nécessiterait idéalement des études longitudinales et une comparaison avec un groupe témoin sain. Cette question a été abordée avec des résultats controversés. Il existe un consensus général sur le fait que les profils cognitifs ne sont pas les mêmes dans tous les groupes de patients épileptiques. Les facteurs de pronostic possibles comprennent l'âge au début, la durée de l'épilepsie, le syndrome et l'étiologie, le résultat des crises et la thérapeutique. La multiplicité des facteurs rend donc très difficile l'évaluation de leur poids relatif chez chaque patient.

Cette question a été particulièrement étudiée dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées et dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes.

Dans l'épilepsie nouvellement diagnostiquée, il semblerait que des déficits cognitifs soient déjà présents au début de l'épilepsie chez une proportion importante de patients, et qu'ils restent stables dans le temps. Dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes, les déficits cognitifs (principalement la mémoire verbale) se sont généralement avérés stables dans la mesure où les crises sont contrôlées par des médicaments ou par la chirurgie. Au-delà de la corrélation possible entre les crises et l'efficacité cognitive, aucun lien de cause à effet n'a cependant été démontré entre ces deux résultats importants. Ainsi des études de suivi à long terme restent encore nécessaires.

2.2.5. Proposer un outil de prise en charge cognitive adapté aux troubles des patients épileptiques

La remédiation cognitive dans l'épilepsie est encore peu développée en France et aucun outil spécifique dédié à ces patients n'est développé. Nous avons rédigé une revue de littérature qui fait l'objet d'un chapitre d'ouvrage référencé (Brissart & Forthoffer, 2018).

La remédiation cognitive est proposée dans de nombreuses pathologies neurologiques, mais malgré la connaissance des troubles cognitifs dans l'épilepsie et le nombre important de patients, très peu d'études ont été conduites dans ces populations de patients. Le profil cognitif des patients épileptiques est spécifique, avec le plus souvent une implication des régions temporales. La remédiation cognitive proposée ne peut pas être exactement la même que pour les traumatisés crâniens ou dans le cas des maladies neurodégénératives du vieillissement. Dans les épilepsies du lobe temporal, la cognition ne connaît pas une dégradation aussi importante et rapide (la démence y est exceptionnelle) et toutes les fonctions cognitives ne sont pas affectées. De même, par rapport aux patients cérébrolésés, les déficits cognitifs observés chez les patients avec une épilepsie du lobe temporal sont plus homogènes et requièrent une prise en charge cognitive ciblée sur la mémoire et le langage.

Les études prospectives concernant spécifiquement la remédiation cognitive dans l'épilepsie sont peu nombreuses. On retrouve un premier rapport en 1972, où Patten explore quatre cas de patients, dont deux avec des crises épileptiques. Il utilise chez ces patients l'imagerie mentale, afin de mieux mémoriser des supports verbaux jusqu'à présents inefficaces. Les résultats sont très subjectifs mais ce travail est précurseur des techniques de remédiation cognitive. Jones (1974) a étudié l'effet de la technique de l'imagerie mentale pour améliorer l'apprentissage de paires de mots chez des patients ayant subi une lobectomie temporale antérieure (droite, gauche ou bilatérale). Dans les années 1990 apparaissent les premières études de groupe qui décrivent des bénéfices suite à une prise en charge cognitive (Aldenkamp & Vermeulen, 1991 ; Johanson et al, 2001). Seules les études de groupe spécifiques à l'adulte, avec des résultats objectivés par des mesures neuropsychologiques et non des mesures qualitatives seront détaillées.

Une étude randomisée en 3 groupes (n=44 patients) retrouve des bénéfices objectifs (Engelberts et al., 2002). Dans un groupe les patients bénéficiaient d'une méthode de réentraînement, un autre groupe d'une méthode de compensation, et un groupe contrôle (liste d'attente). Les patients recevaient 6 séances hebdomadaires. Des bénéfices cognitifs ont été mis en évidence dans les deux groupes proposant une prise en charge cognitive, toutefois ces bénéfices étaient différents : dans le groupe de réentraînement, les patients faisaient moins d'erreurs en attention divisée, alors que les patients du groupe de compensation amélioraient leurs performances en mémoire, avec davantage de mots rappelés. Par ailleurs, dans une analyse complémentaire, les auteurs identifient les patients présentant des crises (par rapport aux patients libres de crises depuis 4 ans) comme ceux qui bénéficient le plus de la prise en charge cognitive en général. Par ailleurs, les patients de petit niveau socio-éducatif bénéficieraient davantage de la prise en charge cognitive avec compensation.

Dans une autre étude non randomisée (Helmstaedter et al., 2008), 112 patients ayant entrepris une chirurgie du lobe temporal ont été inclus : 55 bénéficiaient d'une prise en charge cognitive ciblant les capacités attentionnelles et la mémoire 3 mois après la chirurgie, et 57 constituaient un groupe contrôle sans prise en charge cognitive. Les résultats ont mis en évidence une amélioration des capacités d'attention et une stabilité des performances en mémoire dans le groupe avec prise en charge cognitive, par rapport au groupe contrôle.

Par ailleurs, des analyses ont mis en évidence que le groupe de patients ayant subi une résection du lobe temporal droit bénéficiaient davantage de la prise en charge cognitive par rapport au groupe de patients ayant subi une résection du lobe temporal gauche.

Ces améliorations en mémoire verbale sont corroborées par l'étude de Koorenhof et collaborateurs (2012) réalisée chez un groupe de patients pré / post chirurgie. Puis, Thompson et al. (2016) ont mis en place une étude avec 77 patients répartis en quatre groupes : remédiation cognitive standard (1), Luminosity (2), combinaison de ces deux techniques (3) et groupe contrôle (4). La remédiation cognitive standard correspondait à deux sessions de 4 heures (présentation de stratégies internes et externes). Luminosity est une application sur téléphone (exercices cognitifs variés) à laquelle les patients étaient encouragés à se connecter régulièrement. Des améliorations

significatives dans le groupe bénéficiant des deux méthodes ont été retrouvées. Au niveau subjectif, les patients rapportent des changements au niveau des capacités mnésiques au quotidien. L'utilisation isolée du logiciel Luminosity n'avait aucun effet sur les performances mnésiques. De manière significative, les personnes avec un quotient intellectuel plus élevé obtenaient de meilleurs résultats.

Ainsi, dans ce domaine, le niveau de preuves apparaît insuffisant, avec des résultats discutables sur le plan méthodologique, mais aussi encourageants (pour revue Del Felice et al., 2017 ; Joplin et al, 2018). Par ailleurs, dans le domaine précis du langage, les données de la littérature sont inexistantes alors que l'anomie est un trouble très présent chez ces patients.

Les perspectives actuelles dans ce domaine sont nombreuses ; toutefois, il faut souligner les difficultés rencontrées dans cette pathologie pour diriger de futures études. La première difficulté est l'hétérogénéité des patients car, bien que l'épilepsie temporale soit fréquente, les patients ne présentent pas tous le même profil : patient chirurgical ou non ; fréquence des crises ; nombre de médicaments ; étendue du foyer ; régions impliquées ; âge de début des crises ; durée de la maladie. Ces facteurs très nombreux dessinent donc une multitude de profils. Par ailleurs, il convient d'ajouter les facteurs psychiques car ces patients sont fragiles et ne sont pas tous des candidats pour ce type de prise en charge.

S'ajoutent les facteurs de mobilité de patients ne disposant pas toujours du droit de conduire un véhicule, et de leur disponibilité pour effectuer une prise en charge régulière qui n'est pas toujours à proximité de leur domicile.

Un financement a été obtenu pour réaliser une étude prospective, multicentrique, randomisée afin d'évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive de la mémoire, à l'aide d'un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (2015-a00733-46 : COMETE Study : Effectiveness of a COgnitive remediation program of MEmory in patients with Temporal lobe Epilepsy) en partenariat avec les CHRU de Reims, Dijon, Strasbourg et le CH de Metz. Les inclusions ont débuté en Mars 2016 et s'achèvent en Décembre 2020.

Le programme **COMETE** se compose de 12 séances d'une durée de 45 minutes chacune permettant une prise en charge cognitive spécifique des capacités en

mémoire (voir Annexe 10.4). Ce programme se déroule en consultation individuelle, et cible les patients présentant une épilepsie située au niveau des régions temporales. Pour inclure les patients dans cette étude, il faut vérifier que les patients présentent un trouble en mémoire verbale, objectivé lors d'un bilan neuropsychologique.

Ces séances sont réalisées avec un psychologue et ont plusieurs objectifs :

- permettre un meilleur fonctionnement des capacités de métamémoire du patient (mieux comprendre le fonctionnement de sa mémoire) à l'aide d'explications
- renforcer les capacités d'encodage du patient en renforçant les capacités d'attention
- mettre en place des stratégies permettant une meilleure mémorisation des informations

En plus de ces séances, des exercices à domicile sont proposés, et visent à renforcer les acquisitions travaillées lors des séances, et automatiser certaines procédures que le patient aura testées.

Chapitre 3. Activités cliniques

Mon activité clinique de neuropsychologue est orientée sur deux principaux axes : l'évaluation des troubles cognitifs et la prise en charge cognitive de ceux-ci. J'exerce à temps plein dans le service de neurologie du CHRU de Nancy (dirigé par le Pr Marc Debouverie), et plus particulièrement dans l'unité d'épileptologie (dirigée par le Pr Louis Maillard).

3.1. Evaluations neuropsychologiques

Concernant les évaluations neuropsychologiques, celles-ci sont centrées principalement autour de la chirurgie de l'épilepsie et des gliomes de bas grade, nécessitant des bilans pré-opératoires, post-opératoires à court et long terme, ainsi qu'une implication dans l'évaluation per-opératoire pendant les chirurgies éveillées.

Mon activité en épilepsie se fait au sein de l'Unité d'Épileptologie du service de Neurologie qui est Centre de Référence des Epilepsie Rares (centre constitutif, responsable : Pr Louis Maillard). Notre centre est multidisciplinaire comprenant 5 neurologues titulaires (Pr Louis Maillard, Pr Louise Tyvaert, Dr Jean-Pierre Vignal, Dr Jacques Jonas et Dr Olivier Aron à 40%), 1 neurochirurgien (Pr Sophie Colnat-Coulbois), 1 psychiatre (Dr Coraline Hingray), une neurologue spécialisée en neuro-génétique (Dr Mathilde Renaud), 3 neuropsychologues (Hélène Brissart, Natacha Forthoffer, Mylène Meyer).

Je réalise des évaluations neuropsychologiques pour des patients épileptiques pharmaco-résistants, des patients nouvellement diagnostiqués, mais également des patients dont le suivi de leur épilepsie pourrait nécessiter une évaluation neuropsychologique comme la reconnaissance d'un handicap cognitif, la mesure d'un retard mental.

Mon activité en neurooncologie concerne principalement la prise en charge des patients présentant des gliomes de bas grades.

Cette activité se fait au sein d'une équipe pluridisciplinaire transversale entre les services de Neurologie et de Neurochirurgie, et comprend 3 neurologues titulaires (Pr

Luc Taillandier, Dr Marie Blonski, Dr Marie Hélène Maillot-Baron), 1 neurochirurgien (Dr Fabien Rech), 2 neuropsychologues (Hélène Brissart, Natacha Forthoffer), 2 orthophonistes (Anouck Billy-Jacques, Pierre Roublot) et 3 anesthésistes (Dr Agnès Masson, Dr Madalina Brezeanu, Dr Ioana-Carmen Podar).

3.2. Evaluations per-opératoires

Dans le contexte des chirurgies éveillées (tumeurs cérébrales, cavernomes, épilepsie), je pratique des évaluations per-opératoires. Cette procédure n'est pas labellisée nationalement, je me suis formée dans l'équipe du Pr Hugues Duffau, neurochirurgien au CHU de Montpellier, comme l'ensemble de notre équipe.

Il s'agit de proposer des stimuli cognitifs (lecture, dénomination orale, visages, bisections de lignes, ...) au patient pendant que le neurochirurgien stimule les zones corticales et sous corticales impliquées ou non dans cette activité cognitive. Cette procédure est réalisée en étroite interaction avec le neurochirurgien, le Dr Fabien Rech, avec qui nous déterminons les épreuves à faire au patient en fonction de l'approche chirurgicale et la localisation lésionnelle. Tout au long de la chirurgie, on analyse les réponses du patient afin d'observer la fonctionnalité cognitive des zones cérébrales    opérer.

Cette cartographie cognitive dure 2 heures environ. Il est nécessaire de préparer le patient la veille afin de lui présenter les épreuves, de lui expliquer le déroulement exact, et répondre à ses questions. Cette procédure reste très anxiogène pour les patients, et elle nécessite une bonne relation entre tous les acteurs lors des exercices au bloc, le patient doit être bien investi pour optimiser le geste chirurgical.

Nous réalisons fréquemment des chirurgies éveillées dont le nombre se situe autour d'une vingtaine par an. Deux orthophonistes et deux neuropsychologues sont formés dans le service pour cette procédure.

3.3. Prise en charge cognitive individuelle et en groupe : développement de la remédiation cognitive dans le service de Neurologie

La remédiation cognitive est le terme utilisé pour désigner l'ensemble des techniques rééducatives permettant d'améliorer les fonctions cognitives diminuées ou perturbées.

Jusqu'à mon arrivée dans le service de Neurologie du CHU de Nancy, aucune prise en charge cognitive n'était proposée aux patients, seules des évaluations étaient proposées. Dans les interactions avec les responsables médicaux des deux thématiques (SEP, épilepsies, gliomes de bas grades), on m'a soutenu et indiqué que le développement d'une nouvelle activité était tout à fait possible, une démarche empirique étant nécessaire, ce fut l'objet de ma thèse et des projets de recherche que je mène encore aujourd'hui avec le développement d'outils pratiques à destination des professionnels et des patients.

Actuellement cette activité est reconnue dans le service, les patients qui acceptent de participer à cette prise en charge, peuvent en bénéficier auprès de l'ensemble des neuropsychologues du service. De mon côté, je réalise des séances individuelles avec les patients épileptiques et atteints de tumeurs cérébrales, le plus souvent à raison d'une séance de 45 minutes par semaine sur une période minimale de 4 mois. Je commence à développer les téléconsultations avec des exercices à distance et l'espacement des séances au CHRU pour les patients habitant loin. J'anime également des séances de groupe pour les patients atteints de SEP.

Le but de la remédiation cognitive dans les pathologies neurologiques chroniques n'est pas de retrouver son état cognitif initial, mais de réduire les nuisances que les troubles cognitifs provoquent au quotidien. Les patients bénéficient d'une évaluation neuropsychologique avant et après les séances avec des objectifs qui ne sont pas que quantitatifs mais également qualitatifs comme moins oublier ses rendez-vous, avoir une meilleure confiance en soi, prendre mieux des notes.

Chapitre 4. Financements de la recherche

En tant que psychologue, il n'était pas possible jusqu'en 2019 d'être investigateur principal dans une étude hospitalière. Je vais ici présenter des projets dont j'ai été un acteur principal pour leur écriture, leur mise en place et/ou déroulement.

4.1. Projet Hospitalier de Recherche Clinique : ProCog-SEP

En 2011, nous avons obtenu un financement de 250 000€ pour une étude intitulée «Efficacité d'un programme de remédiation cognitive chez des patients atteints de Sclérose en plaques » (ProCog-SEP) de la part du CHRU de Nancy via un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (2011-A00405-36). Le Pr Marc Debouverie est investigateur principal de cette étude. Ce projet a été réalisé en partenariat avec les CHRU de Strasbourg, Dijon et Besançon. Dans cette étude randomisée, j'ai réalisé les bilans pré/post programme, ou les séances de remédiation cognitive.

En 2019, les résultats finaux de l'étude randomisée documentent une efficacité du programme ProCog-SEP principalement au niveau de la mémoire épisodique verbale et de la mémoire de travail (Brissart et al., 2020). Cent dix patients ont été inclus dans cet essai thérapeutique non médicamenteux. Ces résultats suggèrent que le ProCog-SEP améliore la mémoire verbale et la mémoire de travail chez les patients atteints de SEP. Aucun changement significatif n'a été objectivé dans le groupe placebo.

4.2. Contrat Promotionnel de Recherche Clinique : ATENA-F

En 2012, nous avons obtenu un financement de 20 000 € pour une étude intitulée « Evaluation des conséquences neuropsychologiques de l'épilepsie temporale antérieure pharmaco-résistante et de la lobectomie temporale antérieure sur la perception des visages » (ATENA-F) de la part du CHRU de Nancy via un CPRC (Contrat Programme de Recherche Clinique). Le Pr Louis Maillard est donc investigateur principal de cette étude. Dans cette étude, j'ai réalisé les passations neuropsychologiques des patients, le traitement des données en collaboration avec

Angélique Volfart qui a effectué également des passations auprès des patients, mais également des sujets sains, et a réalisé les analyses statistiques.

Cette étude est actuellement terminée et a fait l'objet d'un article (Volfart A, et al., *in press*. Typical visual unfamiliar face individuation in left and right mesial temporal epilepsy).

4.3. Projet Hospitalier de Recherche Clinique : COMETE

En 2015, nous avons obtenu un financement de 140 000€ pour une étude intitulée «COgnitive Rehabilitation of MEmory in Temporal Epilepsy : Efficacité d'un programme de remédiation cognitive sur la mémoire chez des patients présentant une épilepsie temporale » (COMETE) de la part du CHRU de Nancy via un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (2015-A00733-46). Le Dr Jean-Pierre Vignal est investigateur principal de cette étude. Ce projet a été réalisé en partenariat avec les CHRU de Reims, Dijon, Strasbourg et le CH de Metz. Dans cette étude randomisée, j'ai réalisé les bilans pré/post programme, ou les séances de remédiation cognitive.

A ce jour, nous avons inclus 59 patients, la fin des inclusions sera effective au 60^{ème} prévu prochainement. L'écriture de l'article est prévue en Juillet 2021 à la fin de la dernière visite.

4.4. PREvalence des troubles COgNitifs dans les Epilepsies nouvellement diagnostiquées : PRECONISE

Depuis 2017, nous avons débuté une étude dont l'objectif principal est d'évaluer la prévalence et la nature des troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées avant instauration du premier traitement antiépileptique en comparaison à des sujets contrôles appariés sur le sexe, l'âge et le niveau socio-éducatif. La quasi-totalité des inclusions est gérée par Natacha Forthoffer, qui réalise sa thèse d'université sur cette thématique, je supervise cette étude avec le Pr Louis Maillard et le Pr Olivier Desprès.

Cette étude prospective, monocentrique fait l'objet d'un financement par le laboratoire UCB Pharma de 90 000€.

Actuellement, 160 patients ont participé à cette étude avec la réalisation d'un BNP initial au moment du diagnostic d'épilepsie. Une demande de CPP est en cours pour intégrer 100 sujets contrôles.

4.5. PROjet de Développement d'une solution DIGitale de remédiation cognitive dans l'Epilepsie (PRODDIGE) : Etude randomisée contrôlée

En 2018, j'ai sollicité les laboratoires UCB Pharma pour le développement d'une application numérique visant à améliorer les troubles d'accès au lexique des patients épileptiques. Ce projet bénéficie de deux phases de financement : une première en partenariat avec la société NORSYS qui développe numériquement la solution digitale pour la somme de 100 000€, et une seconde phase soutient une étude prospective, multicentrique, randomisée, qui fait l'objet d'une demande de CPP et de CNIL actuellement en cours d'un montant de 42 000€ pour laquelle je suis investigateur principal.

Les inclusions des patients dans ce projet débuteront en Juillet 2021 en partenariat avec le CHU de Nice, et les cabinets libéraux des Dr Serge Chassagnon (Strasbourg) et Dr Eric Vadiat (Nancy). Quatre-vingt-dix patients et 70 sujets contrôles sont prévus.

4.6. WORK SEP – ARSEP

En 2019, en partenariat avec le CHU de Nice, promoteur principal, nous avons postulé à un appel à projet de la fondation ARSEP intitulé « Approche personnalisée, éthique, sociologique et économique de la SEP par la recherche ».

Avec ma collègue Héloïse Joly, neuropsychologue dans le service de Neurologie du CHU de Nice, nous avons soumis un projet intitulé « Etude de validation en français du questionnaire MSWDQ-23 évaluant les difficultés au travail des patients atteints de la Sclérose en Plaques et de l'impact des troubles cognitifs sur leur vie socio-professionnelle ».

Nous avons été sélectionnés parmi les lauréats avec un montant de 50 000€ pour faire une étude prospective, multicentrique afin valider ce questionnaire en français. Le CPP est en cours de validation.

Les inclusions des patients débuteront en Juillet 2021.

4.7. CREATE-MS – ARSEP

En juin 2020, nous avons postulé en partenariat avec le CHU de Bordeaux à un Appel à projet de la fondation ARSEP intitulé « EMERGENCE 2020 : Application for a new Network ». Ce projet vise à développer un réseau d'équipes de jeunes chercheurs pour développer des méthodes de travail et de prise en charge innovantes.

Nous avons soumis un projet de plateforme numérique pour les patients atteints de SEP intitulé « Multidisciplinary network for managing cognition in multiple sclerosis CREATE-MS (Cognitive Rehabilitation, Early Assessment, TElemédecine - in MS).

Ce projet regroupe un réseau d'équipes pluridisciplinaires (neurologie, neuropsychologie, imagerie fonctionnelle et médecine physique et réadaptation) avec en principal investigateur le CHU de Bordeaux représenté par le Dr Aurélie Ruet, le CHU de Lyon avec le Pr Sophie Courtois-Jacquin, le CHU de Caen avec le Pr Gilles Defer, le CHU de Nice avec Héloïse Joly, neuropsychologue, le CHU de Lausanne avec le Dr Sokolov Arseny et le CHU de Marseille avec le Pr Pelletier.

Notre demande de financement est de 450 000€ sur 3 ans. Le dossier a été déposé le 30 Juin 2020. Il a été refusé mais fera l'objet d'un nouvel appel à projet.

Chapitre 5. Encadrement de la recherche

5.1. Master 2 recherche

J'ai encadré 16 étudiants en Master 2 de Psychologie :

- 11 dans le cadre du Master 2 de Neuropsychologie Cognitive et Clinique, Université de Strasbourg : Aurélie Dolsch en 2007, Yolanda Hornero Ortega en 2007, Elodie Morèle en 2008, Matthieu LePerf en 2009, Laetitia Taillemite en 2009, Marine Pagura en 2010, Ronan Brunstein en 2011, Mylène Romilly en 2012, Clémentine Castro en 2014, Stéphane Naulin en 2014 et Angélique Volfart en 2015.
- 2 dans le cadre du Master de Psychologie spécialité Neuropsychologie professionnelle, Université de Lyon : Julie Gamper en 2012 et Ambre Kanza en 2012.
- 1 dans le cadre du master de Psychologie clinique normale et pathologique, Parcours Psychopathologie de la cognition et des interactions, Université de Lorraine : Marion Beringer en 2013.
- 2 dans le cadre du Master de Psychologie mention « Neuropsychologie clinique, évaluation périchirurgicale et réhabilitation cognitive », Université de Lille : Mathieu Leininger en 2010 et Jean Pauly en 2019.

Ces encadrements de Master 2 ont été valorisés par 5 posters :

1. Hornero Ortega Y, Brissart H, Gierski F, Dillier C, Debouverie M & Cuervo-Lombard V. Fluences verbales : perturbation exécutive ou sémantique. Rev Neurol. 2010 ; 166S A5-A48.
2. Morele E, Brissart H, Vignal JP, Maillard L, Desprès O, Manning L. Oubli Accéléré chez des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal. Rev Neurol. 2010 ; 166S A5-A48.
3. Brissart H, Leininger M, LePerf M, Taillemite L, Morele E, Dillier C, Pagura M, Greniuk M, Baumann C, Pittion C, Debouverie M. Nature of impairment in verbal working memory in multiple sclerosis patients at different time of the disease. Multiple Sclerosis. 2011; 17: S53-S276.
4. Brissart H, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie M. Is information processing speed or verbal

fluency the primary deficit in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*. 2012; 18 (S4): 406-407.

5. Brissart H, Morele E, Leininger M, Baumann C, LePerf M, Taillemite L & Debouverie M. Comparaison des troubles cognitifs selon la forme évolutive et l'ancienneté de la Sclérose en plaques. *Rev Neurol*. 2012 ; 168, S2, A41.

Ces encadrements de Master 2 ont été valorisés par 3 articles :

1. Brissart H, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie M. Cognitive assessment among different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Neurological Research*. 2013; 35(8):867-72.
2. Brissart H, Leininger M, Le Perf M, Taillemite L, Morele E & Debouverie M.. Mémoire de travail dans la Sclérose en plaques. *Rev Neurol*. 2012; 168, 15-27.
3. Volfart A, Jonas J, Busigny T, Maillard L, Rossion B & Brissart H. Typical unfamiliar face recognition in left and right anterior temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2020 ; in press.

5.2. Thèse d'Université

Depuis 2019, je suis co-encadrante de la thèse d'Université de Natacha Forthoffer, avec le Pr Olivier Desprès (Université de Strasbourg). Cette thèse se déroule au sein de l'école Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (ED414) de l'Université de Strasbourg. Elle s'intitule « Troubles cognitifs dans les épilepsies : de l'apparition des troubles à leur prise en charge ».

5.2.1 Résumé de la thèse

Les objectifs de cette thèse sont de déterminer la prévalence des troubles cognitifs chez les patients épileptiques nouvellement diagnostiqués, le profil cognitif de ces patients en fonction du type d'épilepsie, et d'étudier les facteurs prédictifs (âge, réserve mentale, traitement antiépileptique, type d'épilepsie) de la présence/apparition et de la sévérité des troubles cognitifs. Nous faisons l'hypothèse que les patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée ont une prévalence de troubles cognitifs plus importante que la population générale dès le début de leur épilepsie. Avec une meilleure compréhension de la cognition dans les épilepsies dès le début de la

maladie, nous pourrions améliorer notre prise en charge des patients et limiter l'apparition des effets délétères en lien avec la présence des troubles cognitifs.

Troubles cognitifs dans les épilepsies nouvellement diagnostiquées : première expérience

La première expérience est une étude sur le suivi longitudinal de ces patients adultes (>16 ans) menée au sein du service de neurologie du CHRU de Nancy. Les patients inclus dans cette étude ne doivent présenter aucun antécédent d'épilepsie, ou d'autres pathologies neurologiques (accident vasculaire cérébral, traumatisme crânien) et psychiatriques connues, ou encore de consommation régulière de substances psychoactives (alcool, cannabis, etc.). Cette étude se caractérise par la réalisation d'un bilan neuropsychologique (BNP) systématique avant l'introduction d'un traitement antiépileptique/au moment du diagnostic, ainsi qu'un suivi longitudinal de ces patients à 6 mois, 12 mois et 3 ans. Le BNP évalue les dimensions cognitives telles que la mémoire (RL/RI-16 et BVMT-R), le langage (DO-80), les fonctions exécutives/mémoire de travail (Fluences littérale et catégorielle, Stroop, TMT, Empan de chiffres) et la vitesse de traitement (Code), mais également les aspects psycho-comportementaux (dépression avec la NDDI-E et la Beck abrégée, et anxiété avec la GAD-7 et la STAI), et la réserve mentale (CRI-q). Les domaines évalués ont été choisis en fonction des troubles cognitifs les plus fréquents avec l'avancée dans la maladie. Les tests utilisés sont validés et normés. Nous avons choisi de considérer une fonction cognitive altérée lorsqu'au moins un score dans le domaine évalué est inférieur à $1,65\sigma$ par rapport aux données normatives du test utilisé. Les patients sont vus et suivis au CHRU de Nancy au sein du service de neurologie. Statistiquement, un suivi minimum de 150 patients est envisagé en raison des sous-groupes d'analyse (étiologies et caractéristiques cliniques de l'épilepsie) mais également en raison des patients perdus de vue (les patients répondants bien au traitement et ne faisant plus de crises ont tendance à arrêter leur suivi médical).

A ce jour, 160 patients ont participé à cette étude avec la réalisation d'un BNP initial au moment du diagnostic d'épilepsie. Les premières analyses ont été réalisées sur les patients sans antécédents (n=80). Les patients sont âgés de 16 à 80 ans, 58 présentent une épilepsie focale et 22 une épilepsie généralisée. Les patients avec une

épilepsie focale sont significativement plus âgés et sont diagnostiqués plus tardivement après leur première crise que les patients avec une épilepsie généralisée.

Quatre-vingt-neuf pour cent des patients présentent au moins une fonction cognitive altérée. Nous retrouvons un score déficitaire chez 60% des patients en dénomination orale, 55% en mémoire de travail, 40% en mémoire épisodique, 35% au niveau des fonctions exécutives et 9% en vitesse de traitement. Vingt-un pourcent des patients ont des signes de dépression et 15% des signes d'anxiété. Il n'y a pas de différence significative sur le profil cognitif entre les épilepsies focales et généralisées. Cependant, il semble se dégager une tendance avec une prévalence plus importante des troubles en dénomination orale et en vitesse de traitement chez les patients avec une épilepsie généralisée que chez les patients avec une épilepsie focale.

Ces premiers résultats suggèrent que la prévalence des troubles cognitifs est plus élevée que dans la population générale dès le début apparent de la maladie chez les patients épileptiques nouvellement diagnostiqués. Il semble donc pertinent d'évaluer les patients à un stade précoce, afin de déterminer avec un suivi longitudinal l'impact réel de la fréquence des crises et/ou des traitements mais aussi les facteurs de risques de développer des troubles cognitifs dans les épilepsies.

Remédiation cognitive dans l'épilepsie : 2^{ème} expérience

La deuxième expérience se déroule avec la participation à un Projet Hospitalier de Recherche Clinique qui a été obtenu au CHRU de Nancy en Mars 2016 et qui est dirigé par le Dr. Hélène Brissart et le Dr Jean-Pierre Vignal. Cette étude prospective, multicentrique, randomisée a pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive de la mémoire (COMETE) chez des patients présentant une épilepsie du lobe temporal. Les patients adultes inclus dans ce protocole présentent une épilepsie du lobe temporal depuis au moins 2 ans, ont un traitement stable, moins de 70 ans, et ont des troubles mnésiques objectivés lors d'un BNP. Afin de démontrer l'efficacité du programme, un BNP est réalisé avant le programme (V1), immédiatement après (V2), puis 6 mois après la fin du programme de remédiation cognitive (V3). L'étude est réalisée en simple aveugle, le neuropsychologue qui réalise les BNP et les séances de remédiation est différent. La remédiation cognitive est

individuelle et comprend 12 séances réalisées au rythme d'une fois par semaine pendant environ 3 mois. Les séances sont composées d'exercice papier-crayon mais aussi, et surtout, de moment de psychoéducation afin d'améliorer la métacognition des patients. L'ensemble des mémoires est évoqué par l'intermédiaire de différents exercices. Les stratégies et conseils donnés sont illustrés dans des situations de la vie quotidienne et/ou les activités de chaque patient afin de favoriser le transfert de ces informations et une meilleure adhérence du patient au programme.

A ce jour, 59 patients ont participé ou participent actuellement à cette étude.

5.2.2 Valorisation de la thèse

Deux articles ont été publiés durant cette première année de thèse.

Le premier est une revue de la littérature qui concerne l'intrication entre les troubles cognitifs et la dépression dans les épilepsies :

- Forthoffer N, Kleitz C, Bilger M, Brissart H. Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jun;176(6):456–67.

Le second est un commentaire sur le devenir cognitif à très long terme des patients épileptiques :

- Forthoffer N, Brissart H, Tyvaert L, Maillard L. Long-term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jun;176(6):448–55.

Un poster a été présenté pendant les Journées Françaises de l'Epilepsie (JFE) 2019 (congrès national) décrivant les résultats préliminaires sur le profil cognitif des patients avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée :

- Forthoffer N, Brissart H, Aron O, Klemina-Malikov I, Tyvaert L et Maillard L. (2019). Les épilepsies nouvellement diagnostiquées : quel profil cognitif ?

Une communication orale a été présentée pendant les Journées Françaises de l'Epilepsie (JFE) 2019 (congrès national) faisant un point de la littérature sur l'intrication entre la dépression, l'épilepsie et les troubles cognitifs :

- Forthoffer N, Bilger M, Kleitz C et Brissart H. Intrication Dépression & Cognition dans les Epilepsies. Communication présentée aux Journées Françaises de l'Epilepsie (JFE), 8 octobre 2019, Paris.

Chapitre 6. Enseignement

Depuis 2008, je dispose d'une charge d'enseignement centrée sur la neuropsychologie clinique. Ma charge de cours représente environ 30 heures annuelles. Ces enseignements sont dispensés aux Master 1 et 2 de Psychologie à l'Université de Strasbourg ; au Master 2 de STAPS, au DES de Médecine et au DIU d'Epilepsie à l'Université de Lorraine.

Plus précisément, je suis co-responsable de l'UE « Neuropsychologie des Epilepsies » avec le Pr Edouard Hirsch pour le Master 2 de Psychologie (Université de Strasbourg). Cette UE propose l'intervention de professionnels de santé, tous impliqués régulièrement dans la prise en charge des patients épileptiques : Neurologue, neuropsychologues et psychiatres.

Pour cet UE, je propose 13 heures d'enseignement regroupant des aspects très pratiques du métier du neuropsychologue dans la prise en charge des patients épileptiques, mais également des aspects plus fondamentaux détaillant une littérature exhaustive sur le devenir cognitif post opératoire, les troubles cognitifs et comportementaux ainsi que la réhabilitation cognitive dans l'épilepsie.

J'interviens également dans l'UE « Maladies Rares » dirigée par le Pr Frédéric Blanc, pour un enseignement dédié aux troubles cognitifs des patients atteints de SEP, ainsi que leur prise en charge cognitive (3 heures).

Pour le Master 1 de psychologie, je propose une introduction à la réhabilitation cognitive avec des aspects pluridisciplinaires comme la prise en compte des comorbidités des patients souvent négligées : sommeil, alimentation, médicaments, humeur, consommation de substances toxiques.

Pour le Master 2 de STAPS, j'interviens dans l'UE « Handicap neurologique » et je présente aux étudiants les tableaux cognitifs de différentes pathologies (SEP, épilepsie, tumeurs cérébrales, accidents vasculaires cérébraux, et traumatisés crâniens), avec leurs problématiques propre à chacune, comme la fatigue dans la SEP, les troubles du comportements dans les traumatisés crâniens, ... indispensables à

connaître pour ces futurs praticiens de l'activité physique adaptée, pour proposer une prise en charge adaptée aux patients.

Pour le DES de médecine, je dispense un cours aux internes en psychiatrie pour leur présenter les outils de dépistage indispensables à connaître, les profils cognitifs des patients déments, puis un cours sur le lobe frontal et les émotions.

Enfin, j'enseigne au DIU d'épileptologie un cours synthétique sur les profils cognitifs des patients épileptiques, le devenir post-opératoire et la remédiation cognitive.

Chapitre 7. Bibliographie

Résumé

- Nombre de publications :
 - dans des revues internationales: 25
 - dans des revues nationales: 3
- Nombre de conférences invitées : 22
- Nombre de communications affichées avec abstracts publiés :
 - international : 12
 - national : 11
- Nombre de chapitre d'ouvrage : 1
- Nombre d'ouvrages dirigés : 9

Liste des 5 publications les plus significatives (cf Annexe 10.1) :

Volfart A, Jonas J, Busigny T, Maillard L, Rossion B & **Brissart H**. Typical unfamiliar face recognition in left and right anterior temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2020 ; in press.

Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in Multiple Sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multi-center double-blind randomized trial. *Clinical rehab*, 2020, vol 34, 6.

Brissart H, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, Hennion S, Kleitz C, Laguitton V, Mirabel H, Mosca C, Pécheux N, Pradier S, Samson S, Tramoni E, Voltzenlogel V, Denos M, Boutin M. Neuropsychological assessment in epilepsy surgery: the French recommendations in adult population. *Epilepsy Behav*. 2019 Nov;100 (Pt A):106522.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie, M. (2013). Cognitive assessment among different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Neurological Research*, 35(8):867-72

Brissart H, Morele E, Baumann C & Debouverie M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patient : impairment in encoding, retrieval or both. *Neurol Sci*, 33(5) 1117-23.

7.1. Listes des publications

1. Abdallah C, **Brissart H**, Pierson L, Aron O, Forthoffer N, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Tyvaert T, Jonas J, Maillard L Stereo-Electro-Encephalography language mapping of Basal Temporal Cortex predicts postoperative naming outcome. *Journal of neurosurgery*, *in press*.
2. Volfart A, Jonas J, Busigny T, Maillard L, Rossion B & **Brissart H**. Typical unfamiliar face recognition in left and right anterior temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2020 ; *in press*.
3. Jacques C, Volfart A, **Brissart H**, Colnat-Coulbois S, Maillard L, Jonas J. The neural basis of rapid unfamiliar face individuation with human intracerebral recordings. *NeuroImage*. 2020, *in press*.
4. **Brissart H**, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in Multiple Sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multi-center double-blind randomized trial. *Clinical rehab*. 2020. Jun;34(6):754-763.
5. Forthoffer N, Maillard L, Tyvaert L, **Brissart H**. Long term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Rev Neurol*. 2020; Jun;176(6):448-455.
6. Forthoffer N, Bilger M, Kleitz C, **Brissart H**. Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Rev Neurol*. 2020; Jun;176(6):456-467.
7. **Brissart H**, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, Hennion S, Kleitz C, Laguitton V, Mirabel H, Mosca C, Pécheux N, Pradier S, Samson S, Tramoni E, Voltzenlogel V, Denos M, Boutin M. Neuropsychological assessment in epilepsy surgery: the French recommendations in adult population. *Epilepsy Behav*. 2019; Nov;100 (Pt A):106522.
8. Mondford V, Pfeuty M, Klein M; Krieg J; Colle S; Colnat-Coulbois S, **Brissart H**, Maillard L. Role of the Supplementary Motor Area during Reproduction of Supra-Second Time Intervals: an Intracerebral EEG Study. *Neuroimage*. 2019; May 1;191:403-420.
9. **Brissart H**, Forthoffer N, Maillard L. Attention disorders in Epilepsy, determinants and therapeutic strategies. *Rev Neurol*. 2019; Mar;175(3):135-140.
10. **Brissart H**. Cognitive rehabilitation in Multiple Sclerosis: an overview of clinical tools. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2018; Jul 24, S1877-0657(18)31424-6.

11. Jonas J, **Brissart H**, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Rossion R, Maillard L. A face identity hallucination (palinopsia) generated by intracerebral stimulation of the face-selective right lateral fusiform cortex. *Cortex*. 2018; Feb;99:296-310.
12. Ulvin LB, Jonas J, **Brissart H**, Colnat-Coulbois S, Thiriaux A, Vignal JP, & Maillard L. Intracerebral stimulation of left and right ventral temporal cortex during object naming. *Brain and Language*. 2017; 175, 71-76.
13. Rech F, Duffau H, Pinelli C, Masson A, Roublot P, Billy-Jacques A, **Brissart H**, Civit T. Intraoperative identification of the negative motor network during awake surgery to prevent deficit following brain resection in premotor regions. *Neurochirurgie*. 2017 ; 63 (3) : 235-242
14. Weiner K, Jonas J, Gomez J, Maillard L, **Brissart H**, Hossu G, Jacques C, Loftus D, Colnat-Coubois S, Stigliani A, Barnett M, Grill-Spector K, and Rossion B. The face-processing network is resilient to focal resection of human visual cortex. *Journal of Neurosciences*. 2016; Aug 10; 36 (32): 8425-8440.
15. Jonas J, Jacques C, Liu-Shuang J, **Brissart H**, Colnat-Coulbois S, Maillard L & Rossion B. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113(28), E4088-E4097.
16. Jonas J, Rossion R, **Brissart H**, Frismand S, Jacques J, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Vignal JP, Maillard L. Beyond the core face-processing network: intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia, *Cortex*. 2015; 72:140-55.
17. Pfeuty M, Monfort V, Klein M, Collé S, **Brissart H**, Jonas J, Maillard L. Distortion of time interval reproduction in an epileptic patient with a focal lesion in the right anterior insular/inferior frontal cortices. *Neuropsychologia*. 2014 ; Sept 16 ;64 C:184-194.
18. Jonas J, Rossion B, Krieg J, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Jacques C, Vignal JP, **Brissart H**, Maillard L. Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *Neuroimage*. 2014; Oct 1; 99: 487-97.
19. **Brissart H**, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie M. Cognitive assessment among different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Neurological Research*. 2013; 35(8):867-72

20. **Brissart H**, Leroy M, Morele E, Baumann C, Spitz E & Debouverie M. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neurocase*. 2013; 6: 553-565.
21. **Brissart H**, Morele E, Baumann C & Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both. *Neurol Sci*. 2012b; 33(5) 1117-23.
22. **Brissart H**, Leininger M, Le Perf M, Taillemite L, Morele E & Debouverie M. Mémoire de travail dans la Sclérose en plaques. *Rev Neurol*. 2012a; 168, 15-27.
23. Beauchesne P, Blonski M and **Brissart H**. Response to Intrathecal infusions of Depocyt in secondary diffuse leptomeningeal Gliomatosis. A case Report. *In Vivo*. 2011 ; 25 : 1021-1024.
24. **Brissart H**, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M & Defer G-L. Remédiation cognitive dans la Sclérose en plaques: Confrontation entre l'évaluation et la prise en charge. *Rev Neurol*. 2011; 167, 280-290.
25. **Brissart H**, Sauvée M, Latache C, Dillier C & Debouverie M. Integration of cognitive impairment in expanded disability scale about 215 patients with Multiple sclerosis. *European Neurology*. 2010; 64(6):345-350.
26. **Brissart H**, Leroy M, Debouverie M. Première évaluation d'un programme de remédiation cognitive chez des patients atteints de Sclérose en Plaques : PROCOG-SEP. *Rev Neurol*. 2010; 166, 406-411.
27. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, **Brissart H**, Guillemin F. Physical dimension of fatigue correlated with disability change over time in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255(5):633-6.
28. Mathias J, Koessler L, **Brissart H**, Foscolo S, Schmitt E, Bracard S, Braun M, Kremer S. Giant cystic widening of Virchow-Robin spaces: an anatomofunctional study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (8):1523-5.

7.2. Ouvrages dirigés

1. **Brissart H**, Morèle E, Forthoffer N & Leroy M. (2020). Exercez votre accès au lexique en 114 fiches. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions.
2. **Brissart H** & Leroy M. (2020). ProCog-SEP : Un programme pour mieux comprendre les troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques et en réduire l'impact au quotidien. La petite Fabrique Edition.

3. **Brissart H** & Maillard L (2018). Neuropsychologie des Epilepsies de l'adulte. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions.
4. **Brissart H**, Morèle E, Leininger M & LePerf M (2018). Manag' Mind : un matériel modulable pour la prise en charge de la mémoire de travail. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions.
5. **Brissart H** & Leroy M. (2011). ProCog-SEP : Programme de remédiation Cognitive chez les patients atteints de Sclérose en Plaques. Marseille : Solal.
6. **Brissart H**, Daniel F & Leroy M (2010). Remédiation cognitive de la mémoire épisodique. Marseille : Solal.
7. **Brissart H**, Morèle E & Leroy M (2010). Rééduquer la mémoire de travail. Marseille : Solal.
8. **Brissart H**, Morèle M, Daniel F & Leroy M (2010). Prise en charge cognitive des fonctions exécutives. Marseille : Solal.
9. **Brissart H** & Leroy M. (2009). Prise en charge cognitive de la mémoire sémantique. Marseille : Solal.

7.3. Chapitre d'ouvrage

Brissart H, Daniel F & Defer G-L. Prise en charge neuropsychologique dans la Sclérose en Plaques. In Neuropsychologie de la sclérose en plaques Defer G, Brochet B, Pelletier J. (2010) Eds Masson.

7.4. Communications orales

7.4.1. Dans des conférences internationales

Brissart H. Memory improvement after a cognitive rehabilitation program in multiple sclerosis. European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Stockholm, 11 Septembre 2019.

Brissart H. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: What's new in 2019? Congrès annuel de l'Association Suisse de Neuropsychologie, Genève, 28 Juin 2019.

Brissart H. Mieux comprendre les troubles cognitifs dans la SEP, Congrès de l'Association Scientifique et Ethique des logopèdes Francophones (ASELF), Louvain-la-Neuve, 30 Mars 2017.

7.4.2. Dans des conférences nationales

Brissart H. La prise en charge des troubles cognitifs dans la SEP en 2020, quelles avancées ? Société de Neuropsychologie Picarde, Amiens, 7 février 2020.

Brissart H & Chassagnon S. Le bilan neuropsychologique dans les épilepsies. Journées REP2, Paris, 30 novembre 2019.

Brissart H & Defer G. Optimisation et prise en charge des troubles cognitifs dans la SEP. Neuro Agora, Paris, 8 novembre 2019.

Brissart H, Forthoffer N, Rech F. Chirurgie éveillée : Quels rôles, indications et perspectives pour le neuropsychologue ? Congrès NeuropsyLor Association Lorraine de Neuropsychologie, Nancy, 14 juin 2019.

Brissart H. PROCOG-SEP 2018 : Résultats finaux du PHRC Inter-Régional, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Caen, 14 septembre 2018.

Brissart H. Le déclin langagier post-opératoire chez les patients présentant une épilepsie temporale pharmaco résistante, Journées Bancaud-Talairach, Cannes, 25 mai 2018.

Brissart H. Réhabilitation cognitive dans l'épilepsie : Programme COMETE, Journées Françaises d'Epilepsie, Marseille, 7 Octobre 2017.

Brissart H. Les troubles cognitifs dans la SEP : Peut-on y remédier ?, Congrès Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, Dijon, 16 juin 2017.

Brissart H & Kwiatkowski A. Comprendre et gérer la fatigue dans la Sclérose en plaques, Fondation pour l'Aide à la recherche sur la Sclérose en Plaques ARSEP, Paris, 1 avril 2017.

Brissart H & Audoin B. Comprendre les troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques, Fondation pour l'Aide à la recherche sur la Sclérose en Plaques ARSEP, Paris, 1 avril 2017.

Brissart H. La prise en charge cognitive dans la Sclérose en plaques : présentation d'outils pratiques, Congrès de la Société Française de Médecine Physique et Réhabilitation (SOFMER), Saint Etienne, 14 Octobre 2016.

Brissart H. Mise au Point : La réhabilitation cognitive dans la Sclérose en plaques : présentation d'outils pratiques, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Nancy, 17 Juin 2016.

Brissart H & Stankof B. Gérer les troubles cognitifs au quotidien, Fondation pour l'Aide à la recherche sur la Sclérose en Plaques ARSEP, Paris, 5 avril 2015.

Brissart H. La remédiation cognitive chez les patients épileptiques : où en est-on ? Journées Françaises d'Epilepsie, Nancy, 13 Novembre 2014.

Brissart H. Comparaison des troubles cognitifs selon la forme évolutive et l'ancienneté de la Sclérose en plaques, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Bordeaux, 10 Mai 2012.

Brissart H & Crémel, N. Les troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques. Congrès Association des Neurologues Libéraux Français, Strasbourg, 4 Décembre 2011.

Brissart H. Présentation d'un programme de remédiation cognitive : ProCog-SEP, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Nîmes, Juin 2009.

Brissart H. Premiers résultats d'un programme français de remédiation cognitive : ProCog-SEP, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Lille, 1er Juin 2007.

Brissart H. Les troubles de la mémoire de travail dans la Sclérose en Plaques, Club Francophone de la Sclérose en Plaques, Etretat, 8 Juin 2004.

7.5. Communications affichées

7.5.1. Communications affichées avec abstract publié dans une revue à comité de lecture international

1. **Brissart H**, Jonas J, Maillard L, Busigny T. What's the impact of anterior temporal lobe epilepsy in faces perception? *Epilepsia*. 2015; 56, S1.
2. Weiner K, Maillard L, Jonas J, Hossu G, **Brissart H**, Jacques C, Loftus D, Grill-Spector K, Rossion B. Removing the right inferior occipital gyrus does not disrupt face-selective responses in human ventral temporal cortex : Evidence against a strict hierarchical model of face perception. *Journal of vision*. 2014; 14, S. 605-605
3. **Brissart H**, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie M. Is information processing speed or verbal fluency the primary deficit in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis*. 2012; 18 (S4): 406-407.
4. **Brissart H**, Leroy M, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Efficacy of a cognitive program: ProCog-SEP. *Journal of Neurology*. 2011 ; 258, S1 P925.
5. **Brissart H**, Leininger M, LePerf M, Taillemite L, Morele E, Dillier C, Pagura M, Greniuk M, Baumann C, Pittion C, Debouverie M. Nature of impairment in verbal working memory in multiple sclerosis patients at different time of the disease. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17: S53-S276.
6. Jung B, Longato N, Cremel N, **Brissart H**, Debouverie M, De Seze J, Blanc F. Effect of natalizumab on cognitive impairments in relapsing forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2011; 17: S53-S276.

7. **Brissart H**, Morele E, & Debouverie M. Episodic memory in a cohort of 395 Multiple sclerosis patients. *Neurology*. 2010; 74 March 2. P04.174.
8. **Brissart H**, Leroy M, Baumann C, Vachon C & Debouverie M. Increase of neuropsychological aspect on specific revalidation. *Journal of Neurology*. 2010; 254 P256.
9. **Brissart H**, Morele E, Baumann C & Debouverie M. Semantic memory in a cohort of 427 multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*. 2010; Oct 16. P 376.
10. Ehrlé N, **Brissart H**, Chaunu MP, Debouverie M, Rumbach L & Bakchine S. Impairment of working memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: not so clear? A cognitive analysis according to Baddeley's model. *Multiple Sclerosis*. 2009; 15 : S 151-S269.
11. Sauvée M, **Brissart H**, Latache C, Dillier C & Debouverie M. A new score of cognitive functional system: proposition established among the LORSEP cohort. *Multiple Sclerosis*. 2008; 14, S260. P790.
12. **Brissart H**, Leroy M & Debouverie M. Toward a Specific Revalidation Regarding Cognitive Troubles in Multiple Sclerosis: PROCOG-SEP. *Neurology*. 2008; 70, P04:177.

7.5.2. Communications affichées avec abstract publié dans une revue à comité de lecture national

1. **Brissart H**, Planton, M., Bilger, M., Bulteau, C., Epi-Neuropsychy, G., Denos, M., & Boutin, M. L'évaluation neuropsychologique des patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie: recommandations françaises dans la population adulte. *Rev Neurol*. 2019 ; 175, S11.
2. Boutin, M., Denos, M., Planton, M., Bilger, M., Bulteau, C., Epi-Neuropsychy, G., & **Brissart H**. Chirurgie de l'épilepsie: recensement français de la pratique de l'évaluation neuropsychologique. *Rev Neurol*. 2019 ; 175, S15.
3. Michaud M, Pittion S, Tonnelet R, **Brissart H**, Beuret F, Latache C & Debouverie M. Liens entre cognition et IRM de diffusion dans la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol*. 2016 ; 172: A53.
4. **Brissart H**, Morele E, Leininger M, Le Perf M. Un Nouvel Outil pour la Prise en charge de la Mémoire de Travail : Manag'Mind. *Rev Neurol*. 2013 ; 169, A177-A178.

5. **Brissart H**, Morele E, Leininger M, Baumann C, LePerf M, Taillemite L & Debouverie M. Comparaison des troubles cognitifs selon la forme évolutive et l'ancienneté de la Sclérose en plaques. Rev Neurol. 2012 ; 168, S2, A41.
6. Blonski M, Sierra del Rio MA, **Brissart H**, Le Rhun E, Bauchet L et al. Medulloblastomes de l'adulte : évaluation rétrospective de la toxicité tardive du traitement au sein de 4 centres français. Rev Neurol. 2011 ; 167 A1-A212, I 03.
7. **Brissart H**, Leroy M, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Evaluation d'un programme de remédiation cognitive versus de discussion chez des patients atteints de Sclérose en Plaques. Rev Neurol. 2011 ; 167 A1-A212, W10.
8. **Brissart H**, Morele E, Baumann C & Debouverie M. Evaluation de la mémoire épisodique dans une cohorte de 395 patients souffrant de sclérose en plaques. Rev Neurol. 2010 ; 166S A5-A48.
9. Morele E, **Brissart H**, Vignal JP, Maillard L, Desprès O, Manning L. Oubli Accéléré chez des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal. Rev Neurol. 2010 ; 166S A5-A48.
10. Hornero Ortega Y, **Brissart H**, Gierski F, Dillier C, Debouverie M & Cuervo-Lombard V. Fluences verbales : perturbation exécutive ou sémantique. Rev Neurol. 2010 ; 166S A5-A48.
11. Sauvée M, **Brissart H**, Latarche C, Dillier C & Debouverie M. Intégration des déficits cognitifs dans l'échelle d'invalidité de la sclérose en plaques. A propos de 215 patients. Rev Neurol. 2009 ;165 (S2), F38.

Chapitre 8. Perspectives

8.1. Perspectives à court terme

8.1.1. Etude des épilepsies nouvellement diagnostiquées

Dans l'unité d'épileptologie, la problématique commune à tous les cliniciens prenant en charge les patients épileptiques, concerne la question cruciale du devenir cognitif des patients, opérés ou non. Dans cet axe de travail, le projet de mon étudiante en thèse tient une place centrale : ce travail de collecte des données cognitives dès le diagnostic, ainsi que leur suivi longitudinal dans le temps a pour ambition de répondre à des questions précises : les patients présentent-ils des troubles dès le début de la maladie ? Ces troubles évoluent-ils dans le temps ? L'évolution de ces troubles dépend-elle de la forme d'épilepsie ? Des traitements mis en place, de la fréquence des crises ?

Pour répondre à ces questions, les inclusions sont en cours, nous avons actuellement inclus 160 patients, que nous suivons à 6 mois, 1 an, puis 3, 6 et 10 ans du diagnostic. Nous souhaitons inclure un maximum de patients et rendre compte de la nécessité de ce type d'intervention pour améliorer le suivi des patients, leur compréhension des troubles cognitifs, même légers à ce stade de la pathologie. Les résultats intermédiaires (décrits dans la partie 5.2.1) vont faire l'objet d'un poster au congrès américain d'épilepsie (AES 2020).

Actuellement, nous continuons le recrutement des patients, et le dossier pour réaliser une base de données avec des témoins appariés en âge et niveau socio-culturel vient d'être accepté par le CPP, car les normes utilisées pour calculer les scores ne proposent pas aujourd'hui de valeurs quant aux passations multiples, ce qui est un biais méthodologique pour l'interprétation des données dans le temps.

8.1.2. Etude des épilepsies focales pharmoco-résistantes

Une autre problématique centrale reste l'analyse du devenir cognitif des patients opérés. Nous avons conduit une analyse rétrospective des données cliniques et neuropsychologiques des patients de notre unité pour mieux comprendre le devenir

cognitif langagier et mnésique post-opératoire de nos patients. Cette collecte est longue et continue au travers d'une thèse de médecine.

Actuellement, nous finalisons une première analyse qui fait l'objet d'un article accepté dans *Journal of neurosurgery*, (Abdallah C, Brissart H, Pierson L, Aron O, Forthoffer N, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Tyvaert T, Jonas J, Maillard L. Stereo-EEG mapping of Basal Temporal Language Area predicts postoperative language outcome.)

Cette étude avait comme objectif d'évaluer le lien entre les performances en dénomination orale post-opératoires (immédiat et à plus long terme) et la résection de l'aire temporo-basale du langage (BTLA) identifiée par les stimulations corticales pendant la Stéréo-Electro-Encéphalographie (SEEG).

Vingt patients ayant bénéficié d'une SEEG à visée pré-chirurgicale pour une épilepsie pharmaco-résistante du lobe temporal dominant ont été inclus. Lors du mapping langagier, un site a été considéré comme positif lorsque la stimulation de 2 contacts contigus a provoqué au moins une anomie pendant 2 sessions reproduites à distance. Après résection du lobe temporal ipsilatéral à leur BTLA, les patients étaient classés comme BTLA+ lorsqu'au moins un site linguistique positif était réséqué et comme BTLA- lorsque des sites linguistiques positifs ont été préservés. Les résultats au test de dénomination orale et aux fluences verbales ont été évalués en pré-postopératoire. Un indice de retest a été utilisé.

Les résultats ont mis en évidence que les patients BTLA+ (n=7) ont obtenu des scores de dénomination significativement inférieurs à ceux des patients BTLA- (n=13) dans l'année suivant l'opération mais pas à l'évaluation à long terme. Aucune différence significative n'a été observée aux fluences verbales. Lorsque le Reliable Change Index a été utilisé, 5 patients sur 18 (28%) ont connu un déclin à leur score de dénomination dans l'année qui a suivi l'opération (ce qui correspond à 57% des patients BTLA+ et 9% des patients BTLA-). Une corrélation significative a été constatée entre la résection de la BTLA et le déclin en dénomination orale.

La résection de la BTLA est donc associée à un déclin spécifique et précoce en dénomination orale. Même si ce déclin est transitoire, les patients BTLA+ ont tendance à conserver des scores de dénomination plus faibles par rapport à leur score de référence. La cartographie en SEEG nous apporte donc des indications essentielles

pour le pronostic langagier postopératoire dans les épilepsies du lobe temporal dominant.

Les résultats de cette étude sont apparus très intéressants, et la collecte de données continue pour pouvoir appuyer ces conclusions avec un effectif plus important.

8.1.3. Développer la remédiation cognitive dans l'épilepsie

Une étude randomisée prospective a été mise en place en Mars 2016 avec comme objectif principal d'évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive de la mémoire (COMETE) chez des patients présentant une épilepsie du lobe temporal.

Cinquante-neuf patients ont été inclus, les inclusions s'arrêteront fin 2020. A ce jour, 43 patients ont réalisé la totalité de l'étude : 19 dans le bras COMETE bénéficiant du programme de remédiation cognitive, et 24 dans le bras TEMOIN ne bénéficiant pas du programme. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes sur les caractéristiques sociodémographiques et sur les fonctions cognitives évaluées. Les premiers résultats montrent une efficacité du programme de remédiation cognitive sur les fonctions ciblées par le programme, notamment la mémoire verbale (SRT). Les patients COMETE améliorent significativement leurs performances au SRT comparativement aux patients contrôles. Cliniquement, après le programme 10 patients du groupe COMETE normalisent leurs performances au SRT alors qu'aucun patient du groupe contrôle ne les normalisent.

Ces résultats intermédiaires apparaissent donc encourageants pour envisager la validation et la diffusion de ce programme auprès d'autres centres afin que davantage de patients puissent en bénéficier. Une publication des séances est envisagée également dans un ouvrage dédié à la remédiation cognitive et son approche clinique avec l'enseignement indispensable de la psychoéducation.

8.2. Perspectives à long terme

Deux axes de développement me tiennent à cœur pour la prochaine décennie : le premier consiste à développer un partenariat dans la région Grand Est avec les différents centres de santé qui prennent en charge les patients épileptiques, et ce plus précisément pour les évaluations neuropsychologiques dont ces centres sont souvent dépourvus, car les actes de neuropsychologie ne sont pas remboursés.

Le second axe de développement concerne la création d'outils francophones, dédiés à nos patients que ce soit pour l'évaluation ou la remédiation cognitive.

8.2.1. Réseau Ville-Hôpital Grand Est

L'idée initiale de développer un partenariat dans la région Grand Est avec les hôpitaux périphériques et les cabinets libéraux provient du postulat que dans les CHRU nous ne rencontrons qu'une partie des patients épileptiques, pour la plupart sévères. Il est nécessaire dans nos activités de recherche clinique d'intégrer un panel de patients représentatif de la pathologie. Les activités de recherche ne doivent pas avoir lieu que dans les CHRU car tous les patients n'y sont pas suivis, et les innovations doivent pouvoir être à disposition de tous.

Ainsi lors de la mise en place de l'étude ETAPE : Etude des Troubles Attentionnels des Patients Epileptiques, j'ai proposé à 10 centres de nous rejoindre pour participer à l'étude. Ils ont tous accepté, le dossier de certification est en cours actuellement. Il s'agit de centres mixtes : 4 centres hospitaliers (Epinal, Verdun, Bar-le-Duc, Haguenau) et 6 cabinets libéraux : à Nancy (Dr Eric Vadiat, Dr Isabelle Masson), à Thionville (Dr Alain Jager), à Epinal (Dr Evelyne Planque & Sébastien Delasseaux), à Sarrebourg (Dr Nabil Kardous) et à Strasbourg (Dr Serge Chassagnon).

Cette étude a débuté au CHRU de Nancy en Mai 2020, nous avons inclus 70 patients, les inclusions dans les autres centres ont débuté en octobre 2020 avec l'ouverture du centre de Strasbourg pour lequel plus d'une dizaine d'inclusions ont déjà été réalisées, de même celui de Thionville (n=3), de Sarrebourg (n=1).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence et la nature des troubles attentionnels chez les patients épileptiques en comparaison à des sujets contrôles. En

effet, les conséquences cognitives de l'épilepsie sont donc bien décrites dans les domaines suivants : la mémoire épisodique, le langage, les fonctions exécutives, mais concernant les capacités attentionnelles, une récente revue (Brissart et al., 2019) a mis en évidence le manque de travaux dans ce domaine spécifique afin de bien mesurer la prévalence et la nature des troubles attentionnels chez les patients épileptiques. Les capacités attentionnelles sont souvent mentionnées dans les études mais l'attention est un domaine complexe qui se définit par quatre modalités que sont l'alerte, l'attention sélective, l'attention divisée et l'attention soutenue. Aucune étude n'évalue systématiquement l'ensemble de ces modalités. De plus, nos inclusions dans des centres « ville-hôpital » permettra de meilleures estimations de cette prévalence des troubles, car les patients pharmaco-sensibles sont moins suivis dans les centres de recherche, mais constituent 70% des épilepsies.

8.2.2. Développer des outils français et des solutions thérapeutiques pour les patients

- Etude WORK-SEP

Comme évoqué dans le chapitre des financements, nous débutons une étude avec le CHU de Nice pour adapter en français un questionnaire évaluant les difficultés au travail des patients atteints de la SEP et de l'impact des troubles cognitifs sur leur vie socio-professionnelle. Le dossier CPP est en cours actuellement, et les inclusions devraient débuter en Juillet 2021.

Un questionnaire permettant d'évaluer les difficultés au travail a été spécifiquement développé pour les patients atteints de SEP et validé en anglais : le Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire MSWDQ (Honan et al, 2012). Il existe une version courte de ce questionnaire facilitant son utilisation en clinique courante (Honan et al, 2014). Il a été traduit et validé en espagnol au travers d'une étude multicentrique (Martinez-Ginés et al, 2018), et est en cours de validation en allemand, mais n'existe pas actuellement en français.

Le projet WORKSEP vise à valider la version française de ce questionnaire au travers d'une étude multicentrique dans le cadre de la Société Francophone de la Sclérose en

Plaques (SFSEP). Le second objectif de ce projet sera donc d'évaluer l'impact des troubles cognitifs des patients atteints de SEP sur les difficultés qu'ils rencontrent dans l'exercice de leur profession, afin de permettre le cas échéant de proposer de la remédiation cognitive.

Pour la validation du questionnaire MSWDQ, l'inclusion d'un minimum de 300 patients SEP toutes formes de SEP confondues du stade précoce aux stades plus évolués est prévue. Les patients rempliront le MSWDQ ainsi que le DEX pour évaluer leur plainte cognitive et la SF-36 pour évaluer leur qualité de vie. Ces trois questionnaires seront informatisés pour faciliter leur passation.

Afin d'étudier l'impact de l'altération cognitive sur les difficultés au travail, 70 patients SEP seront recrutés dans le CRCSEP de Nice et le CHRU de Nancy. La fatigue et la dépression étant des symptômes fréquents dans la SEP pouvant potentiellement impacter tant la cognition que les difficultés au travail, elles seront mesurées au moyen de l'EMIF SEP et de la Fast- Beck Dépression Inventory. Enfin, les troubles cognitifs seront évalués au moyen de la Bicans (Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, Corfield and Langdon, 2018, Deloire et al, 2018).

Ce projet permettra de mettre à la disposition de la recherche et de la clinique en France un outil court et facile d'utilisation évaluant les difficultés au travail des patients atteints de SEP, et au travers d'une prise en charge personnalisée de réduire les facteurs limitant leur insertion socio-professionnelle.

- Etude ProDDIGE

Les troubles cognitifs sont beaucoup décrits dans les épilepsies : ils sont multifactoriels, fréquents, mais aucune thérapeutique (médicamenteuse et/ou non médicamenteuse) n'est à ce jour validée (Brissart & Maillard 2018). Récemment, des techniques de remédiation cognitive ont montré des bénéfices dans certaines pathologies neurologiques, comme la sclérose en plaques (Brissart et al. 2020).

Dans l'épilepsie de l'adulte, les rares études de remédiation cognitives qui ont été conduites présentent d'importantes lacunes méthodologiques qui limitent la portée de leurs résultats (pour revue Del Felice et al., 2017 ; Joplin et al, 2018).

Des résultats prometteurs ont été mis en évidence au niveau de l'attention et de la mémoire (Engelberts et al., 2002 ; Helmstaedter et al., 2008). En revanche, dans le domaine du langage, aucune étude n'est publiée.

Notre principal objectif est de créer une solution digitale pour les patients épileptiques et d'évaluer l'acceptabilité de l'utilisation de cette application digitale en autonomie totale en comparaison à une utilisation encadrée par un psychologue via des téléconsultations. Le nombre de connexions hebdomadaires des patients épileptiques sera notre critère de jugement principal.

Dans un second temps, nous souhaitons mesurer le ressenti de la fréquence des troubles d'accès au lexique (se plaindre de chercher ses mots), l'estime de soi des patients, ainsi que leurs scores cognitifs avant et après l'utilisation de la solution digitale.

La première phase d'étude prévoit d'inclure 90 patients et 70 sujets sains. Les patients seront randomisés dans 3 bras : un bras en autonomie totale, un bras avec des téléconsultations hebdomadaires avec le psychologue, un bras contrôle. La durée de l'utilisation de la solution digitale est de 4 mois. Les patients et les sujets sains réaliseront un bilan neuropsychologique avant et à 4 mois de leur inclusion.

Cette étude est multicentrique : les patients seront recrutés au CHRU de Nancy, au CHU de Nice, au cabinet libéral du Dr Eric Vadiat (Nancy) et du Dr Serge Chassagnon (Strasbourg).

La solution digitale a été livrée en Février 2021 par la société NORSSYS. UCB Pharma finance sa création et soutient l'étude de validation dont le dossier CPP est en cours. Les premières inclusions sont estimées pour Juillet 2021.

Ce projet a une ambition large, avec le souhait futur de développer d'autres exercices cognitifs dans d'autres domaines comme la mémoire de travail, et également d'envisager une traduction pour une diffusion à l'échelle européenne.

Aucun outil numérique dans le domaine cognitif dédié aux patients épileptiques n'existe en France ou dans d'autre pays, ce produit est totalement conçu pour eux.

8.2.3. Comprendre les mécanismes mis en jeu dans la remédiation cognitive

Dans notre équipe, différentes techniques sont développées et utilisées pour analyser l'implication des structures cérébrales dans le fonctionnement cognitif dans le domaine ciblé du langage ou encore celui de la reconnaissance des visages.

Dans un travail récent mené par le Dr Aron, au sein de l'équipe d'épileptologie, nous essayons de d'explorer et comprendre la connectivité entre les différentes aires cérébrales dédiées à la dénomination orale. Ce travail fera l'objet prochainement d'une publication : Aron O, Krieg J, Brissart H, Abdallah C, Colnat-Coulbois S, Jonas J, Maillard L. Functional Connectivity explains Naming Impairments evoked by Focal Cortical Electrical Stimulation in the Ventral Temporal Cortex.

Dans cet axe de réflexion, nous souhaiterions pouvoir explorer chez les patients bénéficiant de remédiation cognitive les mécanismes cognitifs évoluant en relation avec les thérapies proposées. En effet aujourd'hui, des travaux d'IRM fonctionnelle ont démontré chez des patients atteints de SEP (Dobryakova et al., 2014) suivant un programme de remédiation cognitive avec une méthode spécifique (mSMT : modified Story Memory Technique), une amélioration comportementale (davantage de mots mémorisés) corrélée sur le plan fonctionnel avec une augmentation de l'activité au niveau du lobe temporal médian, de l'insula, et du cortex visuel, comparativement au groupe contrôle sans RC spécifique. Ces auteurs montrent que cette activité cérébrale perdure jusqu'à 6 mois après l'arrêt de la remédiation.

Ainsi, nous souhaiterions avec des méthodes moins invasives observer ces changements chez les patients épileptiques impliqués dans un programme de remédiation cognitive comme ProDDIGE, dédié au langage.

Au sein de notre laboratoire de recherche une technique novatrice a fait l'objet de nombreux travaux pour caractériser l'activité cérébrale en lien avec une tâche cognitive donnée : la stimulation visuelle périodique rapide (FPVS).

L'approche FPVS se fonde sur un principe observé dès les débuts de l'EEG par Adrian & Matthews (1934) : la présentation périodique de flashes lumineux à une certaine fréquence (par exemple, 10 Hz) entraîne une synchronisation de l'activité cérébrale enregistrée en EEG sur cette même fréquence. Autrement dit, l'activité cérébrale se

synchronise sur la fréquence de présentation d'un stimulus visuel périodique. Ces réponses EEG, souvent retrouvées sous le nom de potentiels évoqués visuels constants (« steady-state visual evoked potentials » ou SSVEP), sont visibles dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier (Regan, 1966, 1989 ; voir aussi Norcia et al., 2015 pour une revue).

Comparativement aux potentiels évoqués classiques, l'approche FPVS présente de nombreux avantages : (1) elle est hautement sensible : des réponses significatives peuvent être observées chez chaque sujet individuellement en seulement quelques minutes ; (2) elle est objective : la réponse d'intérêt est restreinte à la fréquence déterminée par l'expérimentateur ; et (3) la discrimination est mesurée implicitement : les participants ne sont pas conscients de ce qui est mesuré et réalise une tâche sans rapport avec le processus étudié (i.e., détecter des changements aléatoires de la couleur d'une croix de fixation) (Liu-Shuang et al., 2014 ; Rossion et al., 2015 ; voir aussi Rossion, 2014c pour une revue).

L'idée serait de développer avec l'équipe une tâche sollicitant les processus mnésiques et notamment la mémoire sémantique que l'on ferait passer avant et après le programme de remédiation cognitive à l'aide d'un EEG de scalp.

Ces tâches seraient au préalable testées sur des sujets sains au sein de l'équipe de l'université de Louvain la Neuve avec laquelle nous travaillons conjointement dans cet axe de recherche.

9. Références

Adrian, E.D. & Matthews, B.H. (1934) The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57, 355–385.

Aldenkamp AP, Vermeulen J. Neuropsychological rehabilitation of memory function in epilepsy. *Neuropsychol Rehabil* 1991 ; 1 : 199-214.

Brissart H & Leroy M. ProCog-SEP : Programme de remédiation Cognitive chez les patients atteints de Sclérose en Plaques. Marseille : Solal 2011.

Brissart H & Leroy M. ProCog-SEP : Un programme pour mieux comprendre les troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques et en réduire l'impact au quotidien. La petite Fabrique Edition 2020.

Brissart H & Maillard L. Neuropsychologie des Epilepsies de l'adulte. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions 2018.

Brissart H, Forthoffer N, Maillard L. Attention disorders in Epilepsy, determinants and therapeutic strategies. *Rev Neurol*. 2019 ; Mar;175(3):135-140.

Brissart H, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M & Defer G-L. Remédiation cognitive dans la Sclérose en plaques : Confrontation entre l'évaluation et la prise en charge. *Rev Neurol*. 2011; 167, 280-290.

Brissart H, Leroy M , Morele E, Baumann C, Spitz E & Debouverie M. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neurocase*. 2013; 6 : 553-565.

Brissart H, Morele E, Baumann C & Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both. *Neurol Sci*. 2012b; 33(5) 1117-23.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie M. Cognitive assessment among different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Neurological Research*. 2013; 35(8):867-72

Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in Multiple Sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multi-center double-blind randomized trial. *Clinical rehab*. 2020. Jun;34(6):754-763.

Brissart H, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, Hennion S, Kleitz C, Laguitton V, Mirabel H, Mosca C, Pécheux N, Pradier S, Samson S, Tramoni E, Voltzenlogel V, Denos M, Boutin M. Neuropsychological assessment in epilepsy surgery: the French recommendations in adult population. *Epilepsy Behav*. 2019; Nov;100 (Pt A):106522.

Caine ED, Bamfort KA, Schiffer RB, Schoulson I, Sanford L. A controlled neuropsychological comparisons of Huntington's disease and multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1986, 43, 249-254.

Callanan MM, Logsdail SJ, Ron M A, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study. *Brain*. 1989, 112, 361-374.

Caroll M, Gates R, Roldan F. Memory impairment in Multiple Sclerosis. *Neuropsychologia*. 1984, 22, 297-302.

Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):287-306.

Das Nair R, Martin KJ and Lincoln NB. Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. *The Cochrane base of systematic reviews*. 2016, 3, CD008754.

Del Felice A, Alderighi M, Martinato M, Grisafi D, Bosco A, Thompson P J, ... & Masiero S. Memory Rehabilitation Strategies in Nonsurgical Temporal Lobe Epilepsy: A Review. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2017; 96(7), 506-514.

DeLuca J, Barbieri-Berger S & Johnson S K. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1994, 16,183-9.

Dobryakova E, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti ND. A pilot study examining functional brain activity 6 months after memory retraining in MS: the MEMREHAB trial. *Brain Imaging Behav*. 2014 ; Jun 14.

Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. La BCcogSEP : une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 2004, 160, 51-62.

Engelberts NH, Klein M, Kasteleijn-NolstTrenité DG, Heimans JJ, van der Ploeg HM. The effectiveness of psychological interventions for patients with relatively well-controlled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002 ; Oct ;3(5): 420-426.

Forthoffer N, Maillard L, Tyvaert L, Brissart H. Long term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Rev Neurol*. 2020 ; Jun;176(6):448-455.

Forthoffer N, Kleitz C, Bilger M, Brissart H. Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jun;176(6):456–67).

Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien D, et al.. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: an updated review of the literature from 2007 to 2016. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2018; 99(2), 390-407.

Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, Pollard JD. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):871-80.

Honan CA, Brown RF, Hine DW. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil.* 2014;36(8):635-41.

Helmstaedter C, Loer B, Wohlfahrt R, Hammen A, Saar J, Steinhoff BJ, Quiske A, Schulze-Bonhage A. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2008; Apr;12(3):402-9.

Jennekens-Schinkel A, Van der Velde EA, Sanders EA, Lanser, JB. Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences.* 1990, 95, 311-325.

Johanson M, Chaplin JE, Wedlund J. A holistic Neurorehabilitation programme for people with epilepsy. In Pfafflin MF, Thorbecke RT, Specht U et al. Eds. *Comprehensive Care.* Eastleigh : John Libbey & Company, 2001 : 203-11.

Jones M. Imagery as a mnemonic aid after left temporal lobectomy: Contrast between material-specific and generalized memory disorders. *Neuropsychologia.* 1974 ; 12.1 : 21-30.

Joplin S, Stewart E, Gascoigne M & Lah S. Memory Rehabilitation in Patients with Epilepsy: a Systematic Review. *Neuropsychology review.* 2018, 1-23.

Koorenhof L, Baxendale S, Smith N, Thompson P. Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients: a preliminary report. *Seizure.* 2012 Apr 30;21(3):178-82.

Liu-Shuang, J., Norcia, A.M., & Rossion, B. (2014) An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia*, 52, 57–72.

Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Forero L, Canal N, Rebollo P, Prefasi D, Honan CA, Maurino J. Spanish validation of a specific measure to assess work-related problems in people with multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Mult Scler Relat Disord.* 2018 May;22:115-119.

Mitolo M, Venneri A, Wilkinson I D et al. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* 2015, 354(1-2), 1-9.

Norcia, A.M., Appelbaum, L.G., Ales, J.M., Cottureau, B.R., & Rossion, B. (2015) The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J. Vis.*, 15, 4.

Patten BM. The ancient Art of memory, *Arch Neurol* 1972 ; 26 : 31.

Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis : a critical review. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 1986, 8 (5), 503-542.

Regan, D. (1966) Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 20, 238–248.

Regan, D. (1989) *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*, Elsevier. edn.

Rossion, B. (2014c) Understanding individual face discrimination by means of fast periodic visual stimulation. *Exp. Brain Res.*, 232, 1599–1621.

Rossion, B., Torfs, K., Jacques, C., & Liu-Shuang, J. (2015) Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J. Vis.*, 15, 1–18.

Rosti-Otajärvi EM & Hämäläinen, PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Feb 11; 2.

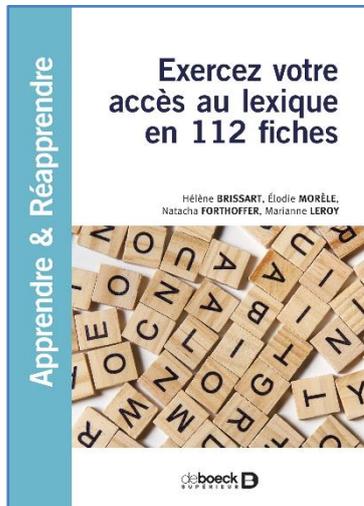
Thompson PJ, Conn H, Baxendale S A, Donnachie E, McGrath K, Geraldi C & Duncan JS. Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2016, 38, 68-74.

Van Den Burg W, Van Zomeren AH, Minderhoud JM, Prange AJA, Meijer NSA. Cognitive impairments in patients with multiple sclerosis and mild physical disability. *Archives of Neurology*. 1987, 44, 494-501.

Volfart A, Jonas J, Busigny T, Maillard L, Rossion B & Brissart H. Typical unfamiliar face recognition in left and right anterior temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2020 ; in press.

10. Annexes

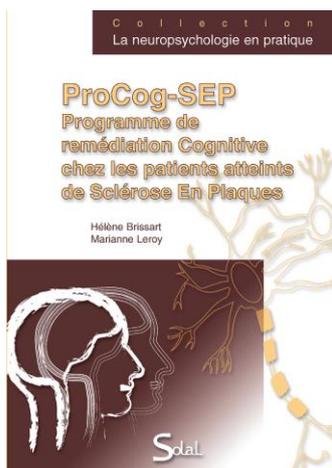
10.1. Ouvrages



L'accès au lexique peut être affecté par des troubles neurologique ou devenir plus difficile avec l'âge.

Ce livre regroupe 112 fiches pour toutes les personnes qui « cherchent » leurs mots, et qui souhaiteraient travailler et améliorer le rappel des mots.

Les fiches sont réparties en 12 exercices variés avec des niveaux de difficulté croissants. Ces fiches permettent de travailler de façon ludique et peuvent s'adapter à chaque personne. Elles peuvent être réalisées seules ou en groupe.

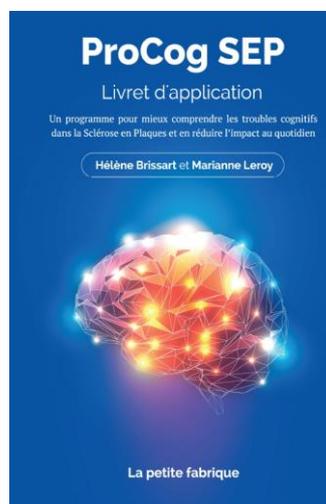


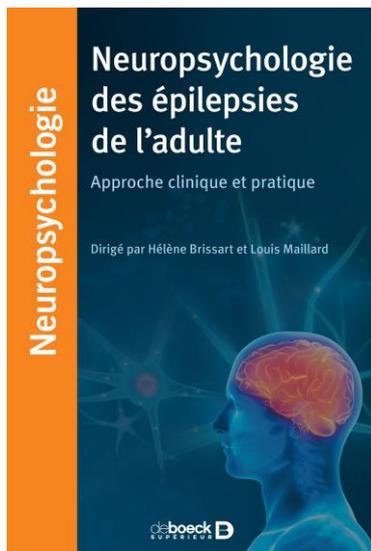
Les séances d'exercices ProCog-SEP ont été conçues pour des personnes atteintes de sclérose en plaques présentant pour la plupart une atteinte cognitive légère à modérée, centrée au niveau de la mémoire épisodique verbale, de la mémoire de travail, et ou des fonctions exécutives et attentionnelles. Un léger trouble d'accès lexical peut également être observé, source importante d'une perte de confiance en soi, qu'il apparaît essentiel de prendre en charge.

Ce programme se base sur les techniques de facilitation-réorganisation, et vise à mobiliser les fonctions cognitives perturbées, mais également de renforcer les fonctions cognitives préservées.

Les séances sont donc uni ou pluri dimensionnelles, avec une démarche psychoéducatrice pour bien renforcer les connaissances de la personne sur son propre fonctionnement cérébral.

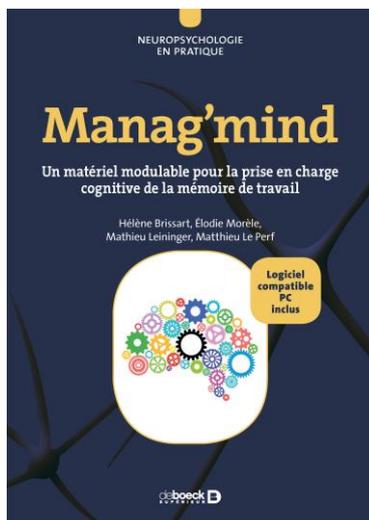
Ces séances d'exercices peuvent bien sûr être proposées aux personnes présentant un profil cognitif similaire.





L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes. Elle entraîne fréquemment des troubles cognitifs chez les patients. Ces troubles cognitifs constituent un facteur additionnel majeur de handicap professionnel, social et familial qui vient s'ajouter au handicap généré par les crises.

L'ouvrage se focalise sur l'évaluation clinique des troubles cognitifs de l'épilepsie de l'adulte. Après avoir rappelé dans la première partie les généralités sur l'épilepsie, la deuxième partie de cet ouvrage décrit les troubles cognitifs et psychiatriques des patients. Une troisième partie aborde la place de la cognition dans la sphère chirurgicale en retraçant l'historique de la chirurgie de l'épilepsie, le questionnement du devenir cognitif post-opératoire, et le rôle prédictif fonctionnel des stimulations électriques. Enfin, une quatrième partie développe les stratégies thérapeutiques : médicamenteuses, cognitives ou comportementales.



Facile d'utilisation, le logiciel Manag'mind contient de nombreux exercices de remédiation cognitive adaptables simplement aux capacités des patients. Il contient également 10 séances réservées au travail du patient à domicile.

La mémoire de travail (MDT) est chargée du maintien temporaire et de la manipulation de l'information pendant la réalisation d'autres tâches cognitives. Ce système est nécessaire pour la réalisation de nombreuses tâches de la vie quotidienne.

La MDT est un système fragile, perturbé dans de nombreuses pathologies neurologiques, mais également dans les pathologies métaboliques, infectieuses, suite à certains traitements médicamenteux, dans le développement des apprentissages chez les enfants ou encore dans le vieillissement normal.

MANAG'MIND

CAHIER D'EXERCICES

Hélice BRISSART, Élodie MORELE,
Mathieu LEININGER, Matthieu LE PERF

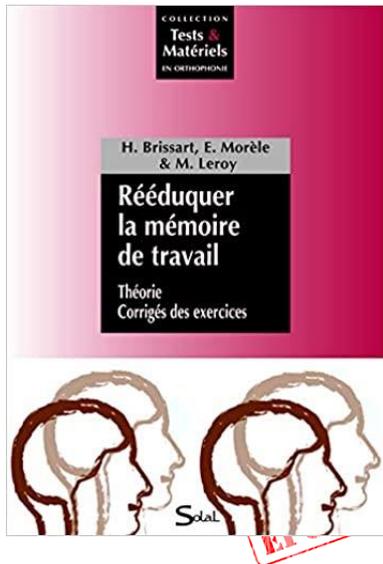


Nom: _____
Prénom: _____

de boeck
SUPERIEUR

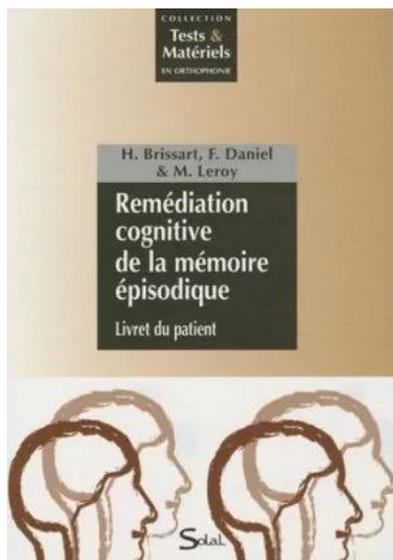
Manag'Mind se compose d'un support de présentations informatisées et de séances papier-crayon. Ainsi, cet outil peut être proposé en consultation individuelle ou en séance de groupe. Les exercices permettent une prise en charge au niveau de la boucle phonologique, du calepin visuo-spatial, et de l'administrateur central (avec des exercices de mise à jour, de double tâche, d'interférences, de transformation, etc.).

Le support informatisé permet d'adapter les temps de présentation, et de proposer des exercices de difficulté croissante dans tous les composants de la MDT. Il se compose d'une vingtaine d'exercices variés. Dix séances papier-crayon sont également proposées pour accompagner le support informatisé. Ces séances sont d'une durée d'environ 30 minutes chacune, et peuvent être proposées en consultation ou encore à domicile.



Cet ouvrage est dédié aux professionnels de santé confrontés à la prise en charge neuropsychologique de patients souffrant de déficits légers à modérés en mémoire de travail.

D'un point de vue pratique, ce système nous permet de comprendre une phrase, retenir un numéro de téléphone, exécuter plusieurs tâches en même temps... ainsi quotidiennement, nous activons notre mémoire de travail. Les exercices ciblent une prise en charge exhaustive dans ce domaine : matériels et consignes sont à votre disposition pour une réhabilitation sur les trois composantes : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et l'administrateur central.



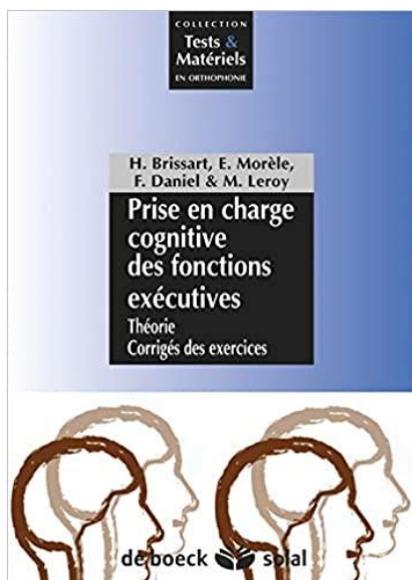
En neuropsychologie clinique et expérimentale, il est possible de contrôler les phases d'encodage, de stockage et/ou de restitution afin de mieux définir la nature des troubles observés en mémoire épisodique.

De cette analyse des troubles dépendront les stratégies rééducatives adaptées et appliquées au patient. Ces stratégies vont reposer sur une meilleure compréhension par le patient des mécanismes mis en œuvre lors de ces différentes phases et des méthodes permettant d'optimiser ses performances.

Ces méthodes portent notamment sur le recours au traitement sémantique de l'information, à son analyse et sa sélection, ou à l'imagerie mentale. Dans tous les cas, le but sera de faire prendre conscience au patient que le fait de mettre du sens et du lien permet à la fois un meilleur encodage mais facilite également la restitution.

Enfin, les exercices proposés dans cet ouvrage proposent du matériel visuel et verbal. Ils permettent donc à la fois d'adapter la prise en charge aux difficultés propres du patient, et de lui faire prendre conscience de la modalité avec laquelle il a le plus de facilités afin de l'encourager à la privilégier dans sa vie quotidienne.

ÉPUISÉ



Cet ouvrage à destination des professionnels de santé.

Il cible les dysfonctionnements exécutifs légers à modérés.

Il concerne les capacités : d'organisation / planification, de flexibilité, d'inhibition, d'autogénération, de déduction, d'attention ou encore d'abstraction.

De nombreux exercices permettent de travailler ces fonctions exécutives de manière ludique et variée.

ÉPUISÉ



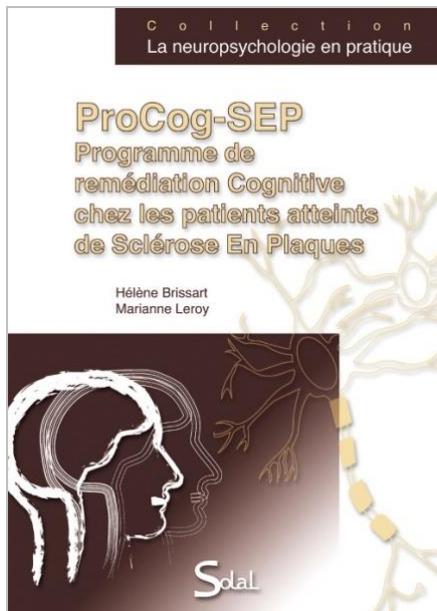
Cet ouvrage est dédié aux professionnels de santé confrontés à la prise en charge neuropsychologique de patients souffrant de déficits légers à modérés de la mémoire sémantique.

La mémoire sémantique est moins vulnérable aux traumatismes que ne peut l'être par exemple la mémoire épisodique, mais la vitesse d'accès à ce système peut être affectée. De nombreuses difficultés dites langagières ou d'accès au lexique sont directement liées à une diminution de la vitesse d'accès ou à un trouble/défaut d'accès à cette mémoire, privant le patient de ses compétences communicatives. Ces difficultés touchent quasiment tous les cérébrolésés et sont également présentes dans le vieillissement normal et la pathologie dépressive.

Ainsi, nous proposons des exercices stimulant ces compétences ou permettant de pallier les difficultés rencontrées, par enrichissement du vocabulaire.

ÉPUISÉ

10.2. Présentation du programme ProCog-SEP



ProCog-SEP

Un Programme Spécifique

... développé pour les patients atteints de Sclérose en Plaques.

Cette pathologie démyélinisante et diffuse, se traduit chez les patients par la présence de troubles cognitifs, le plus souvent légers à modérés dans leur expression.

Ils touchent principalement la mémoire épisodique verbale, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, les capacités d'autogénération et d'accès au lexique.

Utilisation

Ce livre se compose de 12 séances avec solutions à utiliser par le psychologue animant la séance.

Les séances « patients » sont à imprimer via le CD fourni. (les exercices réalisés à l'oral ne sont pas notés dans les feuillets "patients".)

Le rythme conseillé des séances est de 1 tous les 15 jours avec un groupe d'environ 8 participants.

Un jeu de cartes est proposé en Annexe, il sera nécessaire pour les séances 5 et 6.

• Discrimination visuelle de la mémoire



« Lequel des deux ? (Entourez-le) »

- Possède les oreilles les plus grandes : l'éléphant d'Asie ou *l'éléphant d'Afrique* ?
- Possède une lame en dents de scie : *le couteau à pain* ou l'économe ?
- Possède deux bosses : le dromadaire ou *le chameau* ?
- Vit dans le froid : le pygmée ou *l'esquimau* ?
- Est le plus court : *le short* ou le bermuda ?
- Est le plus gros : le *vinyle 33 tours* ou 45 tours ?
- Présente son ouverture vers le bas : le shampoing ou *l'après-shampoing* ?
- Est le plus rond : *une pomme* ou une poire ?
- Est la plus grosse : *la pensée* ou la violette ?
- Est le plus à l'Est : *Grenoble* ou Clermont-Ferrand ?
- Possède le plus de variantes de pelage : la vache ou *la jument* ?
- Possède des trous : la louche ou *l'écumoire* ?
- Est le plus haut sur pattes : le labrador ou *le lévrier* ?
- Est le plus plat : *la sole* ou le merlan ?
- Est le plus foncé : le petit pois ou *le haricot vert* ?

• Anagrammes



- Noms de fleurs

IPEVON
TOILLEE
OITEVEL
RAMITEREGU
LEIPUT
NUETIPA

PIVOINE
OEILLET
VIOLETTE
MARGUERITE
TULIPE
PETUNIA

- Noms d'animaux

PAINL
DEIPATN
PATEU
PORDALE
FRAIGE
HOUQEP

LAPIN
PINTADE
TAUPE
LEOPARD
GIRAFE
PHOQUE

• Mise à jour



« Au cours de cet exercice, l'objectif est de retenir la lettre initiale de chaque image (présentée horizontalement) et de former un nouveau mot en les associant. Exemple: Chien, Hélicoptère, Arbre, Tambour constituent le mot "CHAT". »



Chat

• Fluences



« Pour chacune des lettres suivantes, trouvez un ou plusieurs nom(s) de fleur(s). »

A : *Anémone, Arum*

B : *Bégonia*

C : *Crocus*

D : *Dahlia*

E : *Edelweiss*

F : *Fortitia*

G : *Géranium, Glaïeul*

H : *Hortensia*

I : *Iris*

J : *Jonquille, Jacinthe*

L : *Lys*

M : *Marguerite*

N : *Narcisse*

O : *Œillet*

P : *Pétunia*

R : *Rose, Rhododendron*

T : *Tulipe*

V : *Violette*

• Polysémie



« Un mot polysémique est un mot qui possède plusieurs sens. Vous allez devoir trouver un polysémique pour chaque ensemble de définitions donné. »

Jeu OU vêtement ==> **Domino ou polo ou jogging**

Fruit rouge OU outil rotatif de coupe ==> **Fraise**

Instrument de musique OU verre à pied, étroit et haut ==> **Flûte**

Brève allocution invitant à boire à la santé ou au succès de quelqu'un OU tranche de pain grillé ==> **Toast**

Assemblage de fils de coton tressés, employé dans la confection des bougies OU touffe de cheveux ==> **Mèche**

Table décorative appliquée contre un mur OU appareil utilisé pour jouer aux jeux vidéos ==> **Console**

Oiseau des bois à dos gris et à ventre blanc rayé de brun OU plante à fleurs jaunes fleurissant au printemps ==> **Coucou**

Insecte OU membre d'une famille ==> **Cousin**

Plante cultivée pour sa graine, consommée comme légume OU verre de contact qui s'applique sur la cornée ==> **Lentille**

Insecte pouvant atteindre 4 millimètres de long OU petite surface de matériau qui comporte un ou plusieurs circuit(s) intégré(s) ==> **Puce**

10.3. Présentation du programme COMETE

COMETE se compose de 12 séances d'une durée de 45 minutes chacune permettant une prise en charge cognitive spécifique des capacités en mémoire. Ce programme se déroule en consultation individuelle, et cible les patients présentant une épilepsie située au niveau des régions temporales. Pour proposer le programme COMETE, il faut vérifier que les patients présentent bien un trouble en mémoire verbale, objectivé lors d'un bilan neuropsychologique.

Ces séances sont réalisées avec un psychologue et ont plusieurs objectifs :

- permettre un meilleur fonctionnement des capacités de métamémoire du patient (mieux comprendre le fonctionnement de sa mémoire) à l'aide d'explications,
- renforcer les capacités d'encodage du patient en renforçant les capacités d'attention,
- mettre en place des stratégies permettant une meilleure mémorisation des informations.

En plus de ces séances, des exercices à domicile sont proposés, et visent à renforcer les acquisitions travaillées lors des séances, et automatiser certaines procédures que le patient aura testées.

Descriptif des séances COMETE		
Séance	Fonction travaillée	Thématique de la séance
1	Mémoire verbale	Les frères Dassler
2	Mémoire à court terme	Marc Levy
3	Mémoire verbale	Le jean
4	Mémoire de travail	Le bonheur
5	Mémoire verbale	Luc Besson
6	Mémoire sémantique	
7	Mémoire de travail	Léonard de Vinci
8	Mémoire verbale	Léonard de Vinci
9	Mémoire de travail	Paris
10	Mémoire verbale et visuelle	Patrimoine culturel
11	Mémoire verbale et visuelle	Salvatore Dali et actualités
12	Synthèse	

Exemple d'une séance COMETE

- Discussion autour de la mise en place d'un agenda
- Rappel du texte
- Discussion des stratégies des différents participants pour la mémorisation / le rappel du texte



SEANCE 4

Voici un bel article

« Je vous demande de lire attentivement cet article et d'essayer de retenir les 3 propositions faites par le journaliste. »

SOCIÉTÉ L'économiste Mickaël Mangot s'est penché sur les liens entre l'argent et le bonheur

Ça ne coûte pas cher d'être heureux

Céline Boff

En matière de fortune, ce n'est pas la taille qui compte. Pour être heureux, la manière dont on dépense son argent compte bien plus que le volume de son compte en banque. L'économiste Mickaël Mangot a rassemblé dans un livre intitulé *Heureux comme Crésus ? Leçons inattendues d'économie du bonheur* (éd. Eyrolles) trente règles qui défient parfois l'intuition. *20 Minutes* en a retenu trois.

1 Offrez-vous des expériences

Prendre un cours de salsa ou aller à un concert apporte beaucoup plus de bon-

Sur 20minutes.fr

INTERVIEW

« L'économie nous permet d'être plus heureux »

heur que de s'acheter un nouveau pull. « Entre deux dépenses "accessoires", il faut privilégier ces petits événements qui vont vous étonner, vous surprendre, vous faire grandir », explique Mickaël Mangot. Pour que l'impact sur le bonheur soit le plus fort, l'expérience doit être inhabituelle. « Si une personne dîne régulièrement au restaurant, y manger un soir de plus influencera peu son bonheur », développe l'économiste.

2 Faites des cadeaux toute l'année

« Les cadeaux sont comme les conseils : ils font plaisir surtout à ceux qui les donnent », prétendait le ministre Edouard Herriot. Des chercheurs américains lui donnent raison : les dépenses pour les autres rendent plus heureux que celles pour soi. Les études montrent aussi que le montant du cadeau importe peu. Alors, pour profiter à plein des bienfaits de sa générosité, il est recommandé de faire régulièrement



Prendre le temps de découvrir une nouvelle danse peut-être bénéfique.

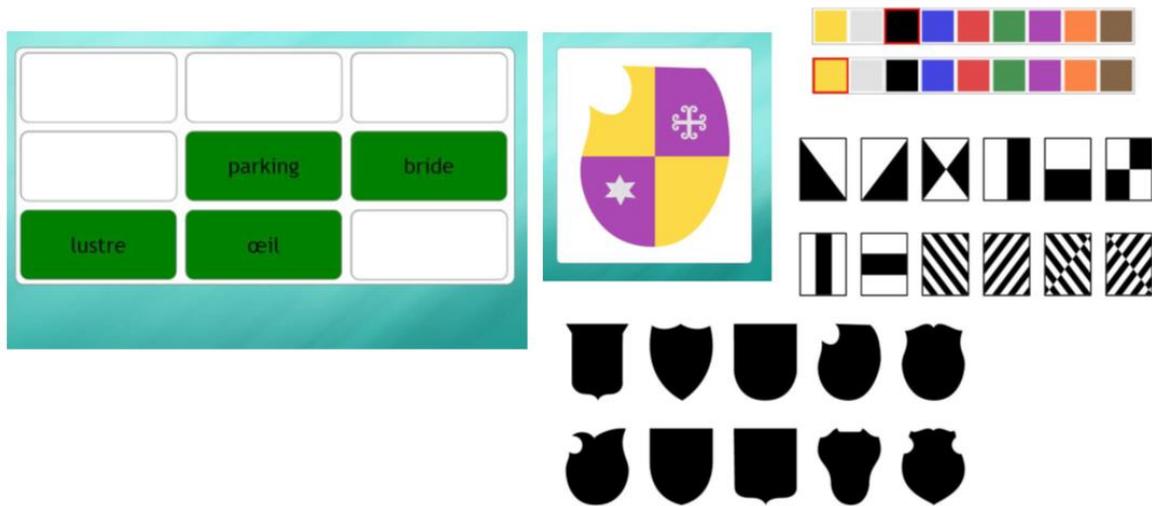
des petits cadeaux à ses proches. Et aussi de les remettre en mains propres.

3 Réservez vos vacances à l'avance

Une étude menée sur des personnes qui ont tenu un journal avant, pendant et après leurs vacances prouve qu'elles en parlent plus positivement avant et

après leur séjour que pendant. Parce que les phases d'anticipation et de souvenir leur permettent de se focaliser sur les caractéristiques essentielles des vacances (rencontres, découvertes...), alors qu'en temps réel, les tracas logistiques ou relationnels affectent leurs impressions. Alors, plus de doute, on ne réserve plus à la dernière minute. ■

Initiation au support informatisé utilisation à Domicile PRESCO



LA PSYCHO EDUCATION



Expliquer :

- Le fonctionnement cérébral au patient **ET SON** fonctionnement à lui
- Les différentes fonctions cognitives
- Quels sont les objectifs de la réhabilitation
- Discuter des répercussions des troubles cognitifs au quotidien
-



Si possible lui laisser un document



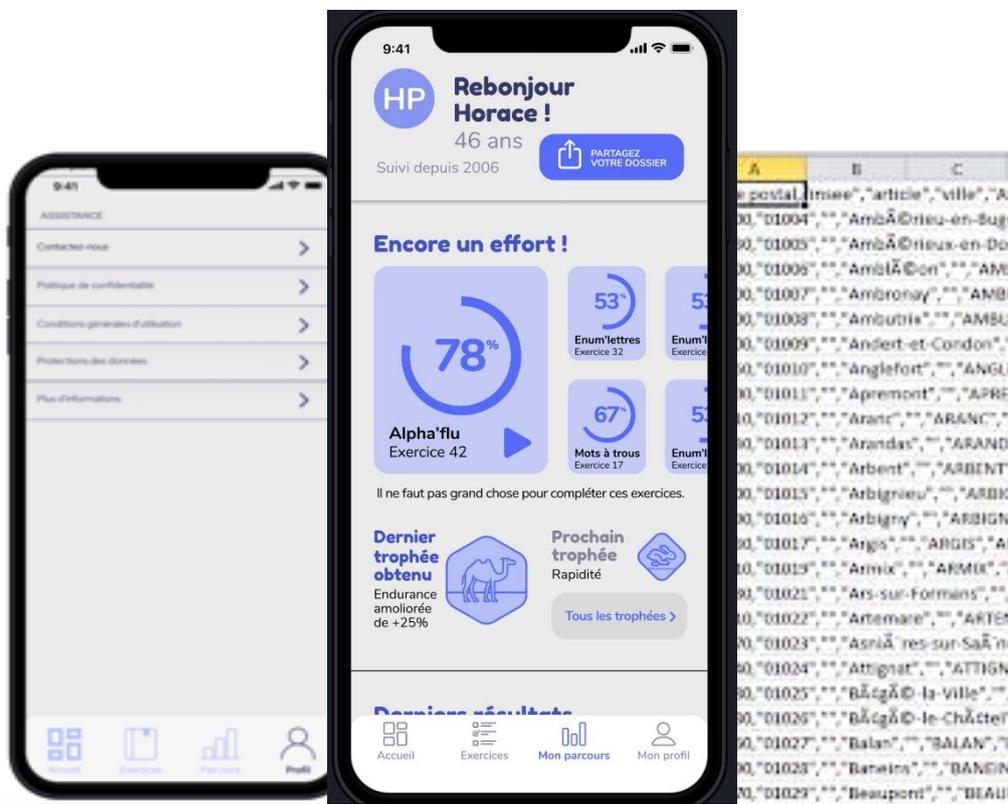
10.4. Présentation de la solution digitale ProDDIGE

Une application intuitive centrée sur des exercices ludiques.

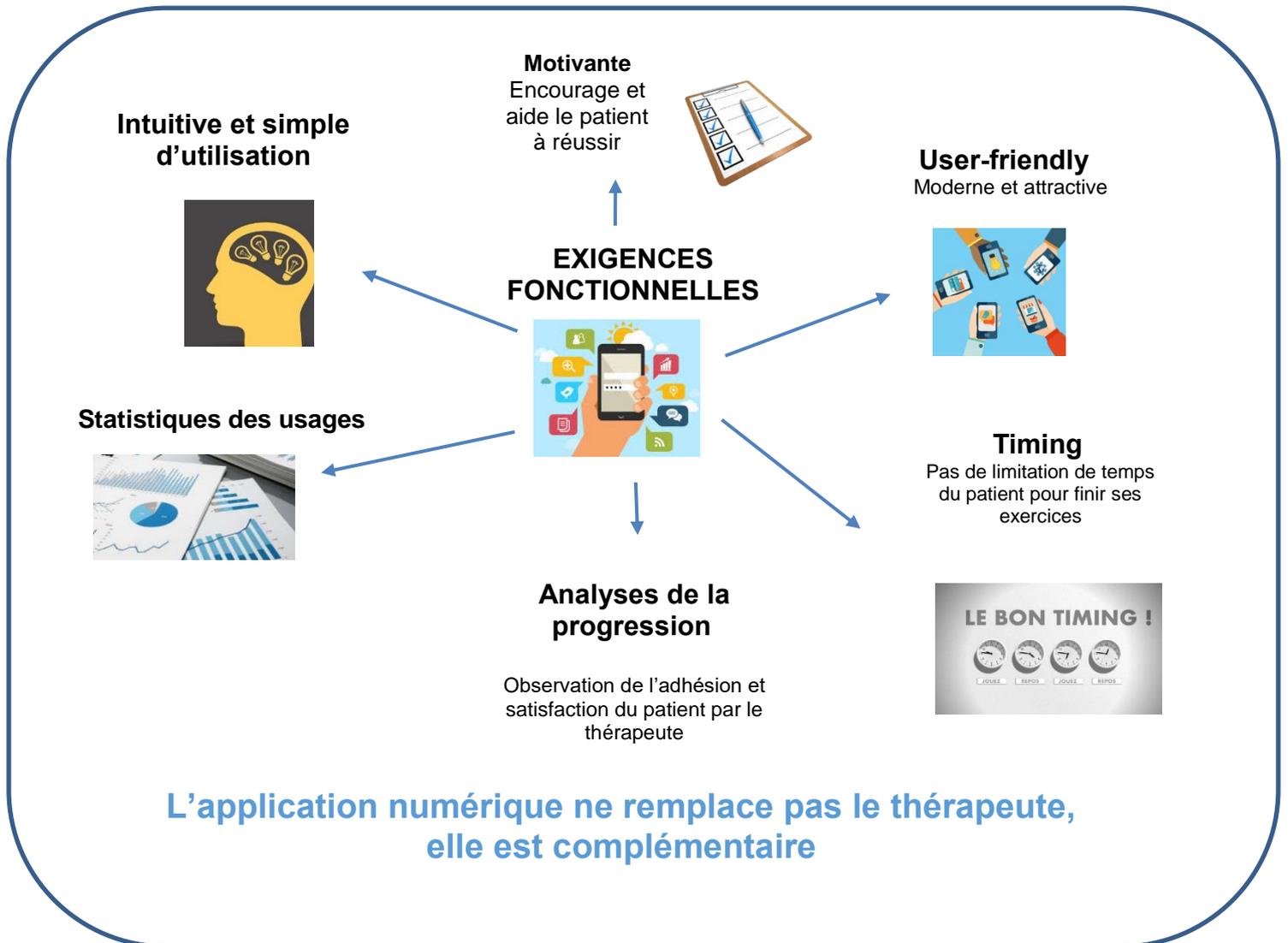
Un design conçu pour les patients



Une application sécurisée, en conformité au RGPD, aucune collecte de données privées.



Les principales exigences de l'application :



10.5. Publications sélectionnées

1. Volfart A, Jonas J, Busigny T, Maillard L, Rossion B & Brissart H. Typical unfamiliar face recognition in left and right anterior temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2020 ; in press.
2. Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in Multiple Sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multi-center double-blind randomized trial. *Clinical rehab*, 2020, vol 34, 6.
3. Brissart H, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, Hennion S, Kleitz C, Laguitton V, Mirabel H, Mosca C, Pécheux N, Pradier S, Samson S, Tramoni E, Voltzenlogel V, Denos M, Boutin M. Neuropsychological assessment in epilepsy surgery: the French recommendations in adult population. *Epilepsy Behav*. 2019 Nov;100 (Pt A):106522.
4. Brissart H, Morele E, Baumann C, Le Perf M, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E & Debouverie, M. (2013). Cognitive assessment among different clinical courses of Multiple Sclerosis. *Neurological Research*, 35(8):867-72
5. Brissart H, Morele E, Baumann C & Debouverie M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patient: impairment in encoding, retrieval or both. *Neurol Sci*, 33(5) 1117-23.