



HAL
open science

Lexique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

B. Brochet, P. Clavelou, J. de Sèze, G. Defer, J.-P. Delabrousse-Mayoux, O. Heinzlef, C. Lebrun-Frenay, E. Magnin, A. Ruet, J.-J. Péré, et al.

► To cite this version:

B. Brochet, P. Clavelou, J. de Sèze, G. Defer, J.-P. Delabrousse-Mayoux, et al.. Lexique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*, 2020, 11, pp.152 - 179. 10.1016/j.praneu.2020.05.001 . hal-03492003

HAL Id: hal-03492003

<https://hal.science/hal-03492003>

Submitted on 21 Sep 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Lexique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

Glossary of cognitive disorders in multiple sclerosis

Bruno Brochet^a, Pierre Clavelou^b, Jérôme De Seze^c, Gilles Defer^d, Jean-Philippe Delabrousse-Mayoux^e, Olivier Heinzle^f, Christine Lebrun-Frenay^g, Eloi Magnin^h, Aurélie Ruetⁱ, Jean-Jacques Pere^j, Barbara Durand^j, Catherine Thomas-Anterion^{k,l}

^a Service de neurologie, pôle des neurosciences cliniques, CHU de Bordeaux, France

^b Service de neurologie, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied; Clermont-Ferrand, France

^c Service de neurologie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

^d Service de Neurologie, CHU de Caen, France

^e Neurologue, Bergerac, France

^f Service de neurologie, Hôpital de Poissy, France

^g Service de neurologie, CHU de Nice - Hôpital Pasteur, Nice, France

^h Service de Neurologie, CHU de Besançon, France

ⁱ Service de Neurologie - Unité neuro-inflammatoire, Centre Hospitalier Pellegrin - CHU de Bordeaux, France

^j Novartis Pharmaceuticals, Rueil-Malmaison, France

^k Cabinet de neurologie, Plein-Ciel, Lyon, France

^l EA3082 Université Lyon 2, Lyon

Auteur correspondant :

Bruno BROCHET

Service de neurologie

CHU Pellegrin

33076 Bordeaux Cedex, France

Tel. : +33 5 56 79 55 21 –

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

Lexique des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

Glossary of cognitive disorders in multiple sclerosis

RESUME

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients atteints de sclérose en plaques, avec des degrés d'intensité divers. Ils peuvent impacter de manière significative la vie quotidienne et professionnelle des patients, ainsi que leur qualité de vie. Le dépistage de ces troubles est donc important et les neurologues doivent s'investir dans leur évaluation afin de proposer une prise en charge adaptée.

Les liens entre cognition et comportement sont souvent intriqués. Il peut être utile de rappeler le vocabulaire neuropsychologique définissant les différents symptômes les plus souvent observés dans la sclérose en plaques. Ceci permet aussi de visiter clinique et anatomie.

Nous proposons un lexique qui définit 118 termes susceptibles d'aider les neurologues dans la compréhension des troubles de la cognition et du comportement chez leurs patients, de faciliter leur écoute dans un entretien, de prescrire quand il le faut une expertise de première ligne ou plus spécialisée, de lire des travaux scientifiques où ces données sont de plus en plus citées et de communiquer en utilisant un vocabulaire commun.

***Mots clés :** Cognition, comportement, neuropsychologie, sclérose en plaques, tests.*

ABSTRACT

Cognitive deficits are common in patients with multiple sclerosis, with varying degrees of intensity, and can significantly impact daily and occupational activities of patients, as well as their quality of life. It is thus important for neurologists to be able to detect these disorders, and to evaluate them carefully in order to offer appropriate care. In addition, cognitive deficits are frequently related to behavioural symptoms. For these reasons, it may be useful for neurologists to have a lexicon of the neuropsychological vocabulary defining the various cognitive symptoms most often observed in multiple sclerosis with a description of their clinical and anatomical correlates. We propose a glossary that provides the definition of 118 terms that may help neurologists to understand behavioural and cognitive disorders in their patients, to reach a more fruitful patient-physician dialogue, to refer patients to a specialist for cognitive evaluation when necessary, to understand scientific papers where these concepts are more and more frequently cited and to communicate using a common vocabulary.

Keywords: Cognition, behaviour, neuropsychology, multiple sclerosis, tests.

Activité physique adaptée

L'activité physique adaptée (APA) s'adresse aux personnes en situation de handicap, de maladie, de difficultés sociales. L'APA correspond à la réalisation d'exercices physiques adaptés après un diagnostic des déficiences et incapacités des sujets.

Depuis 2016, l'APA peut être prescrite par le médecin traitant dans certaines conditions dans le cadre du parcours de soins pour les personnes en ALD. La pratique régulière d'une activité physique améliorerait le fonctionnement cognitif chez les patients ayant une SEP [1].

Addiction

Etat pathologique de dépendance chronique caractérisé par la compulsion à consommer une substance psychoactive (addiction pharmacologique) ou la répétition d'un comportement (addiction comportementale), malgré les conséquences néfastes, et sans que la volonté du sujet ne puisse s'y opposer. Cet état implique une activation directe du système cérébral de récompense impliqué dans le renforcement des comportements. Le réseau neuronal dopaminergique dit de récompense, à l'origine de plaisir chez l'individu normal devient dysfonctionnel chez le sujet dépendant. Les changements dans les circuits cérébraux, peuvent être durables après la désintoxication. Les troubles schizophréniques, dépressifs, anxieux, les troubles de la personnalité et des antécédents familiaux d'addiction sont des facteurs de risque identifiés (DSMV).

Dans la sclérose en plaques, il existe une augmentation de la prévalence de l'abus d'alcool et de cannabis. Les patients souffrant d'abus d'alcool ou d'autres substances sont plus à risque d'avoir des idées suicidaires, des troubles comportementaux ou de l'humeur, des troubles cognitifs (altération de la mémoire de travail, de la vitesse de traitement de l'information, des fonctions exécutives et de la perception visuo-spatiale) [2].

Administrateur central

Elément du modèle de mémoire de travail développé par Baddeley [3], système cognitif général à capacité limitée de traitement et de stockage provisoire de l'information. L'administrateur central est chargé du contrôle attentionnel de l'action et permet la coordination des informations en provenance de plusieurs systèmes cognitifs et la sélection des stratégies à appliquer. Pour Baddeley, il intervient dans les épreuves neuropsychologiques mettant en jeu la flexibilité, les doubles tâches, l'attention sélective et l'activation de la mémoire à long terme. La double tâche de Baddeley est un test de référence évaluant les

capacités de coordination de deux tâches simultanées qui font intervenir l'administrateur central de la mémoire de travail [3, 4].

Adynamie

Etat pathologique caractérisé par une extrême faiblesse musculaire et s'observant principalement lors de maladies infectieuses, de troubles de la nutrition ou du métabolisme endocrinien. Il peut se traduire par un état morbide de prostration physique, exprimant une faiblesse, une impuissance ou un accablement, qui ne permet pas aux patients de faire le moindre mouvement [5].

Agnosie

Déficit dans le traitement cognitif de reconnaissance et de caractérisation de l'information sensorielle spécifique. Il en existe de nombreux types en fonction du canal sensoriel mis en jeu (agnosie visuelle, agnosie spatiale, agnosie auditive, asomatognosie pour la reconnaissance de son propre corps, etc...). Certaines agnosies sont très spécifiques du type de stimulus (i.e. catégorie spécifique : prosopagnosie pour les visages, achromatopsie pour les couleurs, amusie pour la musique, surdité verbale pour le langage oral, etc...). Dans la SEP, les fonctions « gnosiques », parfois difficiles à évaluer à cause des troubles sensoriels primaires (visuels, sensitifs, etc...), sont relativement rares, plutôt modérées et surviennent secondairement à des dysconnexions corticales [6].

Aidant (parfois identifié sous d'autres termes proche, *proxi*, accompagnant, etc...)

Personne non professionnelle venant en aide pour les activités quotidiennes à une personne dépendante de son entourage. Cette activité concerne une aide partielle ou totale, permanente ou intermittente [7].

Alexithymie

Difficulté à décrire et à exprimer ses émotions. Il comporte quatre composantes : l'incapacité à reconnaître, identifier et exprimer verbalement ses propres émotions ; la limitation de la vie imaginaire, notamment de l'aptitude à la rêverie diurne ; la tendance à recourir à l'action pour éviter ou résoudre les conflits ; la description détaillée des faits, événements ou symptômes physiques. Ces composantes sont bien identifiées dans l'échelle *Toronto Alexithymia Scale* [8] (TAS 26 réduite à 20 items, en supprimant la dimension vie imaginaire). Celle-ci est très

utilisée en recherche clinique et fréquemment altérée dans la SEP. Le questionnaire d'alexithymie de Bermond-Vorst [9] permet de distinguer une dimension cognitive et une dimension psychologique. Cette dernière serait moins atteinte que la dimension cognitive dans la SEP [10].

Annésie

Perte de mémoire pouvant toucher l'apprentissage de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde) ou la récupération d'anciens (amnésie rétrograde) et pouvant toucher seulement certain type de mémoire voire certaines modalités (amnésie épisodique verbale, amnésie topographique).

Amygdale

L'amygdale (Figure 1) est une structure qui intervient dans le traitement des émotions et plus particulièrement dans la réaction automatique et immédiate à la peur (Figure 2) et au stress. Siège de nos émotions les plus primitives, elle joue un rôle également dans nos prises de décisions en estimant l'impact, négatif ou positif, et la pertinence pour l'individu [11]. Les lésions de l'amygdale sont impliquées dans les troubles de la cognition sociale [12].

Anhédonie

Incapacité à ressentir du plaisir, à prendre goût aux activités familiales et sociales et à tout ce qui constituait les centres d'intérêt habituels, professionnels ou de loisirs. Pour les personnes souffrant de ce trouble, toutes les activités sont coûteuses en énergie et rien n'est agréable. L'anhédonie est souvent associée aux dépressions majeures [5].

Anosognosie

Symptôme décrit par Babinski en 1914 correspondant au manque de capacité d'un individu à reconnaître la présence ou à apprécier la sévérité de déficits dans son fonctionnement sensoriel, perceptif, moteur, affectif ou cognitif [5]. Il serait lié aux troubles de la mémoire, progressifs dans la SEP. La prise de conscience "awareness" est la dimension en miroir de l'anosognosie [13].

Antidépresseurs

Médicament visant à traiter les syndromes dépressifs appartenant au groupe des psychoanaleptiques, ou thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur).

L'imipramine, chef de file des tricycliques imipraminiques est apparu en 1957. De nouveaux antidépresseurs mis depuis lors à la disposition sont classés selon leur impact biochimique : les agents sérotoninergiques, en particulier les inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, citalopram, etc...) et les molécules à impact catécholaminergique (desipramine, etc...) ou mixte (venlafaxine, duloxétine, etc). Un délai d'action de quatre à six semaines est la règle [14].

Il existe peu d'études contrôlées disponibles chez les patients atteints de SEP.

Anxiété

Trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité et une sensation de tension physique en lien avec la perception d'une menace ou d'un conflit futur [15]. Il est caractérisé par une dimension cognitive, une dimension physique, une dimension comportementale. Les troubles anxieux diffèrent de l'anxiété normale par leur persistance et un sentiment de danger exagéré. On distingue les phobies spécifiques, l'anxiété sociale, les troubles paniques, les troubles anxieux généralisés, l'agoraphobie, l'anxiété de séparation.

L'anxiété est plus fréquente chez les patients atteints de SEP que dans la population générale et peut être dépistée grâce à l'échelle HAD (HADS) [16].

L'anxiété généralisée est la manifestation la plus fréquente devant les troubles paniques et les troubles obsessionnels compulsifs. Les troubles anxieux apparaissent précocement, dès l'annonce du diagnostic, restent stables au cours des premières années, puis diminuent dans les phases plus tardives de la maladie.

Anxiolytiques

Dans la SEP, malgré le manque d'études spécifiques, les médicaments utilisés dans l'anxiété généralisée peuvent être utilisés en cas de troubles anxieux. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la recapture de la sérotonine-norépinephrine, sont utilisés comme traitement de première intention. Les anxiolytiques comme la buspirone ou les benzodiazépines sont également efficaces.

Apathie

Etat d'indifférence affective se traduisant par un engourdissement physique et moral avec disparition de l'initiative et de l'activité (réaction aux stimuli habituels). Il s'agit d'un état émotionnel caractérisé par un manque d'intérêt à l'égard de situations ou de l'entourage.

L'apathie associe un manque de motivation et une absence d'intérêt pour les autres individus ou les activités sociales. L'apathie est associée à une atteinte dysexécutive sévère dans la Sclérose en Plaques [17].

Aphasie

Trouble de la compréhension et/ou de l'expression acquis du langage suite à un dysfonctionnement cérébral. Il peut exister plusieurs sous types d'aphasie en fonction des troubles linguistiques (phonologique, lexicale, sémantique, syntaxique) observés. Parmi les symptômes aphasiques fréquents, on retient l'anomie (manque du mot) et les paraphasies : erreur dans la production du mot pouvant toucher les arrangements phonémiques induisant des paraphasies phonémiques ou bien le choix lexical induisant des paraphasies verbales. Dans la SEP, les atteintes des fonctions langagières, parfois difficiles à évaluer à cause des troubles arthriques cérébelleux, sont rares et surviennent secondairement à des dysconnexions corticales [6]. En revanche la fluence verbale (trouble exécutif) est fréquemment diminuée dans la SEP.

Apraxie

Perturbation spécifique de la gestualité non expliquée par des troubles moteurs, sensitifs ou visuo-spatiaux, ni une détérioration mentale. On évalue ces troubles par des imitations de postures manuelles et digitales, le pianotage, et l'utilisation effective d'outil dans différentes conditions (isolé, dispositif, choix multiple, etc...). Dans la SEP, les fonctions gestuelles, parfois difficiles à évaluer à cause des troubles sensori-moteurs et cérébelleux associés, sont plutôt préservées même dans les formes évoluées de troubles cognitifs en dehors de très rares cas de dysconnexions corticales [18].

Atrophie

L'atrophie se définit par la diminution de volume d'une structure pouvant être d'origine :

- Physiologique (exemple : atrophie cérébrale liée à l'âge),
- Pathologique (exemple : atrophie du thalamus (Figure 3) chez les patients ayant une SEP comparativement à des sujets sains contrôles appariés en sexe et en âge).

La recherche d'une atrophie dans la SEP est cliniquement pertinente, mais est limitée par l'absence d'outils validés facilement utilisables en pratique clinique.

L'atrophie cérébrale au niveau de la substance grise (cortex, noyaux gris centraux) a été associée au handicap cognitif (et physique) [19, 20].

Attention

Fonction pré-cognitive complexe, car nécessaire à un fonctionnement optimal des autres fonctions cognitives. Il y a plusieurs formes d'attention qui font référence au niveau d'éveil (vigilance), à la capacité à être en alerte dans son environnement et à maintenir son attention dans le temps (attention soutenue). L'attention fait également référence à la capacité à se concentrer sur une tâche donnée en dépit de ce qui se passe autour (attention focalisée) ou à partager son attention entre plusieurs tâches simultanément (attention divisée). Dans la SEP, une atteinte assez globale des fonctions attentionnelles est rapportée et mise aussi en lien avec l'atteinte de la vitesse de traitement de l'information et le syndrome dysexécutif [6].

Athymormie

Terme à l'origine psychiatrique évoquant à la fois un manque de vigueur de l'élan vital (anhormie), un défaut ou une perte de l'affectivité (athymie), une inertie, une inintégration ou une désintégration du moi, et des perturbations du cours de la pensée. Actuellement, elle est plutôt assimilée en neurologie à une perte de la motivation ou de l'activation psychique [5].

Autonomie

Capacité à se gouverner soi-même qui sous-entend la capacité de jugement (prévoir et choisir), et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser dans le respect des lois et des usages. L'autonomie est un chemin reposant sur trois critères, conscience, spontanéité et intimité, et l'on distingue ainsi l'autonomie de décision, l'autonomie de volonté et l'autonomie d'action [21, 22].

Batterie

Ensemble de tests ou d'épreuves utilisés conjointement. Une batterie est le plus souvent unidimensionnelle et permet d'explorer plusieurs composants d'une fonction (BREF = Batterie rapide d'efficacité frontale) ou réunit l'utilisation de plusieurs tests (batterie BRB, BICAMS, MACFIMS).

BCcog SEP

La BCcog SEP est une batterie composite neuropsychologique française [23] qui est une adaptation de la BRB-N complétée par 4 autres tests explorant les fonctions exécutives. Le

SRT (Selective Reminding Test) proposé est différent du SRT de la BRB-N. Le SDMT a été remplacé par le test des codes de la WAIS-III.

BDI

Le Beck Depression Inventory (BDI) (1993) est un questionnaire d'évaluation des symptômes dépressifs. Dans sa forme complète, il comporte 21 items, gradués de 0 à 3, par une série de 4 énoncés reflétant le degré de gravité du symptôme. Une version plus récente est davantage utilisée (BDI-II). Le BDI est fréquemment utilisé dans la SEP mais son emploi est limité par l'existence d'importants facteurs de confusion entre les items du questionnaire et les symptômes de la maladie, la fatigue et les troubles cognitifs. Une version courte, le BDI fast screen, a été développée pour ces raisons, pour ne conserver que les items peu influencés par les variables somatiques. Le BDI fast screen a fait l'objet d'une validation dans la SEP [24]. Il fait partie des outils recommandés par l'American Academy of Neurology [25] pour évaluer la dépression dans la SEP avec la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [16].

BICAMS

Le Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) est une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives pour les patients atteints de SEP, élaborée par un groupe d'experts, en sélectionnant les tests ayant les meilleures propriétés psychométriques dans la littérature [26]. Elle cible deux axes : la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale. Les 3 tests retenus sont le SDMT, les 5 premiers rappels (immédiats) du California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) et les 3 premiers rappels du BVMT-R. Le BICAMS est une batterie destinée à évaluer brièvement (15 minutes) en première ligne, en clinique, la vitesse de traitement et la mémoire épisodique. Des études de validations ont eu lieu dans de très nombreux pays.

Bipolaire (troubles)

Les troubles bipolaires sont caractérisés par des épisodes dépressifs et des épisodes maniaques ou hypomaniaques [27]. On en distingue deux principaux types : les troubles bipolaires de type I, définis par l'apparition d'au moins un épisode maniaque, et les troubles bipolaires de type II, définis par la survenue d'au moins un épisode d'hypomanie et d'au moins un épisode de dépression majeure. Les troubles bipolaires sont sous-diagnostiqués car il est difficile de les différencier de la dépression unipolaire (définie par des épisodes récurrents de dépression)

lorsque les épisodes hypomaniaques ou maniaques ne sont pas identifiés. L'abus d'alcool et de drogues fréquemment associé aux troubles bipolaires complique les soins.

La plupart des études épidémiologiques ont montré une augmentation de la prévalence des troubles bipolaires chez les patients atteints de sclérose en plaques. Le lien entre troubles bipolaires et SEP est probablement multifactoriel.

BRB-N

La Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) est une des batteries de référence de la SEP. Elle a été proposée par Rao et al [28], à la suite d'une étude réalisée chez 100 patients atteints de SEP. Dans cette étude, les auteurs ont évalué les meilleures combinaisons de tests pour identifier les patients avec atteinte cognitive, c'est-à-dire ayant 4 scores anormaux parmi les 31 tests sélectionnés. Dans sa version définitive, la BRB-N comprend 5 tests. Le Selective Reminding Test (SRT) est un test de mémoire épisodique verbale (rappel immédiat et différé). Le Spatial Recall Test (SPART 10/36) est un test de mémoire visuo-spatiale (construction mentale d'un patron de 10 jetons présenté pendant 10 secondes sur un échiquier). La vitesse de traitement est évaluée par le SDMT. Le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) explore la mémoire de travail, l'attention soutenue et l'inhibition. Le test Word List Generation (WLG) évalue la génération d'une fluence catégorielle (noms d'animaux en 90 s) ; ce test est sous-tendu par les fonctions exécutives (flexibilité), l'imagerie mentale, et la qualité et l'exploration du stock sémantique.

BREF

La batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) ou Frontal Assessment Battery (FAB) est un test composite élaboré par Dubois et Pillon en 2001 [29], inspiré des épreuves de Luria pour évaluer les fonctions exécutives très rapidement. Elle comprend 6 épreuves : similitudes (capacités conceptuelles), évocation lexicale alphabétique (génération), séquence gestuelle de Luria (« paume - tranche - poing ») (programmation des actes moteurs et persévérations), consignes conflictuelles (flexibilité, inhibition et mémoire de travail), épreuve Go-No Go (Figure 4 - inhibition) et enfin, la recherche d'un comportement de préhension frontal. Les données de la littérature concernant la BREF dans la SEP sont très limitées. Un récent essai thérapeutique dans une population de 133 patients atteints de SEP secondairement progressives a rapporté un taux de 45 % de performances à la BREF en dessous du seuil inférieur [30].

BVMT-R

Le Brief visuo-spatial memory test-revised (BVMT-R) est un test de mémoire visuo-spatiale [31]. Il fait partie du MACFIMS et, pour ses 3 premiers rappels, du BICAMS. Dans ce test, le patient doit reproduire des dessins qui lui ont été présentés pendant 10 secondes. Il y a 6 formes parallèles. Il est plus fréquemment perturbé dans la SEP que le SPART10/36, test de mémoire épisodique visuo-spatiale de la BRB-N.

Cervelet

Au-delà de son rôle dans le contrôle moteur [32], le cervelet (Figure 5) intervient dans la cognition et le comportement [33, 34]. Son atteinte postérieure peut donner lieu à un syndrome affectif cognitif décrit par Schmahmann [35] qui comprend des troubles exécutifs, visuo-spatiaux linguistiques et des troubles affectifs, allant de l'émoussement émotionnel à la dépression, la désinhibition, jusqu'aux traits psychotiques. Le cervelet est impliqué dans l'automatisation des tâches cognitives et son atteinte dans la SEP contribue au ralentissement du traitement de l'information.

Charcot (Jean-Martin)

Jean-Martin Charcot (Figure 6) est un neurologue français qui a décrit, entre autres, la Sclérose en Plaques et particulièrement les troubles cognitifs.

Cognition sociale

Ensemble des processus neurocognitifs (perception, mémorisation, raisonnement, émotions, etc...) impliqués dans les interactions sociales. La cognition sociale [36] inclut des aspects cognitifs (compréhension des comportements sociaux ou des états mentaux d'autrui et perceptifs) et perceptifs (identification des émotions). Dans la SEP, les études ont porté surtout sur les atteintes de la théorie de l'esprit (Figure 7).

Comportement

Ensemble des réactions observables chez un individu placé dans son milieu de vie et dans des circonstances données (manière d'être ou d'agir). Selon l'O.M.S., les troubles du comportement se caractérisent par un changement du mode de pensée, de l'humeur ou du comportement qui ne rentre plus dans les normes ou les croyances culturelles (troubles des conduites de l'adolescent, troubles liés à la prise de substances actives, etc...).

Coping

Terme désignant l'ensemble des procédures et des processus utilisés par les individus pour appréhender le stress, et maîtriser les conséquences potentielles sur le bien-être physique et psychique.

Ce concept décrit par Lazarus et Folkman en 1984, résume « *l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu* ». Ces stratégies permettent à un sujet de s'adapter à la situation, en modifiant cette dernière (coping centré sur la tâche ou le problème) ou en modifiant son état cognitivo-émotionnel (coping centré sur l'émotion) [6].

Cortex

L'atteinte corticale de la SEP résulte de lésions focales et d'une inflammation diffuse méningée. La démonstration de l'implication des lésions corticales est rendue difficile par leur mauvaise visualisation en imagerie [37]. Les troubles cognitifs sont corrélés à l'atrophie du cortex aux stades avancés de la maladie [38].

CSCT

Le test informatisé CSCT (Computerised Speed Cognitive Test - csct-cogms-bordeaux.fr) est un test de substitution chiffres-symboles similaire au SDMT mais qui a l'avantage de limiter l'effet d'apprentissage grâce à la génération automatique et aléatoire de symboles et de chiffres différents à chaque session [39]. Ce test de courte durée (90 secondes) a une excellente reproductibilité, une très forte corrélation avec le SDMT et peu d'effet de pratique. Ce test est constitué d'une clé présente à la partie supérieure de l'écran avec une liste de 9 symboles. En dessous figure une liste de 9 chiffres. Les séquences des symboles et des chiffres de la clé sont automatiquement générés pour chaque session d'entraînement ou de tests et sont différents d'une session à l'autre. Sur la partie inférieure de l'écran, les symboles apparaissent sur des lignes consécutives, et une ligne clignotante verticale indique quel symbole doit être pris en considération. Le sujet répond à l'oral et l'examineur saisit le chiffre. Le balayage visuel est limité à la trajectoire entre les symboles, la clé et les chiffres. Le patient doit donner le plus possible de réponses correctes en 90 secondes. Le logiciel calcule la déviation standard (SD) par rapport au groupe de sujets contrôles de l'étude de validation selon les critères d'âge, de sexe et de niveau d'éducation.

Démence (ou trouble neurocognitif majeur dans le DSM V)

Étymologie issue du vocabulaire des aliénistes du XIXe siècle (entre autres Jean-Étienne Esquirol) ‘de’ : hors de, ‘mens’ : esprit [40]. Etat chronique ou évolutif, caractérisé par un déclin cognitif qui compromet l'indépendance de la personne et dans lequel on observe une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives par rapport au niveau de performance antérieur sans altération de la conscience. La fréquence de la démence dans la SEP reste indéterminée. Un trouble cognitif majeur limitant significativement l'autonomie au quotidien peut être observé précocement dans les formes chroniques progressives et rémittentes peu ou pas actives [6].

Dépression

Présence d'une humeur triste, quotidienne éventuellement associée à une irritabilité, et une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes les activités [41]. Peuvent s'y associer, à des degrés divers, une modification de l'appétit (souvent perte de poids), une insomnie ou une hypersomnie, une agitation ou un ralentissement psychomoteur, une fatigue ou une perte d'énergie, un sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, des difficultés à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions, des pensées récurrentes de mort et des idées suicidaires.

A partir de données recueillies jusqu'en 2014, une méta-analyse a établi une prévalence de dépression chez près d'un tiers des personnes atteintes de SEP (30,5 %). Au moment du diagnostic, la prévalence de la dépression est faible (environ 10 %). De plus, on observe un risque dépressif augmenté au cours des 2 ans qui précèdent le diagnostic. Au cours de la maladie, la survenue d'une dépression est corrélée au niveau d'anxiété et à la sévérité du handicap d'autant plus si celui-ci s'est installé rapidement.

Désinhibition

Altération des capacités d'adaptation et de contrôle des conduites et convenances sociales impliquant des comportements impulsifs, inappropriés et non conformes aux normes culturelles et règles sociales [5]. S'observe dans les atteintes des structures corticales préfrontales, en particulier le cortex, le cortex orbito-frontal et celui de l'insula antérieure. *« L'euphorie est un phénomène que l'on retrouve dans d'autres affections neurologiques. Elle correspond à une disposition permanente de l'humeur qui se manifeste par un état de bien-être, de gaieté, sur un mode désinhibé, contrastant avec l'état physique. Elle est très rare au début de la maladie, elle apparaît dans les formes plus anciennes de la maladie, toujours associée à des troubles cognitifs »* [42].

Double tâche

Situation qui met en jeu simultanément deux tâches cognitives [43] ou une tâche motrice et une tâche cognitive, qui nécessite de partager son attention. Les paradigmes de double tâches reposent sur l'hypothèse que deux tâches réalisées simultanément interfèrent du fait d'une compétition des ressources attentionnelles requises pour chacune d'entre elle, car elles utilisent des sous-systèmes fonctionnels et/ou cérébraux identiques [44].

Echelle

Outil conçu et validé sur un échantillon sélectionné sur des critères prédéfinis pour explorer des données non paramétriques, non directement mesurables, et comparables sur une population. Une échelle permet de hiérarchiser et d'exprimer des données qualitatives en données quantitatives exploitables avec des formules statistiques. Pour la SEP, on peut citer des échelles qui explorent la qualité de vie (SEP59 - [45]), la fatigue (EMIF-SEP [46] - <https://sfsep.org/>), la douleur (EVA), l'examen physique (EDSS - [47]).

Effet de pratique

Aussi appelé « effet retest », l'effet de pratique traduit une amélioration des performances au cours du temps dans les évaluations répétées longitudinales pour des sujets contrôles. Il faut en tenir compte dans l'évaluation longitudinale des patients. Pour minimiser l'effet d'apprentissage, il est possible dans certains cas d'utiliser des versions différentes du même test. Ces versions parallèles n'existent pas pour tous les tests et n'empêchent pas totalement l'amélioration des résultats au cours du temps, liée à la mémorisation du contenu (conscient ou automatique) et à l'élaboration de stratégies pour réussir les consignes par anticipation.

Effet des traitements de fond

Un effet limité, à l'évidence indirect et lié à une réduction de l'atteinte inflammatoire cérébrale globale, avec certains traitements de fond immunosuppresseurs de première et seconde ligne [48, 49], sur les troubles cognitifs de la SEP a été décrit. L'impact à long terme d'un éventuel effet n'est pas documenté.

Effet des traitements symptomatiques

A ce jour, aucun traitement symptomatique, en particulier ceux utilisés depuis des années dans d'autres maladies neurodégénératives (spécialement le donepezil et la mémantine) n'a démontré d'effet significatif ou cliniquement pertinent lors d'études randomisées contrôlées,

sur la vitesse de traitement de l'information, l'attention ou la mémoire, domaines les plus souvent explorés [50-53]. Plus récemment, une étude avec un effectif limité qui a évalué un médicament facilitant la conduction nerveuse et ayant une AMM dans les troubles de la marche de la SEP (fampridine) a montré un effet positif sur la fatigue cognitive [54].

Electrochocs

Choc électrique unilatéral produit par l'intermédiaire d'électrodes appliquées sur les régions temporales du cuir chevelu entraînant une crise convulsive de 25 à 30 secondes. Une cure comporte deux à trois séances par semaine jusqu'à un total de 8 à 12, en faisant varier régulièrement la latéralité du choc. Les indications, aujourd'hui bien codifiées, concernent surtout les dépressions délirantes et mélancoliques, formes sévères comportant un risque vital (suicide, dénutrition), ou résistantes aux antidépresseurs. En cas d'inefficacité des traitements médicamenteux de la dépression chez une personne ayant une SEP, l'électroconvulsivothérapie (ECT) peut être envisagée [55].

Emotions

Réactions affectives transitoires généralement intenses en réaction à une stimulation de l'environnement [56-58]. On identifie 3 composantes majeures : l'expérience subjective de l'émotion, les expressions comportementales et les réponses physiologiques. De plus, il existe une composante cognitive de l'émotion (A). On distingue leur valence (négative, positive), leur intensité et leur pertinence pour l'individu. Contrairement à d'autres phénomènes affectifs, tels que l'humeur ou l'affect, l'émotion est une réaction adaptative transitoire (B). Les études de cognition sociale montrent que les patients SEP présentent une altération du contrôle ou de la reconnaissance des émotions ; il a été ainsi montré qu'ils avaient plus de difficultés à analyser les émotions faciales que des témoins (C).

Empathie

L'origine du mot empathie remonte à 1873, et vient de l'allemand 'Einfühlung', ressenti de l'intérieur, et a été créé par le philosophe Robert Vischer dans sa thèse '*Über das optische Formgefühl*' pour désigner l'empathie esthétique ou la relation d'un sujet avec une œuvre d'art permettant d'accéder à son ressenti. En psychologie, il s'agit de la capacité de se mettre à la place d'autrui et de se représenter ce qu'autrui ressent et/ou pense. On distingue l'empathie émotionnelle (réaction automatique et non intentionnelle), l'empathie cognitive (capacité de

se représenter les états mentaux d'autrui) et l'empathie comportementale (processus de mimétisme comportemental).

Estime de soi

L'estime de soi (Figure 8) est une valeur positive qu'on se reconnaît globalement en tant qu'individu et dans chacun des domaines importants de la vie et qui suppose une conscience de ses difficultés et de ses limites personnelles. Elle résulte d'une combinaison de facteurs [59].

Euphorie

Impression de bien-être, de soulagement provenant par exemple du fait de l'amélioration de l'état de santé, ou illusoire sous l'action de certains médicaments ou stupéfiants (morphine) [60-62]. Elle est d'origine toxique (alcool, toxiques), la traduction d'un accès maniaque, ou des discordances affectives schizophréniques ou en lien avec des lésions frontales (moria). Des études anciennes sur les troubles cognitifs de la SEP [61], considèrent l'euphorie (sentiment positif d'aller bien) et l'eutonie (sensation non justifiée de bonne santé physique), comme les deux caractéristiques principales psychologiques des personnes ayant une SEP.

Evaluation écologique

Evaluation de l'impact des troubles au cours de tâches correspondant à des actes réels de la vie quotidienne personnelle et professionnelle propre à chaque patient. Cela reflète aussi plus précisément l'impact fonctionnel sur les activités de la vie quotidienne et ainsi le retentissement sur l'autonomie des patients (handicap) [6].

Fatigue/Fatigabilité

Symptôme subjectif aspécifique multimodal et multifactoriel (avec des sous composantes : physique, intellectuelle et/ou psychosociale) consistant en une sensation d'épuisement d'apparition rapide au cours d'un effort minimal et/ou nécessitant un temps de récupération allongé par rapport aux capacités habituelles du sujet. C'est un symptôme très fréquent dans la SEP (de 50 à 90 % des cas) et considéré comme très gênant par les patients et pouvant interférer notamment avec les évaluations cognitives [6].

Flexibilité

Fonction qui permet le passage volontaire d'un processus cognitif à un autre. Fonction qui permet de se désengager d'une tâche ou d'une stratégie mentale. Capacité à s'adapter à la

nouveauté et au changement. Le Trail Making Test [63] est une épreuve de référence évaluant la flexibilité mentale [4, 64].

Fluence

La fluence concerne le débit d'élocution en langage spontané ou de façon contrainte dans une tâche où l'on demande de produire des mots. Elle peut être modifiée par une aphasie avec atteinte du stock sémantique (aphasie fluente ou aphasie non fluente) [5], la thymie [65] ou les capacités de fonctions exécutives [66] en modifiant la recherche et la production des exemplaires. La performance est calculée à partir du nombre d'exemplaires produits dans un temps limité. Les principales tâches de fluence sont : la fluence sémantique (produire des exemplaires d'une catégorie sémantique, par exemple les animaux) ; la fluence alphabétique (ou formelle ou phonologique ou orthographique) (produire des mots débutant par une lettre, par exemple la lettre p) ; la fluence alternée (tâche la plus chargée en fonctions exécutives et sollicitant le plus les ressources d'attention). Dans la SEP, la fluence peut être évaluée par différents tests : COWAT (Controlled Oral Word Association Test) [67] ou plutôt WLG (Word List Generation) qui évaluent la production de mots commençant par une lettre imposée (en français, sont validées les lettres P, R et V).

Fonction gestuelle, Gestualité (souvent appelé « praxie » par abus de langage)

Activité gestuelle permettant d'arriver à un mouvement adapté à un but.

Fonctions de contrôle

Synonyme de fonctions exécutives.

Fonctions exécutives

« Fonctions de direction » qui permettent lors de la réalisation d'une tâche, la définition d'un but ou d'objectifs à atteindre, d'une stratégie pour y parvenir, du contrôle de sa mise en œuvre et des résultats [64]. Elles correspondent à des fonctions de haut niveau (fonctions de contrôle) impliquées dans de nombreuses formes d'activités cognitives. Bien que les liens qui existent entre les lobes frontaux et les fonctions exécutives soient assez étroits, l'appellation de fonctions exécutives (et de syndrome dysexécutif) a remplacé celle de fonctions frontales (et de syndrome frontal). D'après le modèle de Miyaké, on distingue trois fonctions exécutives spécifiques, indépendantes, bien que corrélées entre elles : la flexibilité mentale, la mise à jour et l'inhibition. Ces trois fonctions contribuent toutes à la mémoire de travail [4,

64]. Les fonctions exécutives peuvent être atteintes au cours de la SEP, en particulier dans les formes progressives [68].

Gnosie

Néologisme se référant au traitement cognitif secondaire (i.e. associatif) d'identification et de caractérisation d'une information sensorielle spécifique (vue, ouïe, toucher, etc...) voire même d'une catégorie spécifique (visage, couleur, mots, etc...). Les gnosies sont très rarement impactées dans la SEP.

Go-No Go

Le test Go-No Go (Figure 4) évalue le contrôle inhibiteur et permet de détecter des traits d'impulsivité [69]. Les tâches requièrent l'apprentissage d'une réponse motrice à des stimulations dites "correctes" (Stimulus Go) et l'inhibition d'une réponse motrice à des stimulations dites "incorrectes" (Stimulus No Go). Différents paradigmes de type Go/No Go ont été élaborés afin d'évaluer les capacités d'inhiber une réaction suscitée par un stimulus externe, au profit d'une réponse comportementale contrôlée. Ce test dure en général 3 minutes. Il existe plusieurs versions, orales ou visuelles. Il est rarement perturbé dans la SEP.

Hippocampe

L'hippocampe (Figure 9) est une structure paire située à la face médiale du lobe temporal (Figure 10a) et à la face inférieure de la corne temporale du ventricule latéral. L'hippocampe a un rôle clef dans le fonctionnement de la mémoire déclarative. L'atteinte hippocampique est précoce dans la SEP, y compris au stade de Syndrome Cliniquement Isolé (SCI) [70] expliquant la fréquence des troubles de la mémoire épisodique [71] confirmée par les anomalies micro structurelles et morphologiques [72]. Les réseaux hippocampiques ont été impliqués pour expliquer les troubles dépressifs dans la SEP.

Humeur

Disposition affective, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur. Les structures cérébrales du diencephale (thalamus (Figure 3) et hypothalamus) et le système limbique, jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur.

Hypnose

Pratique induisant une modification de l'état de conscience caractérisé par une indifférence à l'extérieur et une hyper suggestibilité d'une autre personne ou de soi-même [73]. Elle est

pratiquée à titre thérapeutique notamment en psychiatrie et en anesthésie. L'hypnothérapie et la méditation sont parfois proposées aux patients atteints de SEP mais le niveau de preuve de leur efficacité reste faible dans cette pathologie [74].

Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle permet l'étude du fonctionnement d'une structure dans des conditions physiologiques (sujets sains) ou pathologiques (patients) contrairement à l'imagerie structurale qui permet de caractériser l'anatomie d'une structure sans analyse dynamique.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRMf) permet la mesure indirecte de l'activité neuronale par l'étude du signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) de façon non-invasive. Il s'agit de la mesure de la variation de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine (taux de désoxy-hémoglobine, hémoglobine sans oxygène, paramagnétique/oxyhémoglobine, hémoglobine chargée en oxygène) lors d'une tâche dans le cadre de l'IRMf d'activation par rapport à l'activité au repos (resting-state fMRI). L'IRMf utilisée en recherche permet d'étudier la neuroplasticité et les mécanismes de compensation cérébrale qui modulent l'expression clinique des troubles cognitifs dans la SEP [75].

Il existe d'autres techniques d'imagerie fonctionnelle telles que la tomographie par émission de positrons (TEP) utilisant des radioligands employée pour explorer les mécanismes d'atteinte axonale, de démyélinisation/remyélinisation dans la SEP [76].

Inhibition

Fonction qui permet d'écartier les informations non pertinentes. En supprimant la préparation ou l'exécution d'une information qui perturberait la réalisation de l'objectif souhaité, l'inhibition permet le contrôle de la cognition dans des situations complexes de l'environnement. Capacité de résister aux distractions ou à une réponse attendue et automatisée. Le test de Stroop [77] est un test de référence qui évalue les capacités d'inhibition de processus automatiques [4, 64]. Le test de Stroop est peu perturbé dans la SEP (réponses correctes) mais le temps de réponse est allongé, en particulier dans les formes primaires progressives [78].

Intelligence

Concept encore mal défini scientifiquement englobant l'ensemble des fonctions mentales ayant pour objet la faculté de connaître, de comprendre et de s'adapter facilement à son environnement, incluant ainsi la résolution de problème (raisonnement). Dans la SEP, le quotient intellectuel (QI) est peu modifié avec un retentissement du ralentissement de la vitesse de traitement sur les épreuves chronométrées (QI performance) et un retentissement du syndrome dysexécutif sur les subtests conceptualisation et abstraction (QI verbal) [6].

Irritabilité/Impulsivité

Hyperesthésie à des stimulations extérieures négatives, vécues de façon pénibles, avec une tendance aux réactions agressives contre autrui ou contre soi-même [79]. Ce faible seuil de tolérance, favorisé par l'alcoolisation, s'observe après frustration ou épuisement, dans les états anxieux, chez certaines personnalités pathologiques (états limites, paranoïaques et sensibles), lors de dépressions chroniques, de lésions frontales (traumatismes crâniens, AVC, SEP).

Jugement

Capacité à évaluer le meilleur choix et la prise de décision face à la résolution de problèmes en fonction des buts à atteindre et des règles sociales. Il permet d'avoir des comportements adaptés à chaque situation. Le jugement est soutenu par l'ensemble des fonctions exécutives. Il est un des éléments comportementaux que l'on cherche à évaluer avec les tests de cognition sociale [36].

Labilité

Trouble de la personnalité, caractérisé par une tendance à agir avec impulsivité et par un manque de contrôle de soi, sans considération pour les conséquences possibles, et associé à une instabilité de l'humeur. On peut observer des comportements explosifs, des éclats de colère, voire des actes de violence. Cet état se retrouve dans les personnalités borderline. Des rires et des pleurs spasmodiques sont fréquemment observés dans la SEP en association avec les déficits cognitifs [80].

Langage

Ensemble d'habiletés ayant pour objectif une communication interindividuelle efficace et un véhicule de la pensée. Généralement, on le divise en deux catégories, les habiletés réceptives (comprendre le langage parlé et écrit) et les habiletés expressives (parler et écrire).

Lobe frontal

Le plus volumineux des lobes cérébraux, le lobe frontal (Figure 10b) est responsable de la coordination motrice volontaire (préparation, réalisation) et participe à certaines fonctions du langage. Il sous-tend également les fonctions de contrôles (ou exécutives) : encodage et récupération en mémoire, inhibition, flexibilité et mémoire de travail, prise de décision, créativité, raisonnement par analogie. Il intervient dans de nombreux comportements [5]. Des lésions du lobe frontal, notamment dans la SEP [81], peuvent entraîner une désorganisation des fonctions exécutives, nécessaires pour s'adapter à des situations nouvelles, et une altération du comportement social.

Lobe occipital

Situé sur la partie postérieure de l'encéphale, le lobe occipital (Figure 10c) est le centre visuel : il analyse et interprète la vision (reconnaissance des visages, des objets et des couleurs). Il intègre les informations spatiales fournies par les lobes pariétaux adjacents permettant l'orientation de l'individu et assure le traitement des informations visuelles au cours des tâches cognitives [82].

Lobe pariétal

Le lobe pariétal (Figure 10d) correspond à une région associative hétéromodale qui joue un rôle important dans l'intégration des informations issues des différentes modalités sensorielles (vision, toucher, audition) mais est également impliquée dans la perception de l'espace, le langage, le calcul, l'attention et la mémoire de travail.

Lobe temporal

Le lobe temporal (Figure 10a) est un lobe cérébral dédié à la perception auditive, aux composants réceptifs du langage, à la mémoire visuelle et déclarative (factuelle) et aux émotions. Les patients présentant des lésions du lobe temporal droit perdent la capacité à interpréter les stimuli non verbaux auditifs (musique). Les lésions du lobe temporal gauche interfèrent avec la reconnaissance, la mémoire et la production du langage [5]. Dans la SEP, l'atteinte temporelle participe aux troubles attentionnels [83].

MACFIMS

En 2002, un consortium de chercheurs a proposé une batterie cognitive de référence pour la SEP, Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple sclerosis (MACFIMS), en

sélectionnant les tests ayant les meilleures propriétés psychométriques dans la littérature. La batterie est composée de 7 tests et dure de 90 à 120 minutes. Elle comprend plusieurs tests en commun avec la BRB-N : le SDMT qui teste la vitesse cognitive et le PASAT qui évalue la mémoire de travail, l'attention soutenue et l'inhibition. Les tests de mémoire épisodiques sont différents de la BRB-N. La mémoire épisodique verbale est évaluée par le California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) qui comprend deux formes parallèles. La mémoire épisodique visuelle est évaluée par le Brief Visuo-spatial Memory Test-Revised (BVM-T-R). Celui-ci est plus fréquemment perturbé dans la SEP que le SPART 10/36. Les fonctions exécutives sont évaluées par un test de classement : le sorting test de la batterie Delis Kaplan Executive Function System (D-KEFS). La perception visuo-spatiale est évaluée par un test de jugement d'orientation de lignes (JLOT) et la fluence verbale par le test COWAT. Une étude de validation de la MACFIMS a été réalisée chez 291 patients [84]. Cette étude a montré que les tests les plus fréquemment atteints étaient ceux explorant la mémoire visuelle et la vitesse de traitement.

Méditation

Terme générique regroupant plusieurs pratiques mentales et/ou spirituelles visant à identifier volontairement des modes de pensée, de croyance ou des fonctionnements cognitifs, et à éventuellement les modifier. Parmi les différentes méditations, la méditation de pleine conscience, modifiant volontairement le focus attentionnel (métacognition) et l'activité cérébrale, fait l'objet de nombreuses recherches scientifiques et médicales, notamment en neurologie et en psychiatrie [85].

Mémoire

La mémoire (Figure 11) est la capacité de garder des traces des états antérieurs vécus dans le passé, tels que les expériences perceptives, cognitives et les épisodes émotionnels, supports des apprentissages et de la conscience, participant ainsi à la construction identitaire des individus [86]. Il existe en fait plusieurs types de mémoire en fonction du temps de rétention de l'information en mémoire (mémoire à court terme *versus* mémoire à long terme) et du type d'informations retenues (connaissances générales, savoir-faire, épisodes de vie, verbales, visuo-spatiales, etc...) [87].

Mémoire à court terme (ou mémoire immédiate ou mémoire primaire)

Après stockage très bref (quelques centaines de ms) dans la mémoire sensorielle (ou mémoire perceptive), une quantité restreinte d'information (i.e. empan mnésique) est maintenue pendant un temps court (quelques dizaines de secondes, voire quelques minutes) par un système de rémanence (par exemple, il y a au cours d'une tâche d'empan verbal un mécanisme de répétition subvocale dans la boucle phonologique). L'attention est un prérequis important pour les tâches de mémoire à court-terme. Certaines études rapportent des troubles de la mémoire à court terme dans la SEP par le biais de l'exploration de l'empan en ordre direct [6].

Mémoire à long terme

Maintien de l'information durable dans le temps. Il s'agit d'un processus dynamique où l'information doit être perçue (mémoire sensorielle ou perceptive) puis traitée sous forme d'engramme (i.e. encodage) et ensuite maintenue (i.e. stockage) et renforcée (i.e. consolidation) dans le temps. Enfin, le processus de récupération permet de retrouver l'information stockée au moment voulu (i.e. rappel). Au sein de la mémoire à long terme on peut distinguer des sous-types en fonction de l'information consolidée. Pour du matériel verbalisable, on parlera de mémoire déclarative alors que pour des savoir-faire ou des compétences plus techniques, on parlera de mémoire procédurale. De même en fonction de la modalité d'enregistrement, on parlera de processus implicite lorsque la mémorisation est involontaire et automatique et de processus explicite lorsque que la mémorisation est volontaire [5]. La mémoire à long terme est peu altérée dans la SEP.

Mémoire de travail

Il s'agit de maintenir transitoirement une quantité limitée d'information (mémoire à court terme) de lui appliquer une manipulation (comme par exemple de se souvenir d'une phrase puis de la traduire dans une autre langue) mettant ainsi en jeu l'attention, la vitesse de traitement de l'information, et les fonctions exécutives par le biais de l'administrateur central [88]. Un déficit en mémoire de travail est fréquemment retrouvé dans la SEP mais au moins partiellement imputable aux déficits des autres fonctions participant à la mémoire de travail et notamment la vitesse de traitement de l'information [6].

Mémoire épisodique

Mémoire de souvenirs conservant leur contexte d'encodage spatio-temporel (quand et où) et émotionnel (comment) impliquant l'hippocampe (Figure 9) dans sa consolidation et sa

récupération. Lorsqu'il s'agit d'évènements personnellement vécus, les sujets peuvent se percevoir comme acteur de leur souvenir. De plus, pour Tulving, cette mémoire requiert un niveau de conscience auto-noétique [89]. Des troubles de la mémoire épisodique sont rapportés dans la SEP, avec notamment des troubles de l'encodage et de la récupération probablement en partie liés aux troubles attentionnels, de vitesse de traitement de l'information et dysexécutifs [6].

Mémoire procédurale

Acquisition de savoir-faire ou d'habiletés motrice (vélo) ou cognitive (utilisation d'un nouveau logiciel) par l'entraînement qui, avec les répétitions de la tâche, sont de plus en plus rapides et demandent de moins en moins d'effort cognitif nécessaire à leur réalisation (automatisation). Cette mémoire, rarement explorée dans le cadre de la SEP, serait volontiers dans cette pathologie ralentie, expliquant alors un effet re-test (ou effet de pratique) parfois émoussée dans certaines tâches [90].

Mémoire prospective (ou mémoire du futur)

Capacité à anticiper le futur (anticipation), ordonnancer dans le temps les actions à effectuer, imaginer les évènements attendus. Des difficultés de mémoire prospective sont rapportées dans la SEP et souvent mises en lien avec le syndrome dysexécutif [91].

Mémoire sémantique

Mémoire des connaissances générales sur le monde ou sur l'individu, savoir, culture dont l'apprentissage est décontextualisé. Cette mémoire est plutôt préservée dans la SEP avec parfois des difficultés de récupération de l'information d'ordre dysexécutif [92].

Mise à jour

Fonction qui est impliquée dans la mémoire de travail et permet de modifier son contenu. La mise à jour consiste à remplacer une information qui n'est plus pertinente par une information plus récente et plus pertinente. La tâche de N-back [93] est une épreuve de référence évaluant la mise à jour [4, 64].

Neuropsychologie

Branche de la psychologie qui étudie les perturbations cognitives, émotionnelles, comportementales et les modifications de la personnalité provoquées par des dysfonctionnements cérébraux. Cette discipline a un rôle dans la démarche diagnostique des

pathologies mais aussi dans leur prise en charge rééducative et ré-adaptative. La neuropsychologie apporte également des connaissances plus fondamentales sur le fonctionnement cognitif, comportemental et émotionnel en situation normale [5]. La SEP est fréquemment pourvoyeuse de troubles neuropsychologiques tant du point de vue cognitif que comportemental [6].

Orthophonie

Dans le cadre de la SEP, les patients peuvent bénéficier d'une prise en charge en orthophonie avec réalisation d'un bilan cognitif. La prise en charge spécialisée proposée par l'orthophoniste diplômé d'état s'appuiera sur les données de ce bilan pour proposer une approche thérapeutique multidimensionnelle personnalisée des troubles cognitifs incluant notamment les atteintes de la mémoire et du langage. L'orthophonie prend en charge également les troubles de la sphère oromyofaciale incluant les troubles de l'articulation et les troubles de la déglutition qui peuvent être présents au cours de l'évolution de la SEP.

PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)

Le PASAT est un test cognitif auditivo-verbal évaluant la mémoire de travail, l'attention soutenue et l'inhibition [94]. Il s'agit d'un test d'additions sérielles. Une liste de 61 chiffres est égrenée à une vitesse contrôlée. Bien que ne mesurant pas directement la vitesse de traitement, les résultats du test sont dépendants de celle-ci. Dans la version originale proposée en 1981 par Gronwall [95], l'intervalle entre chaque chiffre était de 2,4 secondes, mais il est le plus souvent construit avec des intervalles de 2 ou 3 secondes. Le sujet doit fournir comme réponse la somme des deux derniers chiffres entendus (2, 4, 5 attendent les réponses : 6 et 9). De ce fait, la réponse spontanée qui consisterait à additionner la somme précédente au nouveau chiffre est inhibée (réponse 4 + 5 et non 6 + 5). Le sujet manipule les chiffres dans sa mémoire de travail et effectue les mises à jour à chaque nouveau chiffre. Le PASAT fait partie des deux batteries neuropsychologiques les plus utilisées dans la SEP : la Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) et le Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple sclerosis (MACFIMS). Il existe deux formes alternatives pour diminuer l'effet de pratique. Le PASAT fait partie du score composite de la SEP (MSFC) avec le test de marche et le test des neuf trous. Il a été proposé de remplacer le score du PASAT par celui du SDMT dans le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) [96]. Enfin, le PASAT a été utilisé comme critère d'évaluation cognitive dans plusieurs essais

thérapeutiques de traitements de fond de la SEP [97]. Le PASAT fait ainsi partie de la batterie MS-COG, batterie cognitive développée pour les essais thérapeutiques [98].

Personnalité

En psychologie, le trait de personnalité décrit comportement, état affectif mais aussi valeurs de l'individu. La personnalité repose sur des composantes génétiques et environnementales. La théorie des *Big Five*, largement utilisée en cognition sociale regroupe 5 traits : l'extraversion, l'amabilité, l'application, la stabilité émotionnelle et l'ouverture. Un trouble de la personnalité est un mode durable des conduites qui dévie notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu, qui apparaît dans l'adolescence et/ou au début de l'âge adulte [99]. On distingue parmi les personnalités pathologiques les personnalités paranoïaques, schizoïdes, schizotypiques, antisociales, borderline, histrioniques, narcissiques et les troubles de la personnalité évitante, dépendante et obsessionnelle-compulsive. Le diagnostic des troubles de la personnalité nécessite une évaluation des modes de fonctionnement à long terme de l'individu. Les troubles paranoïaques et borderline sont sur-représentés chez les patients SEP [100].

Phénotype

Même s'il existe une hétérogénéité d'expression des troubles cognitifs dans la SEP, l'atteinte cognitive est en moyenne plus sévère et plus diffuse chez les patients ayant une forme progressive comparativement à ceux ayant une SEP rémittente [68, 101-103]. Les patients ayant une forme secondairement progressive présentent en moyenne des déficits cognitifs plus marqués que ceux ayant une forme progressive primaire [101, 102].

Plainte

Descriptif de symptômes subjectifs, de maux ou de douleurs que le patient ressent. Expression d'un état fonctionnel et/ou cognitivo thymique perçu comme inhabituel. Les questionnaires de plainte cognitive ne sont habituellement pas corrélés aux résultats des tests cognitifs dans la SEP [104].

Planification

Composant essentiel des processus de contrôle. On la rapproche souvent des capacités d'organisation. L'une et l'autre permettent d'utiliser des stratégies efficaces, d'établir des priorités, d'anticiper et de prévoir les étapes d'une tâche. Les épreuves évaluant les capacités

de planification d'une action sont peu nombreuses : on peut citer le test de la Tour de Londres. Des épreuves écologiques (génération de script) permettent d'évaluer cette capacité au sein des autres fonctions exécutives nécessaires à la réalisation de tâches complexes [4]. Le test de classement de Delis et Kaplan (DKEFS) et le test de classement de Wisconsin (Wisconsin card sorting test) ont été validés dans la SEP. Le premier fait partie du MACFIMS.

Pseudo bulbaire (syndrome)

Dans le cadre de la SEP, l'atteinte pseudo bulbaire est dominée par la labilité émotionnelle, les rires et les pleurs spasmodiques. Les rires et les pleurs spasmodiques sont des manifestations sans rapport avec l'intériorisation d'une émotion ou la tonalité de l'humeur, survenant en réponse à des stimuli non spécifiques, incontrôlables dans leur déclenchement, leur intensité et leur durée [105]. L'expression émotionnelle est parfois non congruente à l'affect exprimé et l'expression faciale qui les accompagne n'est pas contrôlable par le patient. Les phénomènes de rires et de pleurs spasmodiques ou pathologiques ont été décrits dans les formes évoluées de SEP [106].

Psychose (troubles psychotiques)

Altération globale de la personnalité bouleversant les rapports du sujet avec la réalité [107]. Les troubles psychotiques sont définis par la présence d'idées délirantes, d'hallucinations ou d'illusions, associées à une désorganisation du discours et des troubles du comportement. Les troubles psychotiques sont observés dans la schizophrénie, le trouble schizophréniforme, le trouble schizo-affectif, les troubles psychotiques brefs, les troubles psychotiques partagés, les troubles psychotiques dus à une affection médicale générale, et les troubles psychotiques induits par des substances (DSM V). La prévalence des troubles psychotiques dans la SEP est évaluée à 4 %. Des troubles psychotiques ont été décrits lors du premier événement neurologique ou au cours de poussées. Les lésions fronto-temporales pourraient être plus fréquentes chez les sujets concernés.

Psychothérapie

Désigne le traitement ou l'accompagnement par une personne formée, d'un ou plusieurs patients souffrant de problèmes psychologiques, parfois en complément d'autres types d'interventions à visée thérapeutique. Les techniques de psychothérapies sont fondées sur la parole, associée ou complétée par des médiations instrumentales ou corporelles.

Qualité de vie

La qualité de vie apprécie la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence en fonction de ses attentes, ses normes, ses inquiétudes (OMS). Les symptômes de la maladie et la prise en charge médicale vont modifier la perception de la qualité de vie liée à la santé et ceci est évaluable avec des auto-questionnaires. Dans la SEP, il en existe 3 validés en français (SF36, SEP59, MusiQoL) [45, 108, 109].

Questionnaire

Ensemble de questions permettant une évaluation de l'état clinique, caractérisé par des symptômes ou des signes, sur une période de temps donnée, avec réponse binaire (oui/non) ou différents choix de réponse. Les questionnaires doivent être validés dans la langue natale de la personne qui le renseigne et non seulement traduits. Le questionnaire sert de guide et il est renseigné par le médecin, le patient ou un aidant, en face à face ou non et plus rarement en groupe [110, 111].

Rappel

Capacité à accéder spontanément (rappel libre) ou avec l'aide d'indices (rappel indicé) ou parmi un choix multiple (reconnaissance) aux souvenirs consolidés. Un rappel déficitaire peut témoigner d'un encodage superficiel ou inefficace (par exemple trouble exécutif ou d'attention), d'une difficulté de récupération (par exemple trouble exécutif) ou d'un problème de consolidation (indices alors insuffisants pour reconstruire la trace mnésique).

Le maintien d'un indiciage efficace indique la préservation du stockage en mémoire.

Réalité virtuelle

Il s'agit d'une technologie qui permet à l'utilisateur de naviguer et d'interagir en temps réel avec un environnement virtuel [112]. L'intérêt des techniques de réalité virtuelle dans le domaine de la cognition concerne à la fois le champ de l'évaluation mais aussi celui de la remédiation des troubles cognitifs (et des troubles moteurs) de différentes affections neurologiques dont la SEP [113]. L'intérêt de la réalité virtuelle repose sur la capacité à mieux appréhender les conséquences des déficits sur la réalisation d'activités complexes du quotidien que ne le fait « l'évaluation papier-crayon ». Les évaluations classiques n'intègrent pas l'ensemble des stimulations rencontrées en environnement réel qui peuvent être simulées par la réalité virtuelle (validité écologique). Dans le cadre de la SEP, la réalité virtuelle

semble plus sensible pour mettre en évidence des difficultés cognitives subtiles que ne le font les évaluations classiques [114].

Reconnaissance

Forme de rappel. Capacité à identifier un item présenté auparavant de façon explicite ou incidente (encodage inférant) parmi des items distracteurs mettant en jeu les concepts de familiarité et de recollection. Dans certains tests on utilise le paradigme R/K/G (Remember/Know/Guess pour différencier les items récupérés avec leur contexte d'apprentissage (remember) de ceux qui ne le sont pas (Know) en prévoyant que l'on peut répondre sans cette précision (guess).

Rééducation

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la rééducation comprend les «techniques visant à aider l'individu à réduire les déficiences et les incapacités d'un patient». La rééducation s'inscrit dans une prise en charge globale et pluridisciplinaire du patient présentant une SEP. Elle se distingue de la réadaptation qui vise à aider le patient à s'adapter à ces incapacités séquellaires.

Relaxation

Conduites thérapeutiques, rééducatives ou éducatives, utilisant des techniques élaborées et codifiées, s'exerçant spécifiquement sur la décontraction neuromusculaire et conduisant à une détente physique et psychique [115, 116].

Remédiation cognitive

On entend par 'remédiation cognitive' l'ensemble de techniques destinées à la prise en charge des difficultés cognitives dans le but d'en réduire leur impact au quotidien. Ces techniques reposent sur des méthodes simples, aisément applicables et construites sur des théories validées scientifiquement. La mise en œuvre d'un programme de remédiation cognitive se fait au travers de l'exécution d'exercices spécifiques, avec des méthodes papier-crayon ou des logiciels informatisés, dans un domaine cognitif spécifique ou global. Il ne s'agit pas seulement de mettre l'accent sur les fonctions déficitaires mais également de valoriser les capacités et les compétences préservées. La remédiation cognitive poursuit globalement 2 objectifs non exclusifs l'un de l'autre, qui, dans tous les cas, devront prendre en considération

le développement des capacités de métacognition (perception de ses propres activités et capacités cognitives) [117] :

- le rétablissement de la fonction qui vise à restaurer le niveau de fonctionnement cognitif antérieur. Les techniques utilisées sont basées sur le postulat de l'efficacité d'un entraînement répétitif et de stimulations indifférenciées applicables à tous types de patients.
- la réorganisation fonctionnelle qui vise à l'amélioration du fonctionnement cognitif par le recours à des procédures non habituellement ou peu fréquemment utilisées par le sujet. Les techniques utilisées s'appuient sur l'exploitation des fonctions intactes et des stratégies de facilitation et de réorganisation des fonctions résiduelles sous la forme de prise en charge individualisée.

Les effets démontrés de la remédiation cognitive dans la SEP peuvent être résumés de la manière suivante [118] :

- l'entraînement cognitif améliore la mémoire de travail et l'attention s'il est pratiqué de façon intensive et longue (ex : 1h/2 fois par semaine pendant 3 mois),
- l'entraînement associé à des techniques de compensation a un effet sur l'attention, la mémoire verbale et visuelle à court terme, et la mémoire épisodique à long terme.

Une amélioration des difficultés ressenties par les patients au quotidien a également été montrée de façon ponctuelle, et/ou de l'adhésion du patient à sa thérapie. Aucun effet n'a été montré sur l'humeur. L'impact des techniques de remédiation sur la qualité de vie ou sur l'estime de soi (Figure 8) nécessite d'être précisé en parallèle des effets sur les capacités cognitives.

Enfin, l'exercice physique a été proposé comme une approche alternative à la prise en charge des troubles cognitifs, dans la SEP. L'intérêt de l'entraînement physique associé à la remédiation cognitive est une piste intéressante qui reste à évaluer [119].

Réserve cérébrale et cognitive

Parmi les pathologies neurodégénératives, les concepts de réserve cérébrale et cognitive (Figure 12) ont été appliqués initialement aux patients ayant une maladie d'Alzheimer, puis à ceux ayant une SEP [120-123].

La réserve cérébrale déterminée génétiquement correspond au volume cérébral maximal atteint au cours de la vie d'un individu. Le volume cérébral peut être estimé par le volume intracrânien à partir des logiciels de segmentation utilisés en recherche. Il n'existe pas d'outils

actuellement utilisés en pratique clinique. La réserve cérébrale permet d'atténuer les effets de l'atteinte structurale cérébrale liée à la SEP et a un effet protecteur en retardant l'expression clinique de l'atteinte cognitive liée à la SEP avec préservation de l'efficacité cognitive des patients [120].

La réserve cognitive est acquise au cours de la vie à partir d'activités contribuant à l'enrichissement intellectuel tels que les années d'éducation, le niveau des activités culturelles et de loisirs de l'individu. Un questionnaire peut être utilisé pour estimer la réserve cognitive [124]. Il a été démontré l'effet protecteur de la réserve cognitive contre le déclin cognitif indépendamment de la réserve cérébrale avec une protection notamment contre l'atteinte mnésique liée à la SEP [120].

Retentissement socio-professionnel

Le handicap a des répercussions sur l'ensemble de la vie de la personne, tant dans sa vie personnelle et familiale que dans sa vie sociale et professionnelle, nécessitant des programmes de rééducation et de réadaptation personnalisés, prenant en compte le milieu familial, l'environnement architectural et professionnel, l'environnement financier et impliquant complètement le patient dans ces décisions [125].

Schéma des réseaux

Réseau par défaut (default mode network, DMN)

Le réseau par défaut (Figures 13 et 14) ou réseau cérébral du mode par défaut regroupe un ensemble de régions cérébrales plus actives lorsque le sujet a pour consigne de rester au repos que lorsqu'il doit réaliser une tâche cognitive (ou motrice) [126-129]. Son rôle exact est discuté et fait l'objet d'une importante littérature chez les sujets sains et lors de différentes pathologies neurodégénératives dont la SEP.

Le réseau par défaut (Figures 13 et 14) comprend le cortex médial préfrontal ventral et dorsal, le gyrus cingulaire antérieur, le gyrus frontal supérieur médial, le precuneus, le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrosplénial, le lobule inférieur pariétal, le cortex temporal latéral, le gyrus temporal moyen, la formation hippocampique avec les hippocampes (Figure 9), le cortex entorhinal, et le cortex parahippocampique.

Le réseau attentionnel (Figures 15) impliquant principalement les régions frontopariétales se divise en réseau dorsal et en réseau ventral [130, 131].

Le réseau attentionnel dorsal inclut la région FEF (Frontal Eye Field), le sulcus pariétal inférieur, et le lobe pariétal supérieur (Figure 10d). Le réseau ventral est principalement latéralisé au niveau de l'hémisphère droit et comprend le gyrus frontal inférieur, le gyrus frontal moyen droit, le lobe pariétal inférieur (Figure 10d), le sulcus pariétal supérieur droit, la région de la jonction temporo-pariétale, le gyrus temporal supérieur.

De nombreux travaux portant sur l'étude de la mémoire de travail en IRM fonctionnelle au stade précoce de la SEP ont été réalisés (Figure 16) [3, 88, 132].

SDMT (Symbol-Digit Modalities Test)

Le SDMT est un test cognitif développé par Smith [133] pour évaluer le ralentissement cognitif de patients cérébro-lésés. Il est très largement utilisé dans la SEP où il a montré une très grande sensibilité. Il évalue la vitesse de traitement de l'information au cours d'une tâche d'attention visuelle. Il dépend peu de la mémoire de travail. Le test se compose d'une série de 9 chiffres auxquels sont associés 9 symboles abstraits. Le patient a le modèle (clé) sous les yeux et des rangées de symboles disposées de façon pseudo-aléatoire. Il doit énoncer le numéro qui correspond à chaque symbole. Les instructions, l'entraînement et le test prennent 5 minutes, le test lui-même dure 90 secondes. Le SDMT a une très bonne sensibilité et une spécificité correcte pour prédire l'atteinte cognitive dans la SEP [104]. Il fait partie des batteries neuropsychologiques les plus utilisées dans la SEP : la BRB-N et le MACFIMS. Il est l'un des trois tests composant le BICAMS. Il est sensible aux changements cognitifs dans la SEP mais a un effet de pratique important. Deux formes parallèles sont proposées dans la BRB-N, et 3 formes (non équivalentes aux précédentes) ont été proposées par Benedict et al. [134] Afin de diminuer cet effet de pratique des formes informatisées ont été proposées (CSCT). Dans la SEP, le SDMT est corrélé à de nombreux paramètres d'imagerie. Le SDMT a été proposé pour remplacer le PASAT dans le score composite de la SEP (MSFC) et est de plus en plus utilisé à sa place, comme critère d'évaluation cognitive dans les essais thérapeutiques de traitements de fond ou les études évaluant les protocoles de réadaptation cognitive.

Somatoforme (trouble)

Trouble caractérisé par des symptômes physiques évoquant des affections somatiques, sans qu'aucune anomalie organique ne puisse être décelée, ni qu'aucun mécanisme physiopathologique ne soit connu (dictionnaire de médecine de l'Académie française) [135]. Cette terminologie a été abandonnée dans le DSM V qui lui préfère la dénomination

« troubles à symptomatologie somatique ». Ces troubles sont caractérisés par la prééminence des symptômes somatiques associés à une détresse et un handicap significatif. Ils regroupent la somatisation et la douleur psychogène, le trouble de conversion, l'hypocondrie, le trouble factice. De nombreuses études ont évalué la fréquence des troubles somatoformes dans la SEP. Dans une étude cas-témoin chez 50 patients atteints de SEP et 50 contrôles sains, un symptôme somatoforme a été identifié chez 2 % des patients et aucun chez les contrôles sains [135].

Sommeil (trouble du)

La prévalence, probablement sous-estimée, des troubles du sommeil dans la SEP est estimée entre 25 et 54 %. Les mécanismes sont multifactoriels. Parmi les troubles du sommeil objectifs, l'insomnie reste la plus fréquente avec essentiellement des éveils précoces. Concernant les troubles subjectifs, l'existence d'une plainte subjective reste fréquente, mais ils restent cependant sous-évalués en consultation [136, 137]. Qu'ils soient objectifs ou subjectifs, ils contribuent à une réduction de la qualité de vie et une majoration du sentiment de fatigue [138]. De même, leur présence majore les états anxieux et dépressifs chez les patients. Sur un plan cognitif, les troubles du sommeil ont été associés à des difficultés attentionnelles et à un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information [139]. Cependant, les données à ce sujet sont préliminaires et nécessitent d'être mieux documentées.

Stimulation répétitive

La Stimulation Magnétique Trans-crânienne (rTMS) (Figure 17) [140, 141] administrée dans un but de neuromodulation permet d'effectuer une stimulation électrique de certains neurones corticaux, de façon indolore et non invasive, contrairement à la stimulation électrique directe par des électrodes épidurales, ou à travers le scalp. La stimulation répétitive d'une zone corticale, essentiellement du cortex moteur, va induire une modification de l'excitabilité de cette même zone. Une forme de consensus est apparue, désignant la stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) comme « inhibitrice », et celle à haute fréquence (≥ 5 Hz) comme « facilitatrice » de l'activation pyramidale. Différents types sont décrits, la haute fréquence par train étant habituellement celle utilisée pour le rTMS.

Suicide

La prévalence du suicide au cours de la sclérose en plaques donne lieu à des estimations très variables de 2,5 % à 28,6 % qui s'expliquent par des variations culturelles et des

considérations méthodologiques [142]. Le risque est particulièrement élevé au cours des cinq premières années après le diagnostic de SEP, chez les hommes jeunes dont le diagnostic a été porté avant leur 30 ans.

Systeme limbique

Le système limbique (Figure 18) est un système (pair) associant amygdale (Figure 1), hippocampe (Figure 9), fornix, gyrus cingulaire et hypothalamus relié aux aires corticales associatives, au thalamus (Figure 3) et aux aires préfrontales. Responsable de l'organisation des comportements instinctifs fondamentaux et de l'expression des émotions et des motivations, il intervient également dans la consolidation et la récupération des souvenirs. Dans la SEP, les lésions du système limbique ont été impliquées dans les troubles cognitifs (en particulier les troubles mnésiques) [143], dans l'atteinte de la cognition sociale et les perturbations des processus émotionnels.

Temps de réaction ou temps de réponse

Le temps de réaction est défini par la quantité de temps qui s'écoule entre le moment où nous percevons un stimulus et celui où nous apportons une réponse adaptée. La durée moyenne du temps de réaction est d'environ une seconde. Il peut être influencé par des facteurs endogènes (organes de perception, fatigue, anxiété) ou exogènes (médicaments, bruits, autres personnes, complexité du stimulus, familiarité, situation d'attente). Le temps de réaction peut être amélioré par l'entraînement (remédiation cognitive et mémoire de travail) ou le traitement des facteurs le ralentissant (par exemple training anti fatigue). Il est souvent mesuré par des tests informatisés pour améliorer la précision de son recueil et diminuer le stress qu'est l'utilisation du chronomètre.

Test

Epreuve standardisée dans ses consignes, son matériel, ses conditions de passation et l'interprétation de ses résultats. Les tests présentent des qualités de standardisation, de sensibilité, de fidélité et de validité. Ils sont étalonnés : en fournissant des données normatives, ils permettent de situer les performances d'un sujet par rapport à celles d'une population de référence. En cas de distribution normale, les scores sont exprimés en moyenne, écart type et Z-score (le seuil est à 1,65 écart-types standardisés de la moyenne). Sinon, les scores sont exprimés en percentiles (le seuil est au percentile 10) [144].

Thalamus

A côté de son rôle moteur et sensitif, le thalamus (Figure 3) participe aux fonctions d'attention, de mémorisation et dans la vitesse de traitement de l'information [145, 146]. L'atrophie thalamique (noyaux antérieurs) [147, 148] est précoce dans la SEP et participe aux troubles cognitifs dans ces domaines. Son atteinte serait impliquée dans la fatigue [149].

Théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit (Figure 7) est la capacité à imputer des états mentaux tels que les intentions, les souhaits, les conceptions, les connaissances, etc... à sa propre personne et à autrui. Elle permet ainsi d'interpréter, de prédire et d'anticiper les comportements, et s'avère indispensable à la régulation des interactions sociales [36, 104, 150-153]. Parmi les tests évaluant la théorie de l'esprit, une atteinte du test *Reading in the Mind Eyes Test* est fréquemment retrouvée.

Thérapeutiques non-médicamenteuses complémentaires

De nombreuses prises en charge sont référencées en complément des thérapeutiques médicamenteuses et rééducatives dans la SEP mais le niveau de preuve de leur efficacité est faible [154, 155].

Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitives et comportementales sont fondées sur l'apprentissage de nouveaux comportements, à partir de l'élaboration de pensées plus adéquates à la situation [156]. La thérapie repose sur l'analyse fonctionnelle du problème, avec la mise à jour des déclencheurs, des monologues intérieurs y afférant, et des comportements. Elle consiste en des exercices pratiques centrés sur les symptômes observables au travers du comportement et par l'accompagnement par le thérapeute qui vise à intervenir sur les processus mentaux dits aussi processus cognitifs, conscients ou non, considérés comme à l'origine des émotions et de leurs désordres. Elles sont particulièrement indiquées pour les troubles anxieux (notamment les phobies) et les addictions. Dans la SEP, plusieurs études contrôlées ont montré un effet positif des TCC sur l'anxiété et la dépression.

TMT

Le Trail Making Test (TMT) est un test chronométré évaluant la flexibilité mentale [157], l'une des trois fonctions exécutives principales du modèle de Miyaké [64]. Il permet aussi de mesurer la vitesse de traitement et indirectement les capacités de génération d'une séquence et

le balayage visuel et comprend une dimension motrice. Il ne fait pas partie des batteries de référence de la SEP. Cette épreuve ancienne dispose de normes françaises (GREFEX [157]) et est protégée par un copyright. Le test comprend deux formes. Le TMT-A consiste à relier une série de chiffres de 1 à 25, dans l'ordre croissant. Dans le TMT-B, le sujet doit relier en alternance une série de chiffres et une série de lettres (1-A-2-B-3-C... 13). Il s'agit de planifier en parallèle, de manière alternée, deux séries automatisées sans qu'elles n'interfèrent entre elles en activant la séquence d'intérêt et en inhibant temporairement l'autre série. Les scores du test sont le temps de réalisation qui renseigne aussi sur un éventuel ralentissement cognitif, moteur ou psychodynamique, et les erreurs d'alternance. La fréquence de son atteinte dans la SEP est mal connue.

Vitesse de traitement de l'information

Il s'agit du temps nécessaire à la réalisation d'une tâche mentale. On la définit par la vitesse avec laquelle une personne comprend et réagit face à l'information à traiter et ce, quel que soit le canal sensoriel utilisé : vue, ouïe, toucher. Elle comprend la capacité à traiter une information de façon automatique, et est sensible à l'effet de pratique. Elle est influencée par les capacités attentionnelles et participe à l'évaluation des fonctions exécutives. La vitesse de traitement est fréquemment diminuée dans la SEP [158].

REMERCIEMENTS

Cet article présente les résultats d'une réunion de travail du comité d'experts rendue possible grâce à un financement de Novartis

CONFLITS D'INTERETS

BB déclare avoir reçu des honoraires en tant qu'investigateur pour des essais cliniques et pour sa participation à des conseils scientifiques pour Biogen, Roche, Novartis, Actelion, Bayer et Merck.

PC déclare avoir reçu des honoraires de Biogen, Medday, Merck, Novartis, Roche, Sanofi-Genzyme.

JDS déclare avoir reçu des honoraires pour sa participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal et de coordonnateur et pour son intervention dans des activités de conseil et de conférencier pour Biogen-Idec, Merck, Bayer, LFB, UCB, AB Sciences, Sanofi, Teva, Genzyme, Allergan et Amiral.

GD déclare avoir reçu des honoraires pour sa participation à des conseils scientifiques pour Biogen Idec, Novartis, Genzyme, Merck Serono et Teva, et à des conférences pour Merck Serono, Biogen Idec, Sanofi-Genzyme, Novartis et Teva.

JPDM déclare avoir reçu des honoraires de Novartis SA, Sanofi, Genzyme et Teva.

OH déclare avoir reçu des honoraires pour sa participation à des conseils scientifiques pour Amirall, Bayer Schering, Genzyme, Merck Serono, Novartis et Teva, des rémunérations pour services rendus aux industriels de la part d'Amirall, Bayer Schering, Biogen Idec, Merck Serono, Genzyme, Novartis et Teva, des subventions ou financements reçus à titre personnel pour invitation ou remboursement de frais de déplacement de la part de Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis et Teva, et des subventions de recherche de la part de Merck Serono, Novartis et Roche.

CLF déclare avoir reçu des honoraires de consultante pour Biogen Idec, Merck Serono, Genzyme, Amirall, Allergan, Teva, Sanofi et Bayer Schering.

EM déclare avoir reçu des honoraires de Novartis SA.

AR déclare avoir reçu des indemnités personnelles, des subventions, des honoraires, des soutiens financiers et non financiers de Novartis, Biogen, TEVA, Roche, Merck, Genzyme, Medday et Bayer.

JJP est un ancien collaborateur de Novartis (retraité).

BD est collaboratrice Novartis.

CTA déclare avoir reçu des honoraires de conseillère scientifique à l'observatoire B2V des mémoires, d'intervenante pour Teva et pour sa participation au comité de rédaction pour Novartis.

REFERENCES

1. Zimmer P, Bloch W, Schenk A, Oberste M, Riedel S, Kool J, et al. High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2018;24:1635-44.
2. Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, Gibbons LE, Moore D, Kraft GH. Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10:35-40.
3. Baddeley A. Working memory. Press OU, editor1986.
4. Godefroy O, Martinaud O, Narme P, Joseph PA, Mosca C, Lhomme E, et al. Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex.* 2018;109:322-35.
5. Gil R. Neuropsychologie. édition t, editor2018.
6. Defer G, Brochet B, Pelletier J. Neuropsychologie de la sclérose en plaques. Masson ed2010.
7. HAS. G. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/ane-trans-rbpb-soutien_aidants-interactif.pdf. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-03/ane-trans-rbpb-soutien_aidants-interactif.pdf.
8. Loas G, Fremaux D, Marchand MP. [Factorial structure and internal consistency of the French version of the twenty-item Toronto Alexithymia Scale in a group of 183 healthy probands]. *Encephale.* 1995;21:117-22.
9. Vorst H, Bermond B. Validity and reliability of the Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire. *Personality and Individual Differences.* 2001;30:413–34.
10. Chalah MA, Ayache SS. Alexithymia in multiple sclerosis: A systematic review of literature. *Neuropsychologia.* 2017;104:31-47.
11. Pessoa L. Emotion and cognition and the amygdala: from "what is it?" to "what's to be done?". *Neuropsychologia.* 2010;48:3416-29.
12. Batista S, d'Almeida OC, Afonso A, Freitas S, Macario C, Sousa L, et al. Impairment of social cognition in multiple sclerosis: Amygdala atrophy is the main predictor. *Mult Scler.* 2017;23:1358-66.
13. Mazancieux A, Souchay C, Casez O, Moulin CJA. Metacognition and self-awareness in Multiple Sclerosis. *Cortex.* 2019;111:238-55.
14. Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry.* 1990;147:1493-7.
15. Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One.* 2012;7:e41910.

16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-70.
17. Raimo S, Spitaleri D, Trojano L, Santangelo G. Apathy as a herald of cognitive changes in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *Mult Scler.* 2019;1352458519828296.
18. Le Gall D, Etcharry-Bouyx F, Osiurak F. Les apraxies : synthèse et nouvelles perspectives. *Revue de Neuropsychologie.* 2012;4:174-85.
19. Geurts JJ, Calabrese M, Fisher E, Rudick RA. Measurement and clinical effect of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:1082-92.
20. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:302-17.
21. Berne E. Analyse transactionnelle et psychothérapie 2016.
22. Beauchamp T, Childress J. Principisme Biomédicale LPdlÉ, editor 2007.
23. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Seze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris).* 2004;160:51-62.
24. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003;9:393-6.
25. Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, Miller D, Mohr DC, Patten SB, et al. Evidence-based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;82:174-81.
26. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler.* 2012;18:891-8.
27. Marrie RA, Fisk JD, Yu BN, Leung S, Elliott L, Caetano P, et al. Mental comorbidity and multiple sclerosis: validating administrative data to support population-based surveillance. *BMC Neurol.* 2013;13:16.
28. Rao SM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Society NYNMS, editor 1990.
29. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621-6.
30. Chan D, Binks S, Nicholas JM, Frost C, Cardoso MJ, Ourselin S, et al. Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life

measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:591-600.

31. Benedict RH. Effects of using same- versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11:727-36.

32. Parmar K, Stadelmann C, Rocca MA, Langdon D, D'Angelo E, D'Souza M, et al. The role of the cerebellum in multiple sclerosis-150 years after Charcot. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;89:85-98.

33. Ruet A, Hamel D, Deloire MS, Charre-Morin J, Saubusse A, Brochet B. Information processing speed impairment and cerebellar dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;347:246-50.

34. Moroso A, Ruet A, Lamargue-Hamel D, Munsch F, Deloire M, Ouallet JC, et al. Preliminary evidence of the cerebellar role on cognitive performances in clinically isolated syndrome. *J Neurol Sci.* 2018;385:1-6.

35. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004;16:367-78.

36. Bertoux M. *Cognition sociale.* EMC - Neurologies. 2016.

37. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology.* 2018;90:278-88.

38. Calabrese M, Poretto V, Favaretto A, Alessio S, Bernardi V, Romualdi C, et al. Cortical lesion load associates with progression of disability in multiple sclerosis. *Brain.* 2012;135:2952-61.

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

40. Binet A. <https://www.persee.fr/collection/psy> 1909.

41. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331-41.

42. Montreuil M. Oral communication. ARSEP 2011.

43. Pashler H. Dual-task interference in simple tasks: data and theory. *Psychol Bull.* 1994;116:220-44.

44. Beste C, Muckschel M, Paucke M, Ziemssen T. Dual-Tasking in Multiple Sclerosis - Implications for a Cognitive Screening Instrument. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:24.

45. Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufauvre D, et al. [Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59)]. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156:247-63.
46. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:1026-32.
47. Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scand*. 1970;46:493-512.
48. Defer G. Effets cognitifs des traitements de fond et des traitements symptomatiques. Masson Paris ed2010.
49. Amato MP, Langdon D, Montalban X, Benedict RH, DeLuca J, Krupp LB, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 2013;260:1452-68.
50. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*. 2004;63:1579-85.
51. Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, Alegre M, Artieda J. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS. *Neurology*. 2009;72:1630-3.
52. Lovera JF, Frohman E, Brown TR, Bandari D, Nguyen L, Yadav V, et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler*. 2010;16:715-23.
53. Peyro Saint Paul L, Creveuil C, Heinzlef O, De Seze J, Vermersch P, Castelnovo G, et al. Efficacy and safety profile of memantine in patients with cognitive impairment in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sci*. 2016;363:69-76.
54. Morrow SA, Rosehart H, Johnson AM. The effect of Fampridine-SR on cognitive fatigue in a randomized double-blind crossover trial in patients with MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:4-9.
55. Oilgmuller J, Sharma A, Egbert M, Tran V. Safety of Electroconvulsive Therapy in Treatment-Refractory Depression in the Setting of Multiple Sclerosis. *J ECT*. 2019.
56. Henry JD, Phillips LH, Beatty WW, McDonald S, Longley WA, Joscelyne A, et al. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:277-85.
57. Öhman A, Hamm A, Hugdahl K. Cognition and the autonomic nervous system: Orienting, anticipation, and conditioning2000.
58. Ekman P. Are there basic emotions? . *Psychological Review*. 1992;99:550-3.
59. Duclos G. L'estime de soi, un passeport pour la vie. Éditions du CHU Sainte-Justine. ed2010.

60. Mc Donald I, Compston A. The symptoms and signs of multiple sclerosis. in: McAlpine's Multiple sclerosis. 4th edition CLE, editor2006.
61. Cottrell SS, Wilson SA. Original Papers: THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.: A STUDY OF 100 CASES. *J Neurol Psychopathol.* 1926;7:1-30.
62. Duncan A, Malcolm-Smith S, Ameen O, Solms M. The Incidence of Euphoria in Multiple Sclerosis: Artefact of Measure. *Mult Scler Int.* 2016;2016:5738425.
63. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955;19:393-4.
64. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000;41:49-100.
65. Connick P, Kolappan M, Bak TH, Chandran S. Verbal fluency as a rapid screening test for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:346-7.
66. Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler.* 2012;18:1320-5.
67. CJ. G, Espe-Pfeifer P, Wachslar-Felder J. *Neuropsychological InterpretationS of Objective Psychological Tests: Kluver Academic; 2000.*
68. Ruet A, Deloire M, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2013;80:1501-8.
69. Trommer BL, Hoepfner JA, Lorber R, Armstrong KJ. The go-no-go paradigm in attention deficit disorder. *Ann Neurol.* 1988;24:610-4.
70. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13:124-7.
71. Planche V, Ruet A, Charre-Morin J, Deloire M, Brochet B, Tourdias T. Pattern separation performance is decreased in patients with early multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2017;7:e00739.
72. Rocca MA, Barkhof F, De Luca J, Frisen J, Geurts JGG, Hulst HE, et al. The hippocampus in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2018;17:918-26.
73. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. Inserm U1178 ed2015.
74. Senders A, Wahbeh H, Spain R, Shinto L. Mind-body medicine for multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:567324.

75. Enzinger C, Pinter D, Rocca MA, De Luca J, Sastre-Garriga J, Audoin B, et al. Longitudinal fMRI studies: Exploring brain plasticity and repair in MS. *Mult Scler*. 2016;22:269-78.
76. Bodini B, Veronese M, Garcia-Lorenzo D, Battaglini M, Poirion E, Chardain A, et al. Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;79:726-38.
77. Ridley Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643-62.
78. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:967-81.
79. Toro J, Blanco L, Orozco-Cabal LF, Diaz C, Reyes S, Burbano L, et al. Impulsivity traits in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;22:148-52.
80. Hanna J, Feinstein A, Morrow SA. The association of pathological laughing and crying and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;361:200-3.
81. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*. 1997;120 (Pt 1):15-26.
82. Gabilondo I, Rilo O, Ojeda N, Pena J, Gomez-Gastiasoro A, Mendibe Bilbao M, et al. The influence of posterior visual pathway damage on visual information processing speed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:1276-88.
83. Achiron A, Chapman J, Tal S, Bercovich E, Gil H, Achiron A. Superior temporal gyrus thickness correlates with cognitive performance in multiple sclerosis. *Brain Struct Funct*. 2013;218:943-50.
84. Benedict RH, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc*. 2006;12:549-58.
85. Ricard M. *L'art de la méditation*. Nil ed2018.
86. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. *Neurologie*. Masson ed. édition e, editor2012
87. Eustache F, Desgranges B. MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol Rev*. 2008;18:53-69.
88. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000;4:417-23.
89. Eustache F, Viard A, Desgranges B. The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*. 2016;87:96-109.

90. Bonzano L, Tacchino A, Roccatagliata L, Sormani MP, Mancardi GL, Bove M. Impairment in explicit visuomotor sequence learning is related to loss of microstructural integrity of the corpus callosum in multiple sclerosis patients with minimal disability. *Neuroimage*. 2011;57:495-501.
91. Rouleau I, Dagenais E, Tremblay A, Demers M, Roger E, Jobin C, et al. Prospective memory impairment in multiple sclerosis: a review. *Clin Neuropsychol*. 2018;32:922-36.
92. Sepulcre J, Peraita H, Goni J, Arrondo G, Martincorena I, Duque B, et al. Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: a two-year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33:169-75.
93. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *J Exp Psychol*. 1958;55:352-8.
94. Royan J, Tombaugh TN, Rees L, Francis M. The Adjusting-Paced Serial Addition Test (Adjusting-PSAT): thresholds for speed of information processing as a function of stimulus modality and problem complexity. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:131-43.
95. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills*. 1977;44:367-73.
96. Brochet B, Deloire MS, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet JC, Petry KG, et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult Scler*. 2008;14:1242-9.
97. Penner IK, Stemper B, Calabrese P, Freedman MS, Polman CH, Edan G, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18:1466-71.
98. Erlanger DM, Kaushik T, Caruso LS, Benedict RH, Foley FW, Wilken J, et al. Reliability of a cognitive endpoint for use in a multiple sclerosis pharmaceutical trial. *J Neurol Sci*. 2014;340:123-9.
99. Johnson SK, DeLuca J, Natelson BH. Personality dimensions in the chronic fatigue syndrome: a comparison with multiple sclerosis and depression. *J Psychiatr Res*. 1996;30:9-20.
100. McCrae RR, Costa PT. Personality trait structure as a human universal. *American Psychologist*. 1997:509-16.
101. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004;63:335-9.
102. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late

relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016;23:282-9.

103. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonnevile LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci*. 2006;245:187-94.

104. Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2006;12:445-52.

105. Camus V, Schmitt L. Manifestations psychiatriques des affections cérébrovasculaires : approche clinique et thérapeutique. Editions Scientifiques et Médicales ed. Psychiatrie, editor2000.

106. Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II73-6.

107. Camara-Lemarrooy CR, Ibarra-Yruegas BE, Rodriguez-Gutierrez R, Berrios-Morales I, Ionete C, Riskind P. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:9-14.

108. Leplege A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1013-23.

109. Baumstarck-Barrau K, Pelletier J, Simeoni MC, Auquier P, MusiQol Study G. [French validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167:511-21.

110. Lechevalier B, F. E, F. V. *Traité de neuropsychologie clinique : neurosciences cognitives et cliniques de l'adulte*2008.

111. Hugonot-Diener L, Thomas-Antérion C, sellal F. GRÉMOIRE 2. Tests et échelles des maladies neurologiques avec symptomatologie cognitive2015.

112. Ellis SR. What are virtual environments? *IEEE Computer Graphics and Applications*. 1994;14:17-22.

113. Lamargue-Hamel D, Deloire M, Saubusse A, Ruet A, Taillard J, Philip P, et al. Cognitive evaluation by tasks in a virtual reality environment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;359:94-9.

114. Harand C, Mondou A, Chevanne D, Bocca ML, Defer G. Evidence of attentional impairments using virtual driving simulation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;25:251-7.

115. Hissard MJ. *Les relaxations thérapeutiques aujourd'hui*. L'Harmattan ed1988.

116. Hissard MJ. *Les relaxations thérapeutiques aujourd'hui*. L'Harmattan ed1988.

117. Dardiotis E, Nousia A, Siokas V, Tsouris Z, Andravizou A, Mentis AA, et al. Efficacy of computer-based cognitive training in neuropsychological performance of patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:58-66.
118. Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:390-407.
119. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017;16:848-56.
120. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Comi G, DeLuca J, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*. 2013;80:2186-93.
121. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014;82:1776-83.
122. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:1942-5.
123. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*. 2010;133:362-74.
124. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75:1428-31.
125. COFEMER.
[http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/R%C3%A9ducation%20de%20la%20SEP%20\(Mde%20S%C3%A8ze%20%20V%20Bonniaud\).pdf](http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/R%C3%A9ducation%20de%20la%20SEP%20(Mde%20S%C3%A8ze%20%20V%20Bonniaud).pdf).
126. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:253-8.
127. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1-38.
128. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*. 2010;65:550-62.
129. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:676-82.

130. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:10046-51.
131. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:201-15.
132. Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseras S, Ibarrola D, Malikova I, et al. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2005;24:533-8.
133. Smith A. Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Services LAWP, editor1982.
134. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55.
135. Galeazzi GM, Ferrari S, Giaroli G, Mackinnon A, Merelli E, Motti L, et al. Psychiatric disorders and depression in multiple sclerosis outpatients: impact of disability and interferon beta therapy. *Neurol Sci*. 2005;26:255-62.
136. Caminero A, Bartolome M. Sleep disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;309:86-91.
137. Braley TJ, Boudreau EA. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:50.
138. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:481-6.
139. Hughes AJ, Dunn KM, Chaffee T. Sleep Disturbance and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:2.
140. Nasios G, Messinis L, Dardiotis E, Papathanasopoulos P. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Cognition, and Multiple Sclerosis: An Overview. *Behav Neurol*. 2018;2018:8584653.
141. Strober LB. Personality in multiple sclerosis (MS): impact on health, psychological well-being, coping, and overall quality of life. *Psychol Health Med*. 2017;22:152-61.
142. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology*. 2003;22:146-52.
143. Tillema JM, Hulst HE, Rocca MA, Vrenken H, Steenwijk MD, Damjanovic D, et al. Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Mult Scler*. 2016;22:901-9.
144. Michael GA, Perrier-Palissou D, Hommet C. Les tests et les échelles, et leur utilisation. *PRATIQUE(S) NE*, editor2011.

145. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler*. 2016;22:1327-36.
146. Van Der Werf YD, Tisserand DJ, Visser PJ, Hofman PA, Vuurman E, Uylings HB, et al. Thalamic volume predicts performance on tests of cognitive speed and decreases in healthy aging. A magnetic resonance imaging-based volumetric analysis. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;11:377-85.
147. Schoonheim MM, Hulst HE, Brandt RB, Strik M, Wink AM, Uitdehaag BM, et al. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84:776-83.
148. Bisecco A, Rocca MA, Pagani E, Mancini L, Enzinger C, Gallo A, et al. Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: A multicenter study. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:2809-25.
149. Derache N, Grassiot B, Mezenge F, Emmanuelle Dugue A, Desgranges B, Constans JM, et al. Fatigue is associated with metabolic and density alterations of cortical and deep gray matter in Relapsing-Remitting-Multiple Sclerosis patients at the earlier stage of the disease: A PET/MR study. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:362-9.
150. Dulau C, Deloire M, Diaz H, Saubusse A, Charre-Morin J, Prouteau A, et al. Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2017;264:740-8.
151. Adolphs R. Investigating the cognitive neuroscience of social behavior. *Neuropsychologia*. 2003;41:119-26.
152. Allain P, Aubin G, Le Gall D. Cognition sociale et neuropsychologie. *Neuropsychologie*, editor2012.
153. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:268-77.
154. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012622.
155. Esmonde L, Long AF. Complementary therapy use by persons with multiple sclerosis: benefits and research priorities. *Complement Ther Clin Pract*. 2008;14:176-84.
156. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;5:12-26.
157. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage Perceptual and Motor Skills. 1958;8:271-6.

158. Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler.* 2017;23:772-89.
159. Royden Jones JH, Srinivasan J, Allam GJ, Baker RA. *Netter's Neurology.* Science NC, editor2012.
160. Charcot JM. *Leçons sur les maladies du système nerveux.* Available from: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k98763k.image>.
161. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:1122-7.
162. Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than 'classical' high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* 2015;8:135-41.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1. Amygdale (Anatomography par Life Science Databases)

Figure 2. Le circuit de la peur (Pierre Massot : Mieux vivre ses émotions)

Figure 3. Thalamus (Life Science Databases)

Figure 4. Test Go-No Go

Figure 5. Cervelet [159] (Anatomography par Life Science Databases)

Figure 6. Jean-Martin CHARCOT [160] (Une leçon clinique à la Salpêtrière - André Brouillet (1857-1914))

Figure 7. Représentation schématique du chevauchement entre théorie de l'esprit et empathie

Figure 8. L'estime de soi

Figure 9. Hippocampe (en rouge) situé dans le lobe temporal médial du cerveau

(adapté de Jay Leek, UC Davis)

Figure 10. Lobes cérébraux (Anatomography par Life Science Databases)

a. Lobe temporal

b. Lobe frontal

c. Lobe occipital

d. Lobe pariétal

Figure 11. Mémoires (adapté de Eustache et al. Neuropsychologia 2016 [89])

Figure 12. Réserve cérébrale et cognitive (adapté de Sumowski et al. 2013 [120-124, 161])

a. Effet protecteur de la réserve sur la cognition lors de l'évolution de la maladie

b. Réserve cérébrale : protection du statut cognitif à charge lésionnelle T2 équivalente par un grand volume intracrânien représentant la réserve cérébrale

c. Réserve cognitive : protection du statut cognitif à charge lésionnelle T2 équivalente par un haut niveau d'enrichissement intellectuel représentant la réserve cognitive.

Figure 13. Face médiale et latérale d'un hémisphère cérébral gauche illustrant les principales régions composant le réseau par défaut

Figure 14. Régions cérébrales impliquées dans le réseau par défaut

(d'après Sumowski & Leavitt, 2013 [161], image adaptée d'un œuvre original de Patrick J. Lynch, dessinateur médical ; Attribution 2.5 Générique (CC BY 2.5 ; Wikimedia Commons))

Figure 15. Face médiale et latérale d'un hémisphère cérébral droit illustrant les principales structures du réseau de l'attention dorsal (en vert) et ventral (en violet).

Figure 16. Modèle illustrant les aires de Brodmann impliquées dans la mémoire de travail. (adapté de Au Duong et al. 2005 [132]). AB : Aires de Brodmann. AB 40 : gyrus supra marginal, carrefour temporo-pariéto-occipital. AB 44 : gyrus frontal inférieur, opercule frontal ou pars operculaire, partie de l'aire de Broca. AB 46 : gyrus frontal moyen, cortex préfrontal dorsal.

Figure 17. Représentation schématique des différents types de rTMS utilisés.

cTBS = Stimulation Thêta Burst continue prolongée (1200 impulsions) ; iTBS = Stimulation Thêta Burst intermittente (600 impulsions) ; 10 Hz = rTMS à haute fréquence (1500 impulsions). Reproduit de Moisset et coll., 2015 [162]

Figure 18. Système limbique (OpenStax Biology)







Go-on Go

Version orale

"Tapez un croix quand je tape un croix."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée : 1-1-1.

1. "Ils tapent pas quand je tape deux fois."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée : 2-2-2.

Ensuite l'examinateur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Aucune erreur : 3 points. Une ou deux erreurs : 2 points. Plus de deux erreurs :

1 point.

4 erreurs consécutives : 0 point.

Go-on Go

Version papier-croquis au informatique

Forme = 2 stimuli dont 1 cible = (il des 2 stimuli est critique) : une croix correspondant soit au signe de l'addition (+), soit à celui de la multiplication (x) apparaît à l'écran dans un cadre pseudo-aléatoire.

Choix

Pour ceux de cette épreuve apprendront nécessairement les signes suivants :

\times $+$

Appuyez sur le bouton correspondant au caractère épreuve des l'apparition de signe :

\times

l'appuyez sur pour un signe ?





Responsibilities are **explicit**

Responsibilities are **implicit**

Individuals in Groups

Groups

Individuals in Groups

The responsibility has been clearly
assigned to the individual

Individuals in Groups with **implicit** responsibility

The responsibility has been assigned to the group

Groups

Responsibility is **implicit**
The responsibility has been assigned to the group



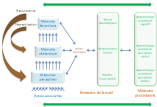












Net present value

0

0.5

1.0

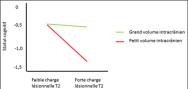
1.5

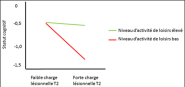
Attente annuelle de vivre à la maladie

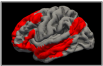
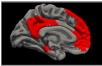
Fortes réserves

Faibles réserves









Cortex frontal
medial

Precuneus

Cortex cingulate
posterior

Cortex cingulate
anterior

Hippocampus







cTBS



rTMS



10Hz



Circunvalação do corpo caloso

Substância branca

Hipotalamo

Hipocampo

Amígdala

Hipocampo

