

**Neuropsychologie de la sclérose en plaques :  
de l'identification des troubles cognitifs  
et socio-affectifs à leur remédiation.**

**Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)** présentée à  
l'université de Lille par  
Bruno LENNE, Neuropsychologue, Docteur en Psychologie



**École doctorale :** Biologie et Santé  
**Unité de recherche :** ETHICS EA7446  
**Discipline :** Neurosciences

**Date de soutenance : 21 octobre 2024**

**Membres du Jury**

Professeur Henrique SEQUEIRA (Professeur de neurosciences,  
Université de Lille, Garant)

Professeure Hélène BRISSART (Professeure de psychologie,  
Université de Nancy, Rapporteur)

Professeure Sophie JACQUIN-COURTOIS (Professeure de  
neurosciences, Médecin de médecine physique, Université de Lyon)

Professeure Martine ROUSSEL (Professeure de psychologie,  
Université d'Amiens, Rapporteur)

Professeur Bruno BROCHET (Professeur de neurologie, Université de  
Bordeaux, Examineur)

Professeur Patrick HAUTECOEUR (Professeur de neurologie,  
Université de Catholique de Lille, Examineur)

Professeur Patrick VERMERSCH (Professeur de neurologie, Université  
de Lille, Examineur, Président de jury).



## Remerciements

Mes remerciements les plus sincères s'adressent tout d'abord au Professeur Henrique SEQUEIRA pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer la réalisation de ce manuscrit. L'ensemble de ce travail doit beaucoup à son suivi, ses conseils et sa disponibilité.

Je tiens ensuite à remercier les membres du jury de cette habilitation à diriger les recherches qui ont pris de leur précieux temps pour évaluer ce travail. Merci aux Professeures Hélène BRISSART, Sophie JACQUIN-COURTOIS et Martine ROUSSEL, d'avoir accepté d'en être les rapporteurs et merci aux Professeurs Bruno BROCHET, Patrick HAUTECOEUR et Patrick VERMERSCH, d'avoir accepté d'être examinateurs. Pour diverses raisons, votre regard à toutes et tous sur mon travail compte énormément pour moi. Je suis véritablement honoré qu'il soit l'objet de tant d'attention de votre part.

Ce manuscrit est aussi l'occasion de remercier la meilleure équipe du monde, merci à Delphine FLEURION, Stéphane RANFAING, Laurent ZIKOS et évidemment Béatrice DEGRAEVE, sans la bonne humeur que vous distillez au quotidien, le travail n'aurait pas la même saveur. Je tiens particulièrement à exprimer toute ma reconnaissance à Béatrice. Quel plaisir de travailler au quotidien avec toi. Cette partie de remerciements ne suffirait pas pour exprimer toute ma gratitude, pour tes précieux conseils, ton soutien permanent et ton enthousiasme constant. Évidemment, merci aussi à Hélène VANCOMPERNOL, dont le seul défaut est de ne pas être « neuro ». Ta présence, ton humour, ton soutien sont de véritables sources de motivation !

Je tiens également à remercier les membres de l'équipe de psychologie et tout particulièrement Anthony PIERMATTEO et Halima MECHEI. Merci pour votre bienveillance, votre soutien et votre confiance.

Comme j'ai la chance d'être intégré à plusieurs équipes, je profite de ce manuscrit pour remercier ma « Best Team » et tout particulièrement le Dr Cécile DONZE. Tu m'as toujours fait confiance en m'embarquant dans nombre de tes projets. Je te dois tellement ! Même si tu ne ménages pas toujours ma fâcheuse tendance au stress, je ne serais pas en mesure de soutenir cette HDR sans toi.

L'activité de recherche est le résultat d'une démarche collective, fruit de nombreuses rencontres, personnelles, professionnelles et d'interactions scientifiques. Je souhaite adresser mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenu. Merci au Pr Arnaud KWIATKOWSKI, au Dr Caroline MASSOT, au Dr Nicolas DECOUFOUR, au Dr Olivier CAPRA et au Pr Sébastien VERCLYTTE pour votre collaboration et nos échanges qui nourrissent cette activité de recherche. Merci au Professeur Patrick HAUTECOEUR. Merci Chef pour votre confiance, vous m'avez toujours donné la possibilité et les moyens d'aboutir à mes projets, tout comme le goût et l'envie de les réaliser. J'ai eu grâce à votre confiance l'opportunité de pratiquer mes recherches dans des conditions privilégiées. Je vous en remercie très sincèrement.

Enfin, et SURTOUT, je tiens à remercier ma petite famille. Sans vous, je n'en serais pas là !

Ernest, Victor, je ne suis pas toujours disponible et pas toujours totalement dans l'instant présent. Je ne suis probablement pas le meilleur des papas, mais je suis assurément celui qui est le plus fier de ses deux merveilles !

Delphine, je te dois tout. Merci pour ton soutien inconditionnel, ta présence et ta patience. Comme ce travail n'aurait jamais pu être possible sans toi, je te le dédie.



## Table des matières

Résumé / Abstract .....	1
Avant-propos .....	3

### PREMIERE PARTIE

#### Contribution à la neuropsychologie de la sclérose en plaques

Introduction : Sclérose en plaques et neuropsychologie .....	7
CHAPITRE 1 : Sémiologie cognitive de la Sclérose en Plaques .....	17
1.1. Mémoire épisodique dans la SEP .....	17
1.2. Facteurs contributifs aux troubles cognitifs dans la SEP .....	25
1.3. Recherche sur les méthodes d'évaluation neuropsychologique dans la SEP .....	37
CHAPITRE 2 : Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la SEP .....	45
CHAPITRE 3 : Enjeux de la remédiation cognitive dans la SEP .....	53
CHAPITRE 4 : Facteurs de l'adhésion thérapeutique et place des aidants dans la SEP .....	57
Conclusion .....	64

### SECONDE PARTIE

#### De l'analyse sémiologique à la remédiation cognitive

CHAPITRE 5 : De la mémoire épisodique à la mémoire de travail .....	71
5.1. Profondeur de l'encodage en mémoire épisodique .....	71
5.2. Sous-composantes de la mémoire de travail .....	75
CHAPITRE 6 : De la reconnaissance des émotions au jugement moral .....	79
6.1. Reconnaissance des expressions émotionnelles dans différentes modalités sensorielles .....	80
6.2. Cognition sociale et jugement moral dans la SEP .....	84
6.3. Impact des processus inhibiteurs dans l'attribution d'états mentaux .....	88
CHAPITRE 7 : Remédiation cognitive dans la SEP au moyen d'un <i>serious game</i> .....	91
7.1. Étude de la validité clinique d'un <i>serious game</i> pour la remédiation cognitive des patients atteints de SEP .....	91
7.2. bRain rEorganization after serious game-based cognitiVe rEhabilitation In muLtiplE scLErosis (REVEILLE) .....	96
CHAPITRE 8 : Approche globale de l'adhésion thérapeutique dans la SEP .....	99
Conclusion Générale : vers un modèle biopsychosocial de la SEP ? .....	104
Références .....	107
ANNEXES .....	127
Curriculum Vitae détaillé .....	129



## Résumé

La composante neuropsychologique fait désormais partie intégrante de la sémiologie de la sclérose en plaques (SEP), première cause de handicap non-traumatique de l'adulte jeune. Si les éléments cognitifs et émotionnels sont désormais reconnus, il subsiste de nombreux questionnements sur leur richesse sémiologique et la nature précise des processus à leur origine et à leur évolution. Les travaux de recherche présentés dans la première partie de ce mémoire ont tenté de répondre à certains de ces questionnements. Ils ont notamment porté sur la caractérisation des troubles de la mémoire épisodique, l'une des plaintes cognitives les plus fréquemment rapportées par les patients, et sur l'impact des troubles de vitesse de traitement associés aux capacités d'apprentissage. Nous avons aussi tenté d'enrichir les descriptions sémiologiques des patients en analysant les troubles du traitement de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. De plus, en poursuivant des objectifs de nature fondamentale et clinique, une enquête a permis de dresser un tableau de l'accessibilité à la remédiation cognitive dans la SEP. Enfin, une approche globale des déterminants de l'accompagnement des patients a fait l'objet de travaux portant sur les facteurs de l'adhésion thérapeutique et de la place des aidants. Ces travaux ont ainsi posé les prémices de projets de recherche qui sont présentés dans la seconde partie de ce mémoire. Ces projets se situent dans la continuité des travaux réalisés et tenteront de préciser la nature des troubles cognitifs et socio-affectifs des patients ; ils visent également à évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive. Enfin, nous ferons des propositions pouvant évoluer vers un modèle bio-psycho-social de la SEP. Dans ce cadre, une meilleure intégration des modifications neuropsychologiques de la SEP devrait permettre d'identifier de nouvelles pistes de prise en charge et améliorer ainsi la qualité de vie des patients et de leur entourage.

## Abstract

The neuropsychological issue is now an integral part of the semiology of multiple sclerosis (MS), the leading cause of non-traumatic disability in young adults. Although cognitive and emotional elements are now recognized, questions remain as to their semiological richness, the precise nature of the processes at their origin and their evolution. The research presented in the first part of this thesis has attempted to answer some of these questions. In particular, it has focused on characterizing episodic memory disorders, one of the cognitive complaints most frequently reported by patients, and on the impact of associated processing speed disorders on learning ability. We also sought to enrich the patients' semiological descriptions by analyzing disorders in the processing of emotional facial expression recognition. In addition, in pursuit of both fundamental and clinical objectives, a survey has provided a picture of accessibility to cognitive remediation in MS. Finally, a global approach to the determinants of patient support has been the subject of research into the factors of therapeutic adherence and the role of caregivers. This work has laid the groundwork for the research projects presented in the second part of this dissertation. These projects are a continuation of the work already carried out and will attempt to clarify the nature of patients' cognitive and socio-affective disorders; they also aim to evaluate the effectiveness of a cognitive remediation program. Finally, we will make proposals that could evolve towards a bio-psycho-social model of MS. In this context, a better integration of the neuropsychological modifications of MS should make it possible to identify new avenues of treatment and thus improve the quality of life of patients and their families.





## Avant-propos

La rédaction de ce mémoire pour l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) a donné lieu à différentes interrogations, notamment sur l'orientation générale de mon engagement en neuropsychologie. Bien que l'activité première de cet engagement ait été de nature clinique, mon activité s'est toujours inscrite dans une dynamique continue au service du patient, afin de lui proposer l'accompagnement le plus adapté. De ce fait, mon rôle de clinicien s'est constamment adossé à l'activité de recherche afin de favoriser l'évolution des pratiques cliniques.

Ainsi, la présentation de ce mémoire m'a amené à essayer d'identifier les principes généraux qui ont structuré mon activité de recherche au service de la clinique. Cette prise de recul est aussi une prise de conscience du fait qu'une activité de recherche ne s'inscrit pas toujours dans une trajectoire linéaire et soumise à des déterminants purement individuels. En effet, mes travaux de recherche ont pu dépendre de rencontres, d'opportunités et des explorations qui ont dessiné une trajectoire spécifique, faite de lignes droites et de *pas de côté*. Néanmoins, le plan directeur de mon activité de recherche m'a conduit à prioriser les applications cliniques, plaçant ainsi le patient au cœur de mes problématiques. De fait, mes travaux de recherche se placent dans une considération holistique du patient, intégrant notamment ses dimensions cognitives, sociales et environnementales. Cette démarche d'appréhension globale du patient, défendue en neuropsychologie par Kinderman (2005, 2014), implique la prise en compte de facteurs biologiques (de type lésionnel, dégénératif ou inflammatoire), sociaux (comme l'isolement social), et circonstanciels (événements de vie) ainsi que leurs interactions complexes (Kinderman, 2005, 2014). C'est cette dimension globale, intégrant une triple approche, diagnostique, thérapeutique et cognitive, qui a guidé mon activité clinique dans la prise en compte des troubles constitutifs de la fragilité du patient.

Faire de la recherche en neuropsychologie, c'est se donner l'opportunité d'enrichir l'activité clinique, de dynamiser les échanges avec le patient, son entourage et les équipes soignantes. C'est aussi y associer les contributions de la formation professionnelle permanente qui conduit à éduquer les esprits à la curiosité, à l'innovation clinique et à la remise en cause des pratiques. En effet, « *il convient de préparer d'abord le cerveau de l'homme avant que d'y rien imprimer. Il faut premièrement apprendre à douter avant d'apprendre à croire tout.* » (Holberg, 1749 ; Tome 1, p. 34). Je constate ainsi que la clinique, la recherche et l'enseignement interagissent au sein de mon parcours et ont contribué à façonner les travaux décrits dans ce mémoire. Certes, ce dernier se concentre naturellement sur la présentation et l'analyse des travaux de recherche, mais les informations concernant mes activités pédagogiques et administratives, décrites dans mon *curriculum vitae* (Annexe 1), apporteront un éclairage utile à l'ensemble de cette synthèse

Ce mémoire se structure en deux parties. La première présentera les travaux de recherche réalisés sur la problématique de la *neuropsychologie de la sclérose en plaques (SEP)*. Ces travaux sont ordonnés en quatre chapitres. Le premier traitera de la sémiologie cognitive, en particulier mnésique, dans une perspective de compréhension étiologique et d'évaluation. Le deuxième chapitre portera sur les troubles du traitement émotionnel. Le troisième présentera les travaux portant sur la remédiation cognitive. Enfin, le quatrième chapitre traitera de la problématique de l'adhésion thérapeutique.

La seconde partie du mémoire sera dédiée à la présentation des principales perspectives de recherche, inscrites dans la continuité des recherches effectuées. Des projets en cours ou en perspective seront alors présentés sur la problématique générale de la cognition, de la cognition sociale et des procédures de remédiation à destination des patients atteints de SEP.



## **PREMIERE PARTIE**

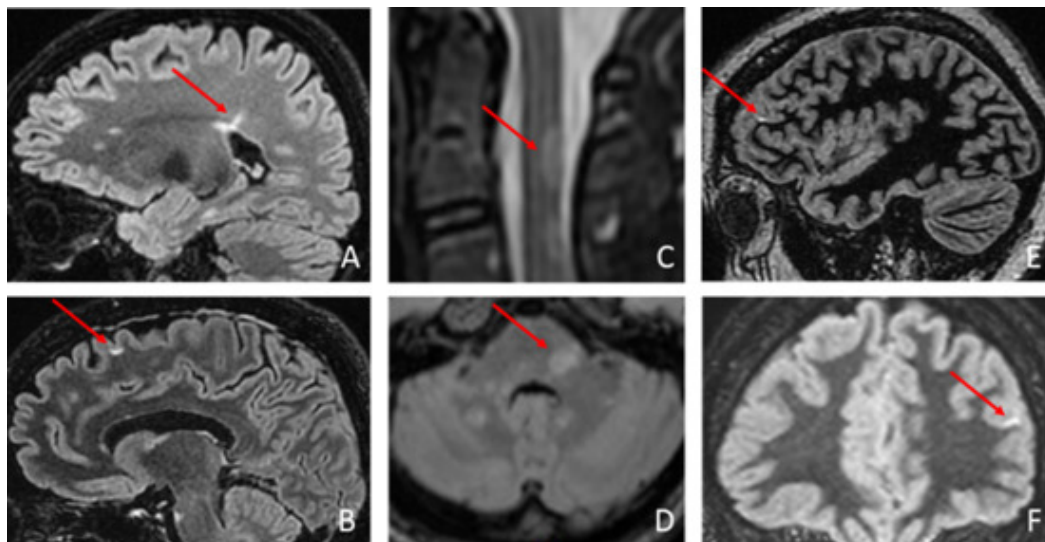
### **Contribution à la neuropsychologie de la sclérose en plaques**



## Introduction : Sclérose en plaques et neuropsychologie

En France, la sclérose en plaques (SEP) affecte plus de 120 000 personnes, avec 5 000 nouveaux patients diagnostiqués chaque année (Moreau et al., 2020). Première cause de handicap non-traumatique de l'adulte jeune, la SEP débute, dans 70% des cas, entre 25 et 35 ans, avec une prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme ; Dobson & Giovannoni, 2019). La SEP est aussi la pathologie chronique auto-immune neurologique la plus fréquente, caractérisée par une physiopathologie inflammatoire, démyélinisante et dégénérative du système nerveux central (SNC ; Compston & Coles, 2002). La SEP se traduit notamment par la dissémination des lésions au sein du SNC (**Figure 1**) ce qui entraîne une hétérogénéité quant à son mode évolutif, mais également quant à sa symptomatologie (Lublin, 2014).

**Figure 1** • Exemples de lésions typiques de la SEP en IRM (flèches), illustrant leur dissémination spatiale selon les critères de McDonald 2017. *A : lésion périventriculaire ; B : lésion juxta-corticale ; C : myélite cervicale partielle ; D : multiples lésions sous-tentorielles dont une lésion du pédoncule cérébelleux moyen gauche ; E et F : lésion intracorticale frontale gauche.* In Kwiatkowski et al., 2019.



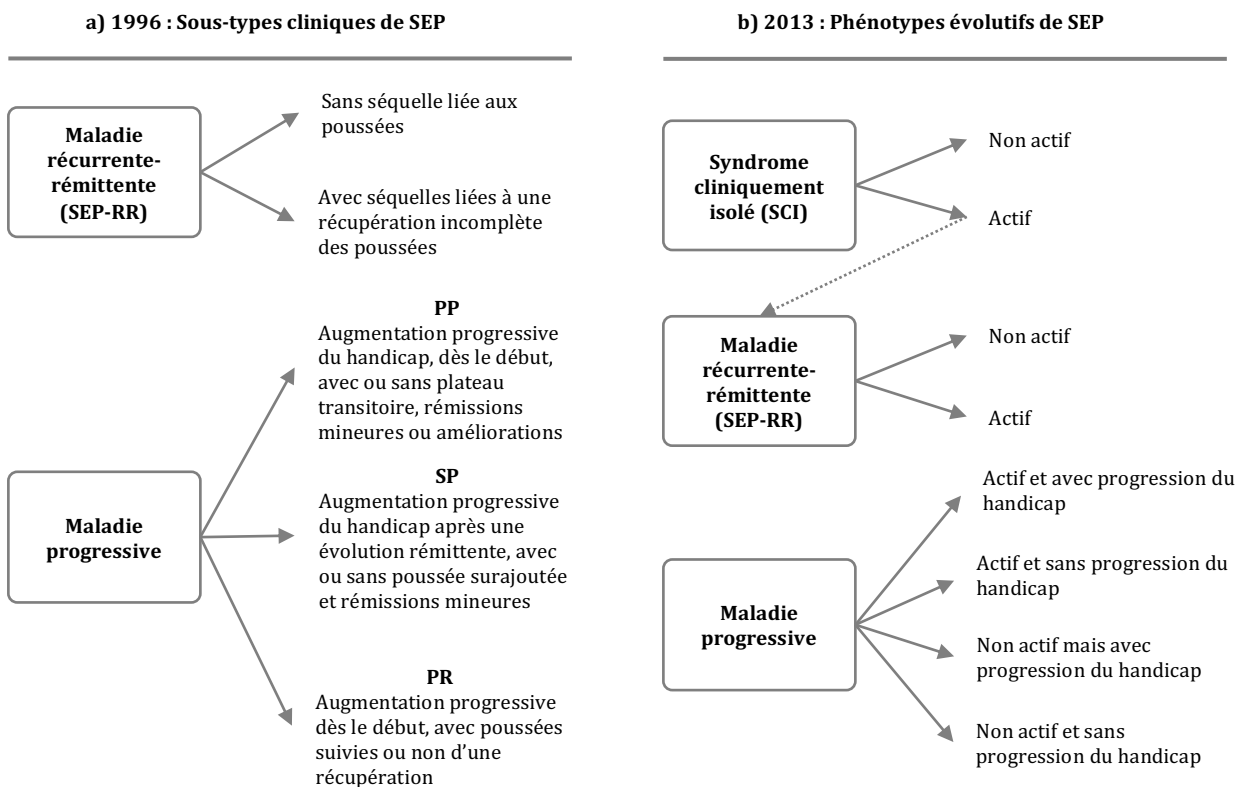
### ❖ La sclérose en plaques, hétérogénéité évolutive et sémiologique

En 1996, un groupe d'experts (*International Advisory Committee on Clinical Trials of MS*) décrivait quatre phénotypes évolutifs de la SEP : la forme récurrente-rémittente (SEP-RR), la forme secondairement progressive (SEP-SEP), la forme primaire progressive (SEP-PP), sans ou avec poussées (Lublin & Reingold, 1996). Depuis 2013, ces phénotypes ont été catégorisés en deux groupes d'après l'anamnèse et l'examen clinique au sein d'une classification révisée par le même groupe d'experts. Cette classification distingue alors deux grands profils évolutifs : les formes récurrentes-rémittentes et les formes progressives (**Figure 2**). Les formes de SEP-RR (85% des

cas initiaux) se caractérisent par la survenue de poussées (réurrences), traduction clinique de mécanismes inflammatoires focaux, dont les symptômes peuvent régresser partiellement ou complètement (rémission). Dans un grand nombre de cas, la SEP-RR évolue vers une forme secondairement progressive, après un délai allant de 15 à 20 ans (selon les cohortes historiques). Cette phase secondairement progressive présente une évolution relativement indépendante du nombre et de la fréquence des poussées de la phase récurrente-rémittente.

Dans 15% des cas, la maladie débute sous une forme d'emblée progressive, avec une aggravation régulière du handicap, indépendamment des poussées. Cette évolution progressive est liée aux mécanismes dégénératifs de la maladie, qui sont eux-mêmes la conséquence d'une inflammation plus diffuse et plus compartimentée dans le SNC.

**Figure 2 •** Évolution de la classification des formes cliniques de SEP entre 1996 (a) et 2013 (b). PP : Progressive Primaire ; SP : Secondairement Progressive ; PR : Progressive-Récurrente. Adaptée de Kwiatkowski et al., 2019.



La frontière entre ces formes évolutives n'étant pas hermétique, les formes RR peuvent aussi comporter des phénomènes d'aggravation clinique survenant indépendamment de l'activité inflammatoire focale (PIRA, *Progression Independent of Relapse Activity*). Inversement, des poussées peuvent émailler l'évolution des formes progressives, même si elles sont généralement peu fréquentes. A partir des deux dimensions de la maladie, l'activité inflammatoire (poussées cliniques, détection de lésions en imagerie) et la progression du handicap, Lublin et al. (2014)

distinguent : les formes RR actives ou non selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire, au moins une poussée ou au moins une nouvelle lésion, constatée sur l'IRM, sur la période évaluée ; les formes progressives, primaires ou secondaires, caractérisées selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire et selon l'existence ou non d'une progression du handicap sur la période évaluée. On distingue alors, les SEP progressives actives avec progression, actives sans progression, non-actives avec progression ou non-actives sans progression.

Cette classification définit également : le syndrome cliniquement isolé (SCI) reconnu comme la première manifestation clinique en lien avec une atteinte inflammatoire et démyélinisante évoquant la SEP (mais sans remplir le critère de dissémination temporelle) ; le syndrome radiologiquement isolé (SRI) défini par la découverte fortuite d'anomalies en imagerie, compatibles avec une démyélinisation d'origine inflammatoire, sans aucun signe clinique associé (Kwiatkowski, 2019).

Plusieurs travaux de cohorte récents montrent que le pronostic de la SEP s'est nettement amélioré depuis la mise à disposition des traitements de fond dans les années 1990. Ainsi, les données montrent un allongement du délai, d'une part de passage en forme SP et, d'autre part, pour atteindre le score EDSS<sup>1</sup> (*Expanded Disability Status Scale*) de 6.0, avec une amélioration continue du pronostic.

Dans la SEP, la dissémination des lésions au sein du SNC entraîne une grande variabilité sémiologique (**Tableau 1**). Ainsi, les symptômes rencontrés sont divers : somesthésiques (paresthésies, sensations de fourmillements dans les membres, décharges électriques, névralgie faciale) ; visuels (névrite optique rétro-bulbaire, diplopie) ; moteurs ; cérébelleux ; vestibulaires ; vésico-sphinctériens et sexuels ; fatigue et fatigabilité ainsi que troubles cognitifs et émotionnels.

---

<sup>1</sup> **EDSS** (*Expanded disability status scale*) (Kurtzke J.F., 1983) : Échelle utilisée pour l'évaluation du niveau de handicap, intégrant des paramètres fonctionnels (sensitifs, cérébelleux, cérébraux, ...) et les capacités ambulatoires du patient. Cette échelle, ordinale, d'intensité croissante, s'étend de 0 (aucune plainte et examen normal) à 10 (décès lié à la SEP), par palier de 1 ou 0.5. Trois de ces niveaux ont une valeur charnière. **EDSS 4** : la marche se fait sans aide, mais le périmètre de marche est limité à ~ 500 m d'une traite ; **EDSS 6** : La marche se fait avec aide (cane) et le périmètre de marche est limité à 100 m d'une traite ; **EDSS 7** : La marche est possible de façon autonome sur quelques mètres à l'aide des meubles ou des murs. Pour les déplacements plus importants, le patient est tributaire d'un fauteuil roulant.

**Tableau 1** • Symptômes cliniques dans la SEP en fonction du site anatomique atteint. In Lebrun-Fréney, 2024.

Site	Symptômes
<b>Cerveau</b>	Déficit attentionnel, exécutif, de la vitesse de traitement de l'information, Troubles de l'humeur et de la régulation des émotions, Atteinte motrice, atteinte sensitive
<b>Cervelet – voies cérébelleuses</b>	Ataxie / Dysarthrie / Tremblements
<b>Tronc cérébral</b>	Troubles de la motricité oculaire : nystagmus, oscillopsie, diplopie, ophtalmoplégie internucléaire / Vertige, ataxie / Troubles de la déglutition et de la phonation Hypoesthésie, paralysie d'une hémiface / Symptôme paroxystique
<b>Nerfs optiques</b>	Neuropathie optique rétrobulbaire / Trouble chronique de l'accommodation visuelle
<b>Moelle épinière</b>	Faiblesse, spasticité, spasme d'un ou plusieurs membres, réduction du périmètre de marche / Baisse de sensibilité, paresthésie, douleur neuropathique d'un ou plusieurs membres / Troubles vésico-sphinctériens / Signe de Lhermitte
<b>Autres</b>	Fatigue, intolérance à la chaleur ou à la fièvre, douleur, ...

### ❖ Neuropsychologie de la SEP

Les troubles cognitifs et émotionnels, à travers leur impact sur l'autonomie du patient et leur lien avec ses caractéristiques clinico-démographiques, constituent la problématique de la neuropsychologie de la SEP. Si le développement des thérapies pharmacologiques a permis des améliorations significatives sur le contrôle de la progression du handicap, aucun de ces traitements n'a à ce jour pu démontrer une efficacité significative sur la prévention, le maintien ou l'amélioration du fonctionnement cognitif (Roy et al., 2016 ; Chen et al., 2020 ; Landmeyer et al., 2020). Or, ces troubles cognitifs sont une source importante de handicap, de limitation de l'autonomie et de la détérioration de la qualité de vie des patients et de leur entourage (Ruet et al., 2013a)

Les premières descriptions de la maladie par Charcot (1877) dans les « *Leçons sur les maladies du système nerveux* » révélaient déjà la présence de troubles cognitifs et de perturbations émotionnelles chez une patiente atteinte de SEP : « *...une expression dominante de la physionomie correspondant presque toujours à un état mental qui mérite d'être signalé. Il y a un affaiblissement marqué de la mémoire ; les conceptions sont lentes ; les facultés intellectuelles et affectives émoussées dans leur ensemble. Ce qui paraît dominer chez les malades, c'est une sorte d'indifférence presque stupide à l'égard de toutes choses. Il n'est pas rare de les voir tantôt rire niaisement, sans aucun motif, et tantôt, au contraire, de fondre en larmes, sans plus de raison. — Il n'est pas rare non plus de voir*

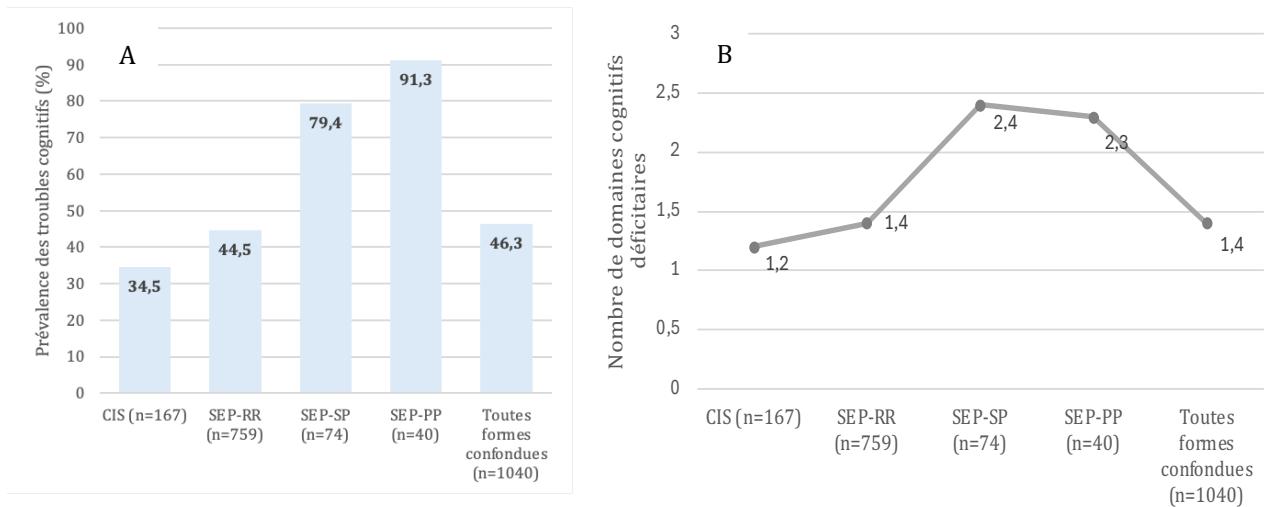


*éclater, au milieu de cet état de dépression mentale, des troubles psychiques qui relèvent l'une ou l'autre des formes classiques de l'aliénation mentale* » (p. 237).

Depuis lors, de nombreuses études ont abordé la problématique des troubles neuropsychologiques de la SEP, avec pour objectif d'en décrire la nature, la prévalence et leur association avec les autres marqueurs cliniques de la maladie (formes évolutives, handicap fonctionnel, durée d'évolution, ...). D'autres études ont aussi tenté de comprendre la physiopathologie sous-jacente à ces perturbations cognitivo-émotionnelles. Enfin, plus récemment, des travaux ont porté sur le développement de procédures de remédiation de ces troubles, afin d'en limiter l'impact sur le patient et son entourage.

Les perturbations cognitives et émotionnelles de la SEP sont fréquemment observées, chez 45 à 65% des patients (Chiaravalloti & DeLuca, 2008a ; De Meo et al., 2021 ; Kalb et al., 2018a). Les troubles cognitifs sont retrouvés quelle que soit la forme clinique de la maladie, avec une majoration de leur fréquence et de leur intensité de la forme récurrente-rémittente (RR) à la forme progressive primaire (PP ; **Figure 3**). Ils apparaissent précocement dans l'évolution de la maladie, de façon relativement indépendante de l'incapacité locomotrice et de la durée de la maladie (Lyon-Caen et al., 1986 ; Rao et al., 1991 ; Glanz et al., 2007) ; de ce fait, ils sont fréquents dans les syndromes cliniquement isolés (SCI ; Glanz et al., 2007) et dans les syndromes radiologiquement isolés (SRI, Lebrun et al., 2010). Néanmoins, la relation entre la durée de la maladie et la prévalence de ces troubles reste discutée dans la littérature, cette durée étant bien souvent confondue avec l'âge (Brochet et al., 2022 ; Brochet & Ruet, 2019) ; toutefois, l'impact spécifique de l'âge sur la prévalence et l'importance des troubles cognitifs des patients atteints de SEP demeure peu documenté dans la littérature (Bodling et al., 2009). Or, cette problématique revêt une signification clinique importante ; en effet, le développement des suivis neuropsychologiques conduit de plus en plus fréquemment à la question, d'une part, de la différenciation de l'impact de l'âge et de celui de l'évolution de la pathologie, et, d'autre part, de la différenciation d'une évolution cognitive significative de la SEP, de celle liée à l'apparition d'une pathologie du vieillissement.

**Figure 3 •** Prévalence des troubles cognitifs (A) et nombre de domaines cognitifs déficitaires (B) en fonction de la forme clinique de la SEP. In Ruano et al., 2017.



Malgré l'hétérogénéité clinique et évolutive de la maladie, un profil cognitif commun a pu être individualisé par des études de cohortes, avec toutefois une importante variabilité interindividuelle. L'atteinte cognitive est généralement limitée à certaines fonctions. Ainsi, on constate qu'environ un tiers des patients n'ont pas de trouble cognitif, 22% ont un déficit isolé, 42% ont un déficit sur plusieurs fonctions et seulement 2 % des patients ont un déficit global donnant lieu à un véritable tableau de démence (Fischer et al., 2000). La SEP affecte ainsi divers aspects du fonctionnement cognitif, notamment la vitesse de traitement de l'information (De Sonneville et al., 2002; Schependom et al., 2014; Van Schependom et al., 2014), les capacités attentionnelles (Denney et al., 2005 ; Dujardin et al., 1998 ; Janculjak et al., 2002), les capacités en mémoire de travail (Clough et al., 2022 ; Kouvatsou et al., 2019 ; Kouvatsou, Masoura, & Kimiskidis, 2022 ; Kouvatsou, Masoura, Kiosseoglou, et al., 2022), les fonctions exécutives (Foong et al., 1997; Santiago et al., 2007; Zakzanis, 2000) et la mémoire épisodique, tant verbale que visuo-spatiale (Brissart et al., 2012 ; DeLuca et al., 1994, 2013 ; Saenz et al., 2015). Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ainsi que la fragilité des capacités d'apprentissage en mémoire épisodique semblent être les plus fréquemment et précocement affectés. Si la prédominance de ces troubles dans la sémiologie cognitive des patients est aujourd'hui admise, les processus cognitifs à l'origine de ce déficit (encodage, stockage, récupération) restent discutés (Brissart et al., 2012 ; DeLuca et al., 1994; Saenz et al., 2015).

La fréquence, l'importance et la précocité des troubles cognitifs entraînent des répercussions importantes dans la vie socio-professionnelle, familiale et sur la qualité de vie des patients, majorant notamment le risque de perte d'emploi (Ruet et al., 2013b) et limitant les activités quotidiennes (Goverover et al., 2007 ; Grzegorski & Losy, 2017a ; Langdon, 2011) ; l'impact significatif de ces atteintes cognitives a de ce fait justifié la mise en œuvre de leur suivi spécifique dans la SEP (Kalb et al., 2018a). Par ailleurs, ces troubles peuvent également

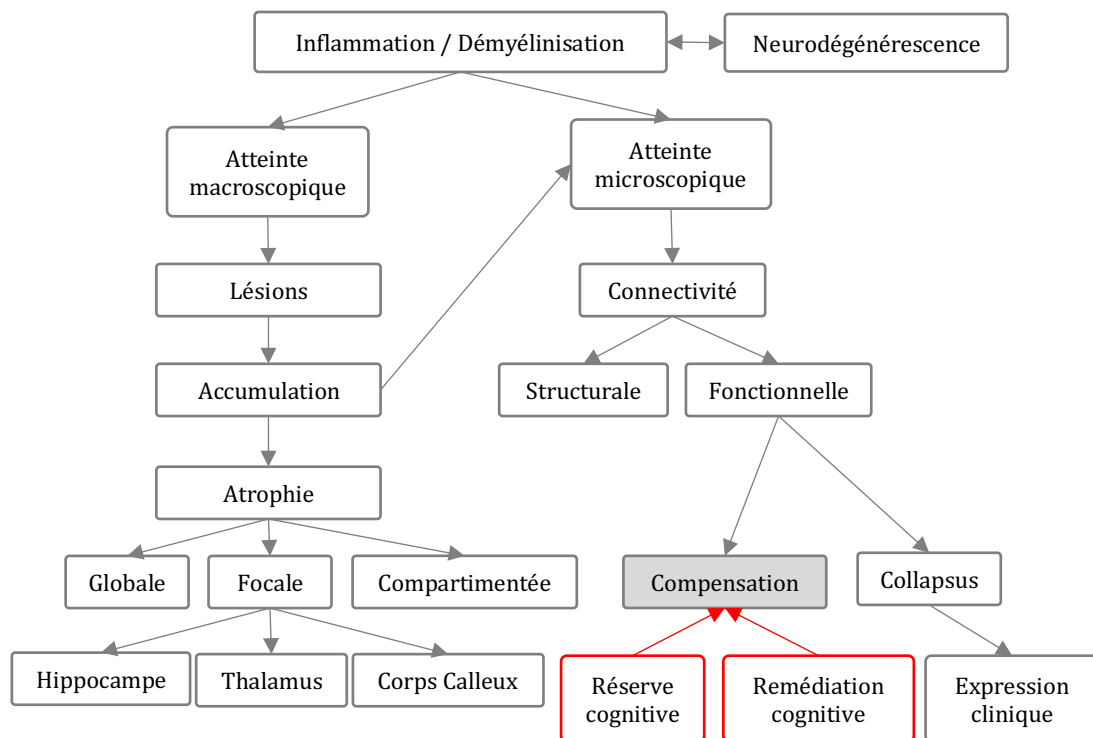
représenter des marqueurs cliniques et pronostiques, importants dans le suivi à long terme des patients. Ainsi, la présence précoce de troubles cognitifs et leur évolution peuvent être prédictives de l'évolution du handicap général (évalué par l'EDSS ; Deloire et al., 2010 ; Moccia et al., 2016), de la conversion vers un mode progressif de la maladie (Moccia et al., 2016) ou du risque de conversion des patients atteints d'un SCI vers une SEP cliniquement définie (Zipoli et al., 2009). Ces études soulignent l'importance du suivi neuropsychologique des patients atteints de SEP, avec une implication potentielle dans le choix des traitements de fond, et permet une appréciation fiable du score fonctionnel cérébral de l'EDSS dans le suivi du handicap (Alonso et al., 2020). Enfin, la détection précoce de ces troubles cognitifs et le suivi de leur évolution permettent de proposer des programmes d'intervention neuropsychologique et des thérapies psychologiques (Brissart et al., 2011 ; Brochet, 2017 ; Weld-Blundell et al., 2022).

Les troubles cognitifs s'associent également à une sémiologie variée de type psycho-affectif. Même si le diagnostic et le traitement de ces manifestations d'ordre psycho-affectif sont difficiles à établir en raison du chevauchement des symptômes neurologiques, cognitifs et psychiatriques, leur forte prévalence chez les patients atteints de SEP peut aggraver l'évolution de la maladie et la qualité de vie des patients (Feinstein, 2004 ; Freedman et al., 2023 ; Murphy et al., 2017 ; Silveira et al., 2019). La dépression demeure la perturbation affective la plus fréquente, avec un risque supérieur à 50% de présenter une dépression majeure au cours de la vie du patient (Lebrun & Cohen, 2009). De plus, la dépression est associée à une moins bonne observance du traitement, à une diminution de l'état fonctionnel et de la qualité de vie, ainsi qu'à un risque accru de suicide (Feinstein, 2011). D'autres comorbidités psychiatriques prévalentes sont retrouvées tels les troubles anxieux (Boeschoten et al., 2017), les troubles bipolaires (Joseph et al., 2021), les troubles psychotiques (Sabe & Sentissi, 2022), l'abus de substances (Beier et al., 2014) et les troubles de la personnalité (Stathopoulou et al., 2010).

De nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes à l'œuvre dans la genèse des troubles neuropsychologiques dans la SEP. Certains travaux ont notamment porté sur l'impact des anomalies structurales et fonctionnelles de la maladie (Degraeve et al., 2022 ; Dong et al., 2022 ; Lopez-Soley et al., 2021 ; Planche et al., 2017 ; Schoonheim, Hulst, et al., 2015 ; Schoonheim, Meijer, et al., 2015 ; Sicotte et al., 2008 ; Yaldizli et al., 2014), tentant d'évaluer le rôle respectif de la charge lésionnelle, de l'atrophie globale, régionale ou compartimentée, sur la connectivité cérébrale. En effet, les techniques d'imagerie non conventionnelle ont permis de mieux comprendre les supports structuraux, métaboliques et fonctionnels des troubles cognitifs, avec notamment une atteinte tissulaire de la substance blanche plus importante et plus diffuse chez les patients présentant des dysfonctionnements cognitifs, en particulier au stade précoce de la maladie. Cette atteinte tissulaire diffuse de la substance blanche pourrait, d'une part, altérer la connectivité intra-

et interhémisphérique (Dineen et al., 2009) et ainsi entrainer des perturbations dans des tâches cognitives impliquant des connexions à longue distance ; d'autre part, le même type d'atteinte pourrait être responsable de changements distants dans des régions de substance grise fortement connectées comme les ganglions de la base, le thalamus ou l'hippocampe (DeLuca et al., 2015) (voir **Figure 4** pour un résumé). De manière similaire, des études de neuro-imagerie ont également tenté de clarifier la relation entre les changements encéphaliques, structurels et fonctionnels, et les comorbidités psychiatriques. Ainsi, l'atrophie de la matière grise, les anomalies de la matière blanche et l'atteinte du corps calleux pourraient expliquer l'occurrence plus fréquente des troubles psychiatriques dans la SEP que dans la population générale (Murphy et al., 2017 ; Sparaco et al., 2021).

**Figure 4** • Schématisation de la participation des différentes anomalies cérébrales aux troubles cognitifs dans la SEP. Adaptée de Tourbah et al., 2021.



Les processus physiopathologiques à l'œuvre dans la SEP, tels que l'inflammation et la démyélinisation, sont à l'origine d'atteintes cérébrales macro et microstructurales. Les atteintes macrostructurales engendrées initialement par l'accumulation de la charge lésionnelle vont progressivement entrainer une atrophie cérébrale globale et compartimentée, au sein de laquelle l'atrophie de certaines régions vont impacter plus significativement les processus cognitifs. Cette accumulation lésionnelle majore les atteintes microstructurales, dégradant la connectivité structurelle et fonctionnelle, entrainant une détérioration de la connectivité au sein de réseaux cérébraux, ce qui déclenche progressivement la manifestation de signes cliniques cognitifs. Dans

ce processus physiopathologique délétère, la place de la dégénérescence reste encore peu étudiée. Néanmoins, des processus peuvent venir dissocier temporairement cette liaison entre les dégradations structurales et les manifestations cliniques. Parmi ces processus, la réserve cognitive (Sumowski & Leavitt, 2013) et la mise en œuvre de programmes de remédiation cognitive (Benedict & Zivadinov, 2011; DeLuca et al., 2020) permettraient la mobilisation de mécanismes de compensation retardant la genèse des troubles cognitifs et limitant leur impact sur l'autonomie du patient

### ❖ *Thématiques de recherche développées dans ce mémoire*

Notre activité de recherche porte sur l'exploration des troubles cognitifs et émotionnels des patients atteints de SEP, au moyen d'indicateurs cognitifs, comportementaux et neurophysiologiques. Elle se structure autour de quatre thématiques principales, présentées ci-après, au sein de quatre chapitres expérimentaux, constituant la première partie de ce travail.

Le *premier Chapitre* réunit les travaux en lien avec la *caractérisation de la sémiologie cognitive des patients*. Ces travaux portent notamment sur les troubles de la mémoire épisodique afin de les caractériser et de mieux comprendre les liens entre ces difficultés mnésiques et les autres troubles cognitifs. D'autres travaux ont été menés afin de *caractériser les déterminants (démographiques, électrophysiologiques ou cérébraux) de ces troubles cognitifs*. Ces travaux avec une orientation davantage clinique ont pu être réalisés en parallèle de travaux plus méthodologiques qui visent à *questionner les qualités psychométriques des outils de diagnostic et de dépistage des troubles cognitifs et émotionnels dans la SEP*.

Dans le *Chapitre 2*, et dans la continuité des travaux précédents, nous présenterons des études ayant porté sur *la sémiologie de la cognition sociale, en particulier sur les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles*.

Dans le *Chapitre 3* nous présenterons des travaux visant à évaluer *l'efficacité clinique d'outils et de méthodes de remédiation des troubles neuropsychologiques*.

Le *Chapitre 4* portera sur des travaux consacrés à l'analyse des déterminants de la qualité de la relation médecin-soignant et de l'adhésion thérapeutique des patients. Cette problématique vise *in fine le développement d'un modèle bio-psycho-social des déterminants de l'adhésion thérapeutique des patients atteints de SEP*.

En conclusion de la Première Partie, une synthèse réunira l'ensemble des résultats présentés, leurs limites ainsi que les principales perspectives qui en découlent. Celles-ci seront ensuite détaillées dans la Seconde Partie du mémoire.



## CHAPITRE 1 : Sémiologie cognitive de la Sclérose en Plaques

Les études présentées dans ce chapitre portent notamment sur les déficits observés en mémoire épisodique, l'une des plaintes et l'un des troubles les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de SEP, affectant environ un tiers des patients (Benedict et al., 2020 ; Brissart et al., 2012 ; Saenz et al., 2015). La mémoire épisodique correspond à la mémoire des événements inscrits dans un contexte spatial et temporel précis. Dans le modèle d'organisation de la mémoire de Tulving (modèle SPI, *sérial, parallèle et indépendant*), ce système serait le plus élevé dans la hiérarchie mnésique et dépendrait de l'intégrité des systèmes inférieurs. Il serait de ce fait le plus susceptible d'être affecté lors d'une pathologie (Desgranges & Eustache, 2011 ; Tulving, 1995). Trois processus sont impliqués dans la mémoire épisodique : l'encodage, le stockage et la récupération. **L'encodage** est la phase durant laquelle les caractéristiques d'une information perceptive sont traitées et converties en trace mnésique, susceptible d'être réactivée ultérieurement. Selon la théorie de la spécificité de l'encodage, l'information cible serait au sein d'un engramme mnésique, en même temps que les informations contextuelles, constituant autant d'indices permettant d'accéder aux souvenirs. **Le stockage** correspond aux processus de mise en réserve de l'information pour usage ultérieur. Cette phase active comporterait un processus de consolidation de l'information acquise. Enfin, **la récupération** a pour but de restituer les données qui ont été mémorisées lors de la phase d'acquisition. L'interprétation clinique d'un déficit mnésique sur la base d'un test de mémoire épisodique se fait classiquement en référence à ces trois processus indissociables, auquel s'ajoute le processus d'apprentissage, facteur important tenant compte de la présentation répétée des informations dans le temps. La définition conceptuelle et opérationnelle de ces processus, dont découlent les techniques d'évaluation, revêt donc un caractère déterminant pour la justesse des interprétations cognitives et des inférences concernant le degré d'atteinte des réseaux anatomo-fonctionnels concernés.

### 1.1. Mémoire épisodique dans la SEP

Les processus qui sous-tendent les troubles de la mémoire épisodique dans la SEP sont l'objet d'un débat dans la littérature (Brissart et al., 2012 ; DeLuca et al., 1994 ; Saenz et al., 2015), fondé sur les premières recherches ayant impliqué un déficit sélectif de la récupération (Rao et al., 1989), avec un bénéfice de l'indiciage (Brissart et al., 2012). En revanche, une faiblesse de l'acquisition d'informations lors des essais initiaux des tâches d'apprentissage a été décrite (DeLuca et al., 1994, 2013). Cette hypothèse d'acquisition propose que les patients atteints de SEP se souviennent moins parce qu'ils apprennent moins rapidement. Ainsi, les patients auraient besoin de plus d'essais pendant l'apprentissage pour atteindre le même niveau de stockage que

les sujets sains, mais une fois l'information consolidée, le rappel et la reconnaissance seraient comparables à ceux des sujets sains (Chiaravalloti et al., 2009 ; Costa et al., 2019). Dans une étude utilisant l'*Open Trial-Selective Reminding Test*, une version sans limite d'essais de l'épreuve (OT-SRT ; DeLuca et al., 1994), 44 % des patients, d'un échantillon de 151 patients atteints de SEP, avaient besoin de plus d'essais que le groupe de sujets sains pour atteindre le critère d'apprentissage, avec un nombre d'essais supérieur à un écart-type par rapport à la moyenne du groupe témoin. Cette étude démontrait, d'une part, une altération de la courbe d'apprentissage, sans atteinte sélective de la récupération et, d'autre part, l'implication potentielle du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (VTI) dans le processus d'acquisition en mémoire épisodique chez les patients atteints de SEP. Cette altération de la VTI a été décrite comme un déterminant essentiel de l'altération d'autres fonctions cognitives, comme la performance en mémoire de travail (DeLuca et al., 2004; Lengenfelder et al., 2006) ou la capacité d'acquiescer de nouvelles informations au sein du modèle intitulé *relative consequence model* (Costa et al., 2016 ; DeLuca et al., 2004). Ce modèle postule que la VTI serait le principal déficit cognitif des patients atteints de SEP ; il sous-tendrait les déficits des autres domaines cognitifs. Au moyen d'une analyse en régressions multiples, Chiaravalloti et al. (2013) indiquaient que la variance dans les capacités d'apprentissage était principalement associée à la VTI et à la mémoire de travail (Chiaravalloti et al., 2013). Arnett et al., (2004) démontraient que les patients atteints de SEP se souvenaient de plus d'informations lorsqu'elles étaient présentées à des rythmes plus lents (Arnett, 2004). Néanmoins, la compréhension de la relation entre le ralentissement de la VTI et les déficits d'apprentissage demeure incomplète. **Une meilleure compréhension de la contribution relative des différents processus impliqués dans l'apprentissage de nouvelles informations apparaît ainsi essentielle pour traiter efficacement les déficits de mémoire chez les personnes atteintes de SEP. De ce fait, il faudrait identifier la source principale de ce déficit et développer des outils cliniques efficaces pour traiter cette source.**

Les études présentées dans cette section tenteront de caractériser la nature des troubles en mémoire épisodique des patients atteints de SEP, en analysant notamment la participation des difficultés dyséxécutives et du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information dans le déficit d'apprentissage.

**Étude 1 • Predictivity Of Executive Functions In Episodic Memory In Multiple Sclerosis** (Barthélemy et al., 2014).

Dans cette étude, nous avons analysé la contribution des troubles des fonctions exécutives, de mémoire de travail et de vitesse de traitement sur les différents processus impliqués en mémoire épisodique (Barthélemy et al., 2014). Cette étude rétrospective a été menée auprès d'un



échantillon de 205 patients (125 patients atteints de forme récurrente-rémittente (SEP-RR) et 80 patients atteints de formes progressives (SEP-SP/PP)). Ces patients ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique de routine comprenant, au minimum : le *Selective Reminding Test* (SRT) pour l'évaluation des capacités en mémoire épisodique verbale ; l'épreuve du 10/36 pour l'évaluation des capacités d'apprentissage en mémoire épisodique visuo-spatiale ; le Code pour l'évaluation de la VTI ; les empan direct et inverse pour l'évaluation des capacités en mémoire de travail ainsi que les fluences verbales catégorielles et phonémiques pour l'évaluation des capacités de flexibilité cognitive. Une analyse de régression hiérarchique descendante a été conduite avec comme variable dépendante les scores aux épreuves de mémoire épisodique verbale et visuelle (nombre de mots moyen, indice d'apprentissage et rappel différé au SRT et rappel total et différé au 10/36) et comme variables indépendantes les différents scores de VTI, de mémoire de travail et de fonctions exécutives.

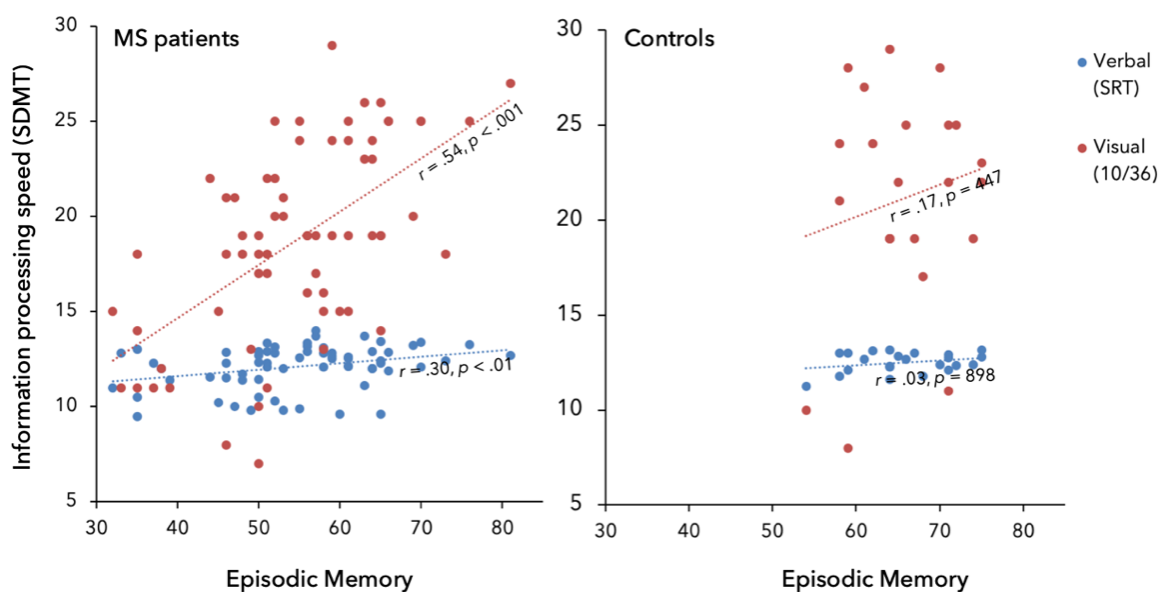
Seule la VTI (évaluée par le Code) était prédictive des scores de l'épreuve de mémoire épisodique verbale, quelle que soit la forme clinique de SEP. En revanche, la performance en mémoire épisodique visuo-spatiale était prédite par les capacités de VTI et de flexibilité cognitive (fluences catégorielles) chez les patients atteints de SEP-RR et par les capacités de VTI et de mémoire de travail (empan inverse) chez les patients atteints de forme progressive de SEP. Ainsi, **l'épreuve de mémoire épisodique verbale semble être uniquement impactée par les capacités de VTI. En revanche, l'épreuve de mémoire épisodique visuo-spatiale implique davantage de fonctions cognitives, telle que la VTI, la mémoire de travail et la flexibilité cognitive.**

**Étude 2 • Relationship between information processing speed and episodic memory in MS** (Mansinca et al., 2019).

Afin d'approfondir l'analyse de l'association des performances en mémoire épisodique avec les capacités de vitesse de traitement (évaluées par le *Symbol Digit Modalities Test*, SDMT), nous avons mené une deuxième étude comparant la corrélation entre les indices de mémoire épisodique (au SRT et au 10/36), dans un sous-groupe de patients atteints de SEP-RR (n=69), comparé à un groupe de sujets sains appariés en âge, sexe et niveau socio-culturel (n=24) (Mansinca et al., 2019).

Des corrélations significatives étaient observées entre les performances au SDMT et la mémoire épisodique verbale ( $r = .30, p < .01$ ) et visuelle ( $r = .54, p < .001$ ) au sein du groupe de patients atteints de SEP, mais pas au sein du groupe de sujet sains appariés ( $r = .03, p = .898$  et  $r = .17, p = .447$ ) (**Figure 5**). L'association entre le SDMT et les capacités de mémoire épisodique visuo-spatiale était significativement supérieure à celle observée avec les capacités de mémoire épisodique verbale ( $p = .045$ ).

**Figure 5** • Diagramme de dispersion entre les scores de mémoire épisodique (verbale et visuelle) et le score au SDMT dans le groupe de SEP-RR et dans le groupe contrôle. In Mansincal et al., 2019.



Note. La performance au SDMT était significativement associée aux performances en mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale uniquement chez les patients (graphique de gauche). Aucune corrélation significative entre le SDMT et les tâches de mémoire épisodique n'était retrouvée chez les sujets contrôles (graphique de droite).

**En bref, les capacités de mémoire épisodique et de vitesse de traitement semblent relativement indépendantes au sein du groupe de sujets sains. En revanche, l'impact de la VTI sur les capacités d'apprentissage semble plus spécifique chez les patients atteints de SEP, particulièrement en modalité visuo-spatiale comparativement à la modalité verbale.**

**Étude 3 • The Impact of Information Processing Speed on Episodic Memory in Multiple Sclerosis: Insights from Survival Analysis** (Lenne et al., soumis).

Dans la continuité de ces études, afin d'approfondir l'analyse de l'impact de la VTI sur les capacités en mémoire épisodique, nous avons mené une étude rétrospective qui s'est concentrée sur le temps nécessaire à l'apprentissage de nouvelles informations, au cours d'une tâche d'apprentissage d'une liste de mots, le *Selective Reminding Test* (SRT, Buschke, 1973).

Comme de nombreuses tâches de mémoire épisodique utilisées en neuropsychologie clinique, le SRT est réalisé dans un nombre contraint d'essais. Mais contrairement à la plupart des tâches, ce nombre d'essais peut être variable d'un sujet à l'autre. Ainsi cette épreuve consiste en un apprentissage d'une liste de 15 mots, en un nombre maximal de 10 essais. L'objectif poursuivi est de pouvoir restituer deux fois consécutivement la totalité de la liste de mots (*SRT-goal*). Ainsi, la tâche est menée avec trois issues possibles : (1) le sujet ne parvient jamais à restituer la totalité de la liste, la tâche est donc arrêtée au 10<sup>ème</sup> essai ; (2) le sujet parvient à restituer la totalité de la liste de mots deux fois consécutivement, la tâche est alors arrêtée lorsque la liste est rappelée

la deuxième fois en totalité ; (3) le sujet parvient à restituer la totalité de la liste au 10<sup>ème</sup> essai, un 11<sup>ème</sup> essai est alors proposé afin de permettre au sujet d'atteindre l'objectif de deux restitutions complètes consécutives de la liste. Cette tâche présente donc plusieurs issues possibles, avec une fin qui peut apparaître à différents temps de la tâche. Il est donc possible d'appliquer à cette tâche une analyse permettant d'étudier cette cinétique de réalisation de la tâche, telle que l'analyse de survie (ou *time-to-event data approach*).

L'application de l'analyse de survie à une tâche d'apprentissage telle que le SRT permet de déterminer le temps écoulé (exprimé en nombre d'essais), avant l'obtention de l'objectif de la tâche (*SRT-goal*), c'est-à-dire jusqu'à ce que deux rappels consécutifs complets de la liste de mots se produisent. Cette analyse des données de survie enregistre donc le nombre d'essais nécessaires pour la survenue de l'événement *SRT-goal*, pour calculer un délai de survenue. Au cours de la réalisation de la tâche, tous les patients ne présenteront pas l'événement *SRT-goal*, et la durée de l'épreuve variera d'un patient à l'autre (maximum 11 essais dans cette tâche). Plusieurs états seront possibles : (1) les sujets ayant présenté l'événement pendant la période de test, correspondant à la présence de deux rappels consécutifs de la liste des 15 mots avant le onzième ou dernier essai ; (2) les patients dits "perdus", c'est-à-dire abandonnant pendant la période de réalisation de la tâche avant le onzième ou dernier essai, mais sans atteindre l'événement *SRT-goal* ; (3) les patients sans événement jusqu'à la fin de la période d'apprentissage, puis censurés ensuite en raison de l'interruption du test. Par exemple, un patient peut sortir de la tâche au troisième essai, s'il réussit le *SRT-goal* en trois essais (survenue de l'événement), ou s'il décide d'abandonner la tâche (perdus de vue).

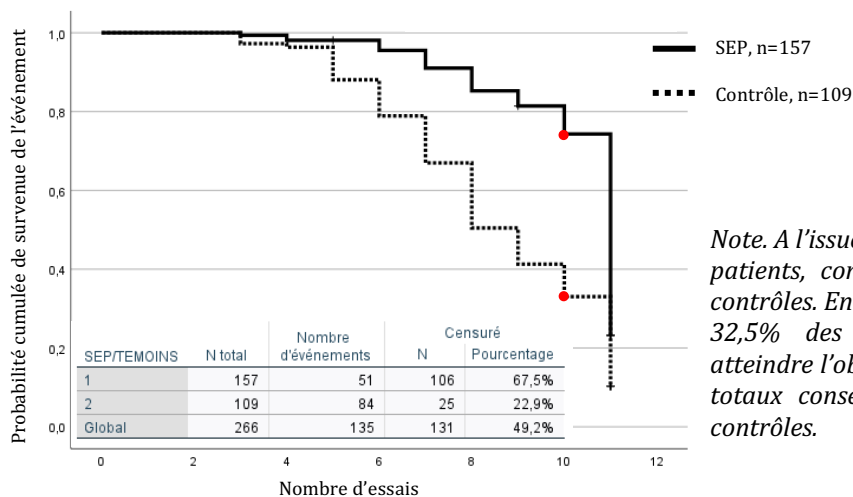
L'analyse de survie permet de créer une courbe de survie, courbe de Kaplan-Meier, basée sur la représentation graphique de la distribution de survie, évaluant ainsi la probabilité d'occurrence d'un événement (ici la survenue du *SRT-goal*) en fonction du temps. Elle constitue une courbe en "escalier", où chaque marche correspond à chaque événement survenu. La courbe de survie classique trace la probabilité de "survie" ou de "succès" au cours du temps, mais elle peut aussi tracer la probabilité de "décès" ou d'échec" au cours du temps. Dans cette étude, nous avons construit une courbe prenant en compte le nombre d'individus ayant atteint l'objectif de la tâche, c'est-à-dire l'événement "succès", en fonction du nombre d'essais. Par exemple, à l'essai 0, 100% des patients sont au même niveau, c'est-à-dire un nombre nul de mots rappelés, puisque la liste n'a pas encore été lue. Cette probabilité va évoluer au fil des essais en fonction du nombre de patients parvenant à restituer la totalité de la liste deux fois de suite (ou *SRT-goal*). Par exemple, si au 3<sup>ème</sup> essai, 10% des patients sont parvenus à restituer la totalité de la liste de mots deux fois de suite, la courbe formera une « marche » d'une hauteur de 10% et 90% des patients resteront encore dans la tâche.

Cette étude visait donc, d'une part, à appliquer l'analyse de survie à l'évolution de la performance au SRT chez des patients atteints de SEP en comparaison à un groupe de sujets contrôles, et d'autre part, à analyser les éventuelles différences de cinétique de la progression de l'apprentissage dans les différents phénotypes cliniques de SEP. Nous émettions l'hypothèse que les patients atteints de SEP auraient besoin de plus de temps pour parvenir à l'apprentissage de la liste de mots, et ce particulièrement plus dans les formes progressives de la maladie, en comparaison de la forme récurrente-rémittente.

Cette étude a été menée auprès d'un échantillon de 157 patients atteints de SEP (60 SEP-RR, 57 SEP-SP et 40 SEP-PP) appariés en âge, sexe et niveau-socio-culturel à 109 sujets contrôles.

Une première analyse a comparé l'ensemble des patients atteints de SEP (toutes formes confondues) au groupe de sujets contrôles. La **figure 6** présente les courbes de survie dans les deux groupes de sujets au fil des essais de la tâche d'apprentissage. Les résultats permettent d'objectiver une atteinte de l'objectif de rappel total de la liste de mots, deux fois consécutivement, chez 32,5% des patients atteints de SEP (toutes formes confondues), contre 77,1% des sujets sains. La progression de la courbe des patients atteints de SEP est significativement plus lente que celle des sujets contrôles ( $\chi^2 = 51.15$  ;  $p < .0001$ ). Le délai moyen pour atteindre cet objectif est de plus de dix essais en moyenne chez les patients atteints de SEP (IC<sub>95</sub> [9.52 ; 10.45]) et de moins de neuf essais en moyenne chez les sujets contrôles (IC<sub>95</sub> [8.09 ; 8.95]). L'analyse des courbes de survie souligne ainsi une fragilité des processus d'acquisition de nouvelles informations, caractérisée par une lenteur d'apprentissage chez les patients atteints de SEP.

**Figure 6** • Comparaison des courbes de survie entre les patients et les participants sains appariés.

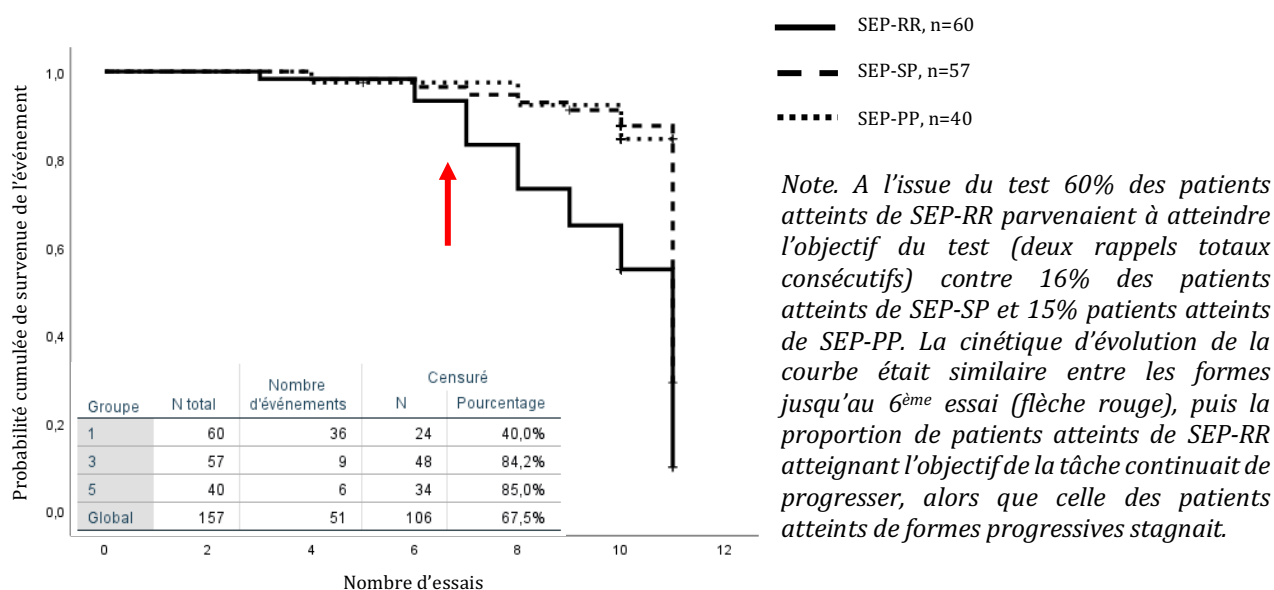


*Note. A l'issue du test, il restait 67,5% de patients, contre seulement 22,9% des contrôles. En d'autres termes, seulement 32,5% des patients parvenaient à atteindre l'objectif du test (deux rappels totaux consécutifs) contre 77,1% des contrôles.*

Une seconde analyse a comparé les courbes d'apprentissage en fonction des différents phénotypes de SEP. Cette analyse révèle une cinétique d'évolution de l'apprentissage différente entre les phénotypes de SEP. Ainsi, un rappel total de la liste de mots, deux fois consécutivement, est observé chez plus de 60% des patients atteints de SEP-RR, moins de 16 % des patients SEP-SP

et 15 % des patients atteints de SEP-PP. L'évolution de la courbe des patients atteints de forme progressive de SEP (SP ou PP) est significativement plus lente que celle des patients atteints de forme récurrente-rémittente ( $\chi^2 = 22.64$  ;  $p < .0001$ ). En revanche, l'évolution de la courbe de survie ne diffère pas significativement entre les patients de forme progressive, primaire ou secondaire. La durée moyenne pour atteindre l'objectif du SRT est de 9.6 essais chez les patients atteints de SEP-RR (IC<sub>95</sub>[9.17 ; 10.12]) et de 10.6 essais (IC<sub>95</sub>[10.2 ; 10.9]) dans les deux formes progressives de SEP (**Figure 7**)

**Figure 7** • Comparaison des courbes de survie dans les différentes formes cliniques de SEP.



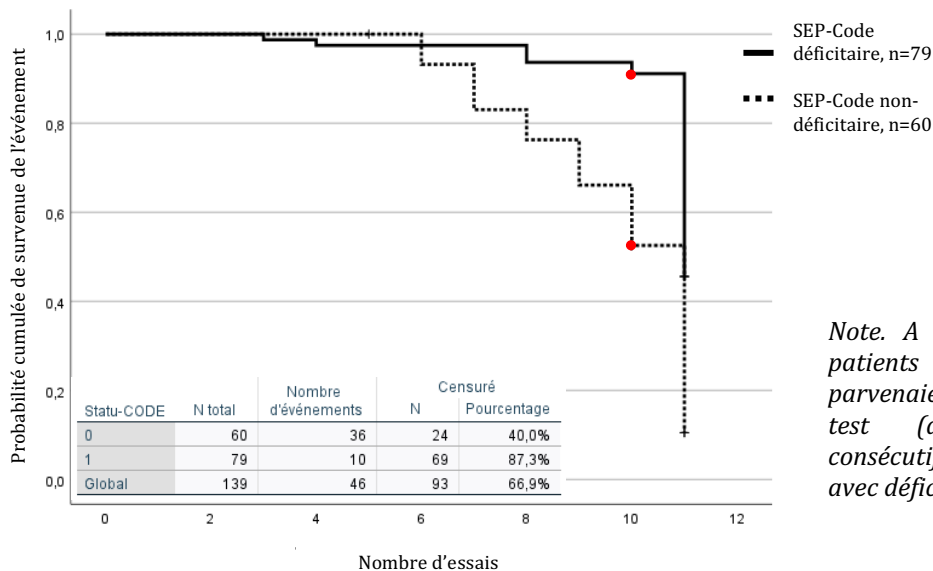
*Note.* A l'issue du test 60% des patients atteints de SEP-RR parvenaient à atteindre l'objectif du test (deux rappels totaux consécutifs) contre 16% des patients atteints de SEP-SP et 15% patients atteints de SEP-PP. La cinétique d'évolution de la courbe était similaire entre les formes jusqu'au 6<sup>ème</sup> essai (flèche rouge), puis la proportion de patients atteints de SEP-RR atteignant l'objectif de la tâche continuait de progresser, alors que celle des patients atteints de formes progressives stagnait.

Enfin, une comparaison de chaque forme clinique avec son groupe de sujets contrôles appariés met en évidence une évolution plus lente de chaque courbe de survie chez les patients atteints de SEP, quelle que soit la forme clinique (SEP-RR vs contrôles,  $\chi^2 = 15.08$  ;  $p < .0001$  ; SEP-SP vs contrôles,  $\chi^2 = 28.22$  ;  $p < .0001$  ; SEP-PP vs contrôles,  $\chi^2 = 25.06$  ;  $p < .0001$ ) (Annexe 3).

Une analyse plus fine de l'évolution de la performance, par essais, a pu mettre en évidence que le bénéfice des répétitions des items était globalement similaire chez les patients atteints de SEP et les sujets contrôles, ou entre les formes cliniques entre elles au cours des six premiers essais. En revanche, au 9<sup>ème</sup> essai, la proportion de sujets sains réussissant la tâche était significativement plus élevée que celle des patients. Ainsi, à titre d'exemple, les courbes d'évolution de l'apprentissage des patients et des témoins ne se différenciaient pas jusqu'au 6<sup>ème</sup> essai. En revanche, à partir du 9<sup>ème</sup> essai, la proportion de sujets sains parvenant à compléter la tâche est significativement supérieure à celle des patients SEP ( $\chi^2 = 65.306$ ,  $p < .001$ ).

En dernier lieu et afin de mieux caractériser le lien entre la lenteur d'apprentissage en mémoire épisodique et la VTI, nous avons réparti les patients en deux groupes en fonction de leur performance en VTI : un groupe de patients déficitaires et un groupe de patients non-déficitaires (**Figure 8**). La comparaison des courbes d'apprentissage en fonction du statut au Code chez les patients atteints de SEP révèle une cinétique différente d'évolution de l'apprentissage en fonction de leur efficacité en VTI. Ainsi, un rappel total de la liste de mots, deux fois consécutivement, était observé chez 60% des patients sans déficit de VTI, contre seulement 13% des patients avec atteinte de la VTI. L'évolution de la courbe des patients avec atteinte de la VTI était significativement plus lente que celle des patients sans atteinte de la VTI ( $\chi^2 = 27.82 ; p < .001$ ).

**Figure 8** • Comparaison des courbes de survie dans les différentes formes cliniques de SEP.



*Note. A l'issue du test 60% des patients sans déficit au Code parvenaient à atteindre l'objectif du test (deux rappels totaux consécutifs) contre 13% des patients avec déficit au Code.*

**En conclusion, cette étude retrouve une atteinte en mémoire épisodique verbale plus marquée dans les formes progressives de la maladie, comparativement à la forme récurrente-rémittente, en accord avec de nombreuses données de la littérature (Denney et al., 2005 ; Planche et al., 2016 ; Renner et al., 2020). L'application de la méthode d'analyse de survie à l'évolution de la performance en mémoire épisodique permet de souligner une lenteur significative de l'apprentissage chez les patients atteints de SEP, en particulier dans les phénotypes progressifs. De plus, cette méthode permet de caractériser une cinétique différente de l'apprentissage en fonction de la forme clinique, avec une diminution progressive du bénéfice de la répétition des items chez les patients de forme progressive.**

Cette étude ouvre des perspectives sur le développement de stratégies de remédiation, basées sur le renforcement de l'encodage et/ou de la structuration de l'information, surtout dans les formes progressives de la maladie. D'un point de vue

**méthodologique, l'analyse de survie permet de fournir une évaluation complémentaire de la mémoire épisodique par rapport au paradigme traditionnel, et apporte une méthode innovante pour quantifier la lenteur d'apprentissage dans la SEP, plus informative que l'analyse corrélationnelle.**

Dans la continuité de ces travaux, et afin de mieux caractériser la nature des troubles de mémoire épisodique des patients atteints de SEP, nous envisageons plusieurs perspectives de recherches. A cette fin, deux projets de recherche seront présentés en détail dans le Chapitre 5 (Seconde Partie).

Parallèlement à ces travaux sur la nature et les mécanismes des déficits cognitifs des patients atteints de SEP, nous avons mené d'autres recherches sur les variables modératrices de ces déficits, telles que l'âge des patients ou encore les anomalies cérébrales.

## **1.2. Facteurs contributifs aux troubles cognitifs dans la SEP**

De nombreuses études ont porté sur les facteurs modérateurs de la survenue et de l'intensité des troubles cognitifs dans la SEP (Benedict & Zivadinov, 2011). Ainsi, l'effet de variables socio-démographiques a pu être évalué, telles que l'âge (Bodling et al., 2009), le sexe du patient (avec un effet délétère du sexe masculin) (Beatty & Aupperle, 2002 ; Savettieri et al., 2004), le niveau socio-culturel (Bonnet et al., 2006 ; Lopez-Soley et al., 2021) ou le niveau de la réserve cognitive du patient (Sumowski & Leavitt, 2013). D'autres études se sont penchées sur l'impact de variables cliniques, comme la forme évolutive (Brochet et al., 2022 ; Brochet & Ruet, 2019), l'âge de début de la maladie (Amato et al., 2001), l'importance du handicap (EDSS) ou de la durée de la maladie (Patti et al., 2009), la présence d'un syndrome anxio-dépressif (Arnett et al., 2008 ; Morrow et al., 2015) ou d'une fatigue subjective (Morrow et al., 2009). Enfin, de nombreuses études se sont intéressées à l'impact des anomalies structurales et fonctionnelles de la maladie, tentant d'évaluer l'impact respectif de la charge lésionnelle et de l'atrophie, sur l'expression et l'évolution des troubles cognitifs dans la SEP (Degraeve et al., 2022 ; Dong et al., 2022 ; Lopez-Soley et al., 2021 ; Planche et al., 2017 ; Schoonheim, Hulst, et al., 2015 ; Schoonheim, Meijer, et al., 2015 ; Sicotte et al., 2008 ; Yaldizli et al., 2014).

Les travaux présentés dans cette section s'inscrivent dans la continuité des recherches visant à mieux comprendre les facteurs qui contribuent aux troubles cognitifs des patients atteints de SEP. Nous commencerons par analyser l'impact de l'âge sur les troubles cognitifs des patients, afin de considérer : l'interaction de l'âge et du processus physiopathologique de la SEP ; l'éventuelle spécificité de l'évolution des troubles cognitifs avec le vieillissement des patients

atteints de SEP. Nous présenterons ensuite les désordres électrophysiologiques associés aux troubles cognitifs, afin de définir des indicateurs des altérations fonctionnelles des réseaux neuronaux dans la SEP. Enfin, une revue de la littérature portera sur les lésions du corps calleux et la perturbation subséquente de la connectivité interhémisphérique ; nous y proposerons un modèle de déconnexion calleuse pour expliquer les troubles cognitifs observés chez les patients atteints de SEP.

**Étude 1 • Is age an aggravating factor of cognitive impairment in multiple sclerosis (MS)?** (Lenne et al., 2022).

Parmi les différents facteurs contributifs des troubles cognitifs, nous avons mené une étude portant sur l'impact de l'âge sur la prévalence et l'intensité des troubles cognitifs (Lenne et al., 2022). Si l'influence des variables cliniques et thymiques sur le fonctionnement cognitif est aujourd'hui reconnue, peu d'études ont porté sur l'impact de l'âge sur ces troubles (Bodling et al., 2009). Or, la présence d'une **interaction entre la SEP et l'âge sur le fonctionnement cognitif pourrait avoir des répercussions cliniques importantes**, notamment dans l'interprétation des performances du patient.

Cette étude s'est intéressée à l'impact différentiel de l'âge sur la cognition de patients atteints de SEP, en comparaison avec des sujets sains appariés et en fonction de la forme clinique de la maladie. Cette étude rétrospective a porté sur 321 patients atteints de SEP (193 patients atteints de SEP récurrente-rémittente, 99 patients atteints de SEP secondairement progressive et 29 patients atteints de SEP progressive primaire), appariés à 258 contrôles, répartis en quatre classes d'âges (<36 ans, [36 ; 45], [46 ; 55], >55) (**Tableau 2**).

**Tableau 2 •** Caractéristiques cliniques et/ou démographiques des sous-groupes de formes cliniques de patients et des participants contrôles.

Population	SEP-RR (n=193)	SEP-SP (n=99)	SEP-PP (n=29)	Contrôle (n=258)
Âge	38.31 (8.6)	47.95 (9.28)	51.59 (8.53)	42.33 (10.99)
Années d'études	13.39 (2.78)	12.05 (2.65)	11.86 (3)	12.83 (2.65)
Sexe (F/H)	147/46	66/33	16/13	165/93
Durée de la maladie	8.52 (7.34)	16.83 (9.2)	5.79 (5.58)	/
EDSS (médián)	3	6	6	/

Chaque participant a bénéficié d'une évaluation cognitive au moyen du *Selective Reminding Test* (SRT, pour l'évaluation de la mémoire épisodique), des empans de chiffres en ordre direct et inverse (pour l'évaluation de la mémoire de travail), du Code (pour l'évaluation de



la vitesse de traitement de l'information) et des fluences verbales catégorielles et phonémiques (pour l'évaluation de la flexibilité cognitive).

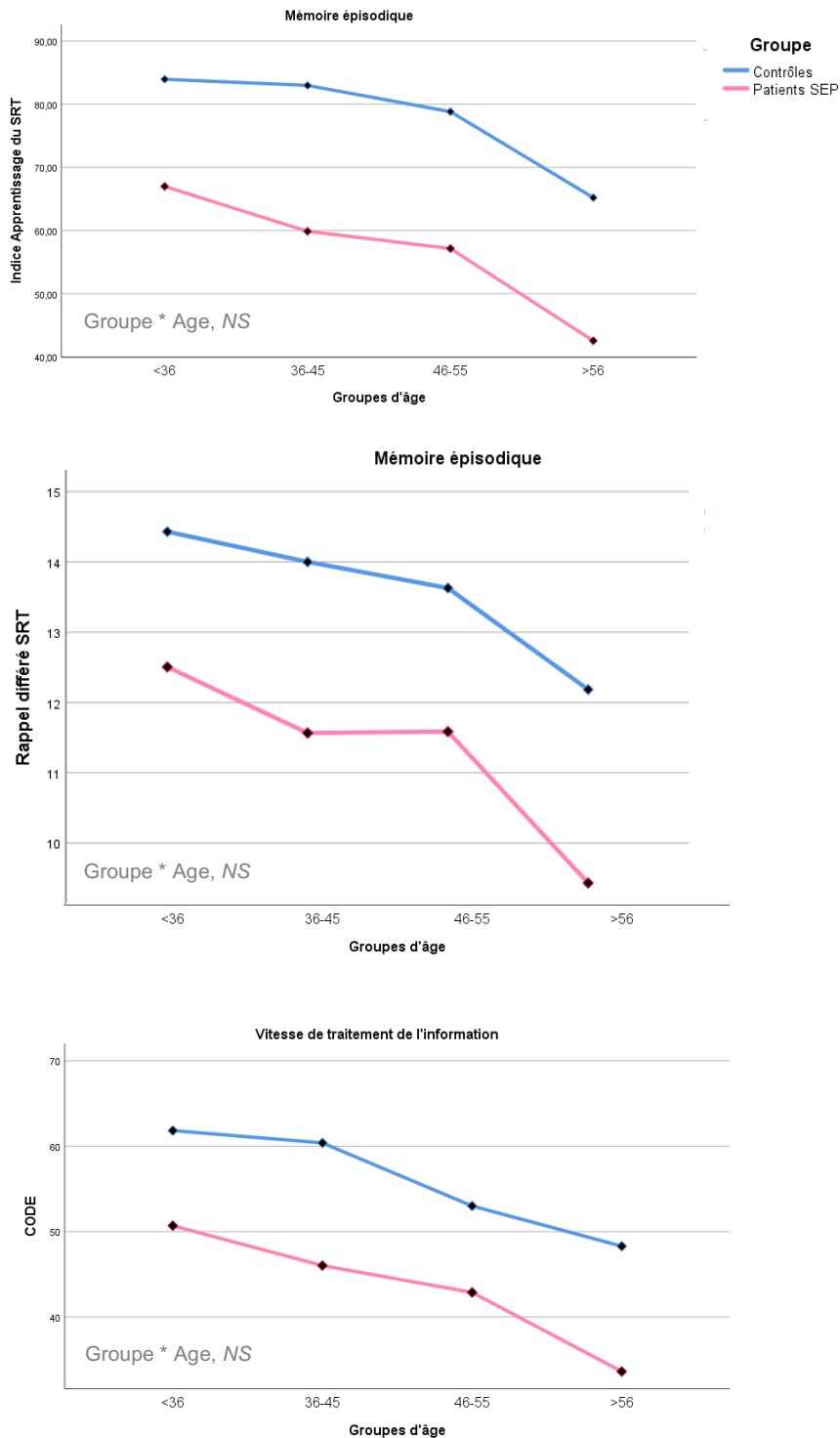
Des ANOVA à deux facteurs ont été réalisées afin d'analyser l'impact du groupe et de la classe d'âge sur les performances cognitives. Les résultats permettent d'objectiver :

- un impact négatif du groupe, avec des performances inférieures chez les patients SEP, d'autant plus dans les formes cliniques progressives, comparativement aux sujets contrôles sur l'ensemble des fonctions cognitives.
- un impact négatif de l'âge sur la VTI, la mémoire de travail et la mémoire épisodique, quel que soit le groupe (SEP ou contrôle) et quelle que soit la forme clinique de SEP, sans effet d'interaction entre l'âge et le groupe (SEP vs contrôle / formes cliniques de SEP).

**Ainsi, pour toutes les variables cognitives, la SEP avait un effet délétère sur le fonctionnement cognitif, quel que soit le domaine cognitif considéré. Par ailleurs, l'âge impactait également négativement la performance, tant chez les patients atteints de SEP que chez les sujets du groupe contrôle. Néanmoins, cet impact péjoratif de l'âge sur le fonctionnement cognitif n'était pas significativement différent entre les patients SEP et les sujets du groupe contrôle, ou entre les différentes formes cliniques de SEP.**

La **Figure 9** présente l'évolution des performances de mémoire épisodique et de VTI dans les différentes classes d'âge et entre le groupe de patients atteints de SEP (toutes formes confondues) et les sujets contrôles.

**Figure 9 •** Performances cognitives en fonction du groupe (SEP toutes formes confondues et contrôles) et de la classe d'âge.



*Note.* On observait un effet principal du groupe sur les performances cognitives, avec des performances inférieures chez les patients atteints de SEP comparativement à celles des sujets du groupe contrôle (performances au SRT et au Code,  $p < .001$ ). On observait un effet principal de l'âge sur les performances cognitives, avec un déclin significatif des performances avec l'avancée en âge (performances au SRT et au Code,  $p < .001$ ). Aucun effet d'interaction entre le groupe et l'âge n'était observé. Ainsi, le déclin des performances cognitive en fonction de l'âge n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Par ailleurs, des analyses de modération via des régressions hiérarchiques linéaires ont testé les effets modérateurs du groupe sur le lien entre âge et cognition (avec le niveau d'étude comme co-variable). On observait un impact délétère de la SEP sur l'ensemble des fonctions cognitives et un impact délétère de l'âge sur les capacités d'apprentissage et sur la VTI, sans interaction entre l'âge et le groupe.

**Ces données, observées sur un large échantillon, confortent celles obtenues sur la vitesse de traitement (Bodling et al., 2009) et les généralisent à d'autres domaines cognitifs que la VTI. Ainsi, si l'âge a bien un impact négatif sur le fonctionnement cognitif, aucun effet différentiel de l'âge n'est observé, ni entre les patients et les participants sains, ni entre les différentes formes cliniques de SEP. En d'autres termes, bien que la SEP soit un facteur de risque de la survenue de troubles cognitifs, l'âge ne semble pas constituer un facteur aggravant sur l'intensité de ces troubles.**

***Étude 2 • Decrease of mutual information in brain electrical activity of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*** (Lenne et al., 2013).

Parmi les facteurs contributifs aux troubles cognitifs, l'impact des anomalies structurales et fonctionnelles du corps calleux (CC) a fait l'objet de nombreuses études, en raison notamment de la précocité et de la fréquence des lésions péri- et intra-calleuses survenant dans la SEP. Des lésions calleuses sont ainsi retrouvées chez plus de 50 % des patients et une atrophie du CC chez plus de 40 % des patients (Barkhof et al., 1998 ; Martola et al., 2007 ; Petracca et al., 2020 ; Ranjeva et al., 2003 ; Simon et al., 1999). Ces études ont conduit certains auteurs à considérer l'évaluation structurelle et fonctionnelle du CC comme un indice diagnostique et pronostique dans le suivi des patients (Jafari et al., 2009 ; Papathanasiou et al., 2017).

Parmi les hypothèses physiopathologiques des troubles cognitivo-émotionnels, celle associant ces perturbations à des interruptions de différents systèmes neuronaux et de leurs interactions a été envisagée sur la base d'arguments fonctionnels, morphologiques et électrophysiologiques (Calabrese & Penner, 2007 ; He et al., 2009). Des preuves cliniques de l'altération fonctionnelle des voies calleuses ont été trouvées dans des tâches de résolution de problèmes, d'attention soutenue ou de traitement rapide de l'information (Degraeve et al., 2022 ; Mesaros et al., 2012 ; Yaldizli et al., 2014). Cette implication du CC dans la sémiologie cognitive suppose alors une déconnexion des régions interhémisphériques mais aussi intrahémisphériques.

La majorité des études portant sur l'impact des anomalies calleuses sur le fonctionnement cognitif s'est concentrée sur une analyse morphologique du CC, en négligeant l'évaluation directe de la détérioration de la connectivité calleuse. Des techniques d'IRM telles que l'imagerie en tenseur de diffusion, basée sur le suivi des réseaux de fibres nerveuses, apportent une perspective dynamique dans l'étude de la transmission interhémisphérique, mais limitées à l'agencement

anatomique de grandes voies nerveuses unidirectionnelles. Ainsi, ces techniques ne permettent pas d'étudier les phénomènes rapides (de l'ordre de la milliseconde) liés à la connectivité fonctionnelle cortico-corticale, tels que l'augmentation/diminution transitoire des activités de réseaux neuronaux.

Dans ce contexte, Leocani *et al.* (2000) ont montré l'intérêt des investigations électroencéphalographiques (EEG) dans la compréhension de la physiopathologie des troubles cognitifs. Ainsi, une diminution ou une perte de la cohérence interhémisphérique des ondes alpha et thêta entre des régions homologues de part et d'autre du CC a été rapportée chez des patients atteints de forme progressive de SEP (PP ou SP). Cette diminution était corrélée à la charge lésionnelle et à la présence d'une détérioration cognitive. Ces résultats supportent l'hypothèse d'une participation de la perte des connexions cortico-corticales dans la pathogénie des troubles cognitifs dans la SEP (Leocani, 2000). De façon complémentaire, Arrondo *et al.* (2009) retrouvent une diminution globale de la synchronisation cérébrale corrélée aux perturbations mnésiques, attentionnelles et des fonctions exécutives. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un indice (*Auditory amplitude modulation following responses, AMFR*) comme mesure indirecte de la synchronisation de l'activité électrique cérébrale. La fréquence de cette composante (AMFR) était plus lente chez les patients détériorés cognitivement. De plus, cet indice était le meilleur indicateur prédictif du fonctionnement cognitif (Arrondo et al., 2009).

L'étude que nous avons menée en 2013 visait à tester cette hypothèse de déconnexion, au moyen d'indices électroencéphalographiques, permettant de caractériser la cohérence intra- et interhémisphérique et la synchronisation cérébrale du signal EEG au repos (Lenne et al., 2013). Ces indices, issus de l'analyse non-linéaire de l'EEG, elle-même issue des méthodes d'analyse des systèmes dynamiques et de la « théorie du chaos » (Daunizeau et al., 2011; Li & Yorke, 1975), permettent d'appréhender le signal EEG comme un système dynamique dont les formes complexes, structurées dans le temps et l'espace, se caractérisent par une dynamique globale non-linéaire. Ces méthodes permettent de caractériser le signal EEG en termes de dynamique, de complexité et de connectivité au travers notamment de l'étude des synchronies cérébrales. Ainsi, l'*indice de cohérence* est une méthode capable d'évaluer les interactions entre les structures cérébrales, évaluant l'intercorrélacion entre différentes régions cérébrales en fonction des différentes bandes de fréquence. De plus, l'*indice d'information mutuelle* de Shannon mesure la dépendance linéaire et non-linéaire entre deux signaux ou activités de régions cérébrales, indépendamment des bandes de fréquence ; sa valeur est nulle si les deux séries temporelles considérées sont indépendantes. La mesure de l'information mutuelle permet aussi d'évaluer l'asymétrie des échanges d'information entre deux régions, permettant de quantifier le transfert d'informations entre ces mêmes régions.

Dans notre étude, ces indices électroencéphalographiques ont été corrélés aux indices cognitifs et aux paramètres cliniques de la maladie (ancienneté et importance du handicap fonctionnel et neurologique), auprès d'un groupe de patients atteints de SEP-RR (n=31), apparié, en âge, sexe et niveau socio-culturel, à un groupe de sujets témoins (n=20) (**Tableau 3**).

**Tableau 3.** *Caractéristiques cliniques et/ou démographiques des patients et des participants contrôlés.*

	Patients	Controls	
Number	31	20	
Sex (F:M)	18:13	14:6	$\chi^2 = 0.88$ , n.s.
Mean Age, years (SD)	39.5 (9.5)	40.5 (11.5)	$W = 328$ , n.s.
Mean scholar length, years (SD)	14.3 (3.2)	13.4(2.6)	$W = 451$ , n.s.
Median EDSS (5-95 percentiles)	3 (1-5)	—	
Mean disease duration, years (SD)	9.6 (7.1)	—	

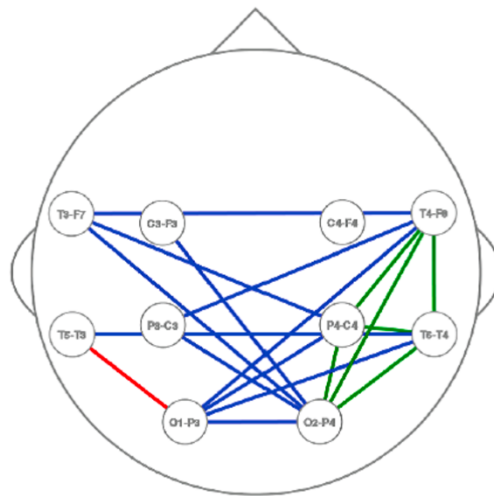
Chaque participant avait bénéficié d'une évaluation cognitive<sup>2</sup> et d'un EEG au repos, les yeux fermés, enregistré sur 19 voies : Fp1, Fp2, FpzC3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fz, O1, O2, P3, P4, T3, T4, T5, T6, selon le paradigme 10/20. Sur une séquence de 2 minutes d'enregistrement libre d'artefacts, nous avons réalisé une analyse de la *cohérence* et des *informations mutuelles* entre paires d'électrodes bipolaires.

Des statistiques ont été réalisées sur les clusters. Chaque cluster est défini comme l'ensemble des paires de signaux bipolaires ayant un signal bipolaire de référence commun et une *taille* et un *poids* statistiques. Aucun cluster d'électrodes significatif dans aucune des bandes de fréquences n'a pu être caractérisé à l'aide des indices de cohérence. En revanche, l'indice *d'information mutuelle* a permis de définir 6 clusters significatifs sur la base de la statistique de taille et 5 sur la base de la statistique de poids ; dans tous ces clusters, l'indice *d'information mutuelle* est significativement plus faible dans le groupe de patients que dans le groupe contrôle.

<sup>2</sup> Évaluation cognitive réalisée au moyen du SRT (pour l'évaluation de la mémoire épisodique), des empans de chiffres en ordre direct et inverse (pour l'évaluation de la mémoire de travail), du Code (pour l'évaluation de la vitesse de traitement de l'information) et des fluences verbales catégorielles et phonémiques (pour l'évaluation de la flexibilité cognitive)

Alors que l'indice de cohérence est plus habituellement utilisé dans la littérature, nos résultats soulignent la supériorité de l'indice d'information mutuelle pour la différenciation de réseaux d'activation cérébrale entre les patients et les témoins. Les indices d'information mutuelle permettent en effet de caractériser 18 réseaux dont la connectivité est significative : 1 dans l'hémisphère gauche, 6 dans l'hémisphère droit et 11 de type interhémisphériques (**Figure 10**). La richesse et la dynamique des échanges sont significativement inférieures chez les patients en comparaison aux sujets contrôles, en situation interhémisphérique et intrahémisphérique, avec une diminution de la synchronisation dans l'hémisphère droit.

**Figure 10** • Répartition des 18 réseaux identifiés. Les liens inter-hémisphériques sont colorés en bleu, ceux dans l'hémisphère droit, en vert et un seul réseau est identifié dans l'hémisphère gauche, en rouge.



Dans un second temps, une analyse factorielle multiple a été réalisée pour le groupe de patients afin d'évaluer les relations entre : les variables cliniques (EDSS et durée de la maladie), les scores moyens aux tests neuropsychologiques (SRT, PASAT, 10/36, test de flexibilité cognitive et Code), et la moyenne de l'information mutuelle EEG gauche, droite et interhémisphérique. Ainsi, la diminution de la dynamique cérébrale au sein des réseaux de connectivité cérébrale est significativement majorée par l'ancienneté de la maladie, indépendamment du handicap neurologique et fonctionnel et des caractéristiques démographiques des patients ( $W = 163, p < .001$ ). Enfin, cette étude indique également une diminution significative de la dynamique au sein des réseaux intrahémisphériques de l'hémisphère droit, en lien avec la détérioration cognitive ( $W = 30, p = .004$ ).

**Le principal résultat de cette étude est l'altération de la communication corticale dans la SEP-RR, caractérisée par une diminution significative de l'information mutuelle dans des réseaux cérébraux, principalement interhémisphériques et au sein de l'hémisphère droit. Par ailleurs, nos résultats indiquent un effet de la durée d'évolution de la maladie et de la détérioration cognitive sur la dynamique cérébrale.**

**Etude 3 (revue de littérature) • Corpus callosum damage to account for cognitive, affective, and social-cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A model of callosal disconnection syndrome?** (Degraeve et al., 2023).

L'hypothèse d'une désorganisation de la communication intra et interhémisphérique a été documentée lors d'une revue de littérature soulignant la participation des anomalies calleuses à la sémiologie cognitive et socio-cognitive de la SEP.

Dans cette optique, la revue visait à documenter l'hypothèse d'un syndrome de déconnexion calleuse dans la SEP (Degraeve et al., 2022). Dans cette perspective, les symptômes cognitifs et psycho-affectifs liés à la SEP découleraient d'un "syndrome de déconnexion", principalement dû à des lésions de la substance blanche, au premier plan desquelles se trouveraient les lésions calleuses. Plus précisément, la présence d'une pathologie calleuse chez les patients atteints de SEP perturberait la connectivité interhémisphérique et altérerait les performances dans les tâches cognitives. Ainsi, le dysfonctionnement cognitif dans la SEP serait le résultat de perturbations de la connexion interhémisphérique entre les zones cérébrales bilatérales, en raison des dommages du corps calleux (CC).

En effet, le ralentissement de la VTI, au premier plan de la sémiologie cognitive de la SEP, pourrait sous-tendre toutes les autres déficiences cognitives (Forn et al., 2008 ; Genova et al., 2012, 2013 ; Leavitt et al., 2014 ; Owens et al., 2013). Ce ralentissement serait fortement associé au degré d'intégrité du CC chez les patients. Il serait ainsi corrélé à la connectivité cérébrale structurelle et fonctionnelle et, en particulier, à l'intégrité du CC. En ce sens, plusieurs auteurs, grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI), ont fait état de moins bonnes performances au PASAT (impliquant notamment la VTI) chez les patients atteints de SEP, associées à des lésions micro-structurelles du CC (**Tableau 4**). Ces résultats suggèrent l'importance de l'intégrité du CC pour le maintien des performances de VTI dans divers domaines cognitifs grâce à la transmission interhémisphérique rapide des informations. Ils montrent le rôle critique des dommages calleux pour expliquer et prédire les déficits observés. Ces résultats soutiennent l'idée que la SEP serait associée à un "syndrome de déconnexion calleuse" : l'atteinte de la communication interhémisphérique majorée par les lésions du CC entraînerait une déconnexion qui pourrait être à l'origine d'un déclin cognitif, dans les tâches complexes et multimodales, requérant l'intégrité du CC.

L'impact des lésions calleuses s'observe tant dans les tâches cognitives classiques que dans les tâches de cognition sociale. Ainsi, les études de connectivité fonctionnelle (FC), mettant en jeu le CC, ont fortement étayé l'idée que la perturbation de la FC pouvait être à l'origine des déficiences cognitives et sociocognitives chez les patients atteints de SEP (**Tableau 5**).

**Tableau 4 •** Articles pertinents concernant l'association entre la vitesse de traitement et les lésions CC. In Degraeve et al., 2023.

Reference	Results	Method	Population
Abel et al., 2020	Reduced IPS performances (as assessed by the SDMT) was associated with increased microstructural abnormalities (as assessed by myelin water measures) in the superior longitudinal fasciculus, CC and cingulum.	Myelin water imaging, Neurophysiological evaluation	73 MS patients
Bester et al., 2013	Deficits in IPS (as assessed by the SDMT and PASAT) were associated with the T2 lesion volume of the anterior thalamic tracts. <b>The association between DTI-derived metrics of the CC tracts and IPS performances did not reach significance.</b>	DTI, Neurophysiological evaluation	26 BMS patients and 24 controls
Bozzali et al., 2013	The authors observed a correlation between patients' ACM and the number of correct responses in the PASAT (a processing speed and working memory test), which are found in the anterior portion of the CC, in the right hippocampus, and in the cerebellum (IX lobules).	Conventional MRI (diffusion-weighted images), Neurophysiological evaluation	25 RRMS patients and 25 controls
Dineen et al., 2009	Reduced FA in the CC correlated with normalized PASAT scores.	DTI, Neurophysiological evaluation	37 MS patients
Gonçalves et al., 2018	The corpus callosum index (CCI) correlated with PASAT scores.	Conventional MRI (T1/T2-weighted and FLAIR images), Neurophysiological evaluation	24 MS patients
Granberg, et al. (2015).	CC atrophy was strongly correlated with SDMT scores (after adjusting for disease duration, age and sex).		
Hecke et al., 2010	PASAT scores correlated with diffusion measures (FA, MD and RD) in the left cingulum and inferior longitudinal fasciculus, corona radiata (bilateral), forceps minor, genu of the CC, superior longitudinal fasciculus, interna and externa capsulae.	DTI, Neurophysiological evaluation	20 MS patients
Lin et al., 2008	Mean apparent diffusion coefficient ( $ADC_{av}$ ) and MT ratio were measured for the CC as defined by tractography. PASAT was correlated with mean MT ratio, $ADC_{av}$ , CC area and total T2 lesion load, but not with T2 lesion load within the CC in patients.	DTI, MTI, Neurophysiological evaluation	36 RRMS patients and 13 controls
Llufriu et al., 2012	The ISP latency correlated with physical disability scores, IPS (as assessed by the SDMT) and executive cognitive domain tests. Even if the ISP latency correlated with the area of the CC and CC volume, <b>the correlation between DTI indices and IPS measures did not reach significance.</b>	DTI, Neurophysiological evaluation	21 RRMS patients and 12 controls



**Tableau 4 (suite) •** Articles pertinents concernant l'association entre la vitesse de traitement et les lésions CC. In Degraeve et al., 2023.

Manca et al. 2018	Although the authors reviewed partially different WM tracts association depending on the IPS test included, the CC emerged as the WM tract that most consistently correlated with IPS across tasks. Microstructural integrity of the CC was more consistently found to correlate with IPS performance.	Literature Review	
Mazerolle et al., 2013	Reduced IPS performances (for both SDMT and CTIP) were associated with increased microstructural abnormalities in WM tracts. SDMT performance was associated with DTI metrics for the body (FA) and genu (FA, MD, RD) of the CC, the posterior thalamic radiation (FA, MD, RD), and the superior longitudinal fasciculus (MD, RD). Mean CTIP SRT performance was associated with DTI metrics for the body (FA, MD, RD), genu (FA, MD, RD), and splenium (MD) of the CC, as well as for the posterior thalamic radiation (RD), the uncinate fasciculus (FA), and the corona radiata (RD).	DTI, Neurophysiological evaluation	20 RRMS patients and 20 controls
Mesaros et al., 2009	The authors observed a significant correlation between PASAT scores and the majority of CC DT / MRI metrics (T2 lesion volume, FA, NAWM FA, NAWM MD).	DTI, Neurophysiological evaluation	54 BMS patients and 21 controls
Ozturk et al., 2010	Normalized PASAT scores were significantly correlated with callosal MRI indices (callosal FA, MD and perpendicular diffusivity) but not with age, whole-brain MRI indices, normalized callosal volume, or callosal lesion fraction.	DTI, Neurophysiological evaluation	69 MS patients and 29 controls
Rimkus et al., 2011	The strongest correlations were observed between normalized SDMT scores with FA and normalized HVLT-delayed recall scores (a long-term memory test) with RD. The normalized SDMT scores also correlated with MD and RD.	DTI, Neurophysiological evaluation	23 RRMS patients and 12 controls
Roosendaal et al. (2009)	Reduced FA in the left side of the body of the CC correlated with the <i>Letter Digit Substitution Test</i> scores (a processing speed of visual information test).	DTI, Neurophysiological evaluation	30 MS patients and 31 controls
Sbardella et al., 2013	The authors report correlations between DTI metrics and IPS (as assessed by the SDMT) in many WM bundles including the CC, internal capsule, posterior thalamic radiations, cerebral peduncles. A significant positive correlation was also found between Gray Matter volume in the orbito-frontal cortex (bilaterally) and the PASAT scores (2 seconds version).	DTI, Neurophysiological evaluation	36 RRMS patients and 25 controls
Yu et al., 2012	The authors reported correlations between reduced FA and impairment on several clinical neuropsychological tests, with the strongest correlations observed for the SDMT (a processing speed test).	DTI, Neurophysiological evaluation	37 RRMS patients and 20 controls

*Note.* ACM = Anatomical Connectivity Mapping, quantifying structural brain connectivity; BMS = patients with benign MS; CC = Corpus Callosum; CTIP = Computerized Test of Information Processing, a processing speed test; DTI = Diffusion Tensor Imaging; FA = Fractional Anisotropy; HVLT = Hopkins verbal learning tests; IPS = Information Processing Speed; ISP = Ipsilateral Silent Period; MD = Mean Diffusivity; MTI = magnetisation transfer imaging; NAWM, normal-appearing white matter; PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test, a processing speed and working memory test; RD = Radial Diffusivity; MRI = Magnetic resonance imaging; RRMS = Relapsing Remitting MS; SDMT = Symbol Digit Modalities Test, a processing speed test.

**Tableau 5 •** Articles pertinents concernant l'association entre la déconnexion et la dysconnectivité dans la SEP. In Degraeve et al., 2023.

Reference	Results	Method	Population
Golde et al., 2020	The authors identified specific FC substrates underlying social cognition in MS, suggesting that these symptoms may occur independently from those of other neurocognitive domains	fMRI, DTI	29 RRMS patients and 29 controls
He et al. 2009	WM lesions were associated with aberrant neuronal connectivity, supporting the notion that MS is a disconnection syndrome	fMRI, DTI	330 RRMS patients
Li et al., 2013	Using DTI-based neuroconnectivity analysis, the authors showed a loss of communicability and alterations of fiber tract connections in patients.	DTI	24 MS and 30 controls
Llufriu et al., 2017	The authors showed structural connectivity changes in MS and identified strategic networks where connectivity is critical to preserve attention and executive performance in MS. These results highlight the relevance of brain networks integrity in preserving cognition.	DTI	72 MS patients and 38 controls
Meijer et al., 2020	Structural connectivity was estimated from DTI using probabilistic tractography (MRtrix 3.0) between pairs of brain regions. The structural network had a reduced efficiency and integrity in MS compared to controls. The long-range connections showed the largest reduction in FA. Damage to long-range connections was more strongly related to structural network efficiency and cognition. MS especially interrupts structural pathways connecting remote brain regions.	DTI	133 MS patients and 48 controls
Pagani et al., 2020	The authors evaluated whether modeling disconnection caused by lesions helps explain motor and cognitive impairment in MS., Correlations revealed nodes pertinent to motor and cognitive dysfunctions; these became slightly stronger after disconnection. Overall, modeling disconnection did not greatly change the picture of connectivity, suggesting that the brain is resilient to damage in MS lesions.	Conventional MRI (T1/T2-weighted and diffusion-weighted images)	227 MS patients and 50 controls
Peterson et al., 2017	The authors discuss the link between callosal structural damage and reduced interhemispheric inhibition: CC degeneration may represent a potential link between increased ipsilateral neural activity and poorer motor performance.	Literature Review	
Sjøgård et al., 2020	Global network-level reductions in within- and cross-network rsFC were observed in the default-mode network.	MEG	99 MS patients and 47 controls

*Note.* FC = Functional Connectivity; fMRI = Functional Magnetic Resonance Imaging; MEG = magnetoencephalography; MRI = Magnetic Resonance Imaging; MS = Multiple Sclerosis; RRMS = Relapsing Remitting MS; rsFC = resting-state Functional Connectivity.

Si le rôle joué par les voies de substance blanche dans le soutien des processus cognitifs complexes semble clair, son implication dans l'étiologie des processus socio-cognitifs et affectifs est moins documentée (Mike et al., 2013). Or, la complexité de l'information sociale nécessite une communication et une coopération interhémisphérique. Par conséquent, l'efficacité de son traitement doit s'appuyer sur une transmission interhémisphérique efficace, ce qui dépend majoritairement du bon fonctionnement du CC. Des études complémentaires apparaissent nécessaires pour évaluer la contribution de la déconnexion calleuse dans l'émergence des symptômes socio-cognitifs et leur interdépendance avec les troubles cognitifs.

L'ensemble de ces travaux visant à mieux caractériser la sémiologie cognitive et ses facteurs modérateurs entraînera des répercussions cliniques vertueuses dans l'accompagnement des patients, notamment dans la systématisation des procédures d'évaluation cognitive.

### 1.3. Recherche sur les méthodes d'évaluation neuropsychologique dans la SEP

Différents outils d'évaluation peuvent être utilisés pour identifier les troubles cognitifs chez les personnes atteintes de la SEP. Une batterie brève et reproductible spécifique à la SEP a été proposée en 1989 et validée en français en 2004 sous le nom de Batterie Courte d'évaluation des fonctions cognitives (BCCog-SEP) destinée aux patients atteints de SEP (Dujardin et al., 2004 ; Rao, 1990). Les recommandations internationales mentionnent l'utilisation de la Brief International Cognitive Assessment in MS (BICAMS) qui a été récemment validée en français (Benedict et al., 2012 ; Langdon et al., 2012 ; Maubeuge et al., 2021). La BICAMS est une évaluation brève et non exhaustive, développée comme une batterie de dépistage courte, nécessitant donc d'autres tests complémentaires. Cette batterie n'évalue en effet que la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique (en modalité verbale et visuo-spatiale). Si les troubles de ces fonctions cognitives sont les plus fréquemment retrouvés dans la population SEP, le spectre cognitif de cette population est plus large et peut affecter la mémoire de travail, les fonctions exécutives, les capacités attentionnelles et les fonctions langagières.

De ce fait, les travaux présentés dans cette section s'inscrivent dans la continuité des recherches qui visent à approfondir la compréhension et l'efficacité des évaluations neuropsychologiques dans la SEP. Nous commencerons par présenter une proposition de consensus en langue française concernant les procédures d'évaluation neuropsychologique spécifiques à la SEP, en soulignant l'importance d'une approche systématique et normative dans la caractérisation des troubles cognitifs des patients. Nous examinerons ensuite plusieurs méthodes d'évaluation des changements cognitifs, afin d'identifier les critères les plus fiables et pratiques de caractérisation de l'évolution cognitive des patients.

***Étude 1 • French consensus procedure for neuropsychological assessment in Multiple Sclerosis.*** (Jougleux-Vie et al., 2024).

Malgré les recommandations de la Société internationale de la SEP, encourageant à la réalisation d'une évaluation cognitive exhaustive des patients (Kalb et al., 2018b), il n'existe pas à ce jour de consensus en langue française sur l'utilisation de tests spécifiques, comme cela a pu être proposé dans d'autres pathologies comme la maladie de Parkinson (Dujardin et al., 2016). Or, une évaluation exhaustive des troubles cognitifs revêt une importance clinique dans le suivi de l'évolution des patients, dans la caractérisation du handicap, ou encore dans la mise en place de procédures de prise en charge (incluant la rééducation cognitive et le soutien psychologique). Au

sein du groupe « cognition » de la société française de SEP, nous avons proposé un consensus d'évaluation cognitive, spécifique à la population française.

Le **tableau 6** présente les résultats de ce consensus en proposant des tests spécifiques par domaine. Une procédure d'évaluation est également proposée en Annexe 4. Ainsi, nous recommandons la réalisation d'une évaluation initiale systématique pour tous les patients, au regard de la fréquence des troubles cognitifs, complétée par un dépistage de suivi annuel à l'aide du SDMT oral. Il est essentiel de tenir compte de la spécificité de chaque test, de leurs particularités normatives et d'interpréter les résultats avec prudence. Le neuropsychologue peut adapter le choix des tests en fonction des caractéristiques du patient parmi la liste de tests proposée afin d'évaluer les principaux domaines cognitifs susceptibles d'être affectés dans la SEP.

**Tableau 6 • French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis.** In Jougleux-Vie et al., 2024.

<b>BICAMS</b>	Episodic verbal memory French: Verbal Learning Test (5 free recalls+delayed recall) Episodic visual memory: Brief Visuo-spatial Memory Test Revised (3 free recalls+delayed recall) Information processing speed: Symbol Digit Modality Test oral version (correct answers)
<b>Cognitive domains</b>	<b>Selected Tests</b>
<b>Short term and working memory</b>	Digit Span Forward and Backward WAIS-IV subtest Working memory test of the Test Attentionnal Performance (TAP)
<b>Attentional functions</b>	PASAT 3 seconds Alertness of the Test Attentionnal Performance (TAP) Divided attention of the Test Attentionnal Performance (TAP) D2-R revised paper or computerized version
<b>Executive functions</b>	<i>Mental flexibility</i> Trail Making Test A/B Crossed Taping Test of BCcogSEP D-KEFS Color word interference test condition inhibition/switching Flexibility of the Test Attentionnal Performance (TAP) <i>Verbal initiation :</i> Verbal fluency phonemic 1 or 2 min Verbal fluency categorial 1 or 2 min <i>Inhibition :</i> D-KEFS Color-Word Interference test GonoGo of BCcog SEP GonoGo of the Test Attentionnal Performance (TAP)
<b>Language</b>	Oral denomination of images DO-80 Lexical Disorders Evaluation Battery (BETL)
<b>Psychological assessment</b>	
<b>Depression</b>	BDI / BDI-FS
<b>Anxiety</b>	GAD-7 HADS

**Étude 2 • Assessing cognitive changes in multiple sclerosis: Criteria for a reliable decision** (Henry et al., 2023). En complémentarité de l'uniformisation des pratiques diagnostiques des troubles cognitifs dans la SEP, nous avons mené une étude psychométrique visant à développer des procédures fiables d'évaluation du changement cognitif des patients, lors des bilans neuropsychologiques de suivi (Schmid et al., 2020 ; Henry et al., 2023). En effet, si le suivi cognitif est essentiel dans l'accompagnement des patients atteints de SEP, l'évaluation des changements cognitifs au fil du temps est primordiale. Par exemple, la détermination d'une dégradation cognitive significative peut ainsi amener à une modification thérapeutique ou à une intensification des stratégies de remédiation cognitive, afin de proposer des interventions plus ciblées et plus pertinentes.

Distinguer un changement cognitif normal d'une aggravation ou amélioration cognitive significative pour un individu donné est une tâche à la fois cruciale et difficile pour le clinicien. Il est important que les cliniciens disposent de méthodes fiables et standardisées pour évaluer la stabilité, le déclin ou l'amélioration des fonctions cognitives. L'utilisation de méthodes appropriées devrait : 1) améliorer le suivi cognitif des patients, afin de préciser la prévalence des troubles cognitifs, leurs répercussions dans la vie quotidienne et leur pronostic ; 2) permettre aux cliniciens d'évaluer avec précision l'impact des nouveaux traitements de fond et des procédures de remédiation cognitive, 3) permettre aux patients de mieux s'adapter à leur maladie, par exemple en adaptant leurs conditions de travail et leurs activités de la vie quotidienne.

Les changements cognitifs sont généralement évalués à l'aide de techniques statistiques traditionnelles, telles que l'examen des différences entre le groupe de référence et le groupe de suivi à l'aide de tests *t*, d'analyses de variance à mesures répétées ou de techniques corrélationnelles. Cependant, l'impact de divers biais méthodologiques (par exemple, les effets d'apprentissage ou les erreurs de mesure) sur ces méthodes peut conduire à des interprétations erronées des changements cognitifs. De plus, les variables relatives aux patients (âge, niveau de performance cognitive du bilan initial, réserve cognitive, humeur et médication au moment de l'examen neuropsychologique), les variables relatives aux tests (effets plancher/plafond pour certains groupes d'âge) et la durée de l'intervalle entre les évaluations peuvent également influencer la mesure des changements cognitifs (Chelune, 2003).

Ces variables étant liées à la fois aux tests et aux individus, des méthodes statistiques spécifiques sont nécessaires pour évaluer les changements cognitifs chez un individu donné. Il s'agit notamment de la méthode de l'écart-type (SD), de l'indice de changement (*Reliable Cognitive Index*, RCI) et des méthodes basées sur la régression standardisée (SRB).

La méthode SD (1) considère que toute différence de score de test supérieure ou égale à  $\pm 1$  SD doit être interprétée comme indiquant un changement cognitif significatif chez un sujet donné (Bruggemans et al., 1997; Collie et al., 2004). En raison de leur facilité d'utilisation, cette méthode et son seuil ont souvent été utilisés dans des études médicales pour estimer le changement cognitif (par exemple, après une intervention chirurgicale), malgré leur faible fondement théorique (Collie et al., 2004; Kneebone et al., 1998).

$$(1) \quad SD = \frac{x_2 - x_1}{sd}$$

La méthode RCI originale (2) (Jacobson & Truax, 1991) a été développée pour évaluer l'effet d'une psychothérapie, et consiste à prendre en compte l'erreur de mesure en calculant la différence test-retest divisée par l'erreur standard de la différence du test utilisé. Elle a ensuite été améliorée pour tenir compte de l'effet de pratique et de la régression à la moyenne (Chelune et al., 1993; Hsu, 1989; Iverson, 2001).

$$(2) \quad RCI = \frac{(x_2 - x_1) - (M_2 - M_1)}{SED} \quad \begin{array}{l} SED_{Chelune} = \sqrt{2(SEM)^2} \quad , \quad \text{avec } SEM = SD\sqrt{(1 - r_{xx})} \\ SED_{Iverson} = \sqrt{SEM_1^2 + SEM_2^2} \end{array}$$

Néanmoins, comme l'ont souligné Chelune (2003) et Jacobson et Truax (1991), les méthodes RCI traitent l'effet de la pratique comme une constante et ne tiennent pas compte de certains facteurs qui peuvent influencer le changement cognitif chez un sujet donné (tels que l'âge, l'éducation ou une condition pathologique).

Compte tenu de ces limites, les techniques basées sur la régression standardisée, SRB (3) ont été développées pour prendre en compte ces multiples prédicteurs potentiels des scores de retest (McSweeney et al., 1993) en générant des coefficients de régression qui prédisent au mieux un score de suivi sur la base de la performance du test initial dans un échantillon normatif.

$$(3) \quad SRB = \frac{x_2 - predicted_{x_2}}{SEE}$$

A notre connaissance, auprès de patients atteints de SEP, l'évaluation du changement cognitif n'a été analysée que dans une seule étude (Walker et al., 2011). Dans cette étude, trois méthodes ont été comparées : l'analyse des groupes par un test *t*, le RCI et la comparaison du nombre de tests échoués à T1 et T2. Walker et al. (2011) ont constaté une grande variabilité selon la méthode statistique utilisée et ont souligné que les mêmes données pouvaient être interprétées

comme indiquant une amélioration, une stabilité ou un déclin selon la méthode. Ils concluent donc que le choix de la méthode a un impact important sur l'interprétation des changements cognitifs, mais ne formulent pas de recommandations quant à la méthode spécifique à utiliser, en raison des limites de l'étude (petite taille de l'échantillon et hétérogénéité des patients atteints de SEP). Par ailleurs, cette étude n'a pas testé les changements cognitifs dans une population contrôle afin de déterminer si les faux positifs (c'est-à-dire le taux d'erreur de type I) correspondaient empiriquement aux 5% théoriques auxquels on peut s'attendre mathématiquement en appliquant le seuil habituel de détection des changements cognitifs. Si un indice (par exemple, la formule *RCI* corrigée ou la méthode *SRB*) prend en compte l'effet de la pratique dans une population saine, une amélioration significative des performances ne peut pas être attribuée à cet effet seul, précisément parce qu'il a déjà été pris en compte, et peut donc être interprétée comme une erreur de type I.

**L'objectif de notre étude était de comparer cinq méthodes différentes pour déterminer la signification des scores de changement sur une batterie neuropsychologique dans un échantillon de patients atteints de SEP : la méthode via le SD, le RCI de Chelune et al. (1993), le RCI d'Iverson (2001) et deux méthodes de SRB (intégrant différents prédicteurs).**

Cent vingt-trois patients atteints de SEP et 89 témoins sains ont bénéficié de deux évaluations cognitives espacées en moyenne de 40 mois, au moyen de la BCcogSEP (Dujardin et al., 2004), évaluant les capacités en mémoire épisodique verbale, en mémoire de travail, en vitesse de traitement et en flexibilité verbale (**Tableau 7**).

**Tableau 7 • Variables démographiques et/ou cliniques de patients atteints de SEP et de témoins sains. In Henry et al., 2023.**

	HC (n = 89)	Patients with MS (n = 123)		
	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>U</i> / $\chi^2$	<i>p</i> value
Sex ratio (F/M)	56/33	83/40	$\chi^2(1) = 0.29$	.59
Age	43.72 (13.09)	41.86 (9.41)	<i>U</i> = 5952	.28
Education level (years)	13.04 (2.49)	12.82 (2.60)	<i>U</i> = 5837.5	.41
Disease duration (years)	—	10.32 (8.07)		
Median EDSS score at T1 <sup>a</sup>	—	4 (2.07)		
Disease course at T1		<i>n</i> (%)		
Relapsing-remitting	—	79 (64.2)		
Secondary	—	33 (26.8)		
Primary	—	11 (9)		

Note: EDSS = Expanded Disability Status Scale.

<sup>a</sup>Calculation based on 106 patients from the total MS sample; data were missing for 17 patients.

Les résultats de notre étude révèlent que le type de méthode d'analyse du changement cognitif influence considérablement les résultats. De manière descriptive, la méthode SD indique plus fréquemment un changement cognitif que les autres méthodes, en lien probable avec l'absence de prise en compte de l'effet de la pratique par rapport aux autres méthodes.

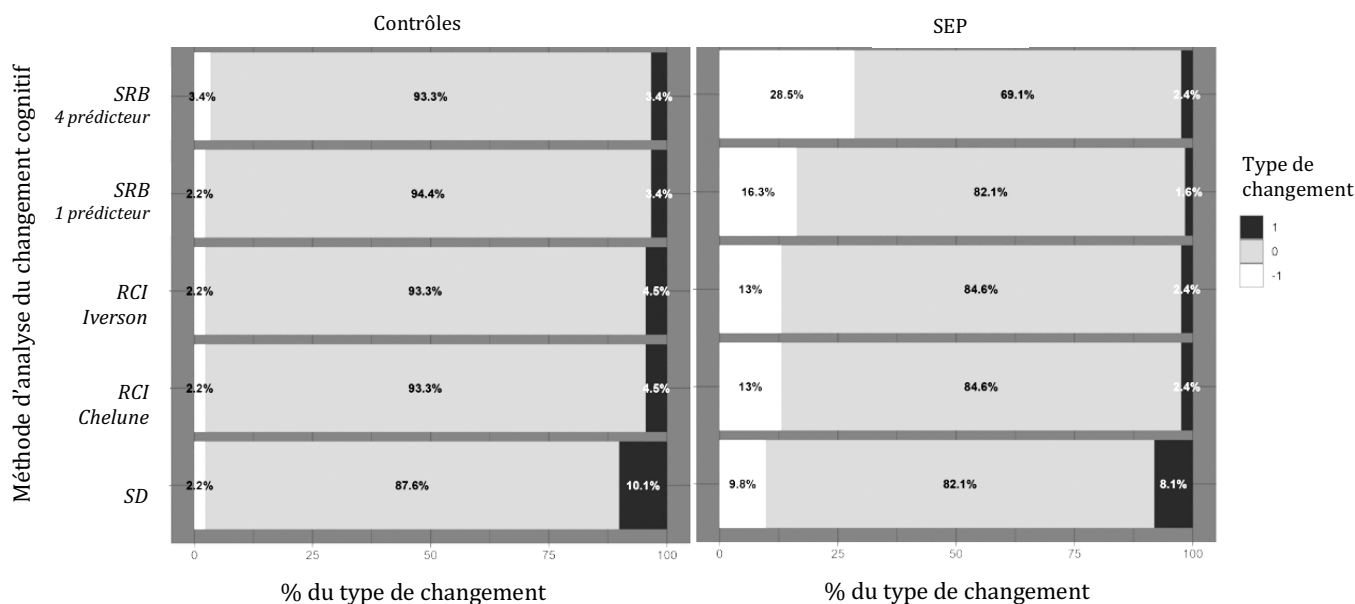
Nous observons des proportions relativement similaires d'amélioration, de déclin ou de stabilité dans le groupe témoin, quelle que soit la méthode utilisée. Néanmoins, certaines méthodes, notamment la méthode basée sur le SD, permettaient de conclure que certains participants sains présentaient un changement cognitif (aggravation ou amélioration), ce qui probablement correspondait à un faux positif, c'est-à-dire l'identification à tort d'une différence significative.

Lorsque nous avons étudié les changements cognitifs chez les patients, l'écart entre les méthodes s'est creusé, notamment en ce qui concerne l'aggravation, en particulier entre les méthodes SRB et les méthodes RCI. En effet, les prédicteurs SRB1 (c'est-à-dire en intégrant le score à T1) et prédicteurs SRB4 (c'est-à-dire en intégrant le score à T1, l'âge, le sexe et le niveau d'éducation) détectaient une aggravation plus fréquemment que les méthodes RCI. Malgré quelques variations mineures, cette tendance a été observée pour toutes les tâches. Ainsi, on observait jusqu'à 2,7 fois plus d'aggravation selon les méthodes SRB que selon les méthodes RCI. En revanche, les résultats entre les deux SRB étaient très proches. Ainsi, l'ajout de facteurs démographiques ne semblait pas jouer un rôle important dans la prédiction d'une aggravation dans le groupe de patients (**Figure 11**).

**L'interprétation des changements cognitifs d'un patient dépendait donc de la méthode utilisée. Les méthodes basées sur la régression standardisée, intégrant le score du bilan initial, semblaient ainsi être des indicateurs pertinents pour évaluer les changements cognitifs dans la SEP. L'ajout de facteurs démographiques ne semblait pas jouer un rôle important dans la prédiction d'une aggravation significative dans l'échantillon de patients atteints de SEP, quel que soit le domaine cognitif.**



**Figure 11** • Pourcentage de sujets contrôles (gauche) et de patients atteints de SEP (droite) qui ont présenté un changement cognitif global, soit une amélioration globale (+1), soit une stabilisation (0), soit une aggravation globale (-1).



*Note.* Dans le groupe de patients atteints de SEP, la méthode basée sur l'écart-type (SD) permettait de détecter une détérioration significative du fonctionnement cognitif dans 9,8% des cas, alors que la méthode basée sur la régression standardisée (SRB), avec 4 prédicteurs, détectait un changement significatif dans 28,5% des cas.

Cependant, bien que différentes méthodes se soient avérées utiles pour déterminer les changements cognitifs, elles restent peu utilisées dans la pratique clinique car difficiles à implémenter dans une pratique quotidienne (par rapport à la méthode SD habituelle par exemple). Par ailleurs, ces méthodes ne sont pas facilement accessibles, et les informations nécessaires ne sont pas toujours disponibles. Un outil gratuit et convivial aiderait les cliniciens à identifier les changements cognitifs des patients à l'aide de ces différentes méthodes statistiques. Sur la base de notre échantillon, nous avons créé une application pour aider les cliniciens dans leur prise de décision suite à un bilan neuropsychologique comparatif. Plus de détails sur cette application et son utilisation sont disponibles en suivant ce lien : [https://nicolas-stefaniak.shinyapps.io/Cognitive\\_change/](https://nicolas-stefaniak.shinyapps.io/Cognitive_change/).

Ce chapitre, consacré à la sémiologie cognitive, a tenté d'apporter un éclairage nouveau sur l'analyse des performances en mémoire épisodique et sur l'impact des troubles de la vitesse de traitement sur les capacités d'apprentissage chez les patients atteints de SEP. Il visait également à analyser les particularités cognitives des patients en lien avec leurs caractéristiques démographiques et cliniques. *In fine*, cette analyse plus fine de la sémiologie cognitive des patients vise à proposer de meilleures méthodes de l'analyse des troubles et de leurs répercussions.

Néanmoins, cette sémiologie cognitive des patients atteints de SEP ne représente qu'une partie des troubles neuropsychologiques qu'ils peuvent présenter. En effet, plus récemment, des troubles du traitement émotionnel et plus globalement de la cognition sociale ont pu être identifiés (Bora et al., 2016 ; Cotter et al., 2016 ; Lin et al., 2021 ; Roheger et al., 2024). Cette sémiologie fera l'objet d'études présentées ci-après dans le Chapitre 2.

## CHAPITRE 2 : Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la Sclérose en Plaques

Parallèlement à la sémiologie cognitive, dont la nature et l'intensité semblent aujourd'hui bien établies, d'autres symptômes neuropsychologiques ont plus récemment été identifiés : les troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. Ainsi, quatre méta-analyses incluant respectivement 24, 21, 45 et 27 études (Bora et al., 2016 ; Cotter et al., 2016 ; Lin et al., 2021 ; Roheger et al., 2024) ont attesté de l'existence d'un déficit spécifique dans la reconnaissance des émotions dans la SEP. Plusieurs études ont en effet rapporté une atteinte dans la capacité à reconnaître les émotions négatives dans la SEP, contrastant avec une préservation de la reconnaissance des émotions positives, pouvant apparaître précocement dans l'évolution de la maladie (Henry et al., 2017 ; Henry et al., 2009 ; Jehna et al., 2011 ; Prochnow et al., 2011). A titre illustratif, Henry et al. (2009) montrent en ce sens que des patients atteints de SEP, quelle que soit le phénotype clinique, présentent plus de difficultés à reconnaître les émotions négatives, et plus particulièrement la colère et la peur, en comparaison à des participants contrôles. En complément de ces travaux portant sur des expressions émotionnelles statiques, Phillips et al. (2011) ont rapporté des difficultés à traiter les informations émotionnelles à la fois sur des images statiques et dynamiques (courts clips vidéo) chez des patients atteints de SEP, principalement de forme récurrente-rémittente (Phillips et al., 2011). Ces résultats ont été répliqués dans une étude basée sur une tâche vidéo incluant des stimuli visuels dynamiques et auditifs, avec une moindre précision de l'identification des émotions chez les patients atteints de SEP (Radlak et al., 2021). Quelques rares études ont évalué ces capacités de reconnaissance des composantes émotionnelles dans d'autres modalités sensorielles. Ainsi, Beatty et al. (2003), ont rapporté des difficultés chez les patients à reconnaître des états émotionnels à partir de stimuli audio utilisant la prosodie affective (Beatty et al., 2003). De la même façon, les travaux de Iaffaldano et al. (2014) ont mis en exergue, chez des patients SEP-RR, une absence de bénéfice de la saillance émotionnelle lors d'une tâche d'apprentissage d'une liste de mots (émotionnels ou non) en mémoire épisodique verbale.

Les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendraient ces déficits sociocognitifs ne sont pas encore clairement définis dans la littérature. Les troubles seraient la conséquence de multiples facteurs, à la fois spécifiques (e.g. des anomalies dans les régions cérébrales impliquées dans la cognition sociale) et non-spécifiques (e.g. une altération cognitive et une fatigue) (Bora et al., 2016). Certaines études ont mis en évidence une relation entre les traitements associés à la Théorie de l'Esprit (TdE) et la connectivité de l'amygdale, ainsi qu'entre la performance de reconnaissance des émotions et la connectivité du cortex fusiforme (Labbé et al., 2018 ; Labbé et al., 2020). Par ailleurs, Pitterri et al. (2019) ont démontré, chez des patients SEP-RR, une

corrélation entre des lésions des amygdales et de faibles performances lors de la réalisation de tâches de TdE et de reconnaissance des affects faciaux (Pitteri et al., 2019). D'autres études avancent que les déficits de reconnaissance émotionnelle seraient corrélés à des lésions de la substance blanche dans le lobe temporal. Ces dernières entraîneraient une altération de l'interconnexion entre le traitement facial dans le lobe temporal et la reconnaissance des émotions faciales dans le cortex préfrontal ventro-latéral (Krause et al., 2009). Par ailleurs, Mike et al. (2013) ont démontré une corrélation entre des anomalies structurales et de faibles performances aux tâches de reconnaissance des émotions et d'attribution d'états mentaux à partir d'expressions faciales. Plus précisément, ces faibles performances étaient corrélées à des lésions T1 de voies d'association interconnectant des régions corticales impliquées dans le traitement visuel et émotionnel (genou et splenium du corps calleux, faisceau longitudinal inférieur droit, faisceau fronto-occipital inférieur droit et faisceau unciné). L'atteinte du splenium du corps calleux perturberait l'intégration inter-hémisphérique d'informations visuelles, entraînant des déficits de reconnaissance des émotions, alors qu'un amincissement cortical focal de matière grise entraînerait une altération de la performance lors de tâches d'attribution d'état mental (Mike et al., 2013). Ainsi, dans la SEP, un mécanisme de déconnexion dû aux lésions de matière blanche et aux atteintes de la matière grise pourraient entraîner des troubles cognitifs affectant le traitement des émotions et les capacités de mentalisation.

Les travaux présentés dans cette section s'inscrivent dans la continuité des recherches rapportées et visent à comprendre les mécanismes sous-jacents des troubles de la reconnaissance émotionnelle chez des patients atteints de SEP. Nous commencerons par analyser la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez les patients atteints de SEP, et leur lien avec la dépression et la détérioration cognitive. Nous examinerons ensuite la réactivité émotionnelle chez les patients SEP afin de déterminer si la perception des émotions chez les patients est influencée par l'intensité des expressions émotionnelles.

***Étude 1 • Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis*** (Lenne et al., 2014).

Nous avons mené une première étude portant sur le lien entre les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, les troubles cognitifs et les perturbations psycho-affectives. Cette étude a été réalisée auprès d'un échantillon de 55 patients atteints de SEP-RR, comparés à 21 participants sains, appariés en âge, sexe et niveau socio-culturel. Le **tableau 8** présente les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de participants. L'âge moyen en années des patients n'était pas significativement différent de celui des participants en sains ( $t_{[74]} = 1.473, p = .145$ ). Le groupe de patients atteints de SEP et le groupe témoin étaient

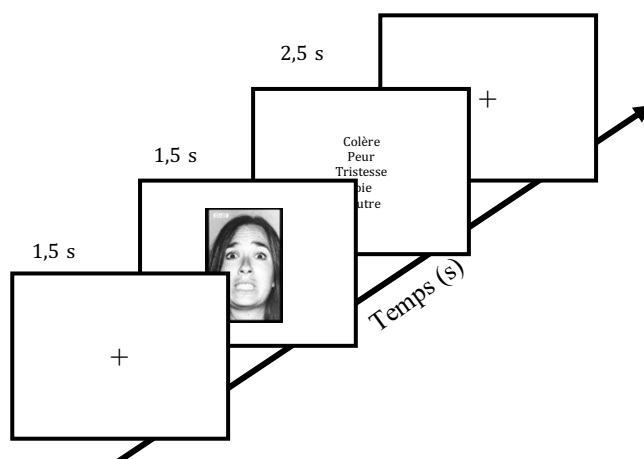
principalement composés de femmes (80 % et 62,9 %, respectivement,  $\chi^2 = 2.654$ ,  $p = .103$ ), et ne différaient pas de manière significative en ce qui concerne le nombre d'années d'études ( $t_{(74)} = 0.929$ ,  $p = .356$ ).

**Tableau 8** • Caractéristiques démographiques et/ou cliniques des patients et des participants sains. In Lenne et al., 2014.

	RRMS* patients		Health participants		<i>t</i> tests
Characteristics	M	SD	M	SD	<i>p</i> value
Age (years)	39.84	8.74	36.38	10.14	.145
Female/male	44/11	–	13 / 8	–	.103
Education (years)	13.49	2.81	14.14	2.54	.356
EDSS**, median (range)	2 (0-6)	–	–	–	–
Disease duration (years)	7.52	5.93	–	–	–

Chaque participant avait bénéficié d'une évaluation cognitive (au moyen de la BCcogSEP), d'une évaluation psycho-affective (au moyen de la BDI-II, de la STAI-Y et de la TAS-20) et d'une évaluation des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, au moyen d'une tâche d'étiquetage à choix forcé d'expressions faciales. Au cours de cette tâche, des photographies en noir et blanc de 10 modèles (5 femmes / 5 hommes) ont été sélectionnées dans la série "pictures of Facial Affect" d'Ekman & Friesen (1976). Chaque modèle présentait cinq expressions faciales correspondant à cinq émotions : la colère, la peur, la tristesse, la joie et la neutralité. Une procédure d'étiquetage à choix forcé a été adoptée. Les images ont été présentées individuellement dans un ordre aléatoire pendant 1,5 s, suivies de l'étiquette des émotions pendant 2,5 s (**Figure 12**). Les participants étaient invités à sélectionner l'une des cinq étiquettes d'émotion qui décrivait le mieux l'expression faciale présentée. Le nombre de reconnaissances correctes pour chaque sous-type d'émotions était enregistré.

**Figure 12** • Tâche de reconnaissance émotionnelle à choix forcé. In Lenne et al., 2014.



Les principaux résultats retrouvent un effet de la SEP sur les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles ( $F_{(1, 74)} = 13.3, p = .00049$ ) ainsi qu'un effet du type d'émotion ( $F_{(4, 296)} = 13.13, p = .00001$ ). Ainsi, les capacités de reconnaissance de la colère ( $t_{(74)} = 2.16, p = .034$ ), de la tristesse ( $t_{(74)} = 2.73, p = .0008$ ) et de la peur ( $t_{(74)} = 2.6, p = .011$ ) sont perturbées chez les patients atteints de SEP-RR comparativement aux sujets sains (**Tableau 9**).

**Tableau 9** • Performance des patients RRMS et des témoins à la tâche de reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles.

Measure	RRMS patients		Healthy participants		<i>t</i> tests
	M	SD	M	SD	<i>p</i> value
<i>Forced-choice labeling of facial expressions task</i>					
Total score (/50)	43.47	4.28	47.05	2.13	< .001
Happy (/10)	9.95	0.23	10	0	.083
Anger (/10)	8.36	1.44	9.1	0.89	.01
Sadness (/10)	7.95	1.73	9.05	1.07	.001
Fear (/10)	8.42	1.97	9.57	0.75	.01
Neutral (/10)	8.8	1.39	9.33	0.66	.027

Secondairement, une analyse de l'impact de l'intensité du handicap (évaluée par le score EDSS), de la présence d'une détérioration cognitive, du statut thymique et du statut alexithymique a été réalisée. Cette analyse objective un effet délétère de la présence d'une détérioration cognitive sur les capacités de reconnaissance émotionnelle. Ainsi, une ANOVA mixte réalisée dans le groupe de patients, en fonction de leur statut cognitif (patients "avec troubles cognitifs" vs patients "sans troubles cognitifs") révèle que les patients cognitivement détériorés présentent un déficit de reconnaissance de la colère ( $t_{(35)} = 2.36, p = .016$ ), de la tristesse ( $t_{(35)} = 3.24, p < .002$ ), de la peur ( $t_{(35)} = 6.01, p < .001$ ) par rapport aux participants sains et un déficit de reconnaissance de la peur ( $t_{(35)} = 5.7, p < .001$ ) par rapport aux patients "ne présentant pas de troubles cognitifs". En revanche, aucune différence n'était observée entre les patients atteints de SEP-RR "sans troubles cognitifs" et les participants sains, pour chaque émotion.

De plus, quelle que soit l'émotion exprimée, les patients atteints de SEP-RR souffrant de "dépression modérée à sévère" présentent un déficit global dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles par rapport aux participants sains ( $U_{(31)} = 3.96, p < .0001$ ), aux patients atteints de SEP-RR "non déprimés" ( $t_{(35)} = 2.9, p < .0005$ ) et aux patients atteints de SEP-RR "souffrant de dépression légère" ( $t_{(28)} = 2.9, p < .007$ ). En revanche, les patients "non dépressifs" ou "souffrant de dépression légère" ne se différencient pas des participants sains dans la tâche d'étiquetage des expressions faciales.

De la même façon, quelle que soit l'émotion exprimée, les patients atteints de SEP-RR souffrant d'alexithymie ont montré un déficit global dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles par rapport aux participants sains ( $U_{(39)} = 3.9, p < .0001$ ) et aux patients atteints de SEP-RR sans alexithymie ( $U_{(36)} = 2.45, p < .01$ ). En revanche, les patients sans alexithymie et les participants sains ne différaient pas dans la tâche d'étiquetage des expressions faciales.

**Cette étude auprès de patients atteints de SEP-RR, peu évolués, objectivait ainsi un déficit global des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, en particulier pour la colère, la tristesse et la peur. Ce déficit était indépendant du handicap mais associé à la présence d'une dépression, d'une alexithymie et d'une détérioration cognitive.**

**Étude 2 • Multiple sclerosis: Lesser perception of negative emotions, better perception of positive one, or both?** (Lenne et al, soumis).

Dans la continuité de ce travail, nous avons mené une étude ayant pour objectif de caractériser la réactivité émotionnelle dans la SEP, auprès d'un échantillon de 20 patients atteints de SEP-RR, comparés à 20 participants sains, appariés en âge, sexe et niveau socio-culturel. Le **tableau 10** présente les caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes de participants.

**Tableau 10 •** Caractéristiques cliniques et/ou démographiques des patients et des sujets contrôles.

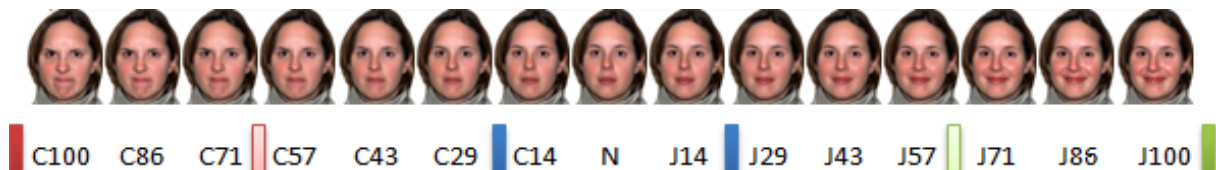
	Patients SEP (SEP)	Contrôles (CTL)
Effectifs	20	20
Age	42.6 ± 9.5	41.5 ± 9.2
Sex-ratio	17 femmes / 3 hommes	17 femmes / 3 hommes
Niveau socioculturel	14.4 ± 3.5	12.6 ± 3.1
Durée d'évolution de la SEP	13.1 ± 5.7 années	/
Latéralité	20 droitiers	20 droitiers
Acuité visuelle corrigée	20	20

Chaque participant avait bénéficié d'une évaluation cognitive (au moyen de la BCcogSEP), d'une évaluation psycho-affective (au moyen de la BDI-II, de la STAI-Y et de la TAS-20) et d'une évaluation des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles.

Au cours de cette tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, 4 visages (2 femmes et 2 hommes) ont été sélectionnés dans la base NimStim (Tottenham et al., 2009), parmi ceux ayant un score de reconnaissance supérieur à 75% pour chaque expression testée (colère, joie, neutre). Pour chaque individu, un nuancier de 15 déclinaisons faciales a été fabriqué grâce au logiciel Abrosoft Fantamorph 4. Ce nuancier émotionnel (**Figure 13**) variait de la colère intense

(C100) à la joie intense (J100), en passant par le neutre (N). Chaque émotion y était représentée en 8 intensités, entre 0% (N) et 100% (C ou J). Ces images étaient présentées à l'écran durant 1000 ms, dans un ordre aléatoire. Après chaque présentation, le participant devait **catégoriser l'expression** (colère, joie ou neutre), **évaluer l'intensité émotionnelle** exprimée sur une échelle allant de 0 (pas du tout émotionnelle, neutre) à 7 (intensité maximale de l'émotion) et **évaluer le degré de certitude** relatif aux réponses fournies aux deux questions précédentes, sur une échelle allant de 0 (pas du tout certain) à 7 (extrêmement certain).

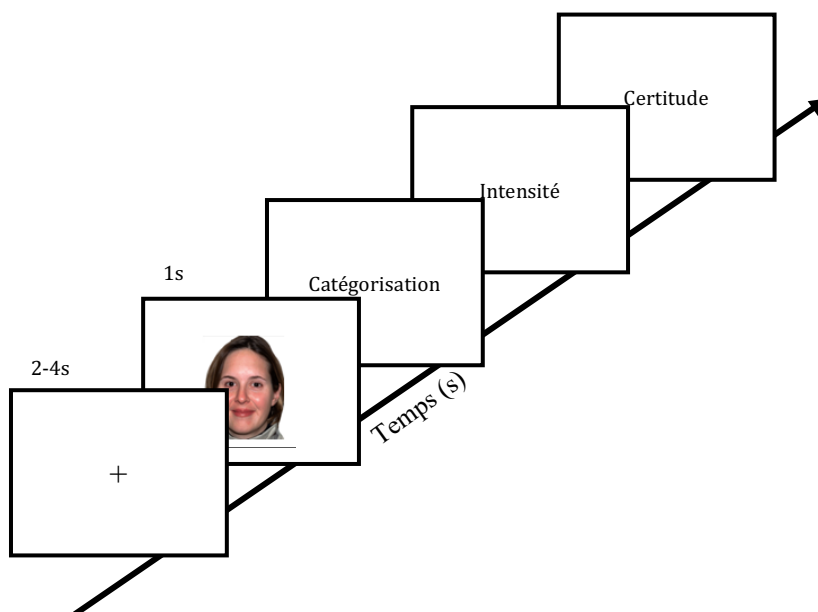
**Figure 13** • Ensemble des expressions émotionnelles pour un visage. In Lenne et al., soumis.



Note. C : colère, N : neutre ; J : joie. La valeur accolée à l'initiale de l'émotion représente le pourcentage d'intensité de l'expression.

Chaque essai comprenait la fixation d'une croix apparaissant au centre de l'écran et variant aléatoirement de 2000 à 4000 ms ; la croix était suivie d'une image, présentée pendant 1000 ms, à laquelle succédaient les questions de catégorisation et d'évaluation. Aucune contrainte de temps n'était imposée pour catégoriser et évaluer chaque image (**Figure 14**).

**Figure 14** • Décours temporel des images présentées et des questions posées lors d'un essai. In Lenne et al., soumis.

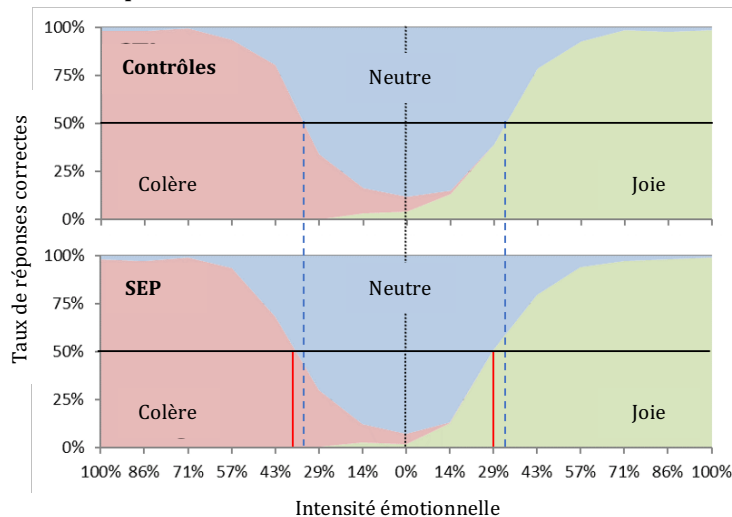




La tâche émotionnelle était organisée en trois blocs d'essais et leur succession gérée par le logiciel *E-prime 2.0*. Les trois blocs de 60 essais (15 nuances émotionnelles x 4 personnages) se succédaient et chacun durait environ 10 minutes. Les mêmes images étaient présentées dans chaque bloc, mais dans un ordre aléatoire différent.

Sur l'ensemble des essais de la tâche émotionnelle, la forme des courbes de réponses ne différait pas significativement entre les patients atteints de SEP et les sujets contrôles (tests sur courbes neutres centrées sur un intervalle de 57 % de colère à 57 % de joie,  $\chi^2 = 5.6$  ;  $p > .90$ ). De plus, les distances sur l'axe des abscisses entre les deux points de réponse émotionnelle à 50% (c'est-à-dire l'intervalle entre seuils) étaient similaires dans les deux groupes : 65.3 % pour les contrôles et 66.7 % pour les patients ( $p = .740$ ) (**Figure 15**).

**Figure 15** • Proportion de réponses correctes en fonction de l'intensité émotionnelle. In Lenne et al., soumis.



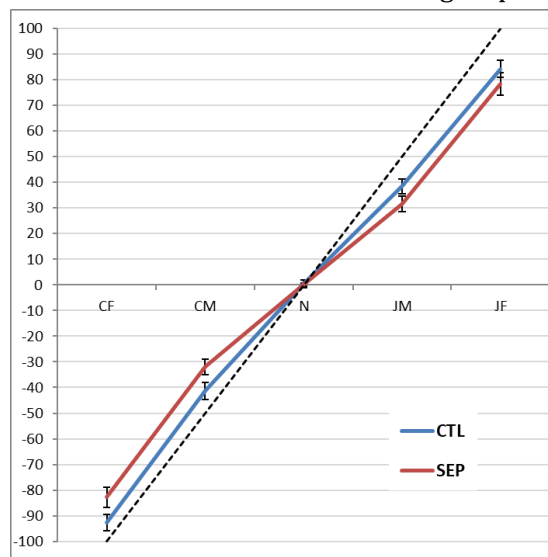
*Note.* La zone rose représente la courbe des réponses pour la reconnaissance de la colère en fonction de l'intensité. Ainsi, à 100% de l'intensité émotionnelle maximale, le taux de réponses correctes est égal à 100% dans les deux groupes, alors qu'à 14%, le taux de bonnes réponses est d'environ 20% dans le groupe contrôle et de 12% dans le groupe de patients atteints de SEP. La zone verte représente la courbe des réponses pour la reconnaissance de la joie en fonction de l'intensité. La ligne noire représente le niveau de réponse correct à 50%, soit au niveau du hasard. Les lignes en pointillés en bleu représentent les seuils de détection pour chacune des émotions dans le groupe de sujets contrôles. Les lignes rouges représentent les seuils de détection pour chacune des émotions dans le groupe de sujets atteints de SEP.

Les participants témoins ont répondu « neutre » dans 29.7 % des essais. Lorsqu'ils détectaient une expression émotionnelle, ils répondaient « colère » dans 50.0 % des cas et « joie » dans 50,0 % également. En effet, leurs courbes de réponses de colère et de joie étaient quasi symétriques (test sur intervalle de 100% à 14 % :  $\chi^2 = .90$  ;  $p > .90$ ).

Les patients atteints de SEP ont répondu « neutre » dans 30.6 % des cas. Les réponses émotionnelles étaient plus souvent de la « joie » (51.8 %) que de la colère (48.2 %). En conséquence, leurs courbes de réponse de colère et de joie étaient décalées (test sur intervalle de 100% à 14 % :  $\chi^2 = 27.97$  ;  $p < .001$ ) vers la colère.

Concernant le jugement de l'intensité émotionnelle, on observait une sous-estimation de l'intensité émotionnelle dans les deux groupes, plus marquée chez les patients atteints de SEP que dans le groupe contrôle ( $p = .02$ ). Les seuils de détection de la colère et de la joie différaient selon les groupes ( $F_{(1,38)} = 5.063$  ;  $p = .030$ ). Les deux seuils étaient très similaires dans le groupe de sujets contrôles : 32,0 % de colère maximale et 33,2 % de joie maximale ( $p = .637$ ). Ils différaient cependant dans le groupe de patients atteints de SEP : 36,7 % pour la colère et 30,1 % pour la joie ( $p = .010$ ). En d'autres termes, les patients avaient besoin de plus d'intensité émotionnelle pour reconnaître la colère que pour reconnaître la joie (**Figure 16**).

**Figure 16** • Jugement de l'intensité émotionnelle selon le groupe. In Lenne et al., soumis



Note. La ligne en pointillés représente l'intensité émotionnelle théorique. Un décalage de la courbe des sujets contrôles (CTL) et des patients atteints de SEP souligne la présence d'une sous- ou d'une surestimation.

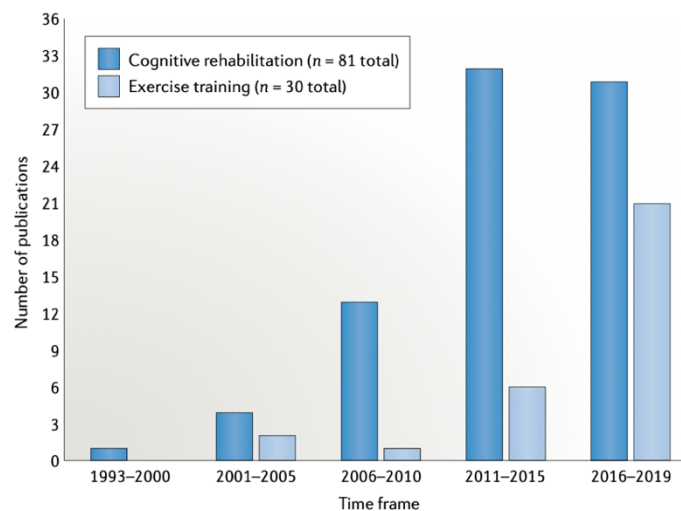
**Au total, au moyen d'une méthodologie originale, cette étude souligne un décalage des seuils de détection chez les patients atteints de SEP, quelle que soit l'émotion, avec la nécessité d'une intensité supérieure pour la détection d'une émotion négative et d'une intensité inférieure pour la détection d'une émotion positive. Ces résultats sont en faveur de l'atténuation du biais de négativité et du renforcement du biais de positivité chez les patients.**

Dans la poursuite de ces travaux portant sur la caractérisation des troubles de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, d'autres travaux sont en cours afin d'étudier des hypothèses étiologiques de ces troubles (projet RECODE) et d'élargir le spectre des troubles de cognition sociale, à travers l'étude du jugement moral (projet COSMOS). Chacun de ces projets sera détaillé dans le Chapitre 6 de la seconde partie de ce mémoire.

## CHAPITRE 3 : Enjeux de la remédiation cognitive dans la Sclérose en Plaques

La littérature s'est attachée à décrire la sémiologie cognitive, et dans une moindre mesure socio-cognitive, des patients atteints de SEP. Ces études décrivent les répercussions significatives de ces troubles, notamment sur l'employabilité (Ruet et al., 2013a). L'impact socio-professionnel et sur la qualité de vie de ces troubles justifie le développement de stratégies de réadaptation cognitive et comportementale, pour améliorer la capacité des patients à traiter et à interpréter les informations, afin de limiter l'impact des difficultés cognitives dans la vie socio-professionnelle. Dans la SEP, les études portant sur le développement et l'évaluation de programmes de remédiation sont plus récentes, avec une augmentation importante du nombre de publications cette dernière décennie (**Figure 17**). Cette prise en charge s'oriente aujourd'hui selon trois axes : les interventions pharmacologiques, les stratégies de remédiation cognitive et les programmes de réentrainement à l'effort et d'activité physique (Grzegorski & Losy, 2017).

**Figure 17** • Évolution du nombre de publications sur la remédiation cognitive et les programmes d'entraînement physique dans la SEP. In DeLuca et al., 2020.



Si aucune thérapeutique pharmacologique n'a à ce jour pu démontrer une efficacité significative sur la prévention, le maintien ou l'amélioration du fonctionnement cognitif (Roy et al., 2016 ; Chen et al., 2020 ; Landmeyer et al., 2020), d'autres études ont porté sur l'impact des programmes de remédiation cognitive (Brissart et al., 2011 ; Brochet, 2021 ; O'Brien et al., 2008 ; Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2011). Le modèle théorique sous-jacent à ces programmes suppose que les stratégies de réhabilitation permettent de contrer les effets à long terme de l'évolution du processus physiopathologique inhérent à la SEP, par la mise en place de compensations et/ou de réorganisations cérébrales. Ces techniques basées sur les capacités de plasticité cérébrale et

d'exploitation de la réserve cognitive (Sumowski & Leavitt, 2013), peuvent tenter de rétablir les fonctions déficitaires ou d'exploiter les fonctions intactes pour palier à certains déficits (Seron & Van Der Linden, 2000). Ainsi, de nombreux travaux ont prouvé les bénéfices de la remédiation cognitive, tant sur la dimension cognitive et comportementale que sur les réorganisations cérébrales post-remédiation, même à distance de l'arrêt de la prise en charge. Les programmes de remédiation étudiés ont ciblé une fonction cognitive spécifique, telle que l'attention (Cerasa et al., 2013 ; Mattioli et al., 2010 ; Plohmann et al., 1998 ; Solari et al., 2004), la mémoire de travail et les capacités d'apprentissage (Brissart et al., 2020 ; Chiaravalloti et al., 2005 ; das Nair et al., 2012), les capacités langagières (Foley et al., 1994) ou les fonctions exécutives (Fink et al., 2005 ; Hanssen et al., 2016 ; Nauta et al., 2023). Aussi, ils peuvent s'insérer dans une prise en charge multimodale (intégrant des fonctions déficitaires et d'autres préservées) (Campbell et al., 2016 ; Gich et al., 2015 ; Lamargue et al., 2020 ; Parisi et al., 2012 ; Rosti-Otajärvi et al., 2013). Quelle que soit la nature de la prise en charge neuropsychologique, les auteurs soulignent l'importance, dans l'efficacité de ces remédiations, du développement des capacités métacognitives, c'est-à-dire de la compréhension des troubles chez le patient et la mise en place de stratégies permettant de palier leur impact dans la vie quotidienne (Brissart et al., 2011).

Plusieurs revues de littérature ou méta-analyses sont aujourd'hui disponibles (O'Brien et al., 2008 ; Brissart et al., 2011 ; Rosti-Otajärvi & Hämäläinen, 2011 ; Lampit et al., 2019 ; Brochet, 2021). Toutes soulignent les bénéfices des différents programmes de remédiation, quelle que soit la méthodologie (individuels, groupes, informatisés). Néanmoins, ces revues soulignent également la complexité de mener des études de remédiation cognitive et la grande hétérogénéité des méthodologies utilisées, compliquant la comparabilité des résultats.

Malgré ces résultats prometteurs, la généralisation de la rééducation cognitive en tant que méthode comportementale de la prise en charge des troubles cognitifs dans la SEP se heurte notamment au besoin d'approches plus écologiques pour gérer les troubles cognitifs dans la SEP. L'une de ces approches consiste à promouvoir l'activité physique et l'entraînement à l'exercice (Motl et al., 2011), conformément au concept de couplage cognitivo-moteur dans la SEP, selon lequel les lésions neuronales liées à la maladie peuvent affecter conjointement les substrats neuronaux qui sous-tendent les fonctions cognitives et motrices (Benedict et al., 2011). De nombreuses études ont apporté des preuves du bénéfice cognitif du degré d'activité physique ou de programmes d'exercices physiques, en lien avec des réorganisations de l'activité cérébrale sous-jacente, c'est-à-dire des changements de neuroplasticité et un renforcement de la communication fonctionnelle (Lenne et al., 2023a). L'entraînement physique implique des stimulations multisensorielles en constante évolution, nécessitant des réponses complexes et des réajustements constants. L'adaptation rapide et réussie à ces stimulations nécessite une

coopération et une communication entre différentes zones du cerveau, telles que le thalamus et le cortex frontal (Sandroff et al., 2018).

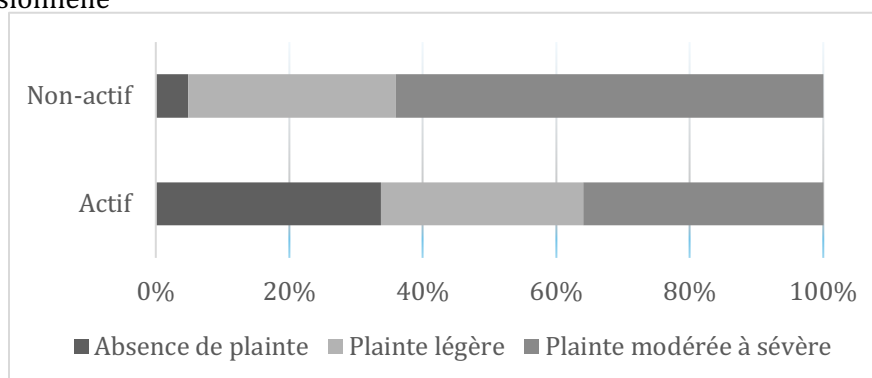
Les futures études portant sur l'impact de ces méthodes comportementales d'amélioration du fonctionnement cognitif, qu'elles soient basées sur des programmes neuropsychologiques ou associées à des programmes d'exercices physiques, devront mieux délimiter les effets respectifs des variables impliquées dans leur efficacité. En effet, existe-t-il des effets directs par lesquels ces programmes produisent des changements structuraux (volumes cérébraux, ...), physiologiques (neuroplasticité, ...), cliniques (fatigue, douleur, ...) ou émotionnels (anxiété, dépression, ...) ? ; Ou, existe-t-il d'autres variables médiatrices ou modératrices qui influencent l'impact cognitif de ces programmes ? Compte tenu de la possibilité de facteurs causaux multiples, la délimitation de la chaîne de causalité sous-jacente à l'efficacité cognitive de ces programmes représente un défi majeur.

En conséquence, les travaux présentés dans cette section visent à explorer les stratégies de remédiation des troubles cognitifs dans la SEP. Nous présenterons les résultats d'une enquête sur les pratiques de réhabilitation cognitive en région Hauts-de-France. Cette enquête permet de souligner les plaintes fréquentes des patients et les défis rencontrés par les professionnels de santé pour assurer une remédiation efficace et continue, en raison notamment du manque d'outils spécifiques et de coordination entre les structures de soins.

***Étude • Pratiques de réhabilitation cognitive dans la sclérose en plaques : état des lieux en région Hauts de France*** (Barthelemy et al., 2018).

Cette enquête portait sur un échantillon de 295 patients atteints de SEP (dont près de 73% de femmes) et d'âge moyen de 52.5 ans (+/- 11,5). Les plaintes cognitives étaient rapportées chez 99% des patients, dont 66.4% d'intensité « modérée à importante ». Pourtant, moins de 28% des patients bénéficiaient d'une prise en charge cognitive. Moins de 8% des patients professionnellement actifs bénéficiaient d'une remédiation cognitive contre près de 37% des non-actifs ( $p < .001$ ). Pourtant, une plainte cognitive était rapportée chez 66% de ces patients actifs, d'intensité « modérée à importante » chez plus d'un tiers. **Les patients dont les troubles cognitifs pouvaient avoir l'impact le plus significatif étaient donc ceux qui bénéficiaient le moins d'une remédiation, indépendamment de la présence d'une plainte cognitive (Figure 18).**

**Figure 18** • Répartition des plaintes cognitives en fonction de l'intensité de la plainte et de la situation professionnelle



Chez les patients qui bénéficiaient d'une remédiation cognitive, la prise en charge en rééducation cognitive était majoritairement réalisée en centre de rééducation sur une période réduite (78%) et plus rarement en cabinet libéral (18% par orthophoniste libéral).

Un volet complémentaire de cette enquête réalisée auprès de 60 professionnels de santé, impliqués dans la prise en charge cognitive des patients atteints de SEP, soulignait les difficultés rapportées dans l'accompagnement des patients. Ainsi, 54% des professionnels se déclaraient en difficulté dans la remédiation des patients, notamment en lien avec le suivi à long terme des patients et l'absence d'interlocuteurs permettant de faire le relais des prises en charges. Les professionnels déploraient aussi le manque d'uniformisation des pratiques de remédiation dédiées aux patients atteints de SEP et le manque d'outils spécifiques aux troubles cognitifs (notamment avec une perspective écologique).

**En conclusion, cette enquête souligne la nécessité : d'une part, d'une hiérarchisation plus claire du parcours de la prise en charge neuropsychologique des patients (notamment entre les structures et les professionnels libéraux); d'autre part, du développement d'outils de remédiation spécifiques à la SEP, utilisables dans la pratique libérale ou en centre de rééducation.**

Au regard des difficultés rencontrées, tant au niveau des patients pour accéder aux programmes de remédiation cognitive, qu'au niveau des professionnels pour disposer d'outils spécifiquement développés pour les patients atteints de SEP, nous avons développé un outil de remédiation via un *serious game*. Ce dispositif, en cours de développement, sera présenté dans le Chapitre 7 de ce mémoire.

Dans la poursuite de cette enquête sur l'accessibilité de la remédiation cognitive, nous nous sommes intéressés à l'accompagnement global des patients incluant l'ensemble des thérapeutiques, médicamenteuses ou non, afin notamment de comprendre les déterminants de l'adhésion thérapeutique.

## CHAPITRE 4 : Facteurs de l'adhésion thérapeutique et place des aidants dans la Sclérose en Plaques

La prise en charge à long terme des patients atteints de SEP comprend des mesures pharmacologiques (les traitements de fond et les traitements symptomatiques) et non pharmacologiques, concernant les troubles de la marche, la fatigue, la spasticité, la douleur, les troubles sphinctériens et les dysfonctionnements cognitifs.

Les traitements de fond (*disease-modifying therapies, DMTs*) visent à ralentir la progression de la maladie. Ces DMTs ont montré leur efficacité sur la fréquence et la sévérité des poussées, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM ou encore la progression du handicap et la conversion vers une SEP secondairement progressive (Lizán et al., 2014 ; Trojano et al., 2011). Ces traitements commencent à être nombreux dans la SEP, et sont administrés de manière auto-injectable, par perfusion et, plus récemment, par prises orales. L'ensemble des médicaments prescrits présente des avantages et des inconvénients ; et de ce fait, certains facteurs doivent être pris en considération dans le choix thérapeutique comme l'efficacité, le mode et la fréquence d'administration, le style de vie du patient, la tolérance et les effets secondaires. Ainsi, le choix du traitement dans la SEP nécessite une approche individualisée, afin de favoriser la participation du patient dans la prise de décision thérapeutique et optimiser l'observance thérapeutique.

L'observance thérapeutique peut être définie comme l'adoption d'un comportement de santé (prise de médicaments, régime alimentaire et/ou modification du style de vie) en adéquation avec les prescriptions médicales dans le cadre de la prise en charge d'une maladie (Sabaté & World Health Organization, 2003). Elle comprend l'initiation (prise de la première dose), la discontinuité (arrêt du traitement) et la mise en œuvre ou l'observance (degré auquel la dose réelle correspond à la dose prescrite depuis la première à la dernière dose). A l'inverse, la non-observance se définit donc comme l'inadéquation entre les comportements d'un patient et les prescriptions médicales. Cette non-observance peut prendre différentes formes allant de l'oubli du traitement à son arrêt définitif en passant par les arrêts momentanés et les prises groupées. Les conséquences de la non-observance thérapeutique peuvent non seulement être graves pour la santé du patient (mortalité, morbidité), mais aussi grever fortement le budget des soins de santé. Dans ce cadre, il est à noter que plus de la moitié des économies potentielles de santé relèveraient de l'observance, soit 269 milliards de dollars pour 186 pays selon l'IMS Health, 2012. Malgré ces risques, entre 30 et 60% des patients atteints d'une maladie chronique ne respectent pas les recommandations de traitement (Osterberg & Blaschke, 2005 ; Sabaté & World Health Organization, 2003).

Dans la SEP, l'observance thérapeutique est associée à une diminution du nombre de consultations et d'hospitalisations liées à la maladie, des séjours hospitaliers moins longs, un risque moins élevé de survenue de poussées, des poussées moins sévères et une réduction de la progression du handicap. L'adhésion au traitement semble donc essentielle puisqu'elle intervient sur l'évolution clinique fonctionnelle à long terme (Clerico et al., 2007) et sur la qualité de vie (Remington et al., 2013). Bien que la fréquence varie d'une étude à l'autre, le taux de non-observance thérapeutique dans la SEP est estimé à 40% (Chen, 2013 ; Lugaresi et al., 2014 ; Menzin et al., 2013). Les principales causes identifiées de non-observance sont l'oubli du traitement, les effets indésirables (Chen, 2013 ; Clerico et al., 2007 ; de Seze et al., 2012 ; Devonshire et al., 2011 ; O'Rourke & Hutchinson, 2005), un handicap physique élevé, une évolution de la maladie plus longue, la dépendance à l'alcool et des difficultés cognitives perçues sont également associés à une observance plus faible (McKay et al., 2017 ; Remington et al., 2013).

L'analyse des données rapportées, nous a donc conduit à explorer les facteurs influençant l'adhésion thérapeutique et le rôle des aidants dans la SEP. Après avoir présenté les résultats d'une enquête nationale sur les interruptions de traitement dans la SEP, nous détaillerons une étude décrivant la perception des neurologues, des patients et des aidants sur le rôle des aidants dans le soutien des patients traités par interféron- $\beta$ -1a. Ensemble, ces études s'inscrivent dans une démarche visant à comprendre comment renforcer l'engagement thérapeutique des patients en considérant les aspects psychosociaux et en interrogeant le rôle des aidants pour optimiser les résultats thérapeutiques.

***Étude 1 • Treatment discontinuation in multiple sclerosis: The French Web-based survey ALLIANCE*** (Donzé et al., 2015).

La majorité des études s'intéressant à l'observance dans la SEP a porté sur les DMTs. C'est pourquoi nous avons mis en place une première étude afin de déterminer les causes d'arrêt ou de discontinuité dans la prise en charge des patients (Donzé et al., 2015 ; Hauteceur et al., 2013 ; Neuville et al., 2013). Cette étude était l'une des premières en France à s'intéresser à la problématique de l'observance thérapeutique, tant pour les traitements pharmacologiques, de fond (DMTs) et symptomatiques, que pour les prises en charge non-médicamenteuses (kinésithérapie, orthophonie, ...). Cette recherche a été conduite au moyen d'un questionnaire auprès d'un échantillon de 602 patients. Le questionnaire portait ainsi sur la gestion des DMTs (type et durée du traitement, changement de traitement, tentation d'arrêter le traitement et raisons, arrêt effectif, durée et raisons), des traitements symptomatiques (types de traitement, arrêt du traitement, durée et raisons), les traitements non-pharmacologiques (type de



rééducation, arrêt, avec durée et raisons), les raisons de la reprise du traitement et les facteurs qui auraient pu éviter l'arrêt du traitement. Les arrêts de traitement pris en compte concernaient uniquement ceux décidés par les patients eux-mêmes.

Les résultats ont permis de souligner que 54% des 413 patients bénéficiant d'un *DMT* avaient déjà envisagé d'arrêter leur traitement, principalement à cause de la colère (61%), des effets secondaires (61%) et de la fatigue (57%). Cet arrêt du traitement était effectif chez plus de 16% des patients. Le **tableau 11** présente les principales raisons évoquées par les patients pour justifier leur non-adhésion aux *DMTs*. Ainsi, parmi les principaux motifs d'arrêt du traitement de fond, les patients rapportaient la présence d'effets secondaires (43%), l'absence de résultats observés (32%), l'exaspération (29%) ou la fatigue (29%).

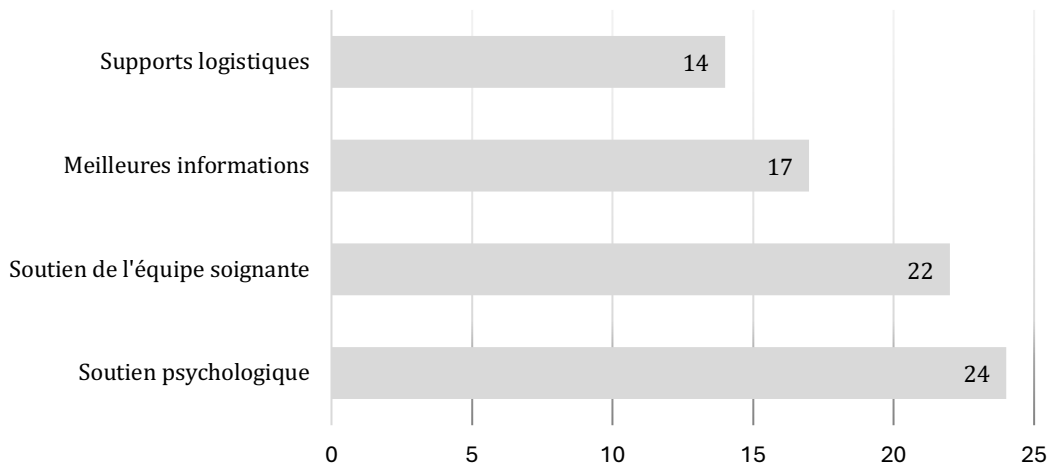
**Tableau 11** • Principales raisons évoquées de non-adhérence au traitement. In Donzé et al., 2015.

Raison de l'arrêt du DMT	%
Effets secondaires	43
Manque d'efficacité observable	32
Colère / exaspération	29
Fatigue	29
Raisons pratiques	18
Souhait de ne pas se sentir malade	16

Cette proportion d'arrêt du traitement était encore plus marquée pour les traitements symptomatiques ou les prises en charge non-médicamenteuses (principalement de la kinésithérapie). Ainsi, 30% des patients (n=423) qui bénéficiaient d'un traitement pour la fatigue, les douleurs ou l'humeur l'avaient déjà interrompu ; cette proportion atteignait 37% dans le cas de la kinésithérapie. Pour les traitements symptomatiques ou les prises en charge rééducative, l'absence d'efficacité perçue, la peur des addictions ou l'exaspération étaient les principales causes d'interruption. L'importance des facteurs psychologiques, comme la colère ou l'exaspération, en tant que facteurs de risque de la non-adhésion thérapeutique, contrastait avec la faible proportion de patients qui bénéficiait d'un accompagnement psychologique (16%, principalement dans les 12 premiers mois de la maladie et en particulier chez les patients ayant une maladie évoluée). Par ailleurs, l'absence de résultats observés comme facteur de non-observance soulignait également la place des croyances, parfois exagérément optimistes, à l'égard du traitement, et cela d'autant plus pour des thérapeutiques dont l'efficacité s'inscrit sur le long terme.

Cette absence d'accompagnement psychologique, spécifiquement dédié à la gestion émotionnelle et au travail sur les croyances et les schémas de pensée était d'autant plus dommageable que, selon les patients, **l'arrêt du traitement aurait pu être évité par un soutien psychologique, l'empathie de l'équipe soignante, davantage d'informations ou le soutien de la famille (Figure 19).**

**Figure 19** • Fréquences des facteurs de prévention des interruptions thérapeutiques. In (Donzé et al., 2015).



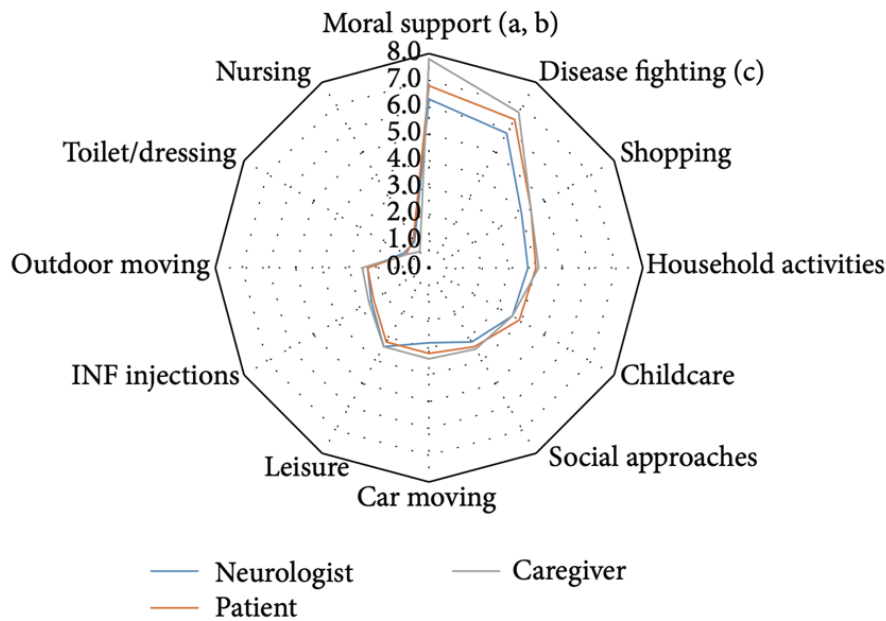
Cette étude souligne donc, d'une part, le risque important d'interruption thérapeutique, quelle que soit la thérapie, et, d'autre part, la présence de facteurs, mobilisables dans l'accompagnement du patient, susceptibles de prévenir l'arrêt du traitement, tel que le soutien psychologique et l'amélioration de l'information du patient. Ainsi, l'inefficacité perçue était une raison majeure qui contribuait à la non-adhésion, en particulier pour les *DMTs* dont l'efficacité est observée sur de longues périodes. L'excès d'optimisme des patients à l'égard du traitement peut ainsi être un facteur de découragement (Mohr et al., 1996, 1997).

Enfin, cette étude souligne l'importance de la communication, de la qualité de la relation patient-médecin et des croyances des patients (sur la maladie et le traitement), le sentiment de contrôle et la perception du soutien social dans le maintien d'une adhésion thérapeutique.

**Étude 2 • EVASEP: A Noninterventional Study Describing the Perception of Neurologists, Patients, and Caregivers on Caregivers' Role in the Support of Patients Suffering from Multiple Sclerosis Treated with Subcutaneous Interferon Beta 1a** (Donzé et al., 2016).

Afin d'explorer davantage l'importance du support social, et particulièrement des aidants, nous avons mené une seconde étude portant sur la dynamique de la dyade patient-aidant ; cette étude visait à décrire la perception du rôle des aidants du point de vue de l'aidant, du patient et des neurologues. En effet, de nombreuses études soulignent les rôles informels des aidants dans l'accompagnement des patients atteints de SEP (Arnett, 2007 ; Bayen et al., 2015 ; Figved et al., 2007) ; il est à noter que dans cette pathologie de l'adulte jeune, les aidants doivent souvent jongler entre leur activité professionnelle et l'accompagnement du patient, leur conjoint la plupart du temps. Le rôle critique des aidants informels a été reconnu dans l'assistance à une personne atteinte de SEP, car il peut impacter significativement la vie professionnelle et quotidienne des aidants et leur qualité de vie (Benito-León et al., 2011 ; Patti et al., 2007 ; Topcu et al., 2016). Cependant, les données décrivant le rôle réel des aidants sont partielles et reflètent le plus souvent le point de vue des aidants eux-mêmes plutôt que celui des patients ou des médecins. En outre, ces données concernent rarement les patients atteints de SEP à un stade précoce, présentant une légère incapacité fonctionnelle, même si la charge de morbidité perçue par les aidants n'est pas nécessairement en corrélation avec les niveaux de scores de l'échelle EDSS.

Cette étude observationnelle, menée auprès de patients atteints de SEP récurrente-rémittente traités par interféron- $\beta$ -1a, a confronté les perceptions du rôle des aidants au moyen d'un questionnaire commun. Ainsi, les aidants, les patients et les neurologues ont tous considéré le soutien moral et la lutte contre la maladie comme le rôle le plus important de l'aidant. Néanmoins, l'apport d'un soutien moral et l'aide dans la lutte contre la maladie ont été plus fréquemment perçus comme importants par les aidants que par les neurologues (respectivement,  $< .0001$ ,  $p = .006$ ) et les patients eux-mêmes ( $p = .0002$ ). La perception du rôle des aidants augmentait significativement avec l'âge du patient, surtout selon l'opinion des aidants eux-mêmes. La **figure 20** présente la répartition des rôles de l'aidant perçue par les différents acteurs.

**Figure 20** • Intensité du soutien de soins selon les principaux acteurs impliqués.


Note. a. Soutien moral : soignant vs neurologue,  $p < .0001$ . b. Soignant vs patient,  $p = .0002$ . c. Lutte contre la maladie : soignant vs neurologue,  $p = .006$ . Les valeurs  $p$  correspondent à un modèle fixe d'ANOVA répétées.

Par ailleurs, cette étude objective des distorsions dans la perception des domaines affectés par la maladie entre le patient et son aidant. Le **tableau 12** présente les principaux domaines décrits comme affectés par la SEP du point de vue du patient et de son aidant.

**Tableau 12** • Principaux domaines décrits comme affectés par la SEP du point de vue du patient et de son aidant. En gras apparaissent les domaines les plus fréquemment cités.

Patient	Aidant
Combativité	Combativité
<b>Fatigue</b>	Sentiment de rester soi-même
Inquiétude	Inquiétude
<b>Irritation</b>	<b>Activité sexuelle</b>
Sentiment de rester soi-même	<b>Moral</b>
	<b>Relations entre le patient et ses proches</b>

Ainsi, pour les patients, la maladie affectait leur combativité, leur fatigue, leur inquiétude, leur irritation et leur sentiment de rester eux-mêmes. Alors que pour l'aidant, les domaines les plus affectés étaient leur combativité, leur sentiment de rester eux-mêmes, leur inquiétude, puis l'activité sexuelle, le moral et les relations entre le patient et ses proches. **Les patients perçoivent donc davantage de changements centrés sur eux-mêmes, avec notamment des symptômes psycho-affectifs. En revanche, pour les aidants, si ces éléments psycho-affectifs sont également relevés, ils rapportent davantage de changements dans la relation au sein du couple patient-aidant.** Cette distorsion dans la perception des impacts de la SEP entre les aidants

et les patients pourrait être une source d'incompréhension et de problèmes de communication entre eux. Un soutien ciblé de l'adaptation dyadique pourrait conduire à une réduction du stress et à une plus grande satisfaction relationnelle des couples patient-aidant.

Dans le contexte de la SEP, les aidants doivent donc adapter leur mode de vie et leur rôle. Ces changements peuvent entraîner une détresse émotionnelle et une diminution de la qualité de vie, impactant en retour la qualité de l'aide et des soins apportés (Knight et al., 1997 ; Shaffer et al., 2007). En outre, le sentiment des aidants selon lequel l'aide apportée est émotionnellement épuisante, ou la conviction que cette aide menace leur relation avec les patients, augmentent de manière significative la probabilité de la détresse psychologique de l'aidant (Buchanan & Huang, 2013).

Par conséquent, il peut être important de fournir des stratégies de soutien avec une intervention individuelle tout en définissant les besoins et les objectifs des patients atteints de SEP et de leurs aidants. Ces dispositifs devraient améliorer le succès de la réadaptation, même chez les patients à un stade précoce de la maladie et avec de faibles degrés d'invalidité.

## Conclusion

L'activité de recherche détaillée dans ce mémoire a apporté plusieurs contributions, fondamentales, méthodologiques et cliniques à la compréhension de la neuropsychologie de la SEP.

### ❖ *Troubles cognitifs et socio-cognitifs dans la SEP*

Les différents travaux présentés ont permis de mieux caractériser la sémiologie cognitive et socio-affective des patients atteints de SEP, en particulier les troubles de la mémoire épisodique et les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. Par ailleurs, ces travaux ont permis de mieux cibler l'évaluation de ces troubles, en proposant : d'une part, une homogénéisation des pratiques de l'évaluation cognitive des patients atteints de SEP ; d'autre part, des méthodologies permettant d'évaluer plus justement l'évolution du profil cognitif lors d'évaluations neuropsychologiques répétées.

De plus, ces travaux ont également ouvert plusieurs pistes de réflexion justifiant la réalisation d'études complémentaires, afin de clarifier la nature des liens qu'entretiennent la sémiologie cognitive et la sémiologie socio-affective, dans une triple préoccupation.

D'abord, et d'un point de vue fondamental, une meilleure compréhension de l'intrication ou de l'indépendance de ces symptômes neuropsychologiques, permettra de mieux caractériser les facteurs de leur survenue et de leur impact sur l'autonomie des patients. De la même façon, des questions persistent sur la nature même des troubles de cognition sociale, notamment sur la dissociation entre les déficits de la reconnaissance des émotions à valence négative, contrastant avec la préservation de la reconnaissance des émotions à valence positive. Aussi, il conviendra d'explorer davantage les hypothèses étiologiques à l'origine de cette dissociation. Dans la continuité de ces observations, des travaux en cours et des projets seront détaillés dans la seconde partie de ce mémoire.

Par ailleurs, d'un point de vue méthodologique, si l'évaluation des fonctions cognitives semble aujourd'hui bien établie, avec la proposition de consortium nationaux et internationaux, l'évaluation de l'efficacité de la cognition sociale auprès des patients atteints de SEP reste marginale dans la pratique clinique. Il semble donc important de mieux comprendre cette sémiologie socio-cognitive, ses liens avec la sémiologie cognitive, psycho-affective et les caractéristiques clinico-démographiques afin de mieux systématiser son évaluation dans la pratique de la neuropsychologie clinique.

Enfin, d'un point de vue de la remédiation cognitive, la compréhension du chevauchement ou de l'indépendance de ces symptômes est un prérequis indispensable au développement de procédures de remédiation spécifiques.

### ❖ *L'enjeu de la remédiation cognitive des patients atteints de SEP*

Avec l'objectif de promouvoir le développement de programmes de remédiation cognitive accessibles aux patients atteints de SEP, notre enquête sur les pratiques de remédiation cognitive a souligné le manque de disponibilité des programmes de remédiation. Afin de répondre à cette problématique, un projet en cours, développé dans la seconde partie, vise à évaluer l'efficacité d'un dispositif de remédiation à distance, au moyen d'un *serious game*.

Par ailleurs, dans le but de proposer des stratégies multimodales de remédiation, nous avons mené une revue de littérature afin d'objectiver l'impact cognitif de l'activité et de l'exercice physique dans la population des patients atteints de SEP (Lenne et al., 2023). Cette revue permet de souligner que le degré d'activité physique, le plus fréquemment évalué par le nombre de pas quotidiens, et la pratique de l'exercice physique, souvent sur tapis de course, étaient associés positivement à la VTI. Pour l'activité physique, on observait une association plus forte pour les patients présentant un handicap plus faible, de meilleures capacités de marche et une atteinte cognitive initiale (Motl et al., 2011; Prakash et al., 2011; Sandroff et al., 2013; Sandroff, Dlugonski, et al., 2014; Sandroff, Klaren, et al., 2014; Sandroff & Motl, 2020). Pour l'exercice physique, on observait un effet modérateur du degré de handicap, de la forme clinique et de la présence d'un déficit cognitif initial, indépendamment de l'intensité des exercices (Sandroff & Motl, 2012; Beier et al., 2014; Briken et al., 2014; Sandroff, Dlugonski, et al., 2014; Sandroff, Hillman, Benedict, et al., 2015; Sandroff, Pilutti, Benedict, & Motl, 2015; Sandroff, Hubbard, Pilutti, & Motl, 2015; Sandroff, Hillman, & Motl, 2015; Barry et al., 2018; Sandroff et al., 2016, 2017). Cette revue soulignait néanmoins la présence de nombreuses limites méthodologiques. Ainsi, la majorité des études n'évaluait pas le statut cognitif initial, l'état thymique ou la fatigue des patients, variables potentiellement modératrices du lien entre cognition et activité/exercice physique. Toutefois, cette revue justifiait l'intérêt des programmes d'exercices physiques comme méthode comportementale de prise en charge des troubles cognitifs. Cette revue était combinée à une seconde revue systématique, réalisée au sein de notre équipe, sur l'effet de la double tâche cognitivo-motrice pendant la marche chez les patients atteints de SEP, au stade précoce de la maladie (Péron et al., 2024). Ces revues posent les prémices du développement de programmes de remédiation cognitive associant activité physique et exercices cognitifs, basés sur le concept de couplage cognitivo-moteur dans la SEP. Selon ce concept, les lésions neuronales liées à la maladie

peuvent affecter conjointement les substrats neuronaux qui sous-tendent les fonctions cognitives et motrices.

❖ *Vers un modèle neuropsychologique intégratif de la SEP ?*

Enfin, les travaux menés dans une perspective plus clinique sur la place de l'aidant, l'alliance thérapeutique et les facteurs de l'adhésion thérapeutique, soulignent l'importance de l'aidant dans les comportements de santé du patient atteint de SEP et dans sa relation aux soins. Ces études démontrent également la nécessité d'avoir une perspective plus globale de la perception du patient, en intégrant les variables cliniques liées aux caractéristiques de sa maladie mais également les variables cognitives, affectives et sociales.

Ces études cliniques, associées aux travaux de neuropsychologie cognitive, encouragent la proposition d'un modèle intégratif de la neuropsychologie de la SEP, considérant les singularités des patients, les processus cognitifs, affectifs, psycho-sociaux et les variables cliniques et neuroanatomiques. Ce modèle permettrait aussi d'appréhender de façon holistique la triade patient-médecin-aidant afin de proposer des programmes de remédiation et d'éducation thérapeutique adaptés. Des études en cours, présentées dans la seconde partie, aideront aussi à concevoir la perspective d'un modèle biopsychosocial de la SEP.





## **SECONDE PARTIE**

**De l'analyse sémiologique à la remédiation cognitive**



Cette partie, dédiée aux perspectives de recherche, se concentrera sur les travaux en cours de finalisation ou réunies sous la forme de projet, centrés sur la neuropsychologie de la SEP. Ces perspectives auront deux objectifs principaux : la poursuite et l'approfondissement des études menées sur la sémiologie cognitive et socio-affective de la SEP, en abordant d'autres domaines cognitifs et en développant de nouvelles méthodologies ; le développement et l'évaluation de l'efficacité clinique de méthodes de remédiation cognitive d'orientations multimodales.

Ainsi, dans le Chapitre 5, nous présenterons deux projets d'étude : l'un visera à caractériser l'impact de la profondeur d'encodage sur l'apprentissage des informations en mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale, l'autre visera à caractériser les atteintes des différentes sous-composantes de la mémoire de travail.

Le Chapitre 6 sera consacré à des travaux en cours qui visent à approfondir l'étude des troubles de cognition sociale dans la SEP, en explorant différents processus étiologiques de ces troubles et différents domaines du champ de la cognition sociale.

Le Chapitre 7 présentera l'étude en cours évaluant l'efficacité clinique d'une méthode de remédiation cognitive via un *serious game*. Dans ce chapitre, nous présenterons également un projet en perspective à moyen terme visant l'évaluation, à moyen terme, des corrélations neuroanatomiques de l'impact d'un *serious game* de remédiation cognitive.

Enfin, dans le Chapitre 8, nous présenterons une étude multicentrique visant à explorer le rôle des facteurs sociocognitifs et des facteurs interpersonnels sur l'adhésion thérapeutique des patients souffrant de SEP. L'ensemble de ces facteurs a vocation à interagir au sein d'un modèle intégratif des comportements de santé.



## CHAPITRE 5 : De la mémoire épisodique à la mémoire de travail

Afin d'approfondir la connaissance des différents mécanismes cognitifs à l'origine du déficit en mémoire épisodique dans la SEP, nous envisageons deux études complémentaires. La première étude évaluera l'efficacité de l'encodage en faisant varier la profondeur de ce processus, tant en modalité verbale qu'en modalité visuo-spatiale ( Craik & Lockhart, 1972 ; Tulving & Thomson, 1973). Cette recherche permettrait de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans le déficit en mémoire épisodique des patients et ouvrirait des perspectives pratiques dans la remédiation cognitive. La seconde étude s'intéressera spécifiquement au déficit en mémoire de travail, l'un des déficits cognitifs les plus fréquemment retrouvés avec le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et le déficit de mémoire épisodique (Chiaravalloti et al., 2013 ; Chiaravalloti & DeLuca, 2008b ; Kouvatsou et al., 2019 ; Lengenfelder et al., 2006). Cette étude permettra aussi de mieux caractériser les processus sous-jacents à l'origine du déficit en mémoire de travail, dans une optique de compréhension clinique et de remédiation.

Il est aussi à noter que la mémoire de travail entretient des liens étroits avec l'efficacité de la mémoire épisodique, notamment via le *buffer épisodique* (Baddeley, 2000). Cette sous-composante de la mémoire de travail est chargée du stockage temporaire d'informations intégrées provenant de différentes sources. Ce *buffer épisodique*, servant d'interface entre plusieurs systèmes utilisant des codages différents, jouerait donc un rôle important dans l'encodage et la récupération en mémoire épisodique.

### 5.1. Profondeur de l'encodage en mémoire épisodique

**Contexte théorique.** Processus central de la mémoire épisodique, l'encodage se définit comme la transposition de caractéristiques propres à un événement ou à un stimulus en une trace mnésique, un engramme, par le biais de modifications cérébrales biochimiques et physiques. La durée de cette trace mnésique serait en particulier dépendante de la profondeur du traitement réalisé (Craik & Lockhart, 1972). L'encodage découlant de différentes modalités de codage (un codage verbal, acoustique ou écrit, un codage visuel et un codage sémantique), la mise en place de stratégies favorisant notamment un double codage, pourrait améliorer l'efficacité de la mémoire épisodique (Paivio, 2013).

Par ailleurs, l'implication d'une fragilité de l'encodage à l'origine des difficultés en mémoire épisodique des patients atteints de SEP est discutée. Ainsi, Brissart et al. (2012) retrouvaient une atteinte de l'encodage chez 14% des patients d'un échantillon de 426 patients, au moyen de l'épreuve RL/RI-16, permettant de forcer la réalisation d'un encodage sémantique

(Brissart et al., 2012). En revanche, en l'absence d'orientation du patient vers un encodage sémantique, lors de la réalisation du *California Verbal Learning Test (CVLT)*, d'autres travaux ont souligné la présence d'un déficit de l'encodage (Amaya et al., 2013; Defer et al., 2006). En ce sens, Amaya et al. (2013) retrouvaient un encodage altéré chez 50% des patients. Outre l'hypothèse d'une fragilité de l'encodage chez les patients atteints de SEP, certaines études ont démontré que l'utilisation de stratégies permettant un traitement plus profond lors de l'encodage, était bénéfique pour les patients (Carroll et al., 1984 ; Goverover et al., 2011, 2018).

Il ressort de ces études que la compréhension de la spécificité des troubles de mémoire épisodique pourrait permettre la mise en place de stratégies de réhabilitation cognitive plus efficaces.

**L'objectif de cette étude vise donc à évaluer l'impact de la profondeur de l'encodage d'une trace mnésique, allant d'un encodage incident à un encodage ayant recours à l'utilisation de stratégies, sur l'efficacité de la mémoire épisodique dans les modalités verbale et visuo-spatiale.**

**Programmation expérimentale.** Cette étude portera sur un groupe de 50 patients atteints de SEP-RR recrutés au sein du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, comparés à 50 sujets contrôles. Après une évaluation de l'efficacité cognitive au moyen de la BICAMS et une évaluation psychoaffective (BDI-FS, STAI), les participants réaliseront plusieurs évaluations de la mémoire épisodique, verbale et visuo-spatiale.

Lors de l'évaluation de la *mémoire épisodique verbale*, le paradigme encodage, stockage, récupération (ESR) sera utilisé au moyen de l'épreuve ESR- forme réduite (ESR-r) (Eustache et al., 2015). Cette épreuve, qui se base sur le principe de profondeur de traitement de Tulving et Thomson (1973), propose l'apprentissage et la récupération de deux listes de 16 mots. Au cours de l'apprentissage, la première liste bénéficie d'un encodage superficiel et incident, et la seconde d'un encodage profond et intentionnel. Une phase de rappel est effectuée après les apprentissages de chacune des listes, ainsi qu'une phase de reconnaissance différée. Ces différentes modalités d'encodage et de récupération croisées aboutissent à recueillir quatre scores, soit un score de rappel libre et un score de reconnaissance après traitement superficiel et après traitement profond.

L'analyse du profil de scores permet d'inférer la nature d'une éventuelle perturbation de la mémoire. Ainsi, des troubles de la récupération conduisent à des performances meilleures en reconnaissance qu'en rappel libre (alors que la reconnaissance n'est d'aucune aide en cas d'encodage ou de stockage défectueux). En cas de trouble de l'encodage spontané, les performances sont meilleures, que ce soit en rappel libre ou en reconnaissance, après un traitement profond qu'après un traitement superficiel. Selon ce modèle, les patterns de scores

permettront de conclure à des troubles prédominants de l'encodage (efficacité du traitement profond) ou de la récupération (efficacité de la reconnaissance) (**Tableau 13**).

**Tableau 13** • Profil théorique des scores à l'épreuve ESR-r, en fonction du processus mnésique atteint (encodage, stockage ou récupération). In Eustache et al., 2015.

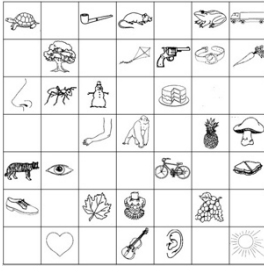
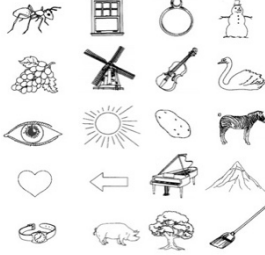
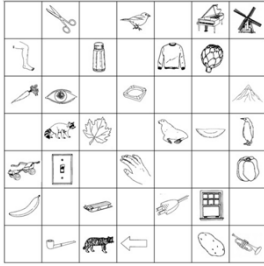
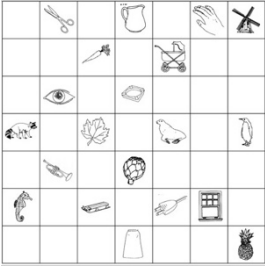
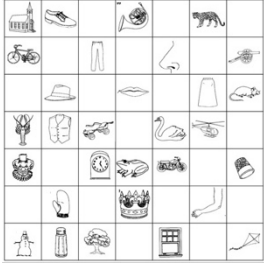
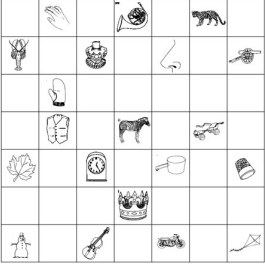
Type d'encodage	Rappel libre immédiat		Reconnaissance différée	
	Superficiel et incident	Profond et intentionnel	Superficiel incident	Profond et intentionnel
Encodage	-	+	-	+
Stockage	+	+	-	-
Récupération	-	-	+	+

Note. Les signes + et - indiquent respectivement des performances normales et abaissées mais doivent être envisagés de façon relative en fonction des comparaisons appropriées, c'est-à-dire : encodage superficiel vs encodage profond, récupération immédiate versus récupération différée et rappel libre versus reconnaissance.

L'évaluation de la *mémoire épisodique visuo-spatiale* consiste en une tâche inspirée du paradigme de Chalfonte et Jonhson (1996) et permet de distinguer le souvenir de la cible, le souvenir du contexte et la capacité à les relier de manière incidente ou non. Cette procédure permet également d'évaluer l'encodage intentionnel et incident.

Trois grilles, constituées de 42 cases, seront présentées au patient. Chacune de ces grilles comprendra 30 dessins égaux en termes de familiarité, de complexité visuelle et de dénomination (Snodgrass & Vanderwart, 1980). Lors de cette tâche, les participants devront, pendant une durée de 90 secondes, mémoriser les 30 dessins qu'ils devront retrouver immédiatement après parmi des distracteurs. Trois conditions, espacées de 45 min., sont proposées : 1) le participant est averti qu'il doit mémoriser les dessins sans prendre en compte leur localisation (encodage spontané), 2) le participant reçoit exactement les mêmes consignes, mais lors de la phase de reconnaissance, le patient doit retrouver les dessins à leur emplacement initial (encodage incident), 3) lors de la troisième condition, le participant est averti qu'il doit mémoriser chaque dessin ainsi que chaque emplacement afin de les retrouver dans une autre grille parmi des distracteurs (encodage intentionnel). Dans la première condition, la reconnaissance est constituée de 10 dessins précédemment mémorisés. Dans les conditions 2 et 3, 10 dessins sont corrects et bien localisés dans la grille, 5 sont des dessins corrects mais mal placés et 5 sont des distracteurs (**Tableau 14**).

**Tableau 14** • Différentes conditions de la tâche d'apprentissage visuo-spatial. In Chalfonte & Johnson, 1996.

	Encodage	Reconnaissance
<p><b>Condition 1</b> <i>Encodage spontané</i></p>		
<p><b>Condition 2</b> <i>Encodage incident</i></p>		
<p><b>Condition 3</b> <i>Encodage intentionnel</i></p>		

**Résultats attendus.** Au regard du déficit en mémoire épisodique classiquement décrit dans la littérature, nous nous attendons à observer des performances plus faibles chez les participants atteints de SEP-RR en comparaison avec les participants contrôles lors des rappels libres, tant en modalité verbale qu'en modalité visuo-spatiale, quelle que soit la profondeur d'encodage.

Dans l'hypothèse d'un défaut de la mise en place des mécanismes d'encodage profond chez les patients atteints de SEP, nous nous attendons à un effet d'interaction entre le groupe et la profondeur d'encodage. Ainsi, le déficit des capacités de récupération des patients atteints de SEP-RR sera d'autant plus marqué en condition d'encodage superficiel et incident qu'en condition d'encodage profond et intentionnel, quelle que soit la modalité (verbale ou visuo-spatiale) en mémoire épisodique. Ainsi, le taux de rappel des items sera inférieur chez les patients atteints de SEP en comparaison avec les sujets contrôles, et ceci d'autant plus dans les conditions d'encodage superficiel et incident.



## 5.2. Sous-composantes de la mémoire de travail

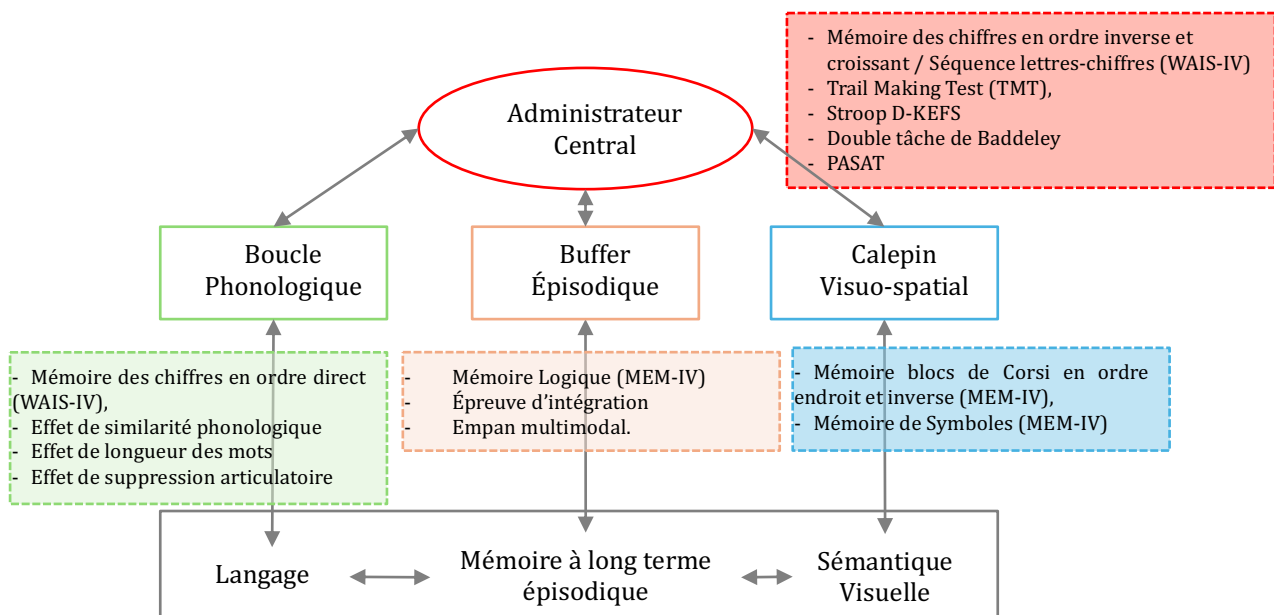
Dans la poursuite de l'analyse de la sémiologie mnésique des patients atteints de SEP, nous envisageons de réaliser une étude analysant l'efficacité des différents sous-systèmes de la mémoire de travail, au regard de la prévalence des troubles de mémoire de travail dans cette population (Brissart et al., 2012), mais également en raison des liens étroits que la mémoire de travail entretient avec la mémoire épisodique, notamment via le *buffer épisodique* (Baddeley, 2000).

**Contexte théorique.** Le concept de mémoire de travail, proposé initialement par Baddeley et Hitch (1974), peut être défini comme un système mnésique responsable du traitement et du maintien temporaire des informations nécessaires à la réalisation d'activités mentales, telles que la compréhension, l'apprentissage et le raisonnement. Ce modèle postule l'existence de plusieurs sous-systèmes satellites de stockage : la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique, coordonnés et supervisés par une composante attentionnelle, l'administrateur central (AC, **Figure 21** ; Baddeley, 2000 ; Baddeley & Hitch, 1974).

De nombreuses recherches s'accordent sur la présence de déficits en mémoire de travail dans la SEP (Brissart et al., 2012). Certaines études retrouvent une atteinte globale des différentes composantes de la mémoire de travail (Diamond et al., 1997 ; Grigsby et al., 1994), alors que d'autres études rapportent des atteintes plus sélectives, telles que le système de récapitulation articulatoire de la boucle phonologique (Litvan et al., 1988 ; Rao et al., 1993 ; Sweet et al., 2004), ou les capacités de l'administrateur central (D'Esposito et al., 1996 ; Leavitt et al., 2011 ; Lengenfelder et al., 2006 ; Rao et al., 1991). Ainsi, D'Esposito et al. (1996) concluent à un déficit principal de l'administrateur central, au regard d'une baisse de performance plus importante dans des paradigmes de double tâche chez les patients atteints de SEP par rapport à des sujets sains. Certaines études rapportent aussi une préservation de la mémoire de travail visuelle chez des patients atteints de SEP-RR (Olivares et al., 2005), alors que d'autres études retrouvent une atteinte de ce système dans toutes les formes de SEP (Schulz et al., 2006), avec une atteinte spécifique de la composante spatiale contrastant avec une préservation de la composante visuelle du calepin visuo-spatial (Ehrle et al., 2014 ; Kouvatsou et al., 2019). Enfin, bien que l'étude du buffer épisodique auprès de patients atteints de SEP reste rare, une étude récente a évalué de façon systématique les différentes composantes de la mémoire de travail (Kouvatsou et al., 2019). Cette étude retrouve, au premier plan, une atteinte importante du buffer épisodique, associée à un déficit moindre de la boucle phonologique, de l'AC et de la sous-composante spatiale du calepin visuo-spatial.

Notre projet se situe dans la continuité de l'étude de Kouvatsou et al. (2019), avec une méthodologie permettant l'analyse des différentes sous-composantes de la mémoire de travail, notamment au moyen d'une application du protocole de Quinette et al. (2013). Ce dernier explore la mémoire de travail, et sera appliqué pour la première fois auprès des patients atteints de SEP. Ce projet permettra d'analyser les différentes sous-composantes de la mémoire de travail (boucle phonologique, calepin visuo-spatial, administrateur central, buffer épisodique) afin d'identifier d'éventuels profils de mémoire de travail. *In fine*, outre une meilleure compréhension de la nature des troubles, cette étude permettra de proposer des stratégies de remédiation cognitive plus efficaces, ciblant un processus spécifique.

**Figure 21** • Modèle de mémoire de travail (Baddeley, 2000; Baddeley & Hitch, 1974)



*Note.* La **boucle phonologique**, responsable du stockage et du rafraîchissement de l'information verbale, est constituée d'un registre phonologique de stockage passif, de capacité limitée et d'un processus d'autorépétition subvocale, la récapitulation articulatoire, permettant le rafraîchissement de l'information. Le **calepin visuo-spatial** est impliqué dans le maintien des informations spatiales et visuelles ainsi que dans la formation et la manipulation des images mentales, comprenant deux composantes : un registre de stockage passif et un processus de rafraîchissement par répétition. L'**administrateur central** est chargé de superviser et de coordonner l'information en provenance des systèmes satellites ainsi que de gérer le passage de l'information vers la mémoire à long terme. Ce système jouerait un rôle dans la focalisation et le partage de l'attention et dans la sélection des informations en mémoire à long terme, dans la manipulation de ces informations et dans l'intégration en mémoire à long terme des nouvelles informations. Il permet de faire face à des situations en utilisant des connaissances antérieures, d'élaborer des stratégies, de planifier les différentes étapes d'une action et d'inhiber les réponses non pertinentes. Cet administrateur central serait responsable de la flexibilité mentale, la mise à jour de l'information et l'inhibition de réponses dominantes (Miyake, 2000). Le **buffer épisodique** est chargé du stockage temporaire d'informations intégrées provenant de différentes sources. Ce système stocke des épisodes dans lesquels l'information est intégrée dans l'espace et le temps. Ce buffer épisodique joue un rôle important dans l'encodage et la récupération en mémoire épisodique, en servant d'interface entre plusieurs systèmes utilisant des codages différents.

**Programmation expérimentale.** Notre étude portera sur un groupe de 50 patients atteints de SEP-RR recrutés au sein du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille. Après une évaluation de l'efficacité cognitive au moyen de la BICAMS et une évaluation psychoaffective (BDI-FS, STAI), les patients atteints de SEP-RR réaliseront plusieurs évaluations permettant d'explorer chaque sous-système de la mémoire de travail, détaillées ci-après (**Figure 21**).

- Les **différentes fonctions de l'administrateur central** seront étudiées par des épreuves spécifiques : le subtest Mémoire des chiffres en ordre inverse et croissant et le subtest Séquences lettres-chiffres de la WAIS-IV (Wechsler, 2008), le Trail Making Test (TMT) (Tombaugh, 2004) pour la flexibilité, le Stroop (D-KEFS, Delis et al., 2012) pour l'inhibition, la double tâche de Baddeley et al. (1986) pour l'attention divisée et le PASAT pour la mise à jour (Gronwall, 1977).

- **La boucle phonologique** sera évaluée par : le subtest Mémoire des chiffres de la WAIS-IV en ordre direct. Le registre phonologique sera évalué par l'effet de similarité phonologique pour différentes listes de mots de longueur croissante, avec des mots proches phonologiquement (similaires) ou non proches (dissimilaires). La récapitulation articulatoire sera évaluée par une liste de mots longs dissimilaires pour apprécier l'effet de longueur. L'effet de la suppression articulatoire sera évalué au moyen d'une liste de mots courts où le sujet a répété la syllabe « ba » pendant la présentation de la liste (Majerus, 2013).

- **Le calepin visuo-spatial** sera évalué par les blocs de Corsi (Wechsler DA., 2009) en ordre endroit et inverse, pour rendre compte du fonctionnement de la composante spatiale, et par le subtest Mémoire de Symboles de la MEM-IV (Wechsler, 2008) pour rendre compte de la composante visuelle.

- **Le buffer épisodique** sera évalué par le rappel immédiat du subtest Mémoire Logique de la MEM-IV et par deux nouvelles épreuves informatisées développées par Quinette et al. (2013) : une épreuve d'intégration et un empan multimodal. Le but de l'épreuve d'intégration est d'examiner le mécanisme d'association du buffer épisodique pour des informations verbales et spatiales, qui sont présentées séparément. L'empan multimodal estime les capacités de stockage de ces informations lorsque l'association est déjà effectuée (Quinette et al., 2013).

**Résultats attendus.** Nous nous attendons à : une atteinte de la boucle phonologique, avec notamment un effet de longueur de mot plus prononcé chez les patients atteints de SEP, en comparaison aux sujets témoins ; un déficit de l'efficacité du buffer épisodique objectivé par une performance inférieure à l'épreuve d'intégration et à l'empan multimodal chez les patients atteints de SEP, en comparaison aux sujets témoins ; une fragilité de l'ensemble des processus régis par l'administrateur central (inhibition, flexibilité et mise à jour).



## CHAPITRE 6 : De la reconnaissance des émotions au jugement moral

Parallèlement aux troubles cognitifs déjà évoqués et aux troubles de la reconnaissance des expressions faciales, des études récentes mettent en évidence la présence d'un déficit plus large de la cognition sociale chez les patients souffrant de SEP (Neuhaus et al., 2018). La cognition sociale se réfère aux processus neurocognitifs qui nous permettent d'interagir avec autrui de manière adaptée. Cette fonction est un vaste domaine, intégrant un ensemble de processus de bas niveau (tels que la perception du mouvement corporel ou la direction du regard) et de haut niveau de complexité (tels que l'attribution d'états mentaux, l'inférence de traits de personnalité ou les jugements moraux) (Bertoux, 2022).

Actuellement, aucun consensus n'émerge concernant la conceptualisation de ce champ de recherche (Quesque & Rossetti, 2020). Ainsi, ces processus sont regroupés dans différents sous-domaines (Brothers, 2002 ; Happé et al., 2017), incluant par exemple les capacités de traitement émotionnel (impliquant l'expression, la perception, la réactivité émotionnelle et la régulation émotionnelles), l'attention conjointe, l'affiliation et la motivation sociale, la Théorie de l'Esprit, la prise de décision et le jugement moral ou encore l'empathie et la mentalisation.

Les projets décrits dans cette section tenteront d'aborder d'autres dimensions de la cognition sociale encore peu explorées auprès des patients atteints de SEP. Ces travaux viseront notamment à explorer une hypothèse étiologique commune aux différents déficits de la cognition sociale, l'hypothèse de l'impact d'un biais de positivité dans le déficit de reconnaissance d'expressions émotionnelles mais aussi dans les prises de décisions morales effectuées par les patients. Enfin, les troubles de cognition sociale coexistent avec les troubles cognitifs de VTI, de mémoire épisodique et de travail et des fonctions exécutives, mais semblent ne pas en être strictement dépendants (Golde et al., 2020). Un projet d'étude visera ainsi à explorer l'association des déficits d'attribution d'états mentaux avec les processus inhibiteurs.

A travers ces projets, nous espérons améliorer la compréhension des mécanismes impliqués dans les déficits de cognition sociale dans la SEP, afin, d'une part, de développer des méthodes spécifiques d'évaluation, et d'autre part, de proposer des remédiations cognitives plus ciblées.

## 6.1. Reconnaissance des expressions émotionnelles dans différentes modalités sensorielles dans la SEP (RECODE)

**Contexte théorique.** Bien que des explications soient proposées pour comprendre les difficultés dans la reconnaissance des émotions négatives observées chez les patients atteints de SEP (Bora et al., 2016 ; Cotter et al., 2016 ; Lin et al., 2021), notamment par un phénomène de déconnexion entre les régions corticales et sous-corticales (Batista et al., 2018 ; Mike et al., 2013), la préservation de la reconnaissance des émotions positives reste discutée. A ce titre, Bora et al. (2016) ont suggéré que la facilité des tâches proposées aux patients pourrait jouer un rôle dans le maintien des performances dans la reconnaissance des émotions positives. En effet, la majorité des études (Cecchetto et al., 2014 ; Henry et al., 2009 ; Lenne et al., 2014 ; Phillips et al., 2011 ; Pinto et al., 2012 ; Prochnow et al., 2011) a eu recours à des expressions faciales statiques d'émotions de base (colère, dégoût, peur, joie, tristesse et surprise), notamment au moyen de la base de données « *Pictures of Facial Affect* » (Ekman & Friesen, 1976) et « *NimStim* » (Tottenham et al., 2009). Ainsi, la reconnaissance des émotions a plus rarement été explorée au-delà des stimuli faciaux, bien que des déficits dans la compréhension de la prosodie affective (Beatty et al., 2003), du langage corporel (Cecchetto et al., 2014 ; Kraemer et al., 2013) et plus généralement la théorie de l'esprit (Henry et al., 2017) aient pu être identifiés chez les patients atteints de SEP. Par ailleurs, l'étude des émotions positives s'est largement limitée à la reconnaissance de la joie chez les patients. Ainsi, le recours à des stimuli émotionnels positifs plus complexes, tels que des stimuli non-faciaux, dynamiques, avec une gamme d'émotions positives plus large, comme la fierté, l'enthousiasme ou la bienveillance pourrait révéler des déficits de reconnaissance plus étendus dans la SEP.

**L'objectif de cette étude est d'évaluer les capacités de reconnaissance d'une gamme plus large d'émotions, à valence positive et négative, au moyen de stimuli non-faciaux et dynamiques, en associant des mesures comportementales et neurophysiologiques auprès d'une population de patients SEP récurrente-rémittente appariée à une population de témoins.** De manière secondaire, cette étude visera également à évaluer l'impact des troubles cognitifs et affectifs i.e., niveau de dépression, d'anxiété, d'alexithymie, et du style de traitement de l'information émotionnelle sur les capacités de reconnaissance des émotions. Ce projet fait l'objet d'un financement sur fonds propres du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL) depuis juin 2021 (NCT04804787/ RC-P00107).

**Programmation expérimentale.** Un groupe de 50 patients SEP-RR, apparié au niveau du sexe, de l'âge et du niveau d'éducation, à un groupe de 50 sujets sains réaliseront un bilan cognitif et une évaluation des troubles psychoaffectifs dont le détail est fourni dans le **tableau 15**.

**Tableau 15** • Évaluations cognitives et psychoaffectives réalisées au sein de l'étude RECODE

Évaluations cognitives	Fonctions cognitives
BICAMS : CVLT, BVMTR SDMT	Mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale Vitesse de traitement de l'information (VTI)
Test des couleurs-mots de Stroop	Inhibition
Trail Making Test	Flexibilité réactive
Fluences verbales catégorielles et phonémiques	Flexibilité spontanée
Évaluations psycho-affectives	Dimensions psycho-affective
Échelle de BDI-II	Dépression
STAI Y-A (anxiété-Etat) et STAI Y-B	Anxiété Trait et État
TAS-20	Alexithymie

Chaque participant réalisera également deux tâches de reconnaissance des expressions émotionnelles s'appuyant sur deux types de stimuli complexes.

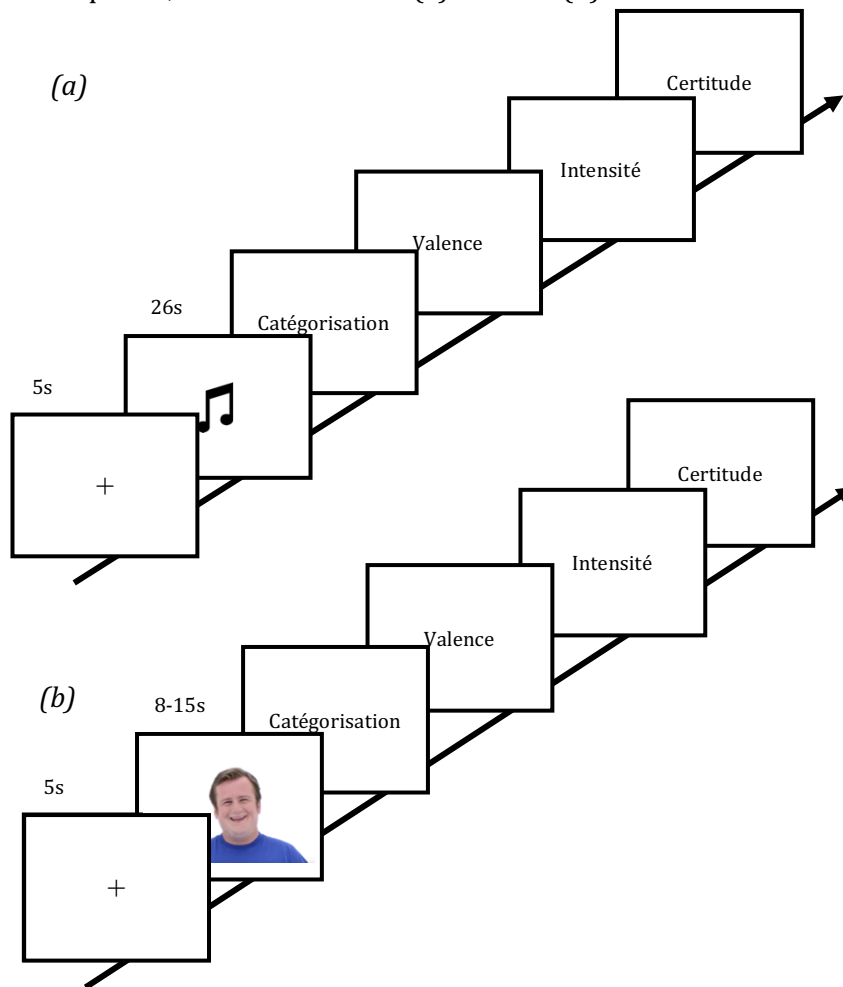
*Une tâche utilisant des stimuli audio* : une série de 10 extraits musicaux d'une durée de 13s correspondant à 4 émotions de base (colère, peur, joie, tristesse)<sup>3</sup> et deux extraits neutres, tirés de la batterie de stimuli validés par Eerola & Vuoskoski, 2011, seront présentés aux participants.

*Une tâche de stimuli vidéos* : une série de 45 extraits vidéos, d'une durée comprise entre 8 et 15 s, correspondant à 6 émotions de base (colère, peur, joie, tristesse, dégoût, surprise ; 2 extraits pour chaque émotion, soit 12 extraits) et 14 émotions complexes (bienveillance, déception, ennui, enthousiasme, espièglerie, fierté, frustration, honte, hostilité, inquiétude, intérêt, jalousie, peine, sournoiserie ; 2 extraits pour chaque émotion, soit 28 extraits) tirés de la batterie de stimuli validés de O'Reilly et al. (2016) seront visualisées par le logiciel OpenSesam®. Afin d'éviter une acceptation automatique ou des choix par élimination, deux extraits neutres sont inclus ainsi que 3 stimuli où la réponse correspond à la modalité « aucune de ces réponses ».

Pour chacune de ces tâches émotionnelles, les participants devront pour chaque stimulus, et sans aucune contrainte de temps, caractériser l'émotion en termes de **type** (au moyen d'une question de reconnaissance à choix forcée), de **valence** (sur une échelle de Likert de 1 (négatif) à 10 (positif)) et d'**intensité** (sur une échelle de Likert en 10 points d'intensité croissante). Les participants devront enfin évaluer le **degré de certitude** de la réponse donnée concernant l'identification du type d'émotion véhiculée, sur une échelle de Likert en 10 points d'intensité croissante. La **Figure 22** résume le déroulement d'un essai de tâche de reconnaissance de stimuli émotionnels complexes, en modalité audio et vidéo.

<sup>3</sup> Le dégoût n'est pas représenté dans les émotions musicales

**Figure 22** • Exemple du déroulement d'un essai de tâche de reconnaissance de stimuli émotionnels complexes, en modalité audio (a) et vidéo (b).

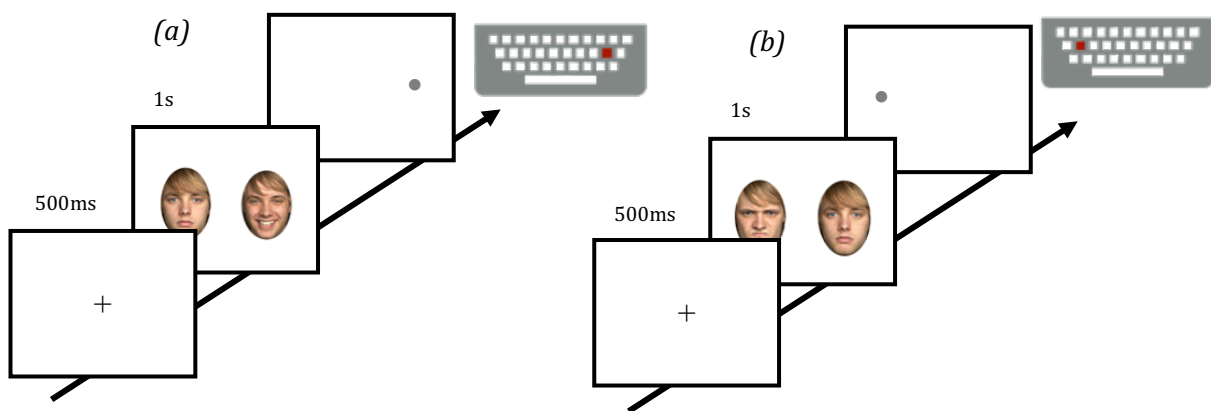


L'un des objectifs secondaires de cette étude est de déterminer dans quelle mesure le type de traitement de l'information émotionnelle contribue aux difficultés rencontrées par les patients en termes de reconnaissance des émotions, en particulier dans quelle mesure la présence d'un biais de positivité modère les troubles de la reconnaissance des émotions. Ainsi, les participants sont également évalués sur leur **préférence attentionnelle pour l'information positive ou négative**, au moyen d'une tâche de détection appelée « *Dot Probe Task* » (MacLeod et al., 1986). Cette tâche de temps de réaction (TR) permet de rendre compte si les individus ont tendance à davantage porter leur attention vers les informations positives ou les informations négatives. Dans cette tâche, deux stimuli (un émotionnel positif ou négatif, l'autre non) sont présentés au participant pendant 500 millisecondes (l'un à gauche, l'autre à droite du centre de l'écran). Suite à cette présentation, un point apparaît à l'endroit d'un des deux stimuli (soit à gauche, soit à droite). Le participant a pour consigne de déterminer le plus rapidement possible de quel côté se trouve le point à l'aide de deux touches situées respectivement, sur la gauche et la droite du clavier d'ordinateur. Il est précisé au participant qu'il n'a aucune réponse à donner par rapport aux



stimuli mais qu'il doit juste se concentrer sur la localisation du point et répondre le plus rapidement possible à la suite de l'apparition du point. Au cours des 48 essais de la tâche, on mesure le TR pour localiser le point ainsi que l'exactitude de la réponse. Cette tâche repose sur l'hypothèse selon laquelle le participant répondra plus rapidement si la cible apparaît à la place du stimulus vers lequel son attention a été attirée. De cette façon, si le style de traitement de l'information émotionnelle du participant est caractérisé par une préférence pour l'information positive sur l'information négative, le participant sera plus rapide à localiser le point lorsqu'il était précédé par un stimulus positif. Inversement, si le style de traitement de l'information émotionnelle du participant est caractérisé par une préférence pour l'information négative sur l'information positive, le participant sera plus rapide à localiser le point lorsqu'il était précédé par un stimulus négatif (Mather & Carstensen, 2003 ; Peters, Vieler, & Lautenbacher, 2016) (**Figure 23**). Ainsi, nous prévoyons, pour le calcul du biais de positivité, de comparer le temps de réaction lorsque le visage joyeux apparaît du même côté que le point (essais congruents) aux essais où le visage joyeux apparaît du côté opposé au point (essais incongrus) (biais de positivité = TR incongru (joie) - TR congru (joie)).

**Figure 23** • Exemple du déroulement de deux essais de la tâche de détection (« Dot Probe Task »).



Afin d'étudier la concordance entre les réponses subjectives à la tâche de reconnaissance émotionnelle et les réponses neurophysiologiques associés, nous recueillerons l'activité électrodermale (AED) pendant la tâche de reconnaissance (RED, *Biosignalsplux Researcher*®). Ainsi, les paramètres de latence et d'amplitude des réponses électrodermales consécutives à la présentation des stimuli émotionnels seront analysés en fonction de la valence et de l'intensité émotionnelles. Aussi, afin de mieux interpréter les variations électrodermales obtenues lors de la tâche émotionnelle, le niveau de base électrodermal sera enregistré avant et après cette tâche.

**Résultats attendus.** Au sein de ce protocole, les inclusions des 50 patients ont déjà été réalisées et il ne reste que 15 témoins à inclure. Nous nous attendons à observer des difficultés plus importantes dans la reconnaissance des expressions émotionnelles chez les patients atteints de SEP comparativement aux participants contrôles ; ces difficultés seront plus importantes chez les patients présentant des troubles cognitifs.

Par ailleurs, nous nous attendons à ce que les patients atteints de SEP manifestent un biais de positivité dans leurs performances à la Dot Probe Task. De manière générale, certains travaux ont montré que les individus ont tendance à privilégier des stratégies de coping en se concentrant sur les aspects positifs pour mieux gérer la pression psychologique (Compas et al., 2017). Les patients atteints de SEP pourraient développer des stratégies similaires, consistant à se concentrer davantage sur les aspects positifs de leur environnement pour surmonter les défis émotionnels et l'anxiété liés à la maladie (McCabe & McKern, 2002 ; Pakenham, 1999). En outre, la théorie socio-émotionnelle (Carstensen et al., 1999) postule que les individus avec une perception limitée de leur horizon temporel sont enclins à valoriser et à se concentrer davantage sur les expériences émotionnelles positives. Ce mécanisme pourrait se manifester dans la SEP, comme une conséquence de l'anticipation des contraintes liées à la maladie, réduisant leur horizon temporel perçu et les incitant à privilégier les émotions positives.

Enfin, certains travaux ont montré que l'effet de positivité améliore la reconnaissance des émotions positives (Kellough & Knight, 2012). Ainsi, nous nous attendons à ce que le biais de positivité influence la capacité des patients à mieux reconnaître les émotions positives que les émotions négatives. En termes de perspectives, ce projet pourrait mener au développement de procédures spécifiques holistiques de remédiation socio-affectives et psychosociale chez les patients atteints de SEP, intégrant des variables cognitives, affectives et contextuelles.

## 6.2. Cognition sociale et jugement moral dans la SEP (COSMOS)

**Contexte théorique.** Au sein de la cognition sociale, le **jugement moral** est un champ de recherche visant à comprendre les déterminants de la prise de décision morale, c'est-à-dire comment et pourquoi les individus font des choix moraux au regard d'un ensemble de prescriptions et des normes en vigueur dans la société. Dans les travaux actuels, le jugement moral est habituellement mesuré au moyen de vignettes adaptées des travaux sur les dilemmes moraux de Greene et ses collègues de 2001, avec les indicateurs suivants : *Type de choix effectué* (déontologique ou utilitaire), la *permissibilité morale* (dans quelle mesure est-il acceptable d'effectuer ce choix ?), la *réactivité émotionnelle* (degré de ressenti émotionnel de l'individu face à un dilemme moral), et la *relativité morale* (dans quelle mesure les autres peuvent évaluer l'acte de manière similaire).

Comparativement aux sujets témoins, les patients atteints de SEP se distinguent significativement des sujets témoins par une **diminution de la permissivité morale** ainsi qu'une **augmentation de la relativité morale et de la réactivité émotionnelle** (Gleichgerrcht et al., 2013 ; Patil et al., 2017 ; Realmuto et al., 2019). Les patients SEP émettraient ainsi des choix *plus déontologiques*. Ce résultat est d'autant plus surprenant qu'il est associé à la présence d'un déficit d'empathie et d'un niveau d'alexithymie plus élevé (Ayache & Chalah, 2018 ; Chalah & Ayache, 2017), classiquement liées à des jugements moraux utilitaires plutôt que déontologiques dans d'autres populations cliniques (Mendez et al., 2005).

Pour expliquer ces résultats, la présence d'un biais de positivité chez les patients atteints de SEP pourrait être évoquée. Le biais de positivité est défini comme une saillance des émotions positives aux dépens des émotions négatives, entraînant un **traitement préférentiel de l'information positive sur l'information négative** (Kauschke et al., 2019). Ce phénomène a été largement documenté dans la littérature sur le vieillissement cognitif normal, et a montré l'apparition de modifications importantes dans le traitement de l'information émotionnelle avec l'avancée en âge (Mather & Carstensen, 2003 ; Mill et al., 2009). Dans une méta-analyse réunissant 100 études, Reed et al. (2014) rapportent un effet robuste selon lequel les adultes âgés, par rapport aux jeunes adultes, manifestent une préférence pour les informations **positives** par rapport aux informations **négatives**. Ce résultat a été obtenu à partir de différents matériaux, tels que des visages (Isaacowitz et al., 2006 ; Leigland et al., 2004 ; Mather & Carstensen, 2003), des listes de mots (Piguet et al., 2008 ; Zhang et al., 2019) ou encore des extraits musicaux émotionnels (Parks & Clancy Dollinger, 2014).

Ce biais de positivité **pourrait être évoqué comme un facteur explicatif des modes de prise de décision dans les jugements moraux** observés dans la SEP. L'hypothèse motivationnelle (Carstensen et al., 1999) tente d'expliquer l'apparition du biais de positivité en l'attribuant à la perception des contraintes d'ordre temporel. Ces contraintes peuvent être affectées par l'âge et la maladie, et modifient les perspectives temporelles futures et le traitement de l'information émotionnelle. Si l'émergence d'un effet de positivité est due à des modifications de nature motivationnelle, il est raisonnable de penser que différents facteurs et contextes sociaux peuvent être susceptibles à leur tour de favoriser ce type d'effet. Certains travaux ont ainsi montré que les individus âgés émettent des jugements moraux plus déontologiques que les adultes jeunes (McNair et al., 2019). Ces résultats sont également observés auprès d'individus jeunes lorsque leur horizon temporel a été contraint de façon expérimentale (Trémolière et al., 2012). Enfin, l'émergence d'un effet de positivité a, par ailleurs, été observé dans des contextes de pathologies chroniques comme le cancer (Dow et al., 1999 ; Horgan et al., 2011 ; Petrie et al., 1999 ; Schroevers et al., 2011) ou le VIH (Milam, 2004). De la même façon, la SEP pourrait entraîner un changement

dans les priorités et les objectifs personnels des patients, ainsi que la façon dont ils se projettent dans l'avenir. À l'appui de cette hypothèse dans la SEP, Król et al. (2015) ont montré que les patients avaient une orientation temporelle différente de celle des témoins, en se concentrant davantage sur le présent (Król et al., 2015). On peut donc penser qu'un biais de positivité pourrait survenir chez les patients SEP et être à l'origine de certains symptômes neuropsychologiques, affectant notamment le traitement émotionnel.

Dans le cadre de ce projet (Zikos et al., 2024), nous cherchons ainsi à vérifier si un biais de positivité, consécutif à une modification des perspectives temporelles, pourrait être **à la base des prises de décision plus déontologiques observées dans la SEP**. D'un point de vue opérationnel, **cette étude consiste donc à comparer le type de choix, déontologique ou utilitaire, effectué lors de situations de dilemmes moraux, par rapport à des individus témoins**. Ce projet fait l'objet d'un soutien de la Fondation ARSEP pour la recherche sur la Sclérose en Plaques au sein de l'appel d'offre « Approche personnalisée, éthique, sociologique et économique de la SEP par la recherche » depuis mars 2022 (NCT06318923 / RC-P00117).

**Programmation expérimentale.** Un groupe de 50 patients SEP-RR appariés à un groupe de 50 sujets sains réaliseront un bilan cognitif et une évaluation psychoaffective dont le détail est fourni dans le **tableau 16**.

**Tableau 16 • Évaluations cognitives et psychoaffectives réalisées au sein de l'étude COSMOS**

Évaluations cognitives	Fonctions cognitives
BICAMS : CVLT, BVMTR SDMT	Mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale Vitesse de traitement de l'information (VTI)
Test des couleurs-mots de Stroop	Inhibition
Trail Making Test	Flexibilité réactive
Fluences verbales catégorielles et phonémiques	Flexibilité spontanée
Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Attention soutenue / mise à jour, / VTI
Indice de mémoire de travail de la WAIS-IV	Mémoire de travail
Évaluations psycho-affectives	Dimensions psycho-affective
Échelle de BDI-II	Dépression
STAI Y-A (anxiété-État) et STAI Y-B	Anxiété Trait et État
TAS-20	Alexithymie
Échelle d'empathie EQ-8	Empathie

Une **tâche de jugement moral** sera proposée à travers 20 vignettes (Greene et al., 2001) présentant différents scénarios de dilemmes moraux fictifs. Pour chacun de ces scénarios, le sujet devra effectuer un choix, impliquant une prise de décision. Ce test aboutit ainsi à 20 mesures binaires, qui peuvent être séparées selon le type de scénario, personnel ou impersonnel. Dans

cette tâche, pour chaque vignette, le type de choix effectué est mesuré ainsi que les niveaux de permissibilité morale<sup>4</sup>, de réactivité émotionnelle subjective<sup>5</sup> et de relativité morale<sup>6</sup>.

- **Exemple de scénario « personnel »** : Vous êtes la/e seul/e médecin dans un hélicoptère de secours lors d'une inondation dévastatrice. Vous avez sauvé huit personnes gravement blessées et vous les maintenez en vie. Tout d'un coup, le pilote vous avertit d'une panne de moteur et ordonne de lâcher du lest sinon l'hélicoptère va s'écraser et vous allez tous mourir. Quant à vous, vous ne pouvez pas abandonner l'hélicoptère parce que les blessés ont besoin de vos soins et l'équipement médical lourd est fixé au sol. Si vous jetez un des blessés dans le vide, cela va permettre de maintenir l'hélicoptère en l'air. Cela va tuer le blessé, mais vous allez être sauvés vous et les sept autres blessés. **Allégez-vous le poids en jetant un des blessés dans le vide afin de maintenir l'hélicoptère en l'air avec vous et les sept autres blessés ?**
- **Exemple de scénario « impersonnel »** : Vous êtes l'expert en explosifs d'une entreprise chargée de démolir un gratte-ciel. Vous êtes en train de vérifier le dernier chargement quand vous voyez un homme qui est sur le point de faire exploser les charges accidentellement. L'explosion entraînerait l'effondrement incontrôlé de la construction sur vous, l'homme et la foule de spectateurs. L'homme est plusieurs étages plus bas que vous et ne vous entend pas. Si vous rétablissez l'électricité dans le bâtiment il va recevoir une décharge électrique car il touche un circuit ouvert, et il va mourir. Cependant cela va éviter l'explosion et l'effondrement incontrôlé de la construction sur vous et la foule de spectateurs. **Stoppez-vous l'action de cet homme en rétablissant l'électricité dans le bâtiment pour éviter l'effondrement incontrôlé de la construction sur vous et la foule de spectateurs ?**

L'évaluation de la perspective temporelle explicite des participants sera examinée au moyen de l'adaptation française de l'échelle de *Perspective du Temps Futur* (Sanfourche-Gaume et al., 2022)<sup>7</sup>, alors que la perspective temporelle implicite sera évaluée au moyen d'une tâche de complétion de mots (Trémolière et al., 2012)<sup>8</sup>. Quant aux préférences attentionnelles pour l'information positive (i.e., biais de positivité), elles seront évaluées au moyen d'une adaptation française d'une tâche de détection appelée « *Dot Probe Task* » (MacLeod et al., 1986).

Enfin, afin d'étudier la concordance entre la réactivité émotionnelle subjective renseignée pendant la tâche de jugement moral, et les réponses neurophysiologiques, nous recueillerons l'activité électrodermale (AED) pendant la tâche de jugement moral (RED, *Biosignalsplex Researcher*®).

<sup>4</sup> Pour chaque situation proposée, le participant est invité, au moyen d'une échelle de Likert en 11 points allant de "Pas du tout" à "Tout à fait", à indiquer dans quelle mesure il trouve la solution proposée acceptable. Un score moyen par type de scénario (personnel ou impersonnel) est extrait.

<sup>5</sup> Pour chaque situation proposée, le participant est invité, au moyen d'une échelle de Likert en 11 points (allant de "Aucune" à "Une émotion intense"), à renseigner si la situation décrite provoque chez lui une réaction émotionnelle.

<sup>6</sup> Pour chaque situation proposée, le participant est invité, au moyen d'une échelle de Likert en 11 points allant de "0" à "100", à indiquer dans quelle mesure il estime le choix effectué comme consensuel. Un score moyen par type de scénario (personnel ou impersonnel) est extrait.

<sup>7</sup> Questionnaire au cours duquel les participants indiquent, sur des échelles allant de 1 (pas du tout) à 5 (tout à fait) leurs niveaux d'accord sur 10 items évaluant leur perspective temporelle future (par exemple, "Je prévois de me fixer de nombreux et nouveaux objectifs à l'avenir"). Un score total est extrait.

<sup>8</sup> Dans cette tâche, 20 mots à trous sont présentés aux participants. Ces mots peuvent être complétés soit avec des mots faisant référence au temps futur (« mots cibles »), soit avec des mots neutres. Par exemple, le mot suivant « V\_\_ L\_\_ I R » peut être complété par « VIEILLIR » ou « VOULOIR ». Le pourcentage de mots cibles est extrait.

**Résultats attendus.** Au sein de ce protocole, 20 patients et 20 témoins ont déjà été inclus. Nous nous attendons à observer des jugements moraux plus fréquemment déontologiques chez les patients, en comparaison aux participants sains, d'autant plus chez les patients présentant un biais de positivité significatif, une perception de leur perspective temporelle réduite et la présence de troubles cognitifs.

Cette étude permettra d'améliorer : la prise en compte des troubles socio-cognitifs et de jugement moral des patients dans la mise en place de l'alliance thérapeutique ; l'accompagnement des troubles socio-cognitifs des patients par le développement de procédures spécifiques de remédiation ou le développement d'ateliers psychosociaux à destination des patients ; d'identifier les facteurs de risque des troubles socio-cognitifs et de jugement moral.

### 6.3. Impact des processus inhibiteurs dans l'attribution d'états mentaux (ToM-SEP)

**Contexte théorique.** Au sein de la cognition sociale, la Théorie de l'Esprit (TdE) renvoie à la capacité à attribuer des états mentaux à soi et à autrui (Premack & Woodruff, 1978), c'est-à-dire la capacité à comprendre que l'autre a des pensées, des croyances, des désirs, des envies qui lui sont propres et qui peuvent être différents des nôtres (Roweton, 1996). Ces attributions d'états mentaux permettent aussi de comprendre et de prédire les comportements, les actions, les sentiments d'autrui (Bertoux, 2022 ; Duval et al., 2011), ce qui revêt une importance capitale dans les interactions sociales. Des dysfonctions de la théorie de l'esprit entraînent notamment une dégradation des relations sociales, une baisse de la qualité de vie, un risque de perte d'emploi et la survenue d'autres troubles cognitifs ou comportementaux (Bertoux, 2022 ; Duval et al., 2011).

Dans la SEP, les études portant sur les capacités de TdE ont montré des difficultés dans l'attribution de pensées à autrui (Banati et al., 2010 ; Henry et al., 2017) dans des tâches verbales et non verbales. Attribuer un état mental à autrui implique de se mettre à la place de l'autre, donc d'adopter une autre perspective. Ainsi, plusieurs fonctions exécutives sont mobilisées : la mémoire de travail pour le maintien et la manipulation de plusieurs perspectives, la flexibilité pour le passage d'une perspective à l'autre et l'inhibition de notre propre perspective pour adopter le point de vue de l'autre.

Dans les tâches traditionnelles de type non-verbal, dites de fausses croyances, le participant évalué regarde une vidéo contenant deux personnages qui ont une connaissance partagée de l'état du monde environnant (par exemple : *le chocolat est dans le placard bleu*). Ensuite, un des personnages modifie cette connaissance (*le chocolat est déplacé dans le placard marron*) sans que le second personnage ne le sache. On va alors demander au participant évalué d'inférer la croyance de ce deuxième personnage (*Où pensez-vous que ce deuxième personnage ira*

*chercher le chocolat ?*). Ainsi, cela implique que le participant prenne la perspective du personnage qui a une fausse croyance (*le personnage croit que le chocolat est toujours dans le placard bleu*), et que simultanément le participant inhibe sa propre (vraie) croyance (*le chocolat a été déplacé dans le placard marron*).

Deux processus sont donc à l'œuvre au cours de cette tâche : **l'inhibition de sa propre perspective, et l'inférence de l'état mental d'autrui**. Ces deux processus impliqueraient des réseaux cérébraux différents, pouvant être perturbés indépendamment l'un de l'autre (Samson et al., 2005). Ainsi, utiliser les tâches traditionnelles ne permet pas d'évaluer ces processus de façon distincte et de savoir quels processus pourraient être perturbés chez les patients SEP. C'est pourquoi Biervoye et al. (2018) ont développé, validé et normé une tâche non verbale de fausse croyance dissociant ces deux mécanismes (inhibition de sa propre perspective pour inférer l'état mental d'autrui, changement de perspective pour adopter celle d'autrui) impliqués lors de l'inférence de fausses croyances d'autrui. Cette tâche classique de fausse croyance consiste en une vidéo avec deux personnages et un déplacement d'objet à l'insu d'un des deux personnages. Dans la première partie de cette tâche, nommée *réalité inconnue*, le participant ne sait pas où se trouve l'objet, c'est un des deux personnages qui va lui indiquer où il pense que l'objet est, en lui montrant la boîte dans laquelle il pense qu'est l'objet. Ainsi, le participant doit s'en remettre à la perspective du personnage. Dans cette condition, le participant doit inférer l'état mental du personnage sans inhiber sa propre perspective. Dans la deuxième partie, nommée *réalité connue*, le participant voit où est l'objet et voit le déplacement de l'objet à l'insu des deux personnages. Ainsi, il doit inhiber sa propre perspective pour pouvoir inférer l'état mental du personnage (Biervoye et al., 2018). Auprès de patients cérébrolésés, Samson et al., (2015) ont ainsi mis en évidence que les lésions frontales entraînaient uniquement des difficultés d'inférence d'un état mental alors que les lésions temporo-pariétales entraînaient des difficultés d'inhibition de leur propre perspective (Samson et al., 2015).

Dans la SEP, les résultats des études explorant le lien entre fonctions exécutives et TdE restent contradictoires (Bora et al., 2016). Toutefois, ces études étaient jusqu'ici essentiellement corrélationnelles et n'évaluaient pas systématiquement la flexibilité et l'inhibition. **Notre étude vise donc à explorer les capacités d'inhibition et d'inférence dans les compétences de TdE chez les patients souffrant d'une SEP à l'aide de la tâche d'attribution d'états mentaux développée par Biervoye et al. (2018)**. D'un point de vue opérationnel, l'étude permettra de comparer le score d'attribution de fausses croyances en situation de « réalité inconnue », impliquant principalement les capacités d'attribution d'états mentaux, à celui obtenu en situation « réalité connue », impliquant les capacités d'attribution d'état mental et l'inhibition de sa propre perspective.

**Programmation expérimentale et résultats attendus.** Un groupe de 40 patients SEP-RR, appariés à un groupe de 40 sujets sains, réaliseront un bilan cognitif et une évaluation des troubles psychoaffectifs. L'évaluation cognitive sera réalisée au moyen de la batterie BICAMS, complétée par des évaluations plus spécifiques des fonctions exécutives (Stroop, Trail Making Test et fluences verbales). L'évaluation des troubles affectifs sera effectuée par le biais de la BDI-FS et des STAI-Y A et B. Ces évaluations cognitives et affectives seront complétées par la réalisation de la tâche de Biervoye et al., 2018. Nous devrions pouvoir identifier les difficultés présentées par les patients atteints de SEP dans un processus d'attribution d'états mentaux d'autrui, en distinguant les déficits d'inférence de cet état mental et/ou ceux d'inhibition de sa propre perspective. Cela permettra de spécifier la nature des difficultés cognitives et d'élaborer des programmes de remédiation spécifique, ciblant soit les processus inhibiteurs, soit les capacités d'attribution d'états mentaux.



## CHAPITRE 7 : Remédiation cognitive dans la SEP au moyen d'un *serious game*

Afin d'améliorer l'accessibilité des patients atteints de SEP aux programmes de remédiation cognitive, plusieurs recherches en cours, ou projets, sont proposés au sein de notre équipe. Ces études visent à mettre en œuvre une remédiation cognitive multimodale, à domicile, visant les différentes composantes de la sémiologie cognitive, y compris les processus de cognition sociale.

### 7.1. Étude de la validité clinique d'un *serious game* pour la remédiation cognitive des patients atteints de SEP

**Contexte théorique.** Ces dernières années, des programmes informatiques, jusqu'alors plutôt répétitifs et peu ludiques, ont évolué sous la forme de programmes attrayants, visant la remédiation de l'ensemble des fonctions cognitives, mais aussi la motivation et l'observance du patient. Ces applications informatiques, les *serious game* (SG), combinent des aspects sérieux tels que, l'enseignement, l'apprentissage, la communication, l'entraînement ou encore l'information, avec des ressorts ludiques issus des jeux vidéos (Rego et al., 2017). Ces dispositifs, utilisés dans le domaine de la santé, les *Healthgame* visent à répondre aux besoins cognitifs des patients, tout en améliorant leur intérêt, leur motivation et leur implication dans leur prise en charge (O'Neil et al., 2005).

Ces SG ont jusqu'à présent été plus largement utilisés, avec une certaine efficacité, dans la prise en charge en psychothérapie (Eichenberg & Schott, 2017). Dans le domaine de la réhabilitation cognitive, leur usage est plus récent mais certaines études ont pu montrer leur efficacité dans le vieillissement cognitif normal (Anguera et al., 2013 ; Kim et al., 2015 ; Muscio et al., 2015 ; Nouchi et al., 2012) et dans les pathologies neurologiques dégénératives (Manera et al., 2015) ou traumatiques (Lee et al., 2017). Dans le vieillissement cognitif normal, les SG ont démontré un bénéfice sur les fonctions exécutives et la VTI (Nouchi et al., 2012) et ont pu être généralisés à d'autres fonctions non-ciblées, notamment les capacités d'attention soutenue et de mémoire de travail.

Bien que les programmes auprès des patients en situation pathologiques soient peu nombreux, l'utilisation d'un jeu mettant en situation de cuisine des patients atteints de troubles cognitifs légers ou de maladie d'Alzheimer (MA), a pu améliorer les capacités de planification, les troubles praxiques et la motivation des patients, même chez ceux présentant une apathie (Manera et al., 2015). Des résultats encourageants ont également été obtenus avec des dispositifs similaires (SG ou utilisation de jeux vidéo commercialisés dans la remédiation cognitive) auprès de patients

traumatisés crâniens (Lee et al., 2017). La même année, un article de Manera et al. (2017) a édité des recommandations dans l'utilisation des SG auprès des patients atteints de maladie d'Alzheimer ; ces publications confirment l'intérêt de ces jeux dans l'évaluation, la stimulation et dans l'amélioration des capacités des patients.

Auprès des patients atteints de SEP, l'utilisation de jeux d'entraînement cérébral sur consoles de jeux commercialisées a également pu montrer son efficacité sur l'amélioration des capacités d'attention soutenue et certaines fonctions exécutives (De Giglio et al., 2015). Parallèlement à cette amélioration clinique, une modification de l'activité cérébrale était observée, notamment une amélioration de l'activité dans le réseau cérébral d'activité par défaut (*resting-state network*) dont l'implication dans l'atteinte cognitive est discutée (De Giglio et al., 2016). Des modifications microstructurales au sein du corps calleux, suite à l'utilisation du programme d'entraînement cérébral du Dr Kawashima® (De Giglio et al., 2016) étaient également retrouvées. Néanmoins, l'utilisation de jeux non-spécifiques semble montrer une faible capacité de généralisation des améliorations observées sur une fonction cognitive à d'autres domaines cognitifs (Janssen et al., 2015).

Plus récemment, une adaptation d'un jeu à destination d'enfants présentant un TDAH (le *serious game EVOTOM*) a été utilisé auprès de patients atteints de SEP, afin d'améliorer la VTI (Bove et al., 2021 ; Bove et al., 2019). Lors d'une étude pilote, Bove et al. (2019) ont ainsi pu montrer la faisabilité et l'efficacité du dispositif auprès d'un groupe de 18 patients atteints de SEP-RR, avec une observance de 78%. L'étude clinique, réalisée deux ans plus tard, a comparé un groupe de patients bénéficiant du dispositif EVOTOM (n= 23) à un groupe contrôle, bénéficiant d'un jeu vidéo non spécifique (n= 21). Les résultats démontraient l'efficacité des deux interventions sur l'amélioration du score SDMT. Néanmoins, le groupe de patient ayant bénéficié du dispositif EVOTOM présentait un taux de maintien des améliorations plus important, avec amélioration clinique encore significative deux mois après l'arrêt de la remédiation ; ce maintien concernait 70% des cas du groupe expérimental contre 36,8% au sein du groupe contrôle actif.

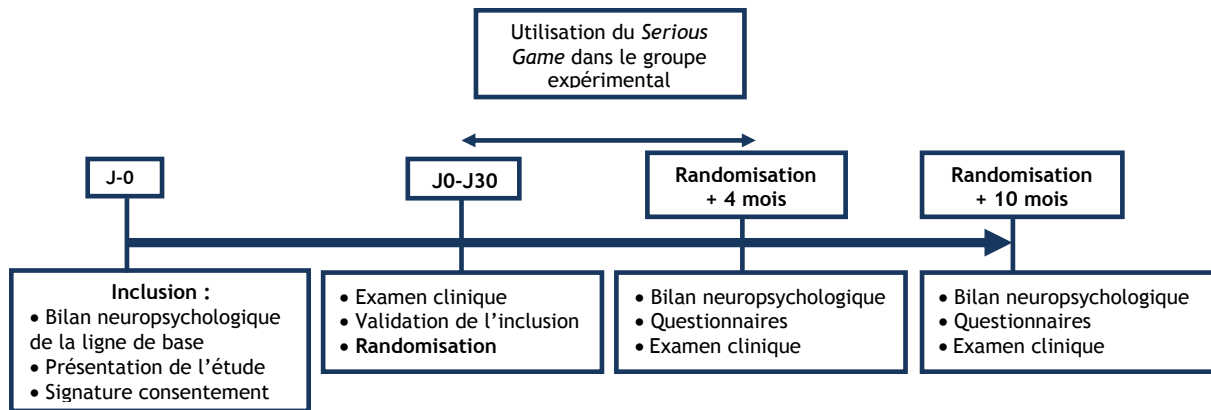
Tenant compte de ces données, **notre étude (Lenne et al., 2023) vise à évaluer l'efficacité clinique d'un *serious game*, spécifique, écologique et ludique de remédiation cognitive, à destination des patients atteints de SEP, en comparaison à un dispositif de remédiation papier-crayon.** Ce SG permettra de mettre le patient dans différentes situations vidéoludiques, proches des activités de vie quotidienne, impliquant des fonctions cognitives fréquemment fragilisées dans cette pathologie (attention, VTI, fonctions exécutives, capacités d'apprentissage). Cette étude fait l'objet d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional (PHRC-i E-SEP, 2017, NCT04694534 / RC-P0066) associant le CHU de Lille, Lens, Rouen, Amiens et Arras.

Dans ce contexte, nous avons développé avec la société 3Prime® un logiciel de réhabilitation cognitive visant principalement l'amélioration des composantes cognitives déficitaires dans la SEP, associant une approche globale des fonctions cognitives et une approche focalisée sur une fonction cognitive spécifique. Ce programme objective également l'amélioration des capacités de métacognition des patients, par : la présence de modules de présentation "théoriques" des fonctions cognitives et des conséquences de leurs dysfonctionnements ; l'action directe que peut avoir le patient sur le niveau de difficultés de la tâche et sur les facteurs qui peuvent être source de distractibilité ; la présence de conseils distillés tout le long du jeu et durant les situations de difficultés. Cette méthodologie permet au patient de mieux comprendre le fonctionnement cognitif, les troubles cognitifs et les facteurs qui les fragilisent.

Par cette approche duelle, visant le fonctionnement cognitif et métacognitif, **ce programme vise *in fine* à améliorer le fonctionnement du patient dans les activités de la vie quotidienne en facilitant la restauration ou la compensation des processus cognitifs atteints**. Il répond donc aux quatre piliers de la remédiation cognitive (Seron & Van Der Linden, 2000) : information et explication du patient sur ses troubles (approche psycho-éducative), réorganisation fonctionnelle, via notamment l'utilisation de stratégies pour contourner les situations problématiques, exploitation des fonctions intactes (par des stratégies de facilitation), structuration de l'environnement du patient par le biais d'aides externes dans le but de compenser les déficits.

Le choix d'un programme de type SG est justifié par : l'impact motivationnel de ces dispositifs, facilitant l'implication et l'observance du patient dans sa prise en charge ; les possibilités de généralisation des bénéfices obtenus sur d'autres fonctions cognitives et dans les activités de la vie quotidienne ; une meilleure intégration de la remédiation cognitive dans la vie quotidienne et professionnelle du patient ; une remédiation cognitive plus accessible à des patients isolés géographiquement.

**Programmation expérimentale.** Cette étude prospective, longitudinale, multicentrique, contrôlée, inclura 150 patients atteints de SEP, toutes formes confondues (ayant une plainte cognitive et un déficit à au moins un score de la BICAMS), randomisés en 2 groupes : le *groupe expérimental*, associé à la remédiation cognitive par SG, le *groupe contrôle*, associé à la prise en charge recommandée par la Haute Autorité de Santé. Chaque participant bénéficiera d'une évaluation cognitive et psychoaffective (Annexe 4 pour le détail des évaluations), à l'inclusion, à l'issue des 4 mois de remédiation et à distance de 6 mois de l'arrêt de la remédiation (**Figure 24**).

**Figure 24** • Structure de l'essai clinique.

*Note.* De l'inclusion à la fin de l'étude, la durée de la participation de chaque patient est de 10 mois. Les quatre premiers mois, le patient réalise la remédiation cognitive correspondant à son groupe de randomisation (serious game, exercices papier-crayon). Les six derniers mois, la remédiation est suspendue. La visite 1 permet de réaliser la ligne de base neuropsychologique. La visite 2 permet d'évaluer l'impact de la remédiation cognitive. La visite 3 permet d'évaluer le maintien à distance des bénéfices de la remédiation.

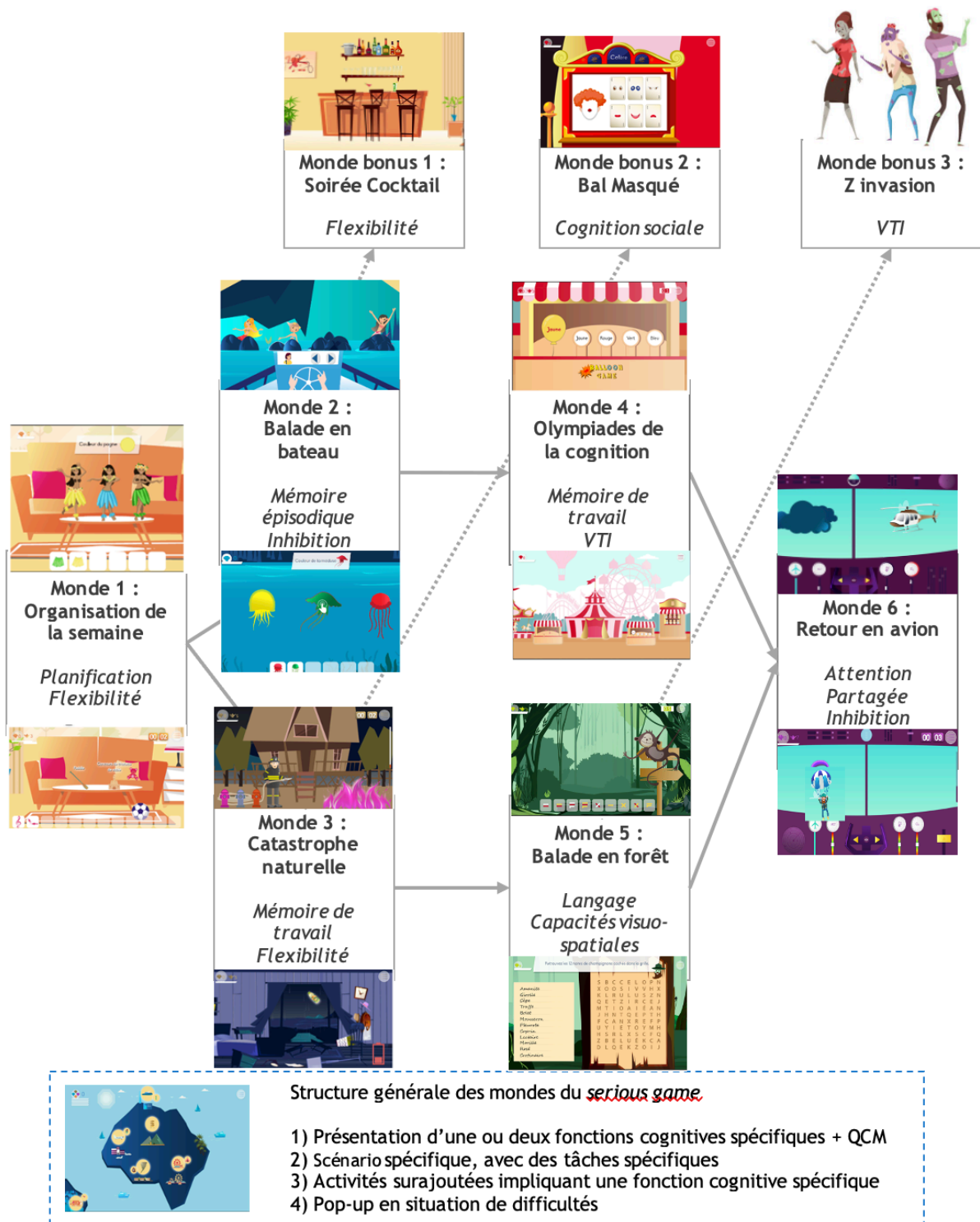
La remédiation cognitive sera réalisée au rythme de 4 séances de 20 minutes par semaine pendant 4 mois, soit au moyen du SG (groupe expérimental), soit au moyen d'activités papier-crayon de stimulation cognitive :

- Dans le *groupe expérimental* : les patients utiliseront le *serious game* de remédiation cognitive. Ce SG se présente sous la forme d'un jeu vidéo avec un scénario global, dans lequel se surajoutent des activités spécifiques sous la forme de mini-jeux (mettant en œuvre des fonctions cognitives spécifiques). La progression dans le jeu est identique pour tous les patients participants, quelles que soient leurs difficultés cognitives initiales<sup>9</sup>. Les fonctions cognitives déficitaires varient entre les patients, la difficulté à passer chaque étape sera variable d'un patient à l'autre. La **figure 25** présente la structure générale du *serious game*.

- Dans le *groupe contrôle* : les patients réaliseront des activités de stimulation cognitive via des livrets d'activités conçus spécialement dans le cadre de cette étude. Ces livrets comprendront des sudokus, des jeux de mots, de jeux de calcul mental, des jeux d'attention, ...

<sup>9</sup> Le passage d'une étape (scénario) à une autre se fait lorsque le patient a obtenu un pourcentage de réussite déterminé pour chaque activité, en fonction du niveau de difficultés de la tâche. Chaque tâche spécifique contient 4 niveaux de difficultés. Lors de la première exploration d'un monde, le patient commence chaque activité au niveau 1. Quand ce premier niveau est validé (avec 75% à 90% de réussite), le patient passe au niveau suivant. Si le patient valide le niveau 1 avec au moins 90% de réussite, il passe directement au niveau 3 pour la tâche en question. Si le patient a une performance < à 50% au niveau supérieur, il recommencera au niveau inférieur. Ainsi de suite jusqu'au niveau 4.

Figure 25 • Schéma général du *serious game*.



Note. La progression au sein du *serious game* se fait selon un ordre semi-déterminé. Le démarrage du jeu se fait par le monde 1. Après la réalisation de 75% des activités de ce monde, les mondes 2 et 3 sont ouverts et réalisables dans n'importe quel ordre. La réalisation de 75% du monde 2 et du monde 3 ouvre respectivement le premier et le second monde bonus. La réalisation de 75% des mondes 2 et 3 ouvre les mondes 5 et 6. La réalisation de 75% du monde 6 ouvre le troisième monde bonus.

Afin de conserver une dimension ludique et motivante au programme, le cadre général du jeu est un club de vacances, subdivisé en 6 mondes principaux, auxquels se rajoutent 3 mondes bonus se débloquent au fil de la progression dans le jeu selon un algorithme précis. Le personnage incarné par le patient devra participer à un certain nombre d'activités, s'intégrant dans des scénarii. L'ensemble des scénarii est gradué en termes de difficultés croissantes et présente la même structure : l'ouverture de chaque monde est précédée d'une phase de présentation d'une ou deux fonction(s) cognitive(s) spécifique(s), de leurs caractéristiques, de leur fonctionnement et des conséquences de leur dysfonctionnement ; un objectif principal dans le jeu, mettant à contribution différentes fonctions cognitives ; des activités annexes, impliquant une fonction cognitive spécifique. Au cours de l'ensemble des activités et en situation de difficultés, des conseils (sous la forme de pop-up) sont proposés au patient.

Dans chacun des groupes, les données de fréquence d'utilisation hebdomadaire, de durée d'utilisation par session, de moment d'utilisation et de performance de jeu (nombre d'essais par exercices, niveaux de difficultés, ...) seront recueillies et centralisées sur un serveur sécurisé du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

**Résultats attendus.** A ce jour, 85 patients ont été inclus dans cette étude. Nous nous attendons à observer un bénéfice de l'utilisation de ce SG, d'une part, sur la plainte et le fonctionnement cognitif et, d'autre part, sur le degré de participation sociale. En outre, en raison de la focalisation de ce programme sur le développement des capacités métacognitives et la mise en place par le patient de stratégies de compensation des difficultés, nous nous attendons à un maintien à long terme des bénéfices observés et à leur généralisation dans des domaines cognitifs non-exploités par le SG. Enfin, concernant la perception de l'outil, nous attendons : en premier lieu, une bonne observance des patients, au regard du caractère ludique et attirant du programme ; en second lieu, une perception favorable de la validité apparente, notamment en raison des nombreuses informations complémentaires du jeu (pop-up, conseils, ...) donnant une cohérence interne au programme.

## **7.2. bRain rEorganization after serious game-based cognitive rEhabilitation In muLtiPle sclERosis (REVEILLE)**

**Contexte théorique.** Les troubles cognitifs observés dans la SEP résulteraient de perturbations de la connectivité cortico-corticale et cortico-sous-corticale (DeLuca et al., 2015 ; Kolasinski et al., 2012), dans lesquelles certaines lésions régionales auraient des répercussions majeures, telles que les lésions hippocampiques (Gonzales et al., 2017; Koenig et al., 2014 ; Planche et al., 2017 ; Sicotte et al., 2008), thalamiques (Cifelli & Matthews, 2002 ; De Giglio et al.,

2016 ; Houtchens et al., 2007 ; Hulst et al., 2013 ; Schoonheim et al., 2015 ; Wylezinska et al., 2003) ou calleuses (Degraeve et al., 2023 ; Jafari et al., 2009 ; Simon et al., 1999 ; Yaldizli et al., 2014). Ainsi, l'intensité de ces troubles cognitifs serait associée au degré de connectivité cérébrale au sein de certains réseaux cérébraux, spécifiquement impliqués dans les processus attentionnels et exécutifs (Llufriu et al., 2017).

Des études ont pu démontrer l'impact de procédures de remédiation cognitive sur les réorganisations cérébrales (Cerasa et al., 2013 ; Chiaravalloti et al., 2015 ; Filippi et al., 2012 ; Parisi et al., 2012, 2014 ; Penner et al., 2006 ; Sastre-Garriga et al., 2011). Ainsi, Penner et al. (2006) ont parmi les premiers démontré l'apparition d'activations supplémentaires au niveau du gyrus cingulaire, du noyau précunéus et du cortex frontal chez des patients en post-remédiation attentionnelle. Ces augmentations des activations dans certains réseaux cérébraux, observées uniquement chez les patients ayant bénéficié de la remédiation, sous-tendraient le maintien et/ou l'augmentation des performances cognitives attentionnelles et dysexécutives. L'absence de réorganisation cérébrale était au contraire associée à une détérioration cognitive (Filippi et al., 2012).

Parmi les réseaux cérébraux d'intérêt dont la plasticité cérébrale pourrait sous-tendre le maintien ou l'amélioration des fonctions cognitives, le réseau d'activité par défaut (*Default-mode network*) semble avoir une importance primordiale. Ainsi, Fuchs et al. (2020) observent que la réponse de patients à la rééducation cognitive peut être prédite à partir de l'interaction entre la perturbation du réseau structurel et la connectivité fonctionnelle dans le réseau du mode par défaut, cette relation étant modulée par le degré de la réserve cognitive. Les changements dans ce réseau contribueraient ainsi à expliquer la persistance des effets de la rééducation cognitive même après plusieurs mois chez les patients atteints de forme récurrente-rémittente de SEP (Bonavita et al., 2015; Parisi et al., 2014).

Ce projet d'étude prospective, interventionnelle et longitudinale a fait l'objet de l'appel d'offre pour la recherche clinique dans les établissements de santé en région Hauts-de-France en juillet 2024. Son objectif est **d'évaluer l'impact du *serious game* de remédiation cognitive sur la réorganisation cérébrale des patients en IRM fonctionnelle (IRMf, signal BOLD)**. Cette étude est complémentaire du PHRC-i E-SEP qui visait l'analyse de l'efficacité clinique, à l'issue et à distance, de l'utilisation de la méthode de remédiation sur les variables cognitives et comportementales. Ce projet vise à apporter des arguments complémentaires de l'efficacité clinique cognitive en soulignant les corrélats neuroanatomiques de la plasticité cérébrale induite via des mesures cérébrales fonctionnelles.

**L'objectif principal est de comparer les activations des réseaux fonctionnels impliqués dans les principales fonctions cognitives (exécutives, attentionnelles et mnésiques), au repos et lors d'une tâche d'activation, avant et après remédiation cognitive via un SG. Ces activations rendraient compte des bénéfices observés lors des différentes évaluations cognitives réalisées avant et après la remédiation.**

**Programmation expérimentale.** Cette étude sera menée auprès de 40 patients atteints de SEP de forme récurrente-rémittente ou progressive, âgés entre  $\geq 18$  et  $\leq 65$  ans, présentant une plainte cognitive, avec au moins un score de l'examen neuropsychologique initial déficitaire (z-score  $< -1,5$  du groupe de référence).

Les patients inclus suivront la prise en charge classique dont ils ont besoin (kinésithérapie, traitement, ...) et bénéficieront d'une remédiation cognitive au moyen du SG, en parallèle de leurs activités habituelles, au rythme de 5 séances par semaine de 45 minutes durant 4 mois.

De manière spécifique à l'étude, les patients réaliseront 2 IRMs morphologiques et fonctionnelles (de repos et d'activation) sur l'IRM 3T de l'hôpital St Philibert, à l'inclusion et à l'issue de la remédiation cognitive ; ainsi que deux évaluations de leur fonctionnement mnésique, attentionnel et exécutif, au moyen d'épreuves standardisées, complétées par des questionnaires appréciant le statut thymique, le degré de fatigue et la plainte cognitive. Pour l'IRMf, la tâche d'activation sera une tâche de N-back en modalité verbale et en modalité visuo-spatiale.

Depuis la visite d'inclusion (M0) à celle réalisée à 4 mois (M4), nous effectuerons une analyse longitudinale des paramètres quantitatifs issus des réseaux cérébraux en IRMf de repos (mode par défaut, réseau du contrôle exécutif, réseau attentionnel) et d'activation (exécutif via une tâche de n-back).

**Résultats attendus.** Nous nous attendons à observer un bénéfice de l'utilisation du SG, avec une diminution de la plainte cognitive et une augmentation des scores cognitifs lors du bilan neuropsychologique post-remédiation. Par ailleurs, nous prévoyons d'observer une association entre l'amélioration des scores cognitifs et la réorganisation des réseaux cérébraux fonctionnels de repos et d'activation, notamment le réseau du contrôle exécutif. Enfin, nous nous attendons à constater une amélioration cognitive significativement supérieure chez les patients présentant une réorganisation des réseaux cérébraux plus marquée.



## CHAPITRE 8 : Approche globale des comportements d'adhésion thérapeutique dans la SEP

Dans l'objectif de proposer un accompagnement es patients, intégrant l'ensemble des composantes individuelles, environnementales et situationnelles, nous avons initié une étude portant sur les déterminants de l'adhésion thérapeutique dans la SEP.

**Contexte théorique.** Dans la SEP, l'adhésion aux *DMTs* intervient sur l'évolution clinique fonctionnelle à long terme (Clerico et al., 2007) et sur la qualité de vie du patient (Remington et al., 2013). Cette adhésion est associée à une diminution du nombre de consultations et d'hospitalisations liées à la maladie, des séjours hospitaliers moins longs, un risque moins élevé de survenue de poussées, des poussées moins sévères et une réduction de la progression du handicap. Bien que la fréquence varie d'une étude à l'autre, le taux de non-observance thérapeutique dans la SEP est estimé à 40% (Chen, 2013 ; Lugaresi et al., 2014 ; Menzin et al., 2013). De nombreux déterminants situationnels, motivationnels et subjectifs impactent cette adhésion thérapeutique, tels que l'oubli du traitement, ses effets indésirables (Chen, 2013 ; Clerico et al., 2007 ; de Seze et al., 2012 ; Devonshire et al., 2011 ; O'Rourke & Hutchinson, 2005), un handicap physique élevé, une histoire avec la maladie plus longue, des difficultés cognitives (McKay et al., 2017 ; Remington et al., 2013). Par ailleurs, l'état souvent asymptomatique des patients au moment de l'introduction du traitement de fond, le caractère davantage préventif que curatif des traitements et le mode d'administration invasif et/ou anxiogène de certains traitements (e.g. par injection) sont des causes de non-observance citées par les patients (Costello et al., 2008 ; de Seze et al., 2012).

De nombreux auteurs se sont interrogés sur les théories pouvant être appliquées avec efficacité à la prédiction de l'adhésion chez les patients atteints de maladie chronique (par exemple, Brandes & Mullan, 2014 ; Conn et al., 2016 ; DiMatteo et al., 2012 ; Jones et al., 2016 ; Rich et al., 2015). Ainsi, nombre de modèles sociocognitifs ont été développés pour aider à comprendre et à prédire les comportements liés à la santé. Ces théories partagent l'hypothèse que chaque comportement est principalement fonction d'attitudes et de croyances, ainsi que d'attentes à l'égard des événements et des résultats futurs.

Parmi les modèles explicatifs, la *Théorie du Comportement Planifié* (TCP, Ajzen, 1985, 1991, 2011) postule que l'intention d'adopter un comportement est un des déterminants majeurs des comportements dans le cadre de la santé. Cette intention prend sa source dans trois éléments indépendants : les **attitudes** personnelles positives ou négatives envers le comportement, la perception des attentes sociales ou de l'entourage comme approuvant ou désapprouvant ce

comportement (*normes subjectives*) et la perception de la facilité ou de la difficulté à accomplir ce comportement (*contrôle perçu*). Ainsi, les patients essaieront d'adopter un comportement s'ils estiment que les avantages du succès l'emportent sur les risques d'échec, que ceux auxquels ils veulent se conformer, pensent qu'ils devraient adopter le comportement en question, et qu'ils disposent des ressources et des capacités nécessaires pour exécuter le comportement (Ajzen, 1991). Sur la base de la TCP, une étude prospective, auprès de 192 patients, indique que, pris séparément, les attitudes expliquent 45% de l'intention de prendre son traitement de fond, les normes sociales 21% et le contrôle perçu 50%. Le modèle de la TCP expliquait entre 40-50% de l'intention, le comportement effectif n'étant pas évalué dans cette étude (Kasper et al., 2012).

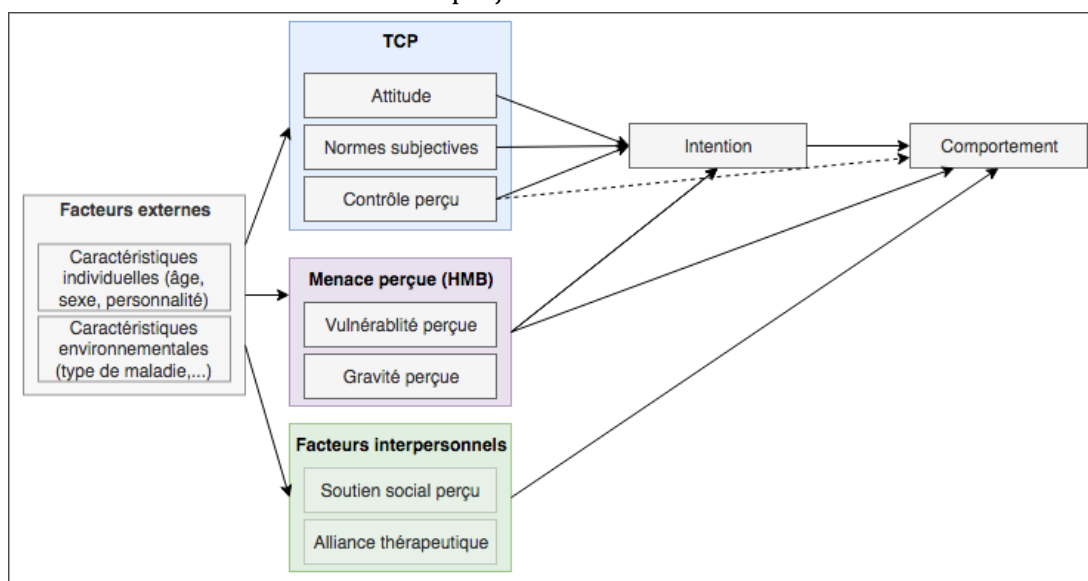
Ajzen (1991) soutient que la TCP doit être comprise comme un modèle dynamique et non statique, indiquant des boucles de rétroaction entre le comportement et les cognitions (Ajzen, 2015; Fishbein et al., 2011), prenant en compte les pensées irrationnelles et inconscientes, *via* leur influence sur les croyances (Ajzen, 2015). Ce modèle doit être conçu comme évolutif afin d'augmenter son pouvoir prédictif. A ce titre, ce projet propose d'adjoindre à la TCP deux composantes, identifiées en psychologie de la santé comme ayant une influence essentielle dans l'adhésion thérapeutique : (1) la menace perçue, résultant du modèle de croyances en santé (HBM) et (2) les relations interpersonnelles perçues, résultant de la théorie du soutien social.

Le *Health Belief Model* (HBM) est une théorie dite de valeur-espérance élaborée dans les années 50 (Hochbaum et al., 1952 ; Rosenstock, 1974). De manière générale, en ce qui concerne les comportements de santé, la « valeur » se traduit par le désir d'éviter la maladie ou de se rétablir, et l'« espérance » se traduit par la conviction qu'un comportement particulier préviendra la maladie ou améliorera le bien-être. Les composantes spécifiques du HBM comprennent les avantages et les obstacles perçus, qui constituent une délimitation du concept de « valeur », ainsi que la **vulnérabilité perçue** (estimation par une personne du risque de contracter une maladie particulière) et la **gravité perçue** (estimation par l'individu de la gravité des conséquences cliniques et sociales de contracter une maladie particulière), qui constituent des délimitations supplémentaires du concept d'« espérance ». Prises ensemble, la vulnérabilité et la gravité créent un indice de la **menace perçue**. L'ajout de ces facteurs à la Théorie du Comportement Planifié en tant que prédicteurs possibles de l'intention ou du comportement des patients pourrait augmenter le pouvoir explicatif du modèle sur l'adhésion thérapeutique.

Au-delà de ces facteurs socio-cognitifs, d'autres facteurs, davantage liés à la qualité des relations interpersonnelles tels que **l'interaction patient-médecin** (alliance thérapeutique) et **le soutien social** (*Health Compliance Model*, Heiby & Carlson, 1986) participent également à l'adoption des comportements de santé. Ces **facteurs interpersonnels** dans l'environnement social du patient constituent une source d'influence potentiellement importante (Umberson &

Karas Montez, 2010). Intégrer ces caractéristiques importantes de la relation dans des modèles bien établis peut non seulement améliorer notre compréhension des modèles individuels, mais également accroître notre compréhension de la manière dont les relations interpersonnelles perçues influent sur les intentions et les comportements des patients (Devonshire et al., 2011; Koudriavtseva et al., 2012; Tarquinio & Tarquinio, 2007). Aussi, il semble pertinent, dans une compréhension holistique des comportements d'adhésion des patients, de considérer également les dynamiques et enjeux des relations soignant-soigné, en complément des facteurs intrapersonnels décrits par la TCP et le HBM (**Figure 26**).

**Figure 26** • Modèle intégratif des facteurs socio-cognitifs et interpersonnels influençant la qualité de l'adhésion au traitement testé dans ce projet.



Si l'adhésion thérapeutique et les facteurs la médiatisant ont été explorés dans la SEP, les études se sont intéressées principalement aux variables somatiques (handicap physique, durée de la maladie, type de traitement) et à certaines variables cliniques (troubles cognitifs, fatigue, dépression) (pour une revue, voir Menzin et al., 2013; Remington et al., 2013). A l'exception de l'étude de Kasper et al. (2012), les quelques études ayant examiné les déterminants de l'adhésion thérapeutique dans la SEP se sont essentiellement inscrites dans une perspective unidimensionnelle en se centrant par exemple sur le contrôle perçu (Jongen et al., 2017).

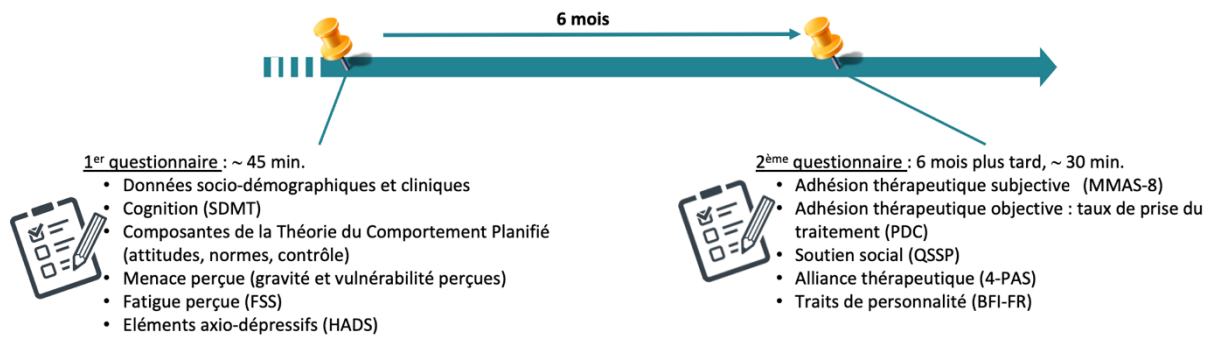
**L'objectif de notre étude FELSA-SEP (freins et leviers de l'adhésion thérapeutique dans la SEP) est donc d'explorer le rôle des facteurs sociocognitifs (normes, croyances, menaces perçues envers la maladie et les comportements de santé) et des facteurs interpersonnels (soutien social, relation patient-médecin) sur l'adhésion thérapeutique des patients souffrant de SEP dans le cadre d'un modèle intégratif des comportements de**

**santé.** Ce projet fait l'objet d'un soutien de la Fondation ARSEP pour la recherche sur la Sclérose en Plaques au sein de l'appel d'offre « Approche personnalisée, éthique, sociologique et économique de la SEP par la recherche » de l'ARSEP en septembre 2019 (NCT04837352 / RC-P00105).

Une étude préliminaire à ce projet FELSA-SEP a pu explorer les facteurs sociocognitifs individuels (normes, croyances, contrôle perçu) impliqués dans l'adhésion thérapeutique à l'aide du modèle des comportements planifiés (Henry et al., 2022). Les résultats d'une analyse de régression auprès de 53 patients atteints de SEP, avec un traitement de fond (forme orale ou injectable) depuis plus de 6 mois, ont permis de montrer que le sentiment de contrôle que les patients ont sur la prise de leur traitement et sur leur maladie ainsi que leurs habitudes passées à suivre les indications thérapeutiques étaient les meilleurs prédicteurs de l'adhésion thérapeutique, indépendamment des variables thymiques et de la fatigue. En effet, seuls, le comportement passé envers la prise d'un traitement et le contrôle comportemental perçu sur le traitement prédisaient significativement l'intention de prendre son traitement. Ils expliquaient ainsi 59 % de la variance. **Ces résultats préliminaires soulignent donc la pertinence de l'utilisation des modèles sociocognitifs de l'adhésion dans la SEP afin de comprendre les mécanismes en jeu dans les comportements d'adhésion.**

**Programmation expérimentale.** Cette étude prospective, multicentrique, incluant plus de 150 patients atteints de SEP (toutes formes cliniques), sous traitement de fond auto-géré, avec une procédure en deux temps de mesures (espacés de 6 mois), au cours desquels nous chercherons à évaluer les différentes composantes du modèle. La **figure 27** présente ces deux temps de la procédure et les variables.

Des questionnaires porteront alors sur les croyances à l'égard du traitement et de la maladie, les aspects neuropsychologiques (tels que les éléments anxio-dépressifs et cognitifs), la structure de la personnalité, la qualité de l'alliance thérapeutique et du support social perçu. L'ensemble de ces variables dont le détail est fourni en annexe 5 sera évalué en lien avec l'intention comportementale et le comportement objectif de prise du traitement. **A ce jour, 118 patients ont été inclus et l'expérimentation devrait s'achever en janvier 2025.**

**Figure 27** • Procédure de l'étude FELSA-SEP.

**Résultats attendus.** En caractérisant mieux l'influence respective des variables individuelles, situationnelles et environnementales, cette étude permettra de mieux comprendre les déterminants de l'adhésion thérapeutique. *In fine*, cette étude permettra notamment : d'améliorer la prise en compte des éléments personnels et psychologiques impliqués dans la relation du patient à son traitement ; et d'identifier les facteurs de risque et de vulnérabilité de chaque patient afin de proposer une approche individualisée de l'accompagnement dans l'adhésion thérapeutique.

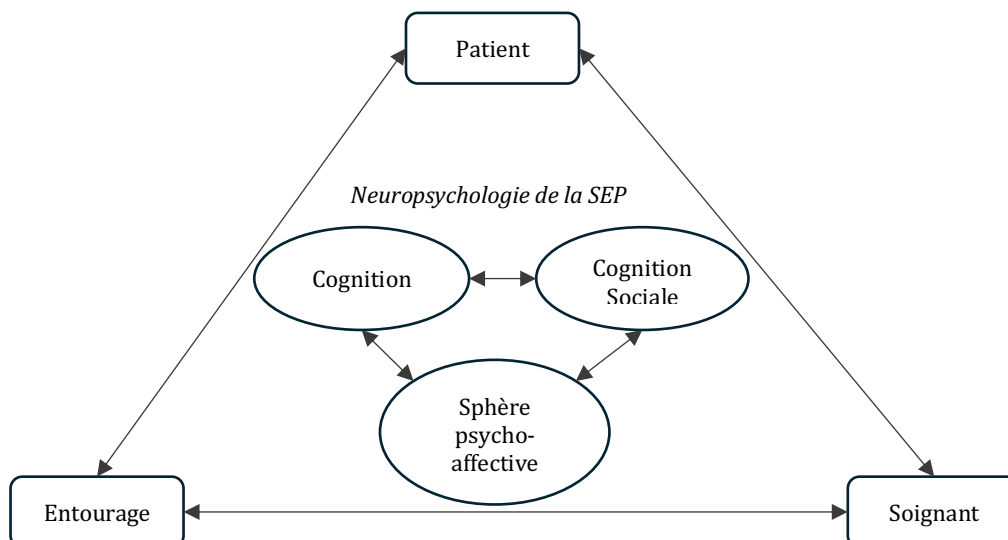


## Conclusion Générale : vers un modèle biopsychosocial de la SEP ?

L'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire s'inscrit dans une perspective neuropsychologique de la SEP, intégrant les relations complexes entre la clinique et la recherche. Outre les implications thérapeutiques inhérentes, ces travaux visent *in fine* à apporter des enseignements aux patients, à leur entourage et aux soignants. En effet, il nous incombe de faire progresser la compréhension des modifications neuropsychologiques de la SEP afin de préciser de nouvelles pistes de prise en charge et d'améliorer la qualité de vie du patient et de son entourage.

Nos travaux encouragent une approche neuropsychologique holistique des patients atteints de SEP, considérant l'analyse de leurs fonctionnements cognitifs et psycho-affectifs, en interaction avec des facteurs psycho-sociaux et des variables cliniques. Cette approche, centrée sur la personne, permet d'aborder la dynamique du fonctionnement neuropsychologique dans toute sa complexité et implique une organisation pluridisciplinaire, permettant la convergence vers l'élaboration d'un modèle neuropsychologique des difficultés vécues par le patient. Cette conception implique de placer les analyses précises des déficits cognitifs, émotionnels et motivationnels, consécutifs au processus physiopathologique, dans un contexte psychologique, social et environnemental plus large. Ce contexte permettra donc une vision plus intégrative des déficits du patient au service de son fonctionnement quotidien, son bien-être et sa qualité de vie. Ce modèle suppose ainsi d'envisager la problématique neuropsychologique de la SEP au cœur de la triade patient-entourage-soignant (**Figure 28**). Une meilleure compréhension de cette triple relation conduira certainement à des approches optimisées des multiples composantes de la sémiologie et des applications cliniques inhérentes.

**Figure 28** • Vision intégrative de la neuropsychologie de la SEP. Fondée sur la diversité de l'espace mental du patient et de ses relations avec les différents acteurs de son entourage, cette approche viserait à mieux appréhender les liens complexes entre le patient et sa pathologie.



Tant d'un point de vue fondamental que clinique, ce modèle ouvre de nouvelles perspectives de recherche, notamment dans le développement de procédures d'évaluation. En effet, si la problématique des troubles de la cognition sociale semble aujourd'hui bien établie, en particulier la reconnaissance des émotions et les processus de la théorie de l'esprit, leur évaluation reste marginale dans la pratique clinique. Il conviendrait ainsi de mieux systématiser cette évaluation afin de mieux comprendre la sémiologie socio-cognitive, ses liens avec les sémiologies cognitives et psycho-affectives, ainsi que son impact dans les activités quotidiennes du patient et de son entourage. Un travail de consensus sur les modalités d'évaluation des processus socio-cognitifs semble ainsi nécessaire, afin d'établir de nouvelles recommandations de thérapies.

Dans la perspective de mieux comprendre les relations entre les troubles de la cognition sociale et les troubles cognitifs, nous envisageons la réalisation de deux méta-analyses afin de mieux caractériser les associations entre les troubles cognitifs (de VTI, de mémoire et de fonctions exécutives) et socio-cognitifs : d'une part, nous aborderons les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (Degraeve et al., 2024) ; d'autre part, nous établirons des perspectives sur les capacités de théorie de l'esprit dans la SEP (Lenne et al., soumis). En effet, l'association entre les processus de cognition sociale et les troubles cognitifs a donné lieu à des résultats contradictoires, d'où la nécessité d'une évaluation méta-analytique de la littérature afin de quantifier et tester l'importance des liens entre ces types de troubles cognitifs dans la SEP. Ces méta-analyses intégreraient aussi l'impact spécifique de la nature des troubles cognitifs et les effets modérateurs de facteurs, tels que la forme clinique, le degré de handicap, les facteurs thymiques et les caractéristiques socio-démographiques, pouvant expliquer la variabilité entre les études. Une meilleure caractérisation des liens entre ces classes sémiologiques permettrait de mieux comprendre les déterminants de ces troubles, mais aussi d'améliorer leur intégration dans la détermination du handicap du patient et conduire ainsi à proposer des programmes de remédiation plus ciblés.

Cette vision intégrative de la neuropsychologie de la SEP ouvre également des perspectives de recherche clinique dans la remédiation neuropsychologique, avec une dimension plus écologique et plus globale, plus adaptée au fonctionnement des patients dans leur vie quotidienne. Ainsi, des interventions thérapeutiques pluridisciplinaires, à *plusieurs facettes complémentaires* (Van Der Linden, 2018) devront être envisagées aux niveaux social et environnemental, en interaction avec le versant somatique de la maladie (Seron & Van Der Linden, 2016). Dans la continuité des revues de littérature que nous avons menées sur l'impact de l'activité et de l'exercice physique sur la cognition dans la SEP (Lenne et al., 2023a) et sur la sensibilité de la double tâche dans cette pathologie (Péron et al., 2024), nous envisageons de

développer un programme de remédiation basée sur l'interaction activité physique-cognition. Cette remédiation sera fondée sur l'entraînement à la double tâche chez les patients atteints de SEP, souffrant d'un handicap léger à modéré (*Projet BrainMotionMS*). Ce programme sera basé sur le concept de couplage cognitivo-moteur chez les personnes atteintes de SEP, selon lequel les lésions neuronales liées à la maladie pourraient affecter conjointement les substrats neuronaux qui soutiennent le fonctionnement cognitif et moteur (Borg, 1982; Tacchino et al., 2020). Cette approche, en ciblant la détérioration probablement interconnectée des fonctions cognitives et motrices, permettrait une gestion plus efficace des symptômes de la SEP et l'amélioration des capacités fonctionnelles des patients.

La vision intégrative proposée aurait également des répercussions sur les soignants et l'entourage du patient. Pour les soignants, elle vise à adopter une approche plus personnalisée de l'accompagnement des patients, approche qui intégrerait les croyances, attentes, attitudes ainsi que les variables interpersonnelles dans la relation patient-soignant. Cette orientation psychosociale de l'accompagnement clinique permettrait de garantir une meilleure efficacité de la prise en charge des patients, en considérant les éléments personnels et psychologiques impliqués dans la relation du patient à son traitement ; cela permettrait également de promouvoir un style interactionnel collaboratif, en identifiant les facteurs de risque et de vulnérabilité de chaque patient. Ce contexte devrait conduire à une approche individualisée de l'accompagnement, notamment dans l'adhésion thérapeutique. Enfin, une telle approche devrait permettre de mieux intégrer les troubles neuropsychologiques dans l'évaluation du handicap et faciliter le développement d'ateliers psychosociaux à destination du binôme patient-aidant.

La Sclérose en Plaques, de par son caractère polysémique et sa très grande variabilité interindividuelle, implique une approche pluridisciplinaire. La neuropsychologie doit donc également proposer une approche plus intégrative de son activité, tant du point de vue de l'évaluation que de la remédiation.





## Références

- Ajzen, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 50(2), 179-211. [https://doi.org/10.1016/0749-5978\(91\)90020-T](https://doi.org/10.1016/0749-5978(91)90020-T)
- Ajzen, I. (2015). The theory of planned behaviour is alive and well, and not ready to retire : A commentary on Sniehotta, Presseau, and Araújo-Soares. *Health Psychology Review*, 9(2), 131-137. <https://doi.org/10.1080/17437199.2014.883474>
- Alonso, R. N., Eizaguirre, M. B., Silva, B., Pita, M. C., Yastremiz, C., Vanotti, S., Cáceres, F., & Garcea, O. (2020). Brain Function Assessment of Patients with Multiple Sclerosis in the Expanded Disability Status Scale : A Proposal for Modification. *International Journal of MS Care*, 22(1), 31-35. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2018-084>
- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis : A reappraisal after 10 years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602-1606. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
- Amaya, S., Serge, B., & Igor, S. (2013). Abnormal Long-Term Episodic Memory Profiles in Multiple Sclerosis? *Journal of Multiple Sclerosis*, 01(01). <https://doi.org/10.4172/jmso.1000105>
- Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., Kong, E., Larraburo, Y., Rolle, C., Johnston, E., & Gazzaley, A. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501(7465), 97-101. <https://doi.org/10.1038/nature12486>
- Arnett, P. (2004). Speed of presentation influences story recall in college students and persons with multiple sclerosis\*1. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(4), 507-523. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.07.006>
- Arnett, P. A. (2007). Caregiver burden in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78(10), 1041. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.115659>
- Arnett, P. A., Barwick, F. H., & Beeney, J. E. (2008). Depression in multiple sclerosis : Review and theoretical proposal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(05), 691-724. [http://journals.cambridge.org/abstract\\_S1355617708081174](http://journals.cambridge.org/abstract_S1355617708081174)
- Arrondo, G., Alegre, M., Sepulcre, J., Iriarte, J., Artieda, J., & Villoslada, P. (2009). Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(4), 509-516. <https://doi.org/10.1177/1352458508101321>
- Ayache, S. S., & Chalah, M. A. (2018). Moral Judgment : An Overlooked Deficient Domain in Multiple Sclerosis? *Behavioral Sciences*, 8(11), 105. <https://doi.org/10.3390/bs8110105>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer : A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G. H. Bower (Éd.), *Psychology of Learning and Motivation* (Vol. 8, p. 47-89). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Banati, M., Sandor, J., Mike, A., Illes, E., Bors, L., Feldmann, A., Herold, R., & Illes, Z. (2010). Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17(3), 426-433. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02836.x>
- Barkhof, F., Tas, M. W., Valk, J., Elton, M., Lindeboom, J., Schmidt, W. F., Hommes, O. R., Polman, C. H., & Kok, A. (1998). Functional correlates of callosal atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. A preliminary MRI study. *Journal of neurology*, 245(3), 153-158. <http://link.springer.com/article/10.1007/s004150050196>
- Barry, A., Cronin, O., Ryan, A. M., Sweeney, B., O'Toole, O., Allen, A. P., Clarke, G., O'Halloran, K. D., & Downer, E. J. (2018). Impact of short-term cycle ergometer training on quality of life, cognition and depressive symptomatology in multiple sclerosis patients : A pilot study. *Neurological Sciences*, 39(3), 461-469. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3230-0>
- Barthelemy, R., Lenne, B., & Hautecoeur, P. (2018). Pratiques de réhabilitation cognitive dans la sclérose en plaques : État des lieux en région Hauts de France. *Revue Neurologique*, 174, S155. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.356>
- Batista, S., Freitas, S., Afonso, A., Macário, C., Sousa, L., Cunha, L., & Santana, I. (2018). Theory of Mind and Executive Functions are Dissociated in Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 33(5), 541-551. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx101>
- Bayen, E., Papeix, C., Pradat-Diehl, P., Lubetzki, C., & Joël, M. E. (2015). Patterns of Objective and Subjective Burden of Informal Caregivers in Multiple Sclerosis. *Behavioural Neurology*, 2015, 648415. <https://doi.org/10.1155/2015/648415>
- Beatty, W. W., & Aupperle, R. L. (2002). Sex differences in cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(4), 472-480. <https://doi.org/10.1076/clin.16.4.472.13904>

- Beatty, W. W., Orbelo, D. M., Sorocco, K. H., & Ross, E. D. (2003). Comprehension of affective prosody in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(2), 148-153. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms897oa>
- Beier, M., D'Orío, V., Spat, J., Shuman, M., & Foley, F. W. (2014). Alcohol and substance use in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 338(1-2), 122-127. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.029>
- Benedict, R. H., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H., Krupp, L., & Penner, I. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) : International standards for validation. *BMC neurology*, 12(1), 55. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/12/55/>
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis : Clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, 19(10), 860-871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Benedict, R. H. B., Holtzer, R., Motl, R. W., Foley, F. W., Kaur, S., Hojnacki, D., & Weinstock-Guttman, B. (2011). Upper and lower extremity motor function and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(4), 643-653. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000403>
- Benedict, R. H. B., & Zivadinov, R. (2011). Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 332-342. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.61>
- Benito-León, J., Rivera-Navarro, J., Guerrero, A. L., de Las Heras, V., Balseiro, J., Rodríguez, E., Belló, M., Martínez-Martín, P., & caregiver quality of life in multiple sclerosis (CAREQOL-MS) Study Group. (2011). The CAREQOL-MS was a useful instrument to measure caregiver quality of life in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(6), 675-686. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.08.003>
- Bertoux, M. (2022). Cognition sociale. *EMC - Neurologie*, 2022. [https://doi.org/10.1016/S0246-0378\(22\)44862-7](https://doi.org/10.1016/S0246-0378(22)44862-7)
- Biervoye, A., Meert, G., Apperly, I. A., & Samson, D. (2018). Assessing the integrity of the cognitive processes involved in belief reasoning by means of two nonverbal tasks: Rationale, normative data collection and illustration with brain-damaged patients. *PLOS ONE*, 13(1), e0190295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190295>
- Bodling, A. M., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2009). Cognitive Aging in Patients with Multiple Sclerosis : A Cross-Sectional Analysis of Speeded Processing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(8), 761-767. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp076>
- Boeschoten, R. E., Braamse, A. M. J., Beekman, A. T. F., Cuijpers, P., van Oppen, P., Dekker, J., & Uitdehaag, B. M. J. (2017). Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 372, 331-341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>
- Bonavita, S., Sacco, R., Della Corte, M., Esposito, S., Sparaco, M., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Bisecco, A., Lavorgna, L., Corbo, D., Cirillo, S., Gallo, A., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2015). Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients : An exploratory study. *Journal of Neurology*, 262(1), 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7528-z>
- Bonnet, M. C., Deloire, M. S. A., Salort, E., Dousset, V., Petry, K. G., & Brochet, B. (2006). Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 251(1-2), 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.08.002>
- Bora, E., Özakbaş, S., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social Cognition in Multiple Sclerosis : A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 26(2), 160-172. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9320-6>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377-381.
- Bove, R. M., Rush, G., Zhao, C., Rowles, W., Garcha, P., Morrissey, J., Schembri, A., Alailima, T., Langdon, D., Possin, K., Gazzaley, A., Feinstein, A., & Anguera, J. (2019). A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis : A Feasibility Study. *Neurology and Therapy*, 8(1), 135-145. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0121-0>
- Bove, R., Rowles, W., Zhao, C., Anderson, A., Friedman, S., Langdon, D., Alexander, A., Sacco, S., Henry, R., Gazzaley, A., Feinstein, A., & Anguera, J. A. (2021). A novel in-home digital treatment to improve processing speed in people with multiple sclerosis : A pilot study. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(5), 778-789. <https://doi.org/10.1177/1352458520930371>
- Brandes, K., & Mullan, B. (2014). Can the common-sense model predict adherence in chronically ill patients? A meta-analysis. *Health Psychology Review*, 8(2), 129-153. <https://doi.org/10.1080/17437199.2013.820986>

- Briken, S., Gold, S. M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., Ketels, G., Schulz, K. H., & Heesen, C. (2014). Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS : A randomized, controlled pilot trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(3), 382-390. <https://doi.org/10.1177/1352458513507358>
- Brissart, H., Daniel, F., Morele, E., Leroy, M., Debouverie, M., & Defer, G. L. (2011). Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques : Revue de la littérature. *Revue Neurologique*, 167(4), 280-290. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378710004480>
- Brissart, H., Leininger, M., Le Perf, M., Taillemite, L., Morele, E., & Debouverie, M. (2012). Working memory in multiple sclerosis : A review]. *Revue neurologique*, 168(1), 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041825>
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients : Impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, 33(5), 1117-1123. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0915-7>
- Brissart, H., Omorou, A. Y., Forthoffer, N., Berger, E., Moreau, T., De Seze, J., Morele, E., & Debouverie, M. (2020). Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clinical Rehabilitation*, 34(6), 754-763. <https://doi.org/10.1177/0269215520920333>
- Brochet, B. (2017). Functional training is a senseless strategy in MS cognitive rehabilitation : Strategy training is the only useful approach - Commentary. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(7), 932-933. <https://doi.org/10.1177/1352458517699877>
- Brochet, B. (2021). Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis in the Period from 2013 and 2021 : A Narrative Review. *Brain Sciences*, 12(1), 55. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010055>
- Brochet, B., Clavelou, P., Defer, G., De Seze, J., Louapre, C., Magnin, E., Ruet, A., Thomas-Anterion, C., & Vermersch, P. (2022). Cognitive Impairment in Secondary Progressive Multiple Sclerosis : Effect of Disease Duration, Age, and Progressive Phenotype. *Brain Sciences*, 12(2), 183. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020183>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology*, 10, 261. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Brothers, L. (2002). *The Social Brain : A Project for Integrating Primate Behavior and Neurophysiology in a New Domain*. <https://doi.org/10.7551/mitpress/3077.003.0029>
- Bruggemans, E. F., Van de Vijver, F. J., & Huysmans, H. A. (1997). Assessment of cognitive deterioration in individual patients following cardiac surgery : Correcting for measurement error and practice effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(4), 543-559. <https://doi.org/10.1080/01688639708403743>
- Buchanan, R. J., & Huang, C. (2013). The Need for Mental Health Care Among Informal Caregivers Assisting People with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(2), 56-64. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2012-030>
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 12(5), 543-550. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(73\)80034-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(73)80034-9)
- Calabrese, P., & Penner, I. K. (2007). Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis - a "multiple disconnection syndrome"? *Journal of Neurology*, 254(S2), II18-II21. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2006-5>
- Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M., & Rashid, W. (2016). A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis : A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plasticity*, 2016, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/4292585>
- Carroll, M., Gates, R., & Roldan, F. (1984). Memory impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 22(3), 297-302.
- Carstensen, L. L., Isaacowitz, D. M., & Charles, S. T. (1999). Taking time seriously. A theory of socioemotional selectivity. *The American Psychologist*, 54(3), 165-181. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.54.3.165>
- Cecchetto, C., Aiello, M., D'Amico, D., Cutuli, D., Cargnelutti, D., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2014). Facial and Bodily Emotion Recognition in Multiple Sclerosis : The Role of Alexithymia and Other Characteristics of the Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(10), 1004-1014. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000939>
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., Tomaiuolo, F., Mangone, G., Trotta, M., Talarico, T., Bilotti, G., & Quattrone, A. (2013). Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation of Attention Deficits for Multiple Sclerosis : A Randomized Trial With fMRI Correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(4), 284-295. <https://doi.org/10.1177/1545968312465194>

- Chalah, M. A., & Ayache, S. S. (2017). Deficits in Social Cognition: An Unveiled Signature of Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(3), 266-286. <https://doi.org/10.1017/S1355617716001156>
- Chalfonte, B. L., & Johnson, M. K. (1996). Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & Cognition*, 24(4), 403-416. <https://doi.org/10.3758/BF03200930>
- Chelune, G. J. (2003). Assessing reliable neuropsychological change. In *Prediction in forensic and neuropsychology: Sound statistical practices* (p. 123-147). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., Sedlak, J., & Awad, I. A. (1993). Individual change after epilepsy surgery: Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*, 7(1), 41-52. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41>
- Chen, C. (2013). Evaluating medication adherence to disease modifying therapy (DMT) and the associated factors, using data from the Pacific Northwest MS Registry (PNWMSR). *ECTRIMS*, 34519.
- Chen, M. H., Goverover, Y., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2020). Cognitive Efficacy of Pharmacologic Treatments in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *CNS Drugs*, 34(6), 599-628. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00734-4>
- Chiaravalloti, N. D., Balzano, J., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2009). The Open-Trial Selective Reminding Test (OT-SRT) as a Tool for the Assessment of Learning and Memory. *The Clinical Neuropsychologist*, 23(2), 231-254. <https://doi.org/10.1080/13854040802121158>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008a). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147444220870259X>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008b). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., Moore, N. B., & Ricker, J. H. (2005). Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(1), 58-68. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1118oa>
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2015). Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: The Role of Plasticity. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00067>
- Chiaravalloti, N. D., Stojanovic-Radic, J., & DeLuca, J. (2013). The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(2), 180-191. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.760537>
- Cifelli, A., & Matthews, P. M. (2002). Cerebral plasticity in multiple sclerosis: Insights from fMRI. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 8(3), 193-199. <https://doi.org/10.1191/1352458502ms820oa>
- Clerico, M., Barbero, P., Contessa, G., Ferrero, C., & Durelli, L. (2007). Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *Journal of the Neurological Sciences*, 259(1-2), 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.075>
- Clough, M., Bartholomew, J., White, O. B., & Fielding, J. (2022). Working Memory Phenotypes in Early Multiple Sclerosis: Appraisal of Phenotype Frequency, Progression and Test Sensitivity. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2936. <https://doi.org/10.3390/jcm11102936>
- Collie, A., Maruff, P., Makdissi, M., McStephen, M., Darby, D. G., & McCrory, P. (2004). Statistical procedures for determining the extent of cognitive change following concussion. *British Journal of Sports Medicine*, 38(3), 273-278. <https://doi.org/10.1136/bjism.2003.000293>
- Compas, B. E., Jaser, S. S., Bettis, A. H., Watson, K. H., Gruhn, M. A., Dunbar, J. P., Williams, E., & Thigpen, J. C. (2017). Coping, emotion regulation, and psychopathology in childhood and adolescence: A meta-analysis and narrative review. *Psychological Bulletin*, 143(9), 939-991. <https://doi.org/10.1037/bul0000110>
- Compston, A., & Coles, A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet (London, England)*, 359(9313), 1221-1231. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08220-X)
- Conn, V. S., Enriquez, M., Ruppap, T. M., & Chan, K. C. (2016, mars). *Meta-analyses of Theory Use in Medication Adherence Intervention Research* [Text]. <https://doi.org/info:doi/10.5993/AJHB.40.2.1>
- Costa, S. L., DeLuca, J., Costanza, K., & Chiaravalloti, N. D. (2019). Comparing the Open Trial - Selective Reminding Test results with the California Learning Verbal Test II in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology: Adult*, 26(5), 488-496. <https://doi.org/10.1080/23279095.2018.1448818>
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2016). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458516645869. <http://msj.sagepub.com/content/early/2016/05/09/1352458516645869.abstract>

- Costello, K., Kennedy, P., & Scanzillo, J. (2008). Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape Journal of Medicine*, *10*(9), 225.
- Cotter, J., Firth, J., Enzinger, C., Kontopantelis, E., Yung, A. R., Elliott, R., & Drake, R. J. (2016). Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, *87*(16), 1727-1736. <http://www.neurology.org/content/87/16/1727.short>
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*(6), 671-684. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(72\)80001-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(72)80001-X)
- das Nair, R., Ferguson, H., Stark, D. L., & Lincoln, N. B. (2012). Memory Rehabilitation for people with multiple sclerosis. In The Cochrane Collaboration & R. das Nair (Éds.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008754.pub2>
- Daunizeau, J., David, O., & Stephan, K. E. (2011). Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations. *NeuroImage*, *58*(2), 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.062>
- De Giglio, L., De Luca, F., Prosperini, L., Borriello, G., Bianchi, V., Pantano, P., & Pozzilli, C. (2015). A low-cost cognitive rehabilitation with a commercial video game improves sustained attention and executive functions in multiple sclerosis: A pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *29*(5), 453-461.
- De Giglio, L., Tona, F., De Luca, F., Petsas, N., Prosperini, L., Bianchi, V., Pozzilli, C., & Pantano, P. (2016). Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program. *Radiology*, *280*(1), 202-211. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150710>
- De Giglio, L., Upadhyay, N., De Luca, F., Prosperini, L., Tona, F., Petsas, N., Pozzilli, C., & Pantano, P. (2016). Corpus callosum microstructural changes associated with Kawashima Nintendo Brain Training in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *370*, 211-213. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.041>
- De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Nicolai, C., Patti, F., Chisari, C. G., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Simone, M., Viterbo, R. G., Bonacchi, R., Rocca, M. A., De Stefano, N., ... Amato, M. P. (2021). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, *78*(4), 414-425. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4920>
- De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Ader, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*(11), 1751-1765. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393202000416>
- Defer, G. L., Daniel, F., & Marié, R. M. (2006). Étude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test: Données en faveur d'une altération de l'encodage. *Revue Neurologique*, *162*(8), 852-857. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378706750895>
- Degraeve, B., Henry, A., & Lenne, B. (2024). Relationship between emotion recognition and cognition in multiple sclerosis: A meta-analysis protocol. *BMJ Neurology Open*, *6*(1), e000471. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000471>
- Degraeve, B., Sequeira, H., Mecheri, H., & Lenne, B. (2022). Corpus callosum damage to account for cognitive, affective, and social-cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A model of callosal disconnection syndrome? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *28*(2), 13524585221091067. <https://doi.org/10.1177/13524585221091067>
- Degraeve, B., Sequeira, H., Mecheri, H., & Lenne, B. (2023). Corpus callosum damage to account for cognitive, affective, and social-cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A model of callosal disconnection syndrome? *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *29*(2), 160-168. <https://doi.org/10.1177/13524585221091067>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2012). *Delis-Kaplan Executive Function System* [Jeu de données]. <https://doi.org/10.1037/t15082-000>
- Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., & Brochet, B. (2010). Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(5), 581-587. <https://doi.org/10.1177/1352458510362819>
- DeLuca, G. C., Yates, R. L., Beale, H., & Morrow, S. A. (2015). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *25*(1), 79-98. <https://doi.org/10.1111/bpa.12220>
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(2), 183-189. <https://doi.org/10.1080/01688639408402629>

- DeLuca, J., Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengsfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(4), 550-562.  
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13803390490496641>
- DeLuca, J., Chiaravalloti, N. D., & Sandroff, B. M. (2020). Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *16*(6), 319-332.  
<https://doi.org/10.1038/s41582-020-0355-1>
- DeLuca, J., Leavitt, V. M., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning. *Journal of Neurology*, *260*(10), 2491-2496.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-013-6990-3>
- Denney, D., Sworowski, L., & Lynch, S. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(8), 967-981.  
<https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.04.012>
- de Seze, J., Borgel, F., & Brudon, F. (2012). Patient perceptions of multiple sclerosis and its treatment. *Patient Preference and Adherence*, *6*, 263-273.  
<https://doi.org/10.2147/PPA.S27038>
- Desgranges, B., & Eustache, F. (2011). Les conceptions de la mémoire déclarative d'Endel Tulving et leurs conséquences actuelles. *Revue de neuropsychologie*, *3*(2), 94-103.  
[http://www.cairn.info/resume.php?ID\\_ARTICLE=RE\\_NE\\_032\\_0094](http://www.cairn.info/resume.php?ID_ARTICLE=RE_NE_032_0094)
- D'Esposito, M., Onishi, K., Thompson, H., Robinson, K., Armstrong, C., & Grossman, M. (1996). Working memory impairments in multiple sclerosis: Evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychology*, *10*(1), 51.  
<http://psycnet.apa.org/journals/neu/10/1/51/>
- Devonshire, V., Lapierre, Y., Macdonell, R., Ramo-Tello, C., Patti, F., Fontoura, P., Suchet, L., Hyde, R., Balla, I., Frohman, E. M., Kieseier, B. C., & GAP Study Group. (2011). The Global Adherence Project (GAP): A multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *18*(1), 69-77.  
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03110.x>
- Diamond, B. J., DeLuca, J., Kim, H., & Kelley, S. M. (1997). The question of disproportionate impairments in visual and auditory information processing in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*(1), 34-42.  
<https://doi.org/10.1080/01688639708403834>
- DiMatteo, M. R., Haskard-Zolnierok, K. B., & Martin, L. R. (2012). Improving patient adherence : A three-factor model to guide practice. *Health Psychology Review*, *6*(1), 74-91.  
<https://doi.org/10.1080/17437199.2010.537592>
- Dineen, R. A., Vilisaar, J., Hlinka, J., Bradshaw, C. M., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2009). Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 1), 239-249.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awn275>
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, *26*(1), 27-40.  
<https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Dong, X., Xu, G., Wang, J., Yin, N., & Meng, N. (2022). Clinical and MRI predictors of cognitive decline in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : A 2-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *65*, 103838.  
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103838>
- Donzé, C., Lenne, B., Jean Deleglise, A.-S., Kempf, C., Bellili, Y., & Hautecoeur, P. (2016). EVASEP: A Noninterventional Study Describing the Perception of Neurologists, Patients, and Caregivers on Caregivers' Role in the Support of Patients Suffering from Multiple Sclerosis Treated with Subcutaneous Interferon Beta 1a. *Multiple Sclerosis International*, *2016*, 4986073.  
<https://doi.org/10.1155/2016/4986073>
- Donzé, C., Malapel, L., Kwiatkowski, A., Lenne, B., Louchard, P., Neuville, V., & Hautecoeur, P. (2015). Treatment discontinuation in multiple sclerosis : The French Web-based survey ALLIANCE. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, *1*, 2055217315600720.  
<https://doi.org/10.1177/2055217315600720>
- Dow, K. H., Ferrell, B. R., Haberman, M. R., & Eaton, L. (1999). The meaning of quality of life in cancer survivorship. *Oncology Nursing Forum*, *26*(3), 519-528.
- Dujardin, Donze, & Hautecoeur. (1998). Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *5*(1), 61-66.
- Dujardin, K., Auzou, N., Lhommée, E., Czernecki, V., Dubois, B., Fradet, A., Maltete, D., Meyer, M., Pineau, F., Schmitt, E., Sellal, F., Tison, F., Vidal, T., Azulay, J.-P., Welter, M.-L., Corvol, J.-C., Durif, F., & Rascol, O. (2016). French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, *172*(11), 696-702.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.05.001>

- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). [BCogSEP: A French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Revue neurologique*, *160*(1), 51-62.
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit: Aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de neuropsychologie*, *3*(1), 41. <https://doi.org/10.3917/rne.031.0041>
- Eerola, T., & Vuoskoski, J. K. (2011). A comparison of the discrete and dimensional models of emotion in music. *Psychology of Music*, *39*(1), 18-49. <https://doi.org/10.1177/0305735610362821>
- Ehrle, N., Omigie, D., Saenz, A., Debouvrie, M., Rumbach, L., Chaunu, M.-P., & Bakchine, S. (2014). Short-Term Memory Impairment Sparing the Central Executive in Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis? *Journal of Neurology & Neurophysiology*, *05*(03). <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000202>
- Eichenberg, C., & Schott, M. (2017). Serious Games for Psychotherapy: A Systematic Review. *Games for Health Journal*, *6*(3), 127-135. <https://doi.org/10.1089/g4h.2016.0068>
- Eustache, F., Laisney, M., Lalevée, C., Pèlerin, A., Perrotin, A., Egret, S., Chételat, G., & Desgranges, B. (2015). Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : L'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération): *Revue de neuropsychologie*, *Volume 7*(3), 217-225. <https://doi.org/10.1684/nrp.2015.0351>
- Feinstein, A. (2004). The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Can J Psychiatry*, *49*(3), 7.
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(11), 1276-1281. <https://doi.org/10.1177/1352458511417835>
- Figved, N., Myhr, K.-M., Larsen, J.-P., & Aarsland, D. (2007). Caregiver burden in multiple sclerosis: The impact of neuropsychiatric symptoms. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *78*(10), 1097-1102. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104216>
- Filippi, M., Riccitelli, G., Mattioli, F., Capra, R., Stampatori, C., Pagani, E., Valsasina, P., Copetti, M., Falini, A., Comi, G., & Rocca, M. A. (2012). Multiple sclerosis: Effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*, *262*(3), 932-940. <https://doi.org/10.1148/radiol.11111299>
- Fink, P., Steen Hansen, M., & Søndergaard, L. (2005). Somatoform disorders among first-time referrals to a neurology service. *Psychosomatics*, *46*(6), 540-548. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.46.6.540>
- Fishbein, M., Ajzen, I., & Ajzen, I. (2011). *Predicting and Changing Behavior: The Reasoned Action Approach*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203838020>
- Foley, F. W., Dince, W. M., Bedell, J. R., LaRocca, N. G., Kalb, R., Caruso, L. S., Smith, C. R., & Shnek, Z. M. (1994). Psychoremediation of communication skills for cognitively impaired persons with multiple sclerosis. *Journal of Neurologic Rehabilitation*, *8*(4), 165-176. <https://doi.org/10.1177/136140969400800401>
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., Miller, D. H., & Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, *120* ( Pt 1), 15-26.
- Forn, C., Belenguer, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(7), 789-796. <https://doi.org/10.1080/13803390701779560>
- Freedman, D. E., Oh, J., & Feinstein, A. (2023). Neuropsychiatric Status of Patients With Multiple Sclerosis Across Disease Duration Intervals. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *35*(3), 250-255. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20220124>
- Fuchs, T. A., Ziccardi, S., Benedict, R. H. B., Bartnik, A., Kuceyeski, A., Charvet, L. E., Oship, D., Weinstock-Guttman, B., Wojcik, C., Hojnacki, D., Kolb, C., Escobar, J., Campbell, R., Tran, H. D., Bergsland, N., Jakimovski, D., Zivadinov, R., & Dwyer, M. G. (2020). Functional Connectivity and Structural Disruption in the Default-Mode Network Predicts Cognitive Rehabilitation Outcomes in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *30*(4), 523-530. <https://doi.org/10.1111/jon.12723>
- Genova, H. M., DeLuca, J., Chiaravalloti, N., & Wylie, G. (2013). The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*(6), 631-641. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.806649>
- Genova, H. M., Lengenfelder, J., Chiaravalloti, N. D., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2012). Processing Speed Versus Working Memory: Contributions to an Information-Processing Task in Multiple Sclerosis. *Applied Neuropsychology*, *19*(2), 132-140. <https://doi.org/10.1080/09084282.2011.643951>

- Gich, J., Freixanet, J., García, R., Vilanova, J. C., Genís, D., Silva, Y., Montalban, X., & Ramió-Torrentà, L. (2015). A randomized, controlled, single-blind, 6-month pilot study to evaluate the efficacy of MS-Line!: A cognitive rehabilitation programme for patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *21*(10), 1332-1343. <https://doi.org/10.1177/1352458515572405>
- Glanz, B., Holland, C., Gauthier, S., Amunwa, E., Liptak, Z., Houtchens, M., Sperling, R., Khoury, S., Guttmann, C., & Weiner, H. (2007). Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*(8), 1004-1010. <https://doi.org/10.1177/1352458507077943>
- Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Rattazzi, A., Marengo, V., Roca, M., & Manes, F. (2013). Selective impairment of cognitive empathy for moral judgment in adults with high functioning autism. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(7), 780-788. <https://doi.org/10.1093/scan/nss067>
- Golde, S., Heine, J., Pöttgen, J., Mantwill, M., Lau, S., Wingenfeld, K., Otte, C., Penner, I.-K., Engel, A. K., Heesen, C., Stellmann, J.-P., Dziobek, I., Finke, C., & Gold, S. M. (2020). Distinct Functional Connectivity Signatures of Impaired Social Cognition in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 507. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00507>
- Gonzales, B., Chopard, G., Charry, B., Berger, E., Tripard, J., Magnin, E., & Gros Lambert, A. (2017). Effects of a Training Program Involving Body Cooling on Physical and Cognitive Capacities and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *European Neurology*, *78*(1-2), 71-77. <https://doi.org/10.1159/000477580>
- Goverover, Y., Basso, M., Wood, H., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2011). Examining the benefits of combining two learning strategies on recall of functional information in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(12), 1488-1497. <https://doi.org/10.1177/1352458511406310>
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., Genova, H., & DeLuca, J. (2018). A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Multiple Sclerosis Journal*, *24*(8), 1096-1104. <https://doi.org/10.1177/1352458517709955>
- Goverover, Y., Genova, H., Hillary, F., & DeLuca, J. (2007). The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *13*(5), 636-644. <https://doi.org/10.1177/1352458506072984>
- Greene, J. D., Sommerville, R. B., Nystrom, L. E., Darley, J. M., & Cohen, J. D. (2001). An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science (New York, N.Y.)*, *293*(5537), 2105-2108. <https://doi.org/10.1126/science.1062872>
- Grigsby, J., Ayarbe, S. D., Kravcisin, N., & Busenbark, D. (1994). Working memory impairment among persons with chronic progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *241*(3), 125-131.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: A measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, *44*(2), 367-373.
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017a). Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, *0*(0). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017b). Cognitive impairment in multiple sclerosis – a review of current knowledge and recent research. *Reviews in the Neurosciences*, *0*(0). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
- Hanssen, K. T., Beiske, A. G., Landrø, N. I., Hofoss, D., & Hessen, E. (2016). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Acta Neurologica Scandinavica*, *133*(1), 30-40. <https://doi.org/10.1111/ane.12420>
- Happé, F., Cook, J. L., & Bird, G. (2017). The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. *Annual Review of Psychology*, *68*, 243-267. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044046>
- Hautecoeur, P., Malapel, L., Lenne, B., Louchard, P., Neuville, V., & Donzé, C. (2013). Alliance: Enquête nationale sur le suivi pluridisciplinaire des patients atteints de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, *169*, A106. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.254>
- He, Y., Dagher, A., Chen, Z., Charil, A., Zijdenbos, A., Worsley, K., & Evans, A. (2009). Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain*, *132*(12), 3366-3379. <https://doi.org/10.1093/brain/awp089>
- Heiby, E. M., & Carlson, J. G. (1986). The health compliance model. *The Journal of Compliance in Health Care: JCHC*, *1*(2), 135-152.
- Henry, A., Lenne, B., Chavaudra, C., & Potard, C. (2022). L'adhésion thérapeutique dans la sclérose en plaques: La place des facteurs sociocognitifs. *Revue Neurologique*, *178*, S114. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.386>



- Henry, A., Stefaniak, N., Schmid, F., Kwiatkowski, A., Hauteceur, P., & Lenne, B. (2023). Assessing cognitive changes in multiple sclerosis : Criteria for a reliable decision. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 45(4), 321-344. <https://doi.org/10.1080/13803395.2023.2232122>
- Henry, A., Tourbah, A., Chaunu, M.-P., Bakchine, S., & Montreuil, M. (2017). Social Cognition Abilities in Patients With Different Multiple Sclerosis Subtypes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1-12. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000510>
- Henry, J. D., Phillips, L. H., Beatty, W. W., McDonald, S., Longley, W. A., Joscelyne, A., & Rendell, P. G. (2009). Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(02), 277. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090195>
- Hochbaum, G., Rosenstock, I., & Kegels, S. (1952). *Health belief model* (United States Public Health Service).
- Horgan, O., Holcombe, C., & Salmon, P. (2011). Experiencing positive change after a diagnosis of breast cancer : A grounded theory analysis. *Psycho-Oncology*, 20(10), 1116-1125. <https://doi.org/10.1002/pon.1825>
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H. B., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttmann, C. R. G., & Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213-1223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5>
- Hsu, L. M. (1989). Reliable changes in psychotherapy : Taking into account regression toward the mean. *Behavioral Assessment*, 11(4), 459-467.
- Hulst, H. E., Steenwijk, M. D., Versteeg, A., Pouwels, P. J. W., Vrenken, H., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C. H., Geurts, J. J. G., & Barkhof, F. (2013). Cognitive impairment in MS : Impact of white matter integrity, gray matter volume, and lesions. *Neurology*, 80(11), 1025-1032. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828726cc>
- Isaacowitz, D. M., Wadlinger, H. A., Goren, D., & Wilson, H. R. (2006). Is there an age-related positivity effect in visual attention? A comparison of two methodologies. *Emotion (Washington, D.C.)*, 6(3), 511-516. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.3.511>
- Iverson, G. L. (2001). Interpreting change on the WAIS-III/WMS-III in clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 16(2), 183-191.
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance : A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12-19. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.59.1.12>
- Jafari, N., Kreft, K. L., Flach, H. Z., Janssens, A. C. J. W., & Hintzen, R. Q. (2009). Callosal lesion predicts future attacks after clinically isolated syndrome. *Neurology*, 73(22), 1837-1841. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c3fcfc>
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 104(3), 221-227.
- Janssen, A., Boster, A., Lee, H., Patterson, B., & Prakash, R. S. (2015). The effects of video-game training on broad cognitive transfer in multiple sclerosis : A pilot randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37(3), 285-302. <https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1009366>
- Jehna, M., Langkammer, C., Wallner-Blazek, M., Neuper, C., Loitfelder, M., Ropele, S., Fuchs, S., Khalil, M., Pluta-Fuerst, A., Fazekas, F., & Enzinger, C. (2011). Cognitively preserved MS patients demonstrate functional differences in processing neutral and emotional faces. *Brain Imaging and Behavior*, 5(4), 241-251. <https://doi.org/10.1007/s11682-011-9128-1>
- Jones, C. J., Smith, H. E., & Llewellyn, C. D. (2016). A systematic review of the effectiveness of interventions using the Common Sense Self-Regulatory Model to improve adherence behaviours. *Journal of Health Psychology*, 21(11), 2709-2724. <https://doi.org/10.1177/1359105315583372>
- Jongen, P. J., Lemmens, W. A., Hoogervorst, E. L., & Donders, R. (2017). Glatiramer acetate treatment persistence - but not adherence - in multiple sclerosis patients is predicted by health-related quality of life and self-efficacy : A prospective web-based patient-centred study (CAIR study). *Health and Quality of Life Outcomes*, 15(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0622-z>
- Joseph, B., Nandakumar, A. L., Ahmed, A. T., Gopal, N., Murad, M. H., Frye, M. A., Tobin, W. O., & Singh, B. (2021). Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 24(2), 88-94. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2020-300207>
- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018a). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(13), 1665-1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>

- Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., Charvet, L., Costello, K., Feinstein, A., Gingold, J., Goverover, Y., Halper, J., Harris, C., Kostich, L., Krupp, L., Lathi, E., LaRocca, N., Thrower, B., & DeLuca, J. (2018b). Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis Journal*, *24*(13), 1665-1680. <https://doi.org/10.1177/1352458518803785>
- Kasper, J., Köpke, S., Fischer, K., Schäffler, N., Backhus, I., Solari, A., & Heesen, C. (2012). Applying the theory of planned behaviour to multiple sclerosis patients' decisions on disease modifying therapy – questionnaire concept and validation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *12*(1), 60. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-60>
- Kauschke, C., Bahn, D., Vesker, M., & Schwarzer, G. (2019). The Role of Emotional Valence for the Processing of Facial and Verbal Stimuli-Positivity or Negativity Bias? *Frontiers in Psychology*, *10*, 1654. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01654>
- Kellough, J. L., & Knight, B. G. (2012). Positivity effects in older adults' perception of facial emotion: The role of future time perspective. *The Journals of Gerontology: Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *67*(2), 150-158. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr079>
- Kim, K.-W., Choi, Y., You, H., Na, D. L., Yoh, M.-S., Park, J.-K., Seo, J.-H., & Ko, M.-H. (2015). Effects of a Serious Game Training on Cognitive Functions in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *63*(3), 603-605. <https://doi.org/10.1111/jgs.13304>
- Kinderman, P. (2005). A psychological model of mental disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, *13*(4), 206-217. <https://doi.org/10.1080/10673220500243349>
- Kinderman, P. (2014). *A prescription for psychiatry: Why we need a whole new approach to mental health and wellbeing*. Palgrave Macmillan.
- Kneebone, A. C., Andrew, M. J., Baker, R. A., & Knight, J. L. (1998). Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: Use of reliable change indices. *The Annals of Thoracic Surgery*, *65*(5), 1320-1325. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00158-1](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00158-1)
- Knight, R. G., Devereux, R. C., & Godfrey, H. P. (1997). Psychosocial consequences of caring for a spouse with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*(1), 7-19. <https://doi.org/10.1080/01688639708403832>
- Koenig, K. A., Sakaie, K. E., Lowe, M. J., Lin, J., Stone, L., Bermel, R. A., Beall, E. B., Rao, S. M., Trapp, B. D., & Phillips, M. D. (2014). Hippocampal volume is related to cognitive decline and fornical diffusion measures in multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging*, *32*(4), 354-358. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2013.12.012>
- Kolasinski, J., Stagg, C. J., Chance, S. A., Deluca, G. C., Esiri, M. M., Chang, E.-H., Palace, J. A., McNab, J. A., Jenkinson, M., Miller, K. L., & Johansen-Berg, H. (2012). A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain: A Journal of Neurology*, *135*(Pt 10), 2938-2951. <https://doi.org/10.1093/brain/aws242>
- Koudriavtseva, T., Onesti, E., Pestalozza, I. F., Sperduti, I., & Jandolo, B. (2012). The importance of physician-patient relationship for improvement of adherence to long-term therapy: Data of survey in a cohort of multiple sclerosis patients with mild and moderate disability. *Neurological Sciences*, *33*(3), 575-584. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0776-0>
- Kouvatsou, Z., Masoura, E., & Kimiskidis, V. (2022). Working Memory Deficits in Multiple Sclerosis: An Overview of the Findings. *Frontiers in Psychology*, *13*, 866885. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.866885>
- Kouvatsou, Z., Masoura, E., Kiosseoglou, G., & Kimiskidis, V. K. (2019). Working memory profiles of patients with multiple sclerosis: Where does the impairment lie? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *41*(8), 832-844. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1626805>
- Kouvatsou, Z., Masoura, E., Kiosseoglou, G., & Kimiskidis, V. K. (2022). Evaluating the relationship between working memory and information processing speed in multiple sclerosis. *Applied Neuropsychology. Adult*, *29*(4), 695-702. <https://doi.org/10.1080/23279095.2020.1804911>
- Kraemer, M., Herold, M., Uekermann, J., Kis, B., Daum, I., Wiltfang, J., Berlit, P., Diehl, R. R., & Abdel-Hamid, M. (2013). Perception of affective prosody in patients at an early stage of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neuropsychology*, *7*(1), 91-106. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2012.02037.x>
- Krause, M., Wendt, J., Dressel, A., Berneiser, J., Kessler, C., Hamm, A. O., & Lotze, M. (2009). Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behavioural Brain Research*, *205*(1), 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.08.009>
- Król, J., Szcześniak, M., Koziarska, D., & Rzepa, T. (2015). Time perception and illness acceptance among relapsing-remitting multiple sclerosis patients under treatment. *Psychiatria Polska*, *49*(5), 911-920. <https://doi.org/10.12740/PP/38740>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1121-1123.

- Kwiatkowski, A. (2019). Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*, *10*(2), 118-125. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2019.02.010>
- Labbé, T., Ciampi, E., & Carcamo Rodríguez, C. (2018). Social cognition : Concepts, neural basis and its role in multiple sclerosis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, *6*(1), 3-8. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12164>
- Labbe, T. P., Zurita, M., Montalba, C., Ciampi, E. L., Cruz, J. P., Vasquez, M., Uribe, S., Crossley, N., & Cárcamo, C. (2020). Social cognition in Multiple Sclerosis is associated to changes in brain connectivity: A resting-state fMRI study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *45*, 102333. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102333>
- Lamargue, D., Koubiyr, I., Deloire, M., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Moroso, A., Coupé, P., Brochet, B., & Ruet, A. (2020). Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semiecollogical testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis : The REACTIV randomized controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, *415*, 116929. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116929>
- Lampit, A., Heine, J., Finke, C., Barnett, M. H., Valenzuela, M., Wolf, A., Leung, I. H. K., & Hill, N. T. M. (2019). Computerized Cognitive Training in Multiple Sclerosis : A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *33*(9), 695-706. <https://doi.org/10.1177/1545968319860490>
- Landmeyer, N. C., Bürkner, P.-C., Wiendl, H., Ruck, T., Hartung, H.-P., Holling, H., Meuth, S. G., & Johnen, A. (2020). Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis : A meta-analysis. *Neurology*, *94*(22), e2373-e2383. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009522>
- Langdon, D. W. (2011). Cognition in multiple sclerosis: *Current Opinion in Neurology*, *24*(3), 244-249. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328346a43b>
- Langdon, D. W., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I. K., Reder, A. T., & Benedict, R. H. B. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *18*(6), 891-898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Genova, H. M., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2011). Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *18*(4), 409-417. <https://doi.org/10.1177/1352458511423651>
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Krch, D., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., & Sumowski, J. F. (2014). Does slowed processing speed account for executive deficits in multiple sclerosis? Evidence from neuropsychological performance and structural neuroimaging. *Rehabilitation Psychology*, *59*(4), 422-428. <https://doi.org/10.1037/a0037517>
- Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., Zephir, H., de Seze, J., & CFSEP. (2010). Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(8), 919-925. <https://doi.org/10.1177/1352458510375707>
- Lebrun, C., & Cohen, M. (2009). Dépression et sclérose en Plaques. *Revue Neurologique*, *165*, S156-S162. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378709721289>
- Lee, H.-C., Huang, C.-L., Ho, S.-H., & Sung, W.-H. (2017). The Effect of a Virtual Reality Game Intervention on Balance for Patients with Stroke : A Randomized Controlled Trial. *Games for Health Journal*. <https://doi.org/10.1089/g4h.2016.0109>
- Leigland, L. A., Schulz, L. E., & Janowsky, J. S. (2004). Age related changes in emotional memory. *Neurobiology of Aging*, *25*(8), 1117-1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2003.10.015>
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B., Kalmar, J., Moore, N., & Deluca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(3), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.001>
- Lenne, B., Barthelemy, R., Nandrino, J.-L., Sequeira, H., Pinti, A., Mecheri, H., Kwiatkowski, A., & Hauteceur, P. (2014). Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis. *Neuropsychological Trends*, *15*, 67-83. <https://doi.org/10.7358/neur-2014-015-lenn>
- Lenne, B., Degraeve, B., Davroux, J., Norberciak, L., Kwiatkowski, A., & Donze, C. (2023). Improving cognition in people with multiple sclerosis : Study protocol for a multiarm, randomised, blinded trial of multidomain cognitive rehabilitation using a video-serious game (E-SEP cognition). *BMJ Neurology Open*, *5*(2), e000488. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000488>
- Lenne, B., Degraeve, B., Kwiatkowski, A., & Henry, A. (2022). L'âge est-il un facteur aggravant des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques ? *Revue Neurologique*, *178*, S117. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.394>

- Lenne, B., Donze, C., Massot, C., & Degraeve, B. (2023a). Impact of physical activity, physical fitness and exercises on cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A review of evidence and underlying mechanisms. *Revue Neurologique*, S0035378723010378. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.06.003>
- Lenne, B., Donze, C., Massot, C., & Degraeve, B. (2023b). Impact of physical activity, physical fitness and exercises on cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A review of evidence and underlying mechanisms. *Revue Neurologique*, S0035-3787(23)01037-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.06.003>
- Lenne, B., Hautecoeur, P., Crinquette, C., Caizergues, N., Meite, M., & Donzé, C. (2013). EVASEP: Étude non interventionnelle décrivant le rôle de l'aidant naturel dans l'accompagnement des patients atteints de sclérose en plaques, traités par un interféron bêta 1a en sous-cutané selon trois points de vue: neurologues, patients et aidants. *Revue Neurologique*, 169, A110. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.264>
- Leocani, L. (2000). Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: Correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(2), 192-198. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.2.192>
- Li, T.-Y., & Yorke, J. A. (1975). Period Three Implies Chaos. *The American Mathematical Monthly*, 82(10), 985-992. <https://doi.org/10.2307/2318254>
- Lin, X., Zhang, X., Liu, Q., Zhao, P., Zhong, J., Pan, P., Wang, G., & Yi, Z. (2021). Social cognition in multiple sclerosis and its subtypes: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 52, 102973. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102973>
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., Martinez, J. M., Junqué, C., Vendrell, J. M., & Barraquer-Bordas, J. L. (1988). Multiple memory deficits in patients with multiple sclerosis. Exploring the working memory system. *Archives of Neurology*, 45(6), 607-610.
- Lizán, L., Comellas, M., Paz, S., Poveda, J. L., Meletiche, D. M., & Polanco, C. (2014). Treatment adherence and other patient-reported outcomes as cost determinants in multiple sclerosis: A review of the literature. *Patient Preference and Adherence*, 8, 1653-1664. <https://doi.org/10.2147/PPA.S67253>
- Llufriu, S., Martinez-Heras, E., Solana, E., Sola-Valls, N., Sepulveda, M., Blanco, Y., Martinez-Lapiscina, E. H., Andorra, M., Villoslada, P., Prats-Galino, A., & Saiz, A. (2017). Structural networks involved in attention and executive functions in multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical*, 13, 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.026>
- Lopez-Soley, E., Martinez-Heras, E., Andorra, M., Solanes, A., Radua, J., Montejo, C., Alba-Arbalat, S., Sola-Valls, N., Pulido-Valdeolivas, I., Sepulveda, M., Romero-Pinel, L., Munteis, E., Martínez-Rodríguez, J. E., Blanco, Y., Martínez-Lapiscina, E. H., Villoslada, P., Saiz, A., Solana, E., & Llufriu, S. (2021). Dynamics and Predictors of Cognitive Impairment along the Disease Course in Multiple Sclerosis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(11), 1107. <https://doi.org/10.3390/jpm11111107>
- Lublin, F. D. (2014). New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*, 72(s1), 1-5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>
- Lugaresi, A., Rottoli, M. R., & Patti, F. (2014). Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(9), 1029-1042. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.945523>
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(1), 15-20. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.1.15>
- Majerus, S. (2013). Language repetition and short-term memory: An integrative framework. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00357>
- Manera, V., Ben-Sadoun, G., Aalbers, T., Agopyan, H., Askenazy, F., Benoit, M., Bensamoun, D., Bourgeois, J., Bredin, J., Bremond, F., Crispim-Junior, C., David, R., De Schutter, B., Ettore, E., Fairchild, J., Foulon, P., Gazzaley, A., Gros, A., Hun, S., ... Robert, P. (2017). Recommendations for the Use of Serious Games in Neurodegenerative Disorders: 2016 Delphi Panel. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01243>
- Manera, V., Petit, P.-D., Derreumaux, A., Orvieto, I., Romagnoli, M., Lyttle, G., David, R., & Robert, P. H. (2015). « Kitchen and cooking, » a serious game for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00024>
- Martin, B. C., Wiley-Exley, E. K., Richards, S., Domino, M. E., Carey, T. S., & Sleath, B. L. (2009). Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *The Annals of Pharmacotherapy*, 43(1), 36-44. <https://doi.org/10.1345/aph.1K671>

- Martola, J., Stawiarz, L., Fredrikson, S., Hillert, J., Bergström, J., Flodmark, O., & Kristoffersen Wiberg, M. (2007). Progression of non-age-related callosal brain atrophy in multiple sclerosis: A 9-year longitudinal MRI study representing four decades of disease development. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(4), 375-380. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106690>
- Mather, M., & Carstensen, L. L. (2003). Aging and Attentional Biases for Emotional Faces. *Psychological Science*, *14*(5), 409-415. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.01455>
- Mattioli, F., Flavia, M., Stampatori, C., Zanotti, D., Parrinello, G., & Capra, R. (2010). Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *288*(1-2), 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.09.024>
- Maubeuge, N., Deloire, M. S. A., Brochet, B., Ehrlé, N., Charré-Morin, J., Saubusse, A., & Ruet, A. (2021). French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Revue Neurologique*, *177*(1-2), 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.028>
- McCabe, M. P., & McKern, S. (2002). Quality of Life and Multiple Sclerosis: Comparison Between People with Multiple Sclerosis and People from the General Population. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, *9*(4), 287-295. <https://doi.org/10.1023/A:1020734901150>
- McKay, K. A., Tremlett, H., Patten, S. B., Fisk, J. D., Evans, C., Fiest, K., Campbell, T., Marrie, R. A., & CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). (2017). Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *23*(4), 588-596. <https://doi.org/10.1177/1352458516657440>
- McNair, S., Okan, Y., Hadjichristidis, C., & de Bruin, W. B. (2019). Age differences in moral judgment: Older adults are more deontological than younger adults. *Journal of Behavioral Decision Making*, *32*(1), 47-60. <https://doi.org/10.1002/bdm.2086>
- McSweeney, A. J., Naugle, R. I., Chelune, G. J., & Lüders, H. (1993). "T Scores for Change": An illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, *7*(3), 300-312. <https://doi.org/10.1080/13854049308401901>
- Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *18*(4), 193-197. <https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000191292.17964.bb>
- Menzin, J., Caon, C., Nichols, C., White, L. A., Friedman, M., & Pill, M. W. (2013). Narrative review of the literature on adherence to disease-modifying therapies among patients with multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*, *19*(1 Suppl A), S24-40. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.s1.S24>
- Mesaros, S., Rocca, M. A., Kacar, K., Kostic, J., Copetti, M., Stosic-Opincal, T., Preziosa, P., Sala, S., Riccitelli, G., & Horsfield, M. A. (2012). Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *78*(13), 969-975. <http://www.neurology.org/content/78/13/969.short>
- Mike, A., Strammer, E., Aradi, M., Orsi, G., Perlaki, G., Hajnal, A., Sandor, J., Banati, M., Illes, E., Zaitsev, A., Herold, R., Guttman, C. R. G., & Illes, Z. (2013). Disconnection Mechanism and Regional Cortical Atrophy Contribute to Impaired Processing of Facial Expressions and Theory of Mind in Multiple Sclerosis: A Structural MRI Study. *PLoS ONE*, *8*(12), e82422. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082422>
- Milam, J. E. (2004). Posttraumatic growth among HIV/AIDS patients. *Journal of Applied Social Psychology*, *34*(11), 2353-2376. <https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.2004.tb01981.x>
- Mill, A., Allik, J., Realo, A., & Valk, R. (2009). Age-related differences in emotion recognition ability: A cross-sectional study. *Emotion (Washington, D.C.)*, *9*(5), 619-630. <https://doi.org/10.1037/a0016562>
- Misdrachi, D., Verdoux, H., Lançon, C., & Bayle, F. (2009). The 4-Point ordinal Alliance Self-report: A self-report questionnaire for assessing therapeutic relationships in routine mental health. *Comprehensive Psychiatry*, *50*(2), 181-185. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2008.06.010>
- Miyake, A. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

- Moccia, M., Lanzillo, R., Palladino, R., Chang, K. C.-M., Costabile, T., Russo, C., De Rosa, A., Carotenuto, A., Saccà, F., Maniscalco, G. T., & others. (2016). Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(5), 659-667. <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458515599075>
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Baumann, K. A., & Rudick, R. A. (1997). Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 54(5), 531-533. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550170015009>
- Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., Gatto, N., Neilley, L. K., Griffin, C., & Stiebling, B. (1996). Therapeutic expectations of patients with multiple sclerosis upon initiating interferon beta-1b: Relationship to adherence to treatment. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 2(5), 222-226. <https://doi.org/10.1177/135245859600200502>
- Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1), 67-74.
- Morrow, S. A., Rosehart, H., & Pantazopoulos, K. (2015). Anxiety and depressive symptoms are associated with worse performance on objective cognitive tests in MS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 28(2), 118-123. <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.neuropsych.15070167>
- Morrow, S. A., Weinstock-Guttman, B., Munschauer, F. E., Hojnacki, D., & Benedict, R. H. B. (2009). Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Cross-sectional and longitudinal analysis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 15(8), 998-1005. <https://doi.org/10.1177/1352458509106213>
- Motl, R. W., Gappmaier, E., Nelson, K., & Benedict, R. H. B. (2011). Physical activity and cognitive function in multiple sclerosis. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 33(5), 734-741.
- Murphy, R., O'Donoghue, S., Counihan, T., McDonald, C., Calabresi, P. A., Ahmed, M. A., Kaplin, A., & Hallahan, B. (2017). Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 88(8), 697-708. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315367>
- Muscio, C., Tiraboschi, P., Guerra, U. P., Defanti, C. A., & Frisoni, G. B. (2015). Clinical trial design of serious gaming in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00026>
- Nauta, I. M., Bertens, D., Fasotti, L., Fieldhouse, J., Uitdehaag, B. M. J., Kessels, R. P. C., Speckens, A. E. M., & de Jong, B. A. (2023). Cognitive rehabilitation and mindfulness reduce cognitive complaints in multiple sclerosis (REMIND-MS): A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 71, 104529. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104529>
- Neuhaus, M., Calabrese, P., & Annoni, J.-M. (2018). Decision-Making in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review. *Multiple Sclerosis International*, 2018, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/7835952>
- Neuville, V., Donzé, C., Malapel, L., Lenne, B., Louchard, P., Kwiatkowski, A., & Hautecoeur, P. (2013). Alliance: Évaluation de l'interruption des soins dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 169, A103. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.246>
- Nouchi, R., Taki, Y., Takeuchi, H., Hashizume, H., Akitsuki, Y., Shigemune, Y., Sekiguchi, A., Kotozaki, Y., Tsukiura, T., Yomogida, Y., & Kawashima, R. (2012). Brain Training Game Improves Executive Functions and Processing Speed in the Elderly: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 7(1), e29676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029676>
- O'Brien, A. R., Chiaravalloti, N., Goverover, Y., & Deluca, J. (2008). Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: A review of the literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(4), 761-769. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.10.019>
- Olivares, T., Nieto, A., Sánchez, M., Wollmann, T., Hernández, M., & Barroso, J. (2005). Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11(2), 191-197. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1139oa>
- O'Neil, H. F., Wainess, R., & Baker, E. L. (2005). Classification of learning outcomes: Evidence from the computer games literature. *Curriculum Journal*, 16(4), 455-474. <https://doi.org/10.1080/09585170500384529>
- O'Rourke, K. E. T., & Hutchinson, M. (2005). Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: An analysis of stopping patterns. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 11(1), 46-50. <https://doi.org/10.1191/1352458505ms1131oa>
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5), 487-497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>
- Owens, E. M., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2013). Difficulties in planning among patients with multiple sclerosis: A relative consequence of deficits in information processing speed. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(5), 613-620. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000155>

- Paivio, A. (2013). *Imagery and Verbal Processes*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781315798868>
- Pakenham, K. I. (1999). Adjustment to multiple sclerosis : Application of a stress and coping model. *Health Psychology, 18*(4), 383. <http://psycnet.apa.org/journals/hea/18/4/383/>
- Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., & Papathanasopoulos, P. (2017). Corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive multiple sclerosis. Impact on employment status. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 43*, 170-175. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.032>
- Parisi, L., Rocca, M. A., Valsasina, P., Panicari, L., Mattioli, F., & Filippi, M. (2012). Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior. https://doi.org/10.1007/s11682-012-9160-9*
- Parisi, L., Rocca, M. A., Valsasina, P., Panicari, L., Mattioli, F., & Filippi, M. (2014). Cognitive rehabilitation correlates with the functional connectivity of the anterior cingulate cortex in patients with multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior, 8*(3), 387-393. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9160-9>
- Parks, S. L., & Clancy Dollinger, S. (2014). The positivity effect and auditory recognition memory for musical excerpts in young, middle-aged, and older adults. *Psychomusicology: Music, Mind, and Brain, 24*(4), 298-308. <https://doi.org/10.1037/pmu0000079>
- Patil, I., Young, L., Sinay, V., & Gleichgerricht, E. (2017). Elevated moral condemnation of third-party violations in multiple sclerosis patients. *Social Neuroscience, 12*(3), 308-329. <https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1175380>
- Patti, F., Amato, M. P., Battaglia, M. A., Pitaro, M., Russo, P., Solaro, C., & Trojano, M. (2007). Caregiver quality of life in multiple sclerosis : A multicentre Italian study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 13*(3), 412-419. <https://doi.org/10.1177/1352458506070707>
- Patti, F., Amato, M., Trojano, M., Bastianello, S., Tola, M., Goretti, B., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Brescia Morra, V., Lo Fermo, S., Picconi, O., Luccichenti, G., & For the COGIMUS Study Group. (2009). Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : Baseline results from the Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Multiple Sclerosis, 15*(7), 779-788. <https://doi.org/10.1177/1352458509105544>
- Penner, I.-K., Kappos, L., Rausch, M., Opwis, K., & Radü, E. W. (2006). Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients : Insights from fMRI. *Journal of Physiology-Paris, 99*(4-6), 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.008>
- Péron, D., Leteneur, S., Lenne, B., Ido, G., Donzé, C., Barbier, F., & Massot, C. (2024). Cognitive-motor dual task to reveal gait impairments in multiple sclerosis patients at an early stage : A systematic review. *Clinical Biomechanics, 0*(0). <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2024.106300>
- Petracca, M., Schiavi, S., Battocchio, M., El Mendili, M. M., Fleysher, L., Daducci, A., & Inglese, M. (2020). Streamline density and lesion volume reveal a postero-anterior gradient of corpus callosum damage in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology, 27*(6), 1076-1082. <https://doi.org/10.1111/ene.14214>
- Petrie, K. J., Buick, D. L., Weinman, J., & Booth, R. J. (1999). Positive effects of illness reported by myocardial infarction and breast cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research, 47*(6), 537-543. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00054-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00054-9)
- Phillips, L. H., Henry, J. D., Scott, C., Summers, F., Whyte, M., & Cook, M. (2011). Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. *Neuropsychology, 25*(1), 131-136. <https://doi.org/10.1037/a0020752>
- Piguet, O., Connally, E., Krendl, A. C., Huot, J. R., & Corkin, S. (2008). False memory in aging : Effects of emotional valence on word recognition accuracy. *Psychology and Aging, 23*(2), 307-314. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.2.307>
- Pitteri, M., Genova, H., Lengenfelder, J., DeLuca, J., Ziccardi, S., Rossi, V., & Calabrese, M. (2019). Social cognition deficits and the role of amygdala in relapsing remitting multiple sclerosis patients without cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders, 29*, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.030>
- Plaisant, O., Courtois, R., Réveillère, C., Mendelsohn, G. A., & John, O. P. (2010). Validation par analyse factorielle du Big Five Inventory français (BFI-Fr). Analyse convergente avec le NEO-PI-R. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 168*(2), 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2009.09.003>
- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis : Differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology, 23*(2), 282-289. <https://doi.org/10.1111/ene.12715>

- Planche, V., Ruet, A., Coupé, P., Lamargue-Hamel, D., Deloire, M., Pereira, B., Manjon, J. V., Munsch, F., Moscufo, N., Meier, D. S., Guttmann, C. R., Dousset, V., Brochet, B., & Tourdias, T. (2017). Hippocampal microstructural damage correlates with memory impairment in clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1214-1224. <https://doi.org/10.1177/1352458516675750>
- Plohmann, A. M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S., Bellaiche, Y., & Lechner-Scott, J. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(4), 455-462.
- Prakash, R. S., Patterson, B., Janssen, A., Abduljalil, A., & Boster, A. (2011). Physical Activity Associated with Increased Resting-State Functional Connectivity in Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(06), 986-997. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001093>
- Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00076512>
- Prochnow, D., Donell, J., Schäfer, R., Jörgens, S., Hartung, H. P., Franz, M., & Seitz, R. J. (2011). Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 258(9), 1683-1688. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6002-4>
- Quesque, F., & Rossetti, Y. (2020). What Do Theory-of-Mind Tasks Actually Measure? Theory and Practice. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 15(2), 384-396. <https://doi.org/10.1177/1745691619896607>
- Quinette, P., Guillery-Girard, B., & Hainselin, M. (2013). Évaluation du buffer épisodique : Deux épreuves testant les capacités d'association et de stockage d'informations verbales et spatiales. *Revue de neuropsychologie*, 5(1), 56-62. [http://www.cairn.info/resume.php?ID\\_ARTICLE=RENE\\_051\\_0056](http://www.cairn.info/resume.php?ID_ARTICLE=RENE_051_0056)
- Radlak, B., Cooper, C., Summers, F., & Phillips, L. H. (2021). Multiple sclerosis, emotion perception and social functioning. *Journal of Neuropsychology*, 15(3), 500-515. <https://doi.org/10.1111/jnp.12237>
- Ranjeva, J., Pelletier, J., Confort-Gouny, S., Ibarrola, D., Audoin, B., Le, Y., Viout, P., Chérif, A. A., & Cozzone, P. (2003). MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(6), 554-565. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms938oa>
- Rao, S. M. (1990). A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Milwaukee: Medical College of Wisconsin*, 1696. <https://scholar.google.com/scholar?cluster=14792913851259534909&hl=en&oi=scholar>
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G. J., Luchetta, T., & Unverzagt, F. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364. <http://psycnet.apa.org/journals/neu/7/3/364/>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rao, S. M., Leo, G. J., & St Aubin-Faubert, P. (1989). On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 699-712. <https://doi.org/10.1080/01688638908400926>
- Rasclé, N., Bruchon-Schweitzer, M., & Sarason, I. G. (2005). Short form of Sarason's Social Support Questionnaire: French adaptation and validation. *Psychological Reports*, 97(1), 195-202. <https://doi.org/10.2466/pr0.97.1.195-202>
- Realmuto, S., Dodich, A., Meli, R., Canessa, N., Ragonese, P., Salemi, G., & Cerami, C. (2019). Moral Cognition and Multiple Sclerosis: A Neuropsychological Study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 34(3), 319-326. <https://doi.org/10.1093/arclin/acy047>
- Reed, A. E., Chan, L., & Mikels, J. A. (2014). Meta-analysis of the age-related positivity effect: Age differences in preferences for positive over negative information. *Psychology and Aging*, 29(1), 1-15. <https://doi.org/10.1037/a0035194>
- Rego, P. A., Rocha, R., Faria, B. M., Reis, L. P., & Moreira, P. M. (2017). A Serious Games Platform for Cognitive Rehabilitation with Preliminary Evaluation. *Journal of Medical Systems*, 41(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s10916-016-0656-5>
- Remington, G., Rodriguez, Y., Logan, D., Williamson, C., & Treadaway, K. (2013). Facilitating medication adherence in patients with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 15(1), 36-45. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2011-038>
- Renner, A., Baetge, S. J., Filser, M., Ullrich, S., Lassek, C., & Penner, I.-K. (2020). Characterizing cognitive deficits and potential predictors in multiple sclerosis: A large nationwide study applying Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in standard clinical care. *Journal of Neuropsychology*, 14(3), 347-369. <https://doi.org/10.1111/jnp.12202>



- Rich, A., Brandes, K., Mullan, B., & Hagger, M. S. (2015). Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: A meta-analysis. *Journal of Behavioral Medicine, 38*(4), 673-688. <https://doi.org/10.1007/s10865-015-9644-3>
- Roheger, M., Grothe, L., Hasselberg, L., Grothe, M., & Meinzer, M. (2024). A systematic review and meta-analysis of socio-cognitive impairments in multiple sclerosis. *Scientific Reports, 14*(1), 7096. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53750-5>
- Rosenstock, I. M. (1974). Historical Origins of the Health Belief Model. *Health Education Monographs, 2*(4), 328-335. <https://doi.org/10.1177/109019817400200403>
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2011). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews, 11*, CD009131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub2>
- Rosti-Otajärvi, E., Mäntynen, A., Koivisto, K., Huhtala, H., & Hämäläinen, P. (2013). Neuropsychological rehabilitation has beneficial effects on perceived cognitive deficits in multiple sclerosis during nine-month follow-up. *Journal of the Neurological Sciences, 334*(1-2), 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.08.017>
- Roweton, W. E. (1996). Bartsch, K., & Wellman, H. M. (1995). Children talk about the mind. New York: Oxford University Press, 234 pp., \$35.00. *Psychology in the Schools, 33*(1), 87-87. [https://doi.org/10.1002/1520-6807\(199601\)33:1<87::AID-PITS2310330105>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1520-6807(199601)33:1<87::AID-PITS2310330105>3.0.CO;2-C)
- Roy, S., Benedict, R. H. B., Drake, A. S., & Weinstock-Guttman, B. (2016). Impact of Pharmacotherapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs, 30*(3), 209-225. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0319-6>
- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., & Brochet, B. (2013a). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: A 7-year longitudinal study. *Journal of Neurology, 260*(3), 776-784. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>
- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., & Brochet, B. (2013b). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: A 7-year longitudinal study. *Journal of Neurology, 260*(3), 776-784. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>
- Sabaté, E., & World Health Organization (Éds.). (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. World Health Organization.
- Sabe, M., & Sentissi, O. (2022). Psychotic symptoms prior or concomitant to diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review of case reports and case series. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 26*(3), 287-293. <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1973506>
- Saenz, A., Bakchine, S., Jonin, P.-Y., & Ehrlé, N. (2015). Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques: Revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration. *Revue Neurologique, 171*(8-9), 624-645. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.014>
- Samson, D., Apperly, I. A., Kathirgamanathan, U., & Humphreys, G. W. (2005). Seeing it my way: A case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain, 128*(5), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/brain/awh464>
- Samson, D., Houthuys, S., & Humphreys, G. W. (2015). Self-perspective inhibition deficits cannot be explained by general executive control difficulties. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 70*, 189-201. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.021>
- Sandroff, B. M., Bollaert, R. E., Pilutti, L. A., Peterson, M. L., Baynard, T., Fernhall, B., McAuley, E., & Motl, R. W. (2017). Multimodal exercise training in multiple sclerosis: A randomized controlled trial in persons with substantial mobility disability. *Contemporary Clinical Trials, 61*, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.07.016>
- Sandroff, B. M., Dlugonski, D., Pilutti, L. A., Pula, J. H., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2014). Physical activity is associated with cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders, 3*(1), 123-128. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2013.04.003>
- Sandroff, B. M., Hillman, C. H., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2015). Acute effects of walking, cycling, and yoga exercise on cognition in persons with relapsing-remitting multiple sclerosis without impaired cognitive processing speed. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 37*(2), 209-219. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.1001723>
- Sandroff, B. M., Hillman, C. H., & Motl, R. W. (2015). Aerobic Fitness Is Associated with Inhibitory Control in Persons with Multiple Sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology, 30*(4), 329-340. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv022>

- Sandroff, B. M., Hubbard, E. A., Pilutti, L. A., & Motl, R. W. (2015). No association between body composition and cognition in ambulatory persons with multiple sclerosis: A brief report. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, *52*(3), 301-308. <https://doi.org/10.1682/JRRD.2014.09.0208>
- Sandroff, B. M., Klaren, R. E., Pilutti, L. A., Dlugonski, D., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2014). Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *261*(2), 363-372. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7204-8>
- Sandroff, B. M., & Motl, R. W. (2012). Fitness and cognitive processing speed in persons with multiple sclerosis: A cross-sectional investigation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(10), 1041-1052. <https://doi.org/10.1080/13803395.2012.715144>
- Sandroff, B. M., & Motl, R. W. (2020). Device-Measured Physical Activity and Cognitive Processing Speed Impairment in a Large Sample of Persons with Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *26*(8), 798-805. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000284>
- Sandroff, B. M., Pilutti, L. A., Benedict, R. H. B., & Motl, R. W. (2015). Association Between Physical Fitness and Cognitive Function in Multiple Sclerosis: Does Disability Status Matter? *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *29*(3), 214-223. <https://doi.org/10.1177/1545968314541331>
- Sandroff, B. M., Pilutti, L. A., Dlugonski, D., & Motl, R. W. (2013). Physical activity and information processing speed in persons with multiple sclerosis: A prospective study. *Mental Health and Physical Activity*, *6*(3), 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2013.08.001>
- Sandroff, B. M., Schwartz, C. E., & DeLuca, J. (2016). Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *263*(11), 2158-2169. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8104-5>
- Sandroff, B. M., Wylie, G. R., Sutton, B. P., Johnson, C. L., DeLuca, J., & Motl, R. W. (2018). Treadmill walking exercise training and brain function in multiple sclerosis: Preliminary evidence setting the stage for a network-based approach to rehabilitation. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, *4*(1), 205521731876064. <https://doi.org/10.1177/2055217318760641>
- Sanfourche-Gaume, T., de Montalembert, M., & Vieillard, S. (2022). Validation française d'une version adaptée de l'échelle de perspective temporelle future (Future Time Perspective Scale, FTPS) auprès d'une population d'adultes jeunes et âgés. *L'Année psychologique*, *122*(2), 247-267. <https://doi.org/10.3917/anpsy1.222.0247>
- Santiago, O., Guardia, J., Casado, V., Carmona, O., & Arbizu, T. (2007). Specificity of frontal dysfunctions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *22*(5), 623-629. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.04.003>
- Sastre-Garriga, J., Alonso, J., Renom, M., Arévalo, M. J., González, I., Galán, I., Montalban, X., & Rovira, A. (2011). A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *17*(4), 457-467. <https://doi.org/10.1177/1352458510389219>
- Savettieri, G., Messina, D., Andreoli, V., Bonavita, S., Caltagirone, C., Cittadella, R., Farina, D., Fazio, M. C., Girlanda, P., Le Pira, F., Liguori, M., Lugaresi, A., Nocentini, U., Reggio, A., Salemi, G., Tedeschi, G., Trojano, M., Valentino, P., & Quattrone, A. (2004). Gender-related effect of clinical and genetic variables on the cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *251*(10), 1208-1214. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0508-y>
- Schependom, J. V., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M.-C., Keyser, J. D., & Nagels, G. (2014). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, *1352458514537012*. <https://doi.org/10.1177/1352458514537012>
- Schmid, F., Audrey, H., Nicolas, S., Hautecoeur, P., & Lenne, B. (2020). Quantifier l'évolution cognitive dans la sclérose en plaques: Quels sont les indices les plus fiables? *Revue Neurologique*, *176*, S18-S19. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.093>
- Schoonheim, M. M., Hulst, H. E., Brandt, R. B., Strik, M., Wink, A. M., Uitdehaag, B. M. J., Barkhof, F., & Geurts, J. J. G. (2015). Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *84*(8), 776-783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001285>
- Schoonheim, M. M., Meijer, K. A., & Geurts, J. J. G. (2015). Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *6*, 82. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00082>
- Schroevvers, M. J., Kraaij, V., & Garnefski, N. (2011). Cancer patients' experience of positive and negative changes due to the illness: Relationships with psychological well-being, coping, and goal reengagement. *Psycho-Oncology*, *20*(2), 165-172. <https://doi.org/10.1002/pon.1718>
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J. H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *253*(8), 1002-1010. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0145-8>
- Seron, X., & Van Der Linden, M. (2016). *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte Tome 2—Revalidation (2e édition)* (Deboeck Supérieur). Deboeck.

- Shaffer, D. R., Dooley, W. K., & Williamson, G. M. (2007). Endorsement of proactively aggressive caregiving strategies moderates the relation between caregiver mental health and potentially harmful caregiving behavior. *Psychology and Aging, 22*(3), 494-504. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.3.494>
- Sicotte, N. L., Kern, K. C., Giesser, B. S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., Wang, H., & Bookheimer, S. Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain, 131*(4), 1134-1141. <https://doi.org/10.1093/brain/awn030>
- Silveira, C., Guedes, R., Maia, D., Curral, R., & Coelho, R. (2019). Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis : State of the Art. *Psychiatry Investigation, 16*(12), 877-888. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0106>
- Simon, J. H., Jacobs, L. D., Campion, M. K., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Fischer, J. S., Goodkin, D. E., Simonian, N., Lajaunie, M., Miller, D. E., Wende, K., Martens-Davidson, A., Kinkel, R. P., Munschauer, F. E., & Brownscheidle, C. M. (1999). A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology, 53*(1), 139-148. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.1.139>
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures : Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory, 6*(2), 174-215. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.6.2.174>
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L., Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., & Pozzilli, C. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis : A randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences, 222*(1-2), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.027>
- Sparaco, M., Lavorgna, L., & Bonavita, S. (2021). Psychiatric disorders in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, 268*(1), 45-60. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09426-6>
- Stathopoulou, A., Christopoulos, P., Soubasi, E., & Gourzis, P. (2010). Personality characteristics and disorders in multiple sclerosis patients : Assessment and treatment. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England), 22*(1), 43-54. <https://doi.org/10.3109/09540261003589349>
- Sumowski, J. F., & Leavitt, V. M. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, 19*(9), 1122-1127. <https://doi.org/10.1177/1352458513498834>
- Sweet, L. H., Rao, S. M., Primeau, M., Mayer, A. R., & Cohen, R. A. (2004). Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging, 14*(2), 150-157.
- Tacchino, A., Veldkamp, R., Coninx, K., Brulmans, J., Palmaers, S., Hämäläinen, P., D'hooge, M., Vanzeir, E., Kalron, A., Bricchetto, G., Feys, P., & Baert, I. (2020). Design, Development, and Testing of an App for Dual-Task Assessment and Training Regarding Cognitive-Motor Interference (CMI-APP) in People With Multiple Sclerosis : Multicenter Pilot Study. *JMIR mHealth and uHealth, 8*(4), e15344. <https://doi.org/10.2196/15344>
- Tarquinio, C., & Tarquinio, M.-P. (2007). L'observance thérapeutique : Déterminants et modèles théoriques. *Pratiques Psychologiques, 13*(1), 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.prps.2006.09.005>
- Tombaugh, T. (2004). Trail Making Test A and B : Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(2), 203-214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Topcu, G., Buchanan, H., Aubeeluck, A., & Garip, G. (2016). Caregiving in multiple sclerosis and quality of life : A meta-synthesis of qualitative research. *Psychology & Health, 31*(6), 693-710. <https://doi.org/10.1080/08870446.2016.1139112>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions : Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research, 168*(3), 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Trémolière, B., Neys, W. D., & Bonnefon, J.-F. (2012). Mortality salience and morality : Thinking about death makes people less utilitarian. *Cognition, 124*(3), 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2012.05.011>
- Trojano, M., Paolicelli, D., Tortorella, C., Iaffaldano, P., Lucchese, G., Di Renzo, V., & D'Onghia, M. (2011). Natural history of multiple sclerosis : Have available therapies impacted long-term prognosis? *Neurologic Clinics, 29*(2), 309-321. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.008>
- Tulving, E. (1995). Organization of memory : Quo vadis? In *The cognitive neurosciences*. (p. 839-853). The MIT Press.
- Tulving, E., & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review, 80*(5), 352-373. <https://doi.org/10.1037/h0020071>

- Umberson, D., & Karas Montez, J. (2010). Social Relationships and Health : A Flashpoint for Health Policy. *Journal of Health and Social Behavior*, 51(1\_suppl), S54-S66. <https://doi.org/10.1177/0022146510383501>
- Van Der Linden, M. (2018). Pour une neuropsychologie clinique intégrative et centrée sur la vie quotidienne: *Revue de neuropsychologie*, Volume 10(1), 41-46. <https://doi.org/10.1684/nrp.2018.0442>
- Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M. C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2014). The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/ene.12463>
- Walker, L. A. S., Mendella, P. D., Stewart, A., Freedman, M. S., & Smith, A. M. (2011). Meaningful change in cognition in multiple sclerosis : Method matters. *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 38(02), 282-288. [http://journals.cambridge.org/article\\_S0317167100011471](http://journals.cambridge.org/article_S0317167100011471)
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler adult intelligence scale. Fourth Edition (WAIS-IV)* (Pearson).
- Wechsler DA. (2009). *The Wechsler Memory Scale-IV. 4th ed.*
- Weld-Blundell, I. V., Grech, L., Learmonth, Y. C., & Marck, C. H. (2022). Lifestyle and complementary therapies in multiple sclerosis guidelines : Systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(4), 379-392. <https://doi.org/10.1111/ane.13574>
- Wylezinska, M., Cifelli, A., Jezard, P., Palace, J., Alecci, M., & Matthews, P. M. (2003). Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 60(12), 1949-1954. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000069464.22267.95>
- Yaldizli, O., Penner, I.-K., Frontzek, K., Naegelin, Y., Amann, M., Papadopoulou, A., Sprenger, T., Kuhle, J., Calabrese, P., Radu, E. W., Kappos, L., & Gass, A. (2014). The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(3), 356-364. <https://doi.org/10.1177/1352458513496880>
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(2), 115-136. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887617798001577>
- Zhang, W., Gross, J., & Hayne, H. (2019). Mood impedes monitoring of emotional false memories : Evidence for the associative theories. *Memory (Hove, England)*, 27(2), 198-208. <https://doi.org/10.1080/09658211.2018.1498107>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zikos, L., Degraeve, B., Pinti, A., Poupart, J., Norberciak, L., Kwiatkowski, A., Donze, C., & Lenne, B. (2024). Distinguishing the role of positivity bias, cognitive impairment and emotional reactivity in the deontological preference in multiple sclerosis during moral dilemmas : A social cognition study protocol. *Frontiers in Psychology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1404876>
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2009). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis*, 16(1), 62-67. <https://doi.org/10.1177/1352458509350311>

# **ANNEXES**

**Annexe 1 : Curriculum Vitae détaillé.**

**Annexe 2 : Maquette du master de « Neuropsychologie et neurosciences cognitives, apports cliniques, anatomiques et neurophysiologiques ».**

**Annexe 3 : Courbes de survie dans les différentes formes cliniques de SEP par comparaison avec leur groupe contrôle apparié.**

**Annexe 4 : Évaluation neuropsychologique dans la SEP : consensus élaboré par la commission cognition de la SFSEP.**

**Annexe 5 : Détails des évaluations neuropsychologiques réalisées au sein de l'étude E-SEP.**

**Annexe 6 : Détails des mesures réalisées au sein de l'étude FELSA-SEP.**



## Annexe 1 : Curriculum Vitae détaillé.

### LENNE Bruno

#### Adresse universitaire :

Département de Psychologie, Université Catholique de Lille  
60 Boulevard Vauban CS 40 109 59016 LILLE Cedex  
Email : [bruno.lenne@univ-catholille.fr](mailto:bruno.lenne@univ-catholille.fr) / Tél : [+33\(0\) 3 59 56 79 04](tel:+33(0)359567904)

#### Laboratoire :

Laboratoire ETHICS EA7446 : Ethics on experiments, Transhumanism, Human Interactions, Care & Society. Directeur : Nicolas VAILLANT

#### Adresse hospitalière :

Service de Neurologie, Hôpital Saint Vincent de Paul  
Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille  
Boulevard de Belfort 59000 LILLE  
Email : [lenne.bruno@hghicl.net](mailto:lenne.bruno@hghicl.net) /Tél : [+\(33\(0\) 3 20 87 49 01](tel:+33(0)320874901)

### Situation actuelle

- 2019 - ...** Co-responsable du NeurethicLab, Unité transversale de mesures neurophysiologiques au sein du laboratoire ETHICS.
- 2018 - ...** Enseignant-Chercheur Titulaire (80%), Université Catholique de Lille, 16<sup>ème</sup> section CNU : Psychologie.
- 2000 - ...** Neuropsychologue Clinicien (30%) : Hôpitaux St. Vincent et St. Philibert, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.

### Formation initiale

- 2010** Doctorat de psychologie (2010) Université de Lille, Laboratoire SCALab (UMR 9193). Spécialité : psychologie.  
Titre de la thèse "*Troubles cognitifs et émotionnels dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente : de la déconnexion interhémisphérique au syndrome de déconnexions multiples*". Mention : Très honorable, avec les félicitations du jury.
- 2005** Master 2 de Recherche en Psychologie, Université LILLE 3 – Mention Très Bien. Laboratoire SCA-LAB (UMR 9193). Direction Jean-Louis Nandrino.
- 2000** DESS de Psychologie (Psychologie Normale et Pathologique des Acquisitions, PSYNPAD), Université LILLE 3 – Mention Bien. Direction Kathy Dujardin.

---

## Activités cliniques

---

- 2018 - ...** Neuropsychologue Clinicien au sein du service de Neurologie des Hôpitaux St. Vincent et St. Philibert (30%), Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.
- 2000 - 2018** Neuropsychologue Clinicien au sein du service de Neurologie des Hôpitaux St. Vincent et St. Philibert (70%), Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.
- 2003 - 2018** Neuropsychologue Clinicien au sein du service de Cytogénétique de l'Hôpital St. Vincent de Paul (30%), Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.
- 2002-2003** Neuropsychologue Clinicien au sein du Centre Mémoire, de Ressources et de Recherche du Pr PASQUIER, CHRU de Lille.
- 2000-2002** Neuropsychologue Clinicien au sein du service de Neurologie Vasculaire du Pr. LEYS, CHRU de Lille.

---

## Activités et responsabilités pédagogiques

---

- 2018 - ...** **Responsable pédagogique** du Master *Neuropsychologie et neurosciences cognitives, apports cliniques, anatomiques et neurophysiologiques*, au sein de l'université catholique de Lille (en jury avec le rectorat de Lille) (Annexe 2).
- 2017-2018** **Création du master** *Neuropsychologie et neurosciences cognitives, apports cliniques, anatomiques et neurophysiologiques*, dans le cadre du projet H2020 de l'université catholique de Lille.
- 2005-2018** Chargé d'enseignements, Faculté de Médecine et de Maïeutique (FMM) et Faculté des Lettres et Sciences Humaines (FLSH), Université Catholique de Lille
- 2005 - ...** Moyenne de 174 h de cours par an auprès des étudiants de médecine et de psychologie, de la première année de licence jusqu'à la dernière année de master.  
2772 h ont été réalisées entre 2005 et 2018 (soit 213 h/an) en parallèle d'une activité clinique à temps complet ;  
360 h ont été effectuées depuis 2018 (soit 72 h/an).



Le tableau ci-dessous donne un aperçu du volume horaire des enseignements effectués au cours des dernières années, en fonction du niveau du cursus et de la discipline. CM, cours magistral ; TD, travaux dirigés.

Années	Niveau	Discipline	Volume horaire total
2005-2018	PACES	Statistiques (TD)	1008 h
2007-2018	L1 Psychologie	Statistiques (CM & TD)	1200 h
2007-2016	L1 Psychologie	Méthodologie (CM)	96 h
2013 - ...	L1 Psychologie	Introduction à la neuropsychologie (CM)	110 h
2010-2021	L2 Psychologie	Neurophysiologie (CM)	198 h
2011-2021	L3 Psychologie	Psychopharmacologie (CM)	160 h
2018 - ...	Master	Sémiologie neurologique et neuropsychologique (CM)	360 h
		Techniques de l'évaluation neuropsychologique (CM)	
		Neurosciences cognitives (CM)	
		Neuropsychologie de la SEP (CM)	

## Activités d'encadrements

- **Encadrement, ou co-encadrement, de travaux de Master 1 et Master 2 :** Au cours de la période 2018- 2024, 51 mémoires de Master 1 et 46 mémoires de Master 2 ont été encadrés. La plupart de ces mémoires portait sur des thèmes de recherche relatifs à la problématique neuropsychologique de la SEP.

Au niveau Master 2, les étudiants de notre unité facultaire sont tous formés aux activités de la recherche au sein de l'équipe PSyCOS de laboratoire ERTHICS. Chaque étudiant doit conduire une recherche expérimentale et rédiger un TER au format d'un article scientifique, ce qui implique l'acquisition d'une certaine autonomie en matière de recherche bibliographique, de réflexion théorique, de maîtrise des normes de rédaction et des analyses statistiques). Chaque TER fait l'objet d'une soutenance en Jury, en fin d'année.

<b>Années</b>	<b>Effectif M1/M2</b>	<b>Thématiques</b> (2 exemples de titres de mémoire, au cours de la même année académique).
<b>2023-2024</b>	4/6	Méta-analyse du lien entre exercice physique et cognition dans la SEP.  Utilité du PASAT dans l'analyse de la fatigabilité cognitive dans la SEP.
<b>2022-2023</b>	6/3	Efficacité d'un <i>serious game</i> pour la remédiation cognitive des fonctions exécutives dans la SEP.  Analyses de l'observance thérapeutique dans l'utilisation d'une <i>serious game</i> de remédiation cognitive dans la SEP.
<b>2021-2022</b>	4/11	Efficacité d'un <i>serious game</i> pour la remédiation cognitive de la mémoire dans la SEP.  Déterminants de l'adhésion thérapeutique dans la SEP.
<b>2020-2021</b>	11/14	Analyses des composantes de mémoire de travail dans la SEP.  L'encodage en mémoire épisodique chez les patients atteints de SEP
<b>2019-2020</b>	14/12	Effet de l'âge sur les performances cognitives chez les patients atteints de SEP  Corrélat électrophysiologiques des troubles cognitifs dans la SEP
<b>2018-2019</b>	12/-	Effet de primauté et de. Récence dans la SEP  Implication des déficits exécutifs sur les performances en mémoire épisodique

- **Encadrement de travaux de Doctorat**

- 2022-...** Laurent ZIKOS : *Jugement moral et cognition sociale dans la sclérose en plaques*. Co-direction (15 %) avec le Pr. PINTI Antonio (25%) et le Dr DEGRAEVE Béatrice (60%).
- 2019-2021** Laurent ZIKOS : *Développement d'un outil en réalité virtuelle pour l'évaluation et la rééducation cognitive des patients cérébrolésés*. Co-direction (50%) avec le Pr. PASQUIER Florence (contrat CIFRE interrompu en raison de la faillite de la société MyCyberRoyaume et donc thèse non soutenue).
- 2014-2018** Rekha BARTHELEMY (co-direction (50%) avec le Pr. ANTOINE Pascal), thèse soutenue le 30 novembre 2018.  
Titre : *Biais de réponse en neuropsychologie : de l'évaluation à l'identification des facteurs cognitifs associés*.

Jury :

- Pascal ANTOINE, Pr, HDR, Université de Lille (co-directeur)
- Marie GEURTEN, Mcf, Université de Liège (rapporteur)
- Bruno LENNE, Mcf, Université Catholique de Lille (co-directeur)
- Isabelle ROULEAU, Pr, Université de Montréal (rapporteur)
- Xavier SERON, Pr, Université de Louvain (examineur).

- ***Supervision de post-doctorants et financement***

- 2022** Stéphane RANFAING (100%) : 1 an - Assistant ingénieur – Financement : Université Catholique de Lille.
- 2018** Béatrice DEGRAEVE (100 %) : 1 an – Financement : Université Catholique de Lille

## Financements et programmes de recherche

- ***Études en promotion au sein du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL)***

*Thématique : Analyse des troubles de la cognition sociale dans la sclérose en plaques*

- 2023-...** **Co-investigateur** du projet COSMOS (NCT06318923 / RC-P00117), portant sur le jugement moral et cognition sociale dans la sclérose en plaques, avec le Dr DEGRAEVE (Investigateur principal). Ce projet bénéficie d'un **financement de la fondation ARSEP pour la recherche sur la sclérose en plaques (88k€)**.
- 2022** Lauréat, avec le Dr Donzé C, d'une bourse d'étude délivrée par le laboratoire *Abbvie Santé et Perspectives* pour le développement du *serious game* de rééducation cognitive auprès des patients atteints de sclérose en plaques (**100k€**) ; *serious game* avait déjà bénéficié d'un financement de **150k€ par le laboratoire Roche**.
- 2021-...** **Co-investigateur** du projet SEVISEP (NCT04837365 / RC-P00108), portant sur l'impact des troubles neuropsychologiques sur l'exploration visuelle, l'initiation de la marche et la marche dans la SEP, avec le Dr MASSOT (Investigateur principal). (**46166€ par le GHICL**).
- 2021-...** **Investigateur principal** du projet RECODE (NCT04804787 / RC-P00107), portant sur la reconnaissance des expressions émotionnelles dans la SEP (**43540€ par le GHICL**).
- 2019-...** **Investigateur principal** du projet FELSA-SEP (NCT04837352 / RC-P00105), portant sur les freins et les leviers de l'adhésion thérapeutique des patients atteints de sclérose en plaques. Ce projet multicentrique (associant le GHICL et les CHRU de Lille, Strasbourg, Bordeaux) bénéficie d'un **financement de la fondation ARSEP pour la recherche sur la sclérose en plaques (89k€)**.

**2016-2018** **Co-investigateur** du projet SEP-DEP (NCT02468765 / RC-P0040) (Dépression et reconnaissance des émotions dans la sclérose en plaques), portant sur le traitement émotionnel dans la sclérose en plaques, avec le Pr HAUTECOEUR (Investigateur principal) et le Pr SEQUEIRA (Coordinateur scientifique).

*Thématique : Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques*

**2017-...** Investigateur principal d'un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC, NCT04694534 / RC-P0066) : Efficacité d'un programme de remédiation via un « *serious game* » sur les fonctions cognitives des patients atteints de sclérose en plaques : essai contrôlé, randomisé, multicentrique (CHRU de Lille, Rouen et les CH de Lens et Arras) **(218,4k€)**.

*Thématique : Autre problématique*

**2024 -...** Co-investigateur du projet FunC-AHOD « *Functional and Cognitive Assessment of patients with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy before 40 years* », avec le Dr Amorim S. (Hématologie) et le Pr Verclytte S. (Imagerie). Ce projet multicentrique (associant le GHICL, le CHRU, le CH d'Arras et le CH de Roubaix) bénéficie d'un financement régional pour la recherche clinique dans les établissements de santé en région Hauts-de-France **(104k€)** et d'un financement interne au GHICL **(104k€)**.

- *Participation à des études extérieures*

**2023-...** **Co-investigateur** du projet TELECOG-SEP, visant à évaluer l'efficacité d'un programme de télé-réhabilitation cognitive auprès de patients atteints de sclérose en plaques. Ce projet multicentrique est porté par le CHU de Bordeaux (Pr Ruet A. et Brochet B).

**2015-2018** **Co-investigateur** au PHRC national BICAFMS (*Brief Cognitive Assessment in French MS*). Etude multicentrique de validation d'une batterie cognitive courte dans la sclérose en plaques : *Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis* (BCCAMS). Ce projet multicentrique est porté par le CHU de Bordeaux (Pr Ruet A. et Brochet B).

## Responsabilités et tâches d'intérêt collectif

**2023-...** Membre nommé du comité de recherche de l'Université Catholique de LILLE.

**2019-...** **Co-responsable** de la plateforme NEURETHIC (Mesures NEURonales et physiologiques pour l'étude des décisions ETHiques et de la Cognition au sein du laboratoire ETHICS, EA7446). Plateforme de mesures neurophysiologiques dédiée à l'activité de recherche. Appel à Projet ERASME **(375k€)**.

- 2018** Membre du Laboratoire ETHICS EA7446 (Ethics on experiments, Transhumanism, Human Interactions, Care & Society), Directeur : Nicolas VAILLANT (Université Catholique de Lille).
- 2016-...** Activité de *reviewing* pour des revues : une moyenne de 4 articles reviewés par an, dans *Multiple sclerosis and related disorders / Journal of International Neuropsychology Society / Current Psychology / Revue Neurologique / Disability and Rehabilitation*.

## Activité de vulgarisation / Diffusion scientifique

- **Intervention au sein de journées scientifiques à destination du grand public :**

- 2023** Journée internationale de la Sclérose en plaques, Arras
- 2019** Congrès patients de la fondation ARSEP, Paris
- 2019** Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer, Maubeuge
- 2018** Maison de la sclérose en plaques, Lille
- 2016** Journée internationale de la Sclérose en plaques, Lille
- 2016** Maison de la sclérose en plaques, Lille
- 2015** Maison de la sclérose en plaques, Lille
- 2013** Journée internationale de la Sclérose en plaques, Toulon
- 2011** Journée internationale de la Sclérose en plaques, Lille
- 2009** Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer, Lille
- 2008** Congrès patients de la fondation ARSEP, Paris
- 2010-2023** École de la sclérose en plaques, Lille.

- **Création de supports de communication à destination des patients :**

- 2023** Vidéo « Évaluation cognitive dans la SEP » de présentation, Medicsoop,
- 2019** Support de rééducation cognitive à destination des patients atteints de sclérose en plaques (Cahiers de stimulation cognitive avec le soutien du laboratoire NOVARTIS).
- 2014** Web série SEP'our Vous : 16 épisodes de 4 à 10 minutes, à destination des patients et des aidants de patients atteints de SEP, présentant les différents symptômes de la SEP (web série réalisée avec le soutien du laboratoire TEVA).
- 2013** Brochure « *Paroles de proches. La sclérose en plaques en début de diagnostic* », BiogenIdec.

- **Articles de vulgarisation**

Degraeve, B., Lenne, B., Donzé, C., Massot, C., Zikos, L. (2024). L'activité physique, une alliée incontournable pour la santé de notre cerveau. The Conversation. Publié: 14 mai 2024. <https://theconversation.com/lactivite-physique-une-alliee-incontournable-pour-la-sante-de-notre-cerveau-229524>

Lille-Lomme : Le GHICL récompensé pour « serious game » sur la sclérose en plaques  
<https://www.lavoixdunord.fr/1307862/article/2023-03-25/leghicl-recompense-pour-son-serious-game-sur-la-sclerose-en-plaque>

Sclérose en plaques, des chercheurs lillois planchent sur un jeu pour améliorer la prise charge  
<https://www.lavoixdunord.fr/1258122/article/2022-11-25/sclerose-en-plaques-des-chercheurs-lillois-planchent-sur-un-jeu-ameliorant-la>

- **Formation à destination des professionnels de santé :**

2023, 2022, 2017, 2015, 2014, 2013, 2007 (Lille) : Orateur (une fois par an) pour des réunions d'**information et formation des professionnels de santé au sein** de la Plateforme d'Accompagnement de Ressources et de Coordination pour la Sclérose en plaques et la maladie de Parkinson (PARCSEP).

2021 (Paris), 2021 (Lille), 2020 (Lille), 2012 (Bordeaux), 2012 (Maubeuge), 2006 (Marrakech), 2011 (Lille), 2009 (Marrakech), 2009 (Le Touquet), 2009 (Suisse), 2008 (Lille), 2007 (Barcelone) : Symposiums à destination des professionnels de santé

2023 (Roche, Paris), 2021 (Celgen, Paris), 2021 (Biogen, Lille), 2018 (Novartis, Lille), 2017 (Novartis, Lille) : Ateliers organisés par des laboratoires pharmaceutiques.



## Liste de publications et communications

<https://hal.science/dashboard/index/>

### Résumé

#### Nombre de publications : 26

- dans des revues internationales : 19
- dans des revues nationales : 7
- en soumission ou révision : 3

#### Nombre de communications orales avec abstracts publiés : 18

- international : 5
- national : 13

#### Nombre de communications affichées avec abstracts publiés : 36

- international : 18
- national : 18

#### Nombre de chapitres d'ouvrage : 1

### • *Articles de recherche*

- [19] Degraeve, B., Massot, C., **Lenne, B.**, Donze, C. (En révision, ID: MSARD-D-23-01297). A Comparative Analysis of Depression Screening Tools in Multiple Sclerosis: Implications for Diagnosis and Prevalence. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (IF : 4 ; Q1).
- [18] **Lenne, B.**, Donze, C., Kwiatkowski, A., Degraeve, B., (soumis). The Impact of Information Processing Speed on Episodic Memory in Multiple Sclerosis: Insights from Survival Analysis (*Archives of clinical neuropsychology*, IF : 2 ; Q2).
- [17] **Lenne, B.**, Honoré, J., Degraeve, B., Kwiatkowski, A., Sequeira, H. (soumis). Multiple sclerosis: Lesser perception of negative emotions, better perception of positive one, or both? (*Neuropsychologia*, IF : 2, Q2).
- [16] Zikos, L., Degraeve, B., Pinti, A., Poupart, J., Norberciak, L., Kwiatkowski, A., Donze, C., & Lenne, B. (2024). Distinguishing the role of positivity bias, cognitive impairment and emotional reactivity in the deontological preference in multiple sclerosis during moral dilemmas: A social cognition study protocol. *Frontiers in Psychology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1404876> (IF : 2.6, Q2).
- [15] Péron, D., Leteneur, S., **Lenne, B.**, Ido, G., Donzé, C., Barbier, F., & Massot, C. (In press). Cognitive-motor dual task to reveal gait impairments in multiple sclerosis patients at an early stage: A systematic review. *Clinical Biomechanics*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2024.106300> (IF : 1,8, Q2)
- [14] Jougoux, C., Joly, H., Brissard, H., Lenne, B., François, S., Hamelin, F., Derache, N., Morin, J., Reuter, F., Colamarino, R., & Ruet, A. (2024). French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, S0035378724005587. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.06.005> (IF: 3 ; Q2)
- [13] Henry, A., Stefaniak, N., Schmid, F., Kwiatkowski, A., Hautecoeur, P., & **Lenne, B.** (2023). Assessing cognitive changes in multiple sclerosis: Criteria for a reliable decision. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 45(4), 321-344. <https://doi.org/10.1080/13803395.2023.2232122> (IF: 2,5 ; Q2)

- [12] Donzé, C., Massot, C., Defer, G., Vermersch, P., Lecoq, P., Derepeer, O., Abdullatif, A., Neuville, V., Devos, P., **Lenne, B.**, Guyot, M. A., Norberciak, L., & Hautecoeur, P. (2023). NUTRISEP : Assessment of the nutritional status of patients with multiple sclerosis and link to fatigue. *Revue Neurologique*, 179(4), 282-288. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.10.004> (IF: 3 ; Q2)
- [11] **Lenne, B.**, Degraeve, B., Davroux, J., Norberciak, L., Kwiatkowski, A., & Donze, C. (2023). Improving cognition in people with multiple sclerosis : Study protocol for a multiarm, randomised, blinded trial of multidomain cognitive rehabilitation using a video-serious game (E-SEP cognition). *BMJ Neurology Open*, 5(2), e000488. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000488> (IF: 1,92 ; Q2)
- [10] **Lenne B.**, **Zygmunt**, C., Mecheri, H., Sequeira, H., Hautecoeur, P., Kwiatkowski, A., Degraeve, B. Preservation of positive emotion recognition in patients with multiple sclerosis: Artifact related to methodological issues or real feature of the disorder? Pre-registered Manuscript for which In Principle Acceptance was provided by the *Journal of Neuropsychology* on 30/08/2020. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/> (IF: 2,28 ; Q2)
- [9] Vanlerberghe, C., Jourdain, A.-S., Ghoumid, J., Frenois, F., Mezel, A., Vaksmann, G., **Lenne, B.**, Delobel, B., Porchet, N., Cormier-Daire, V., Smol, T., Escande, F., Manouvrier-Hanu, S., & Petit, F. (2019). Holt-Oram syndrome : Clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 27(3), 360-368. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0303-3> (IF: 5,35 ; Q1)
- [8] Montagne, L., Derhourhi, M., Piton, A., Toussaint, B., Durand, E., Vaillant, E., Thuillier, D., Gaget, S., De Graeve, F., Rabearivelo, I., Lansiaux, A., **Lenne, B.**, Sukno, S., Desaillood, R., Cnop, M., Nicolescu, R., Cohen, L., Zagury, J.-F., Amouyal, M., ... Bonnefond, A. (2018). CoDE-seq, an augmented whole-exome sequencing, enables the accurate detection of CNVs and mutations in Mendelian obesity and intellectual disability. *Molecular Metabolism*, 13, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.05.005> (IF: 8,57 ; Q1)
- [7] Donzé, C., **Lenne, B.**, Jean Deleglise, A.-S., Kempf, C., Bellili, Y., & Hautecoeur, P. (2016). EVASEP : A Noninterventional Study Describing the Perception of Neurologists, Patients, and Caregivers on Caregivers' Role in the Support of Patients Suffering from Multiple Sclerosis Treated with Subcutaneous Interferon Beta 1a. *Multiple Sclerosis International*, 2016, e4986073. <https://doi.org/10.1155/2016/4986073> (IF: 2,5 ; Q4)
- [6] Addis, L., Ahn, J. W., Dobson, R., Dixit, A., Ogilvie, C. M., Pinto, D., Vaags, A. K., Coon, H., Chaste, P., Wilson, S., Parr, J. R., Andrieux, J., **Lenne, B.**, Tumer, Z., Leuzzi, V., Aubell, K., Koillinen, H., Curran, S., Marshall, C. R., ... Pal, D. K. (2015). Microdeletions of ELP4 Are Associated with Language Impairment, Autism Spectrum Disorder, and Mental Retardation. *Human Mutation*, 36(9), 842-850. <https://doi.org/10.1002/humu.22816> (IF: 3,9 ; Q1)
- [5] Donzé, C., Malapel, L., Kwiatkowski, A., **Lenne, B.**, Louchard, P., Neuville, V., & Hautecoeur, P. (2015). Treatment discontinuation in multiple sclerosis : The French Web-based survey ALLIANCE. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 1, 2055217315600720. <https://doi.org/10.1177/2055217315600720> (IF: 2,8 ; Q2)
- [4] **Lenne, B.**, Barthelemy, R., Nandrino, J.-L., Sequeira, H., Pinti, A., Mecheri, H., Kwiatkowski, A., & Hautecoeur, P. (2014). Impaired recognition of facial emotional expressions in Multiple Sclerosis. *Neuropsychological Trends*, 15, 67-83. <https://doi.org/10.7358/neur-2014-015-lenn> (IF: 0,6 ; Q4)
- [3] **Lenne, B.**, Blanc, J.-L., Nandrino, J.-L., Gallois, P., Hautecœur, P., & Pezard, L. (2013). Decrease of mutual information in brain electrical activity of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Behavioural Neurology*, 27(2), 201-212. <https://doi.org/10.3233/BEN-120278> (IF: 2,66 ; Q2)
- [2] Bouquillon, S., Andrieux, J., Landais, E., Duban-Bedu, B., Boidein, F., **Lenne, B.**, Vallée, L., Leal, T., Doco-Fenzy, M., & Delobel, B. (2011). A 5.3Mb deletion in chromosome 18q12.3 as the smallest region of overlap in two patients with expressive speech delay. *European Journal of Medical Genetics*, 54(2), 194-197. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.11.009> (IF: 1,98 ; Q2)



- [1] Roussel-Pieronne, M., Godefroy, O., Dujardin, K., Lecroart, J., Lenne, B., Debachy, B., & Leys, D. (2002). Perturbations de la mémoire de travail dans la pathologie cérébrale focale. *Revue de Neuropsychologie*, 12, 200-210 (Q4).

### • *Articles de revues*

- [7] Lenne, B, Degraeve & B., Henry, A.,. (Soumis). Relationship Between Theory of Mind Impairments and Cognition in Multiple Sclerosis: A Meta-analysis Protocol. *PLoS One* EMID:17806dd275c0491f (IF: 2,9, Q1)
- [6] Degraeve, B., Henry, A., & Lenne, B. (2024). Relationship between emotion recognition and cognition in multiple sclerosis: A meta-analysis protocol. *BMJ Neurology Open*, 6(1), e000471. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2023-000471> (IF: 2,2, Q2)
- [5] Degraeve, B., & **Lenne, B.** (2023). Interpréter les données de méta-analyses : Principes et limites. *Revue de neuropsychologie*, 15(3), 185-198. <https://doi.org/10.1684/nrp.2023.0765> (Q4)
- [4] **Lenne, B.**, Donze, C., Massot, C., & Degraeve, B. (2023). Impact of physical activity, physical fitness and exercises on cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A review of evidence and underlying mechanisms. *Revue Neurologique*, S0035-3787(23)01037-8. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.06.003> (IF: 3 ; Q2)
- [3] Degraeve, B., Sequeira, H., Mecheri, H., & **Lenne, B.** (2023). Corpus callosum damage to account for cognitive, affective, and social-cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A model of callosal disconnection syndrome? *Multiple Sclerosis*, 29(2), 160-168. <https://doi.org/10.1177/13524585221091067> (IF: 5,8 ; Q1).
- [2] Barthélémy, R., **Lenne, B.**, Hautecœur, P., & Antoine, P. (2014). Simulation des troubles cognitifs : Aspects conceptuels et méthodologiques. *Revue de neuropsychologie*, 6(2), 110-116. <https://doi.org/10.1684/nrp.2014.0300> (Q4).
- [1] **Lenne, B.** Neuropsychologie de la SEP. Cognition et Fatigue. *Neurologies. Revue pluridisciplinaire en neurologie*, 12(123), 2009. *Revue non indexée.*

### • *Chapitre d'ouvrage*

- Lenne, B.** and Denève, C. Groupe de parole (2024). In *Démarche Groupage, théories et pratiques*. Sous la direction de Van Compernon H., Denève C. et Clety, H., Dunod, Paris, 23 p., sous presse.

### • *Communications orales*

- [18] **Lenne B.**, Donzé, C. L'île de la cognition, un serious game pour la remédiation cognitive des patients atteints de sclérose en plaques. In Journées de Neurologie de Langue Française (*JNLF*), Paris, France, Avril 2024.
- [17] **Lenne B.** Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, de l'identification à la remédiation. In 5<sup>ème</sup> congrès de la *Société Marocaine de la Sclérose en Plaques (SMASEP)*, Marrakeck, Maroc, Février 2024.
- [16] **Lenne B.**, Degraeve B Decoufour N, Guyot M.A, Agnani O, and Massot M. Impact des troubles neuropsychologiques sur l'exploration visuelle, l'initiation de la marche et la marche dans la sclérose en plaques. In *Réunion annuelle de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, le Touquet-Paris-Plage, France, September 2023.
- [15] Degraeve B, Zikos L, Kwiatkowski A, Donze C, and **Lenne B.** Cognition sociale et jugement moral dans la sclérose en plaques. In *Réunion annuelle de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, Le Touquet-Paris-Plage, France, September 2023.

- 
- [14] Degraeve B, Massot C, **Lenne B**, and Donze C., Dépression et Sclérose en Plaques : Prévalence, facteurs de risques et répercussions. In *Réunion annuelle de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, Le Touquet-Paris-Plage, France, September 2023.
- [13] **Lenne B**, Jougleux C, and Brissart H. Recommandations française pour l'évaluation cognitive dans la sclérose en plaques. In *Société Française de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, Le Touquet-Paris-Plage, France, 2023.
- [12] **Lenne B**, Hamelin F. La fatigue dans la sclérose en plaques, modèles théoriques et recommandations pratiques. In *Société Française de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, Le Touquet-Paris-Plage, France, 2023.
- [11] Degraeve B and **Lenne B**, Fleurion D, Mecheri H, and Aguert M. Toward a Validated Tool for Assessing Nonliteral Language Comprehension in Adults with ASD. In *17th European Congress of Psychology*, Ljubljana, Slovenia, July 2022.
- [10] **Lenne B**, Luneau C, Fleurion D, Mecheri H, and Degraeve B. Impact of information processing speed on episodic memory in multiple sclerosis: a survival analysis. In *17th European Congress of Psychology*, Ljubljana, Slovenia, July 2022.
- [9] Degraeve B and **Lenne B**. Biais de positivité : lorsque la conscience du temps qui passe nous fait positiver? In *Forum des Sciences Cognitives de Lille " Méfions-nous des apparences, quelle réalité percevons-nous ? "*, Lille (France), France, March 2022.
- [8] **Lenne B** and Brissart H. Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques, apport des nouvelles technologies. *Réunion annuelle de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SF-SEP)*, Nîmes, France, 2022.
- [7] **Lenne B**. Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques. In *23<sup>ème</sup> Rencontres de Neurologie, Symposium Bristol Myers Squibb*, Paris, France, Décembre 2021.
- [6] Degraeve B and **Lenne B**. Troubles cognitifs et émotionnels des patients atteints de sclérose en plaques, de la définition à la réhabilitation. In *Journée d'étude de l'Institut Fédératif de Recherche " Prendre Soins, Inclusion et Société " (IFR – PSIS)*, Lille (France), France, October 2020.
- [5] **Lenne B**. Impact de l'activité physique et sportive sur les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques. In *Journées de Neurologie en langue française*, Lille, France, 2019.
- [4] Schmid F, **Lenne B**, Stefaniak N, Hauteceur P, and Henry A. Assessing cognitive changes in Multiple Sclerosis: which change index is the most reliable? In *7th annual meeting of the International MS Cognition Society*, Berlin, Germany, October 2018.
- [3] **Lenne B**, Nandrino, J.L, Sequeira, H., Gallois, Ph., Hauteceur, P. Déficit de la reconnaissance des émotions dans la sclérose en plaques (SEP). *Société française de Psychologie, SFP, LILLE, 7-9 septembre 2010.*
- [2] **Lenne B**, Nandrino, J.L, Sequeira, H., Gallois, Ph., Hauteceur, P. Traitement des informations émotionnelles et transfert interhémisphérique chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP). *Société française de Psychologie, SFP, LILLE, 7-9 septembre 2010.*
- [1] **Lenne B**, Nandrino, J.L, Sequeira, H., Gallois, Ph., Hauteceur, P. Functional and MRI studies of corpus callosum in relapsing-remitting multiple sclerosis. In *11th European Congress of Psychology*, Norway, Oslo, July 2009.

- **Communications affichées avec ou sans actes**

- [36] **Lenne B**, Massot C, Degraeve B, and Donze C. Dépression dans la sclérose en plaques : défis diagnostiques et disparités entre échelles de *screening*. In *Journée de neurologie de Langue Française, Paris, France*, April 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.02.252>
- [35] Degraeve B, **Lenne B**, Massot C, , and Donze C. Dépression et sclérose en plaques : analyse factorielle de la BDI-II et pertinence de la BDI-FS. In *Journée de neurologie de Langue Française, Paris, France*, April 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.02.253>
- [34] Degraeve B, **Lenne B**, Massot C, and Donze C. Is the Beck Depression Inventory Fast-Screen a valid screening tool for MS- patients? A comparison to its full-length version. In *5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Italy, Milan*, October 2023.
- [33] **Lenne B**, Luneau C, Fleurion D, Mecheri H, and Degraeve B. Impact of information processing speed on episodic memory in multiple sclerosis: a survival analysis. In *11<sup>th</sup> Annual Meeting International Multiple Sclerosis Cognition Society, France, Bordeaux*, May 2022.
- [32] **Lenne B**, Degraeve B, Kwiatkowski A, and Audrey Henry. Is age an aggravating factor of cognitive impairment in multiple sclerosis (MS)? In *11<sup>th</sup> Annual Meeting International Multiple Sclerosis Cognition Society, France, Bordeaux*, May 2022.
- [31] Henry A, **Lenne B**, Chavaudra C, Potard C. L'adhésion thérapeutique dans la sclérose en plaques : la place des facteurs sociocognitifs. In *Journée de neurologie de Langue Française, France, Strasbourg*, April 2022. *Revue Neurologique* 2022;178:S114. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.386>.
- [30] **Lenne B**, Degraeve B, Kwiatkowski A, Henry A. L'âge est-il un facteur aggravant des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques ? In *Journée de neurologie de Langue Française, France, Strasbourg*, April 2022. *Revue Neurologique* 2022;178:S117. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.02.394>.
- [29] Zikos L, **Lenne B**, and Pasquier F. Using immersive virtual reality as a cognitive assessment tool for the elderly: a systematic literature review. 16th International E-Congress of the European Geriatric Medicine Society, October 2020. *Eur Geriatr Med*, 2020 Dec;11(Suppl 1):1-309. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00428-6>;
- [28] Schmid F, Audrey H, Nicolas S, Hautecoeur P, **Lenne B**. Quantifier l'évolution cognitive dans la sclérose en plaques : quels sont les indices les plus fiables ? In *Journée de neurologie de Langue Française, e-congress. Revue Neurologique* 2020;176:S18-9. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.093>.
- [27] Luneau C, Degraeve B, Hautecoeur P, and **Lenne B**. Assessing slowlearning in MS with time-to-event data approach. In *8<sup>th</sup> Annual Meeting International Multiple Sclerosis Cognition Society, Netherlands, Amsterdam*, June 2019.
- [26] Mansincal M, Degraeve B, Hautecoeur P, and **Lenne B**. Relationship between information processing speed and episodic memory in MS. In *8<sup>th</sup> Annual Meeting International Multiple Sclerosis Cognition Society,, Netherlands, Amsterdam*, June 2019.
- [25] Barthelemy R, **Lenne B**, Hautecoeur P. Pratiques de réhabilitation cognitive dans la sclérose en plaques : état des lieux en région Hauts de France. In *Journée de neurologie de Langue Française, France, Bordeaux, April 2018. Revue Neurologique* 2018;174:S155. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.356>.
- [24] Donzé C, Guyot M-A, Massot C, **Lenne B**, Kwiatkowski A, Hautecoeur P. Amélioration des troubles cognitifs et de l'impact sur la vie quotidienne après 12 mois de traitement par Qizenday®. In *Journée de neurologie de Langue Française, France, Bordeaux, April 2018. Revue Neurologique* 2018;174:S102. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.01.230>.

- 
- [23] Barthelemy R, **Lenne B**, Hautecoeur P, Antoine P. Normalisation du Rey Dot Counting Test (DCT) en population clinique francophone. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Strasbourg, France, Toulouse, April 2017. *Revue Neurologique* 2017;173:S62-3. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.067>.
- [22] Is minimal effort effortless? A qualitative analysis of response bias on memory assessment (P6.309). In *Annual Meeting of American Academy of Neuropsychology*, United States, Boston, June 2016. [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.88.16\\_supplement.P6.309](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.88.16_supplement.P6.309).
- [21] De Moura M, **Lenne B**, Honoré J, Kwiatkowski A, Hautecoeur P, Sequeira H. Reconnaissance des émotions dans la sclérose en plaques. Une approche neurocomportementale. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Nantes, April 2016. *Revue Neurologique* 2016;172:A93-4. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.01.226>.
- [20] Barthelemy R, **Lenne B**, Leuse D, Kwiatkowski A, Hautecoeur P. Caractère prédictif du déficit dysexécutif dans les troubles de mémoire épisodique dans la SEP. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Paris, April 2014. *Revue Neurologique* 2014;170:A23. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.088>.
- [19] Barthelemy R, **Lenne B**, Leuse D, Kwiatkowski A, Hautecoeur P. Predictivity Of Executive Functions In Episodic Memory In Multiple Sclerosis (P4.168). In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, United States, Philadelphia, April 2014. *Neurology*;82,S10. [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.82.10\\_supplement.P4.168](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.82.10_supplement.P4.168).
- [18] Hautecoeur P, Malapel L, **Lenne B**, Louchard P, Neuville V, Donzé C. Alliance : enquête nationale sur le suivi pluridisciplinaire des patients atteints de sclérose en plaques. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Montpellier, April 2013. *Revue Neurologique* 2013;169:A106. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.254>.
- [17] Neuville V, Donzé C, Malapel L, **Lenne B**, Louchard P, Kwiatkowski A, et al. Alliance : évaluation de l'interruption des soins dans la sclérose en plaques. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Montpellier, April 2013. *Revue Neurologique* 2013;169:A103. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.246>.
- [16] **Lenne B**, Hautecoeur P, Crinquette C, Caizergues N, Meite M, Donzé C. EVASEP : étude non interventionnelle décrivant le rôle de l'aidant naturel dans l'accompagnement des patients atteints de sclérose en plaques, traités par un interféron bêta 1a en sous-cutané selon trois points de vue : neurologues, patients et aidants. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Montpellier, April 2013. *Revue Neurologique* 2013;169:A110. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.01.264>.
- [15] **Lenne B**, Nandrino J.L, Sequeira S, Leuse L, Calais G, and Hautecoeur P. Deficit in Facial Emotion Recognition and Interhemispheric Transfer in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) (P04.117). In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, United States, New Orleans, April 2012. *Neurology*;78;S1. [https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.78.1\\_supplement.P04.117](https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.78.1_supplement.P04.117).
- [14] Devin S, **Lenne B**, Calais G, Hautecoeur P. Effets de l'art-thérapie, à dominante peinture, sur l'estime de soi et la qualité de vie de patients atteints de sclérose en plaques. In *Journée de neurologiques de Langue Française*, France, Nice, April 2012. *Revue Neurologique* 2012;168:A42. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.01.103>.
- [13] **Lenne B**, Nandrino J.L, Sequeira S, Leuse L, Gallois J, and Hautecoeur P. Cognitive disorders and corpus callosum in relapsing-remitting multiple sclerosis. In *5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, Netherlands, Amsterdam, October 2011.
- [12] **Lenne B**, Nandrino J.L, Sequeira S, Leuse L, Calais G, and Hautecoeur P. Emotion recognition and interhemispheric transfer in relapsing-remitting multiple sclerosis. In *5th Joint Triennial Congress of*
-

---

*the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*, Netherlands, Amsterdam, October 2011.

- [11] **Lenne B**, Nandrino J.L, Sequeira S, Leuse L, and Hautecoeur P. Deficit in emotional facial expression recognition in multiple sclerosis and interhemispheric transfer. In *26<sup>th</sup> European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*, Stockholm, Sweden, October 2010.
- [10] Donze C, **Lenne B**, and Hautecoeur P. EVASEP: role of care giver in supporting patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a over 24 months. In *26<sup>th</sup> European Committee For Treatment And Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*, Stockholm, Sweden, October 2010.
- [9] **Lenne B**, Nandrino J.L, Sequeira H, Gallois Ph, and Hautecoeur P. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in multiple sclerosis. In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, Canada, Toronto, April 2010. *Neurology*;74;S3.
- [8] Donze C, **Lenne B**, Demaille S, and Hautecoeur P. Sexuality and intimacy in MS patients. In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, Canada, Toronto, April 2010. *Neurology*;74;S3.
- [7] Lenne B, Nandrino J.L, Sequeira H, Gallois Ph, and Hautecoeur P. Functional and MRI study of corpus callosum in relapsing-remitting multiple sclerosis. In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, Canada, Toronto, April 2010. *Neurology*;74;S3.
- [6] Gallois J, Crinquette C, Boudet S, Peyrodie L, Leuse D, **Lenne B**, et al. P3-50 Etude des corrélations entre les tests neuropsychologiques et l'analyse linéaire et non linéaire de l'électroencéphalogramme au cours des démences. In *10e Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*, France, Nantes, April 2009. *Revue Neurologique* 2009;165:92. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(09\)72678-5](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(09)72678-5).
- [5] Gallois J, Crinquette C, Boudet S, Leuse D, **Lenne B**, Peyrodie L, et al. P3-49 Diagnostic étiologique des démences à l'aide de l'analyse linéaire et non linéaire de l'électroencéphalogramme. In *10e Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*, France, Nantes, April 2009. *Revue Neurologique* 2009;165:91. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(09\)72677-3](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(09)72677-3).
- [4] **Lenne B**, Crinquette C, Mackowiak A, Gallois Ph, and Hautecoeur P. Profiles of performance of the PASAT with "dyad score" in different subtypes of multiple sclerosis. In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, United States, Chicago, April 2008. *Neurology*;70;S1.
- [3] Crinquette C, **Lenne B**, Mackowiak A, and Hautecoeur P. Effect of relapse on cognition for patients with multiple sclerosis (MS). In *Annual Meeting of American Academy of Neurology*, United States, Chicago, April 2008. *Neurology*;70;S1.
- [2] **Lenne B**, Troubles cognitifs et perturbations du transfert interhémisphérique dans la sclérose en plaques. In *Journée de neurologie de Langue Française*, France, Toulouse, April 2006.
- [1] **Lenne B**, Alexandre Mackowiak, Philippe Gallois, Gerard Forzy, Laurent Peyrodie, Emmanuelle Lefebvre, and Patrick Hautecoeur. Troubles cognitifs dans la Sclérose en Plaques (SEP) et corrélations avec les perturbations EEG en analyse non-linéaire : Etude préliminaire. *Réunion d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue française*, France, Paris, December 2003.

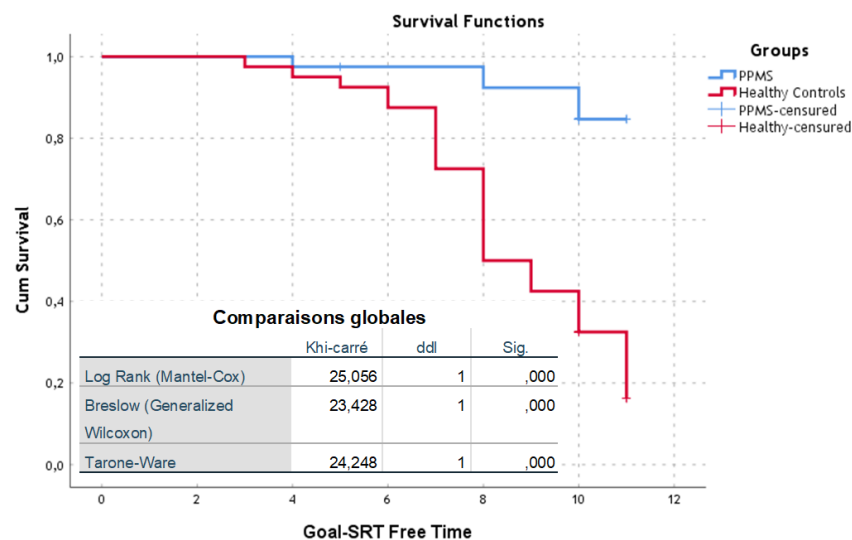
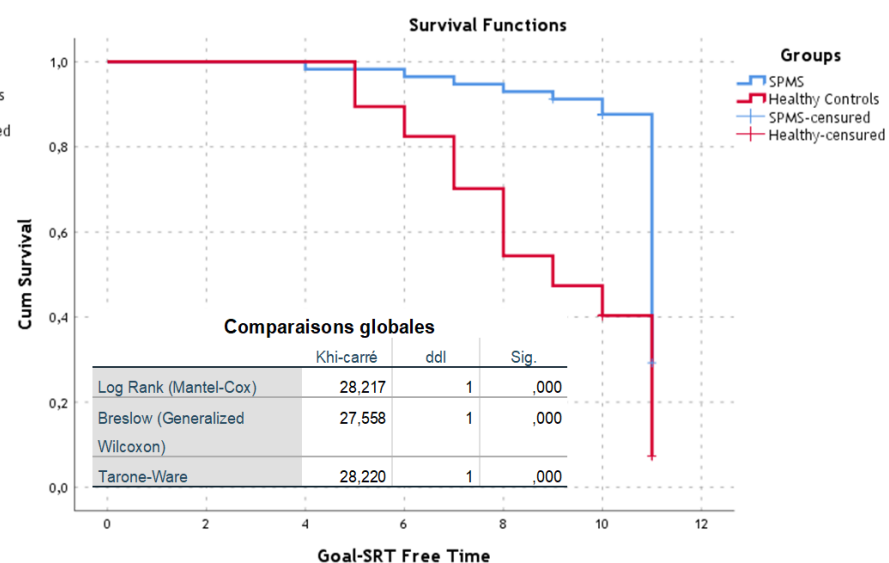
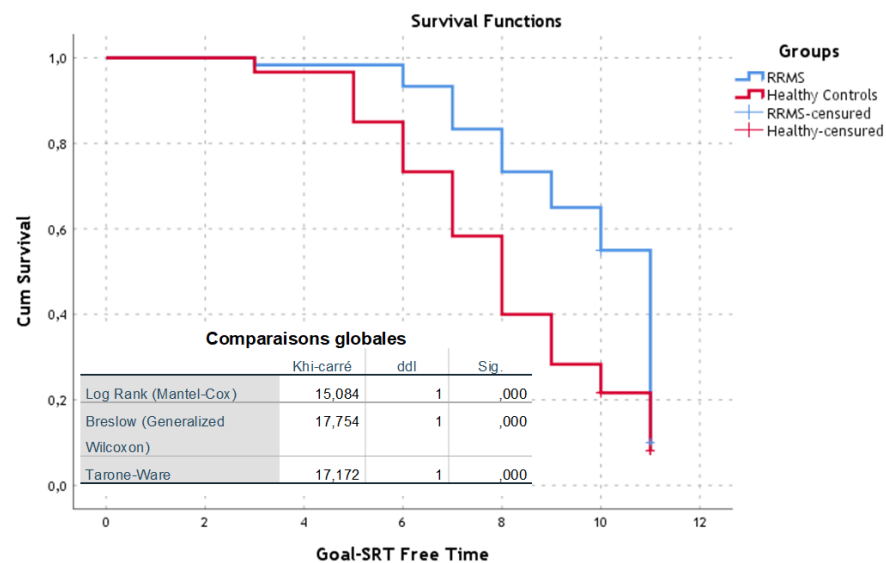


**Annexe 2 : Maquette du master de « Neuropsychologie et neurosciences cognitives, apports cliniques, anatomiques et neurophysiologiques ».**

<b>Master 1 – Semestre 1</b>		<b>255h</b>
UE	Intitulé	Volume horaire
UE1	<i>Techniques et pratiques de l'évaluation individuelle</i>	28
UE2	<i>Formation à la recherche</i>	25
UE3	<i>Séminaires</i>	36
UE4	<i>Anglais</i>	24
UE5	<i>Neurosciences cognitives approfondies</i>	46
UE6	<i>Neuro-anatomie et initiation aux techniques de neuro-imagerie</i>	40
UE7	<i>Neuropsychologie de l'enfant</i>	32
UE8	<i>Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique</i>	24
<b>Master 1 – Semestre 2</b>		<b>171h</b>
UE	Intitulé	Volume horaire
UE1	<i>Statistiques et informatique</i>	30
UE2	<i>Stage en situation</i>	24
UE3	<i>Anglais</i>	24
UE4	<i>Travail d'Etude et de Recherche</i>	-
UE5	<i>Psychopathologie cognitive et neuropsychologie chez l'adulte et l'enfant</i>	38
UE6	<i>Techniques de l'examen neuropsychologique (et du questionnaire)</i>	55

<b>Master 2 – Semestre 1</b>		<b>235h</b>
UE	Intitulé	Volume horaire
UE1	<i>Éthique de la pratique psychologique dans le contemporain</i>	30
UE2	<i>Psychopathologie cognitive et neuropsychologie chez l'adulte et l'enfant 2</i>	35
UE3	<i>Sémiologie neurologique et neuropsychologique</i>	18
UE4	<i>Techniques de l'examen neuropsychologique 2</i>	46
UE5	<i>Techniques d'exploration du système nerveux central et méthodes de recherche en neurosciences</i>	32
UE6	<i>Neuropsychologie des principaux syndromes génétiques neurodéveloppementaux</i>	22
UE7	<i>Neuropsychologie de l'enfant</i>	32
UE8	<i>Neurosciences cliniques et lésions cérébrales</i>	48
<b>Master 2 – Semestre 2</b>		<b>193h</b>
UE	Intitulé	Volume horaire
UE1	<i>Neurosciences cognitives approfondies 2</i>	16
UE2	<i>Neuropsychologie de l'enfant</i>	34
UE3	<i>Remédiation cognitive et psychiatrie, prise en charge pharmacologique</i>	51
UE4	<i>Posture professionnelle</i>	27
UE5	<i>Statistiques avancées</i>	20
UE6	<i>Stage en situation</i>	20
UE7	<i>Mémoire</i>	20

### Annexe 3 : Courbes de survie dans les différentes formes cliniques de SEP par comparaison avec leur groupe contrôle apparié.





---

## **Annexe 4 : Évaluation neuropsychologique dans la SEP : consensus élaboré par la commission cognition de la SFSEP.**

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les patients souffrant d'une SEP. Leur prévalence (entre 30 et 70%) est variable en fonction de la forme clinique et peuvent être présents à tous les stades de la maladie. Ces troubles touchent principalement la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique verbale et non verbale, les fonctions attentionnelles et exécutives.

Les troubles cognitifs sont plus sévères dans les formes progressives et l'expression des troubles est variable en fonction de l'histoire du patient (essentiellement de sa réserve cognitive) et la présence de comorbidités thymiques et asthéniques. L'atteinte cognitive semble corrélée aux marqueurs d'une atteinte diffuse au sein de la substance blanche d'apparence normale et l'atteinte de certaines structures clés de la substance grise (cervelet, thalamus, hippocampe et cortex).

Les plaintes des patients sont majoritairement axées sur la nécessité de temps supplémentaire dans l'accomplissement de tâches, des difficultés dans la récupération d'informations, des difficultés de concentration avec une tendance à la distractibilité ainsi que des difficultés d'organisation des tâches. Ces troubles peuvent impacter la vie personnelle et professionnelle.

Un bilan cognitif initial est recommandé chez tous les patients dès le début de la maladie. La plainte cognitive des patients et/ou de l'entourage est à prendre en compte, sachant qu'elle ne corrèle pas toujours avec les troubles objectivés aux tests. En parallèle, il est essentiel d'aborder la question de l'annonce diagnostique auprès d'un psychologue clinicien.

Différents outils d'évaluation peuvent être utilisés pour apprécier l'atteinte cognitive. Les recommandations internationales mentionnent l'utilisation de la BICAMS (Langdon et al.2012, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190573/>; Kalb et al., 2018, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303036/>), validée en français (Maubeuge et al., 2021, [French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303036/)). La BICAMS ne correspond pas à une évaluation neuropsychologique exhaustive. Elle évalue les capacités de vitesse de traitement de l'information et les capacités d'apprentissage en mémoire épisodique. Dans sa version courte, la BICAMS ne comprend pas le rappel différé. Cette évaluation non-exhaustive doit donc être complétée par d'autres tests, afin de ne pas ignorer les formes mnésiques de déclin cognitif dans la SEP (Deluca et al., 2013, Memory impairment in multiple sclerosis is due to a core deficit in initial learning). L'objectif de ce consensus d'experts est de proposer un choix de tests complémentaires qui semblent les plus pertinents dans l'évaluation cognitive des patients souffrant de SEP.

Afin d'effectuer une évaluation thymique de dépistage, l'utilisation de la BDI-FS (Beck Depression Inventory-Fast Screen. Benedict et al., 2003, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12926845/>) pour les symptômes dépressifs et de la GAD-7 (General Anxiety Disorder-7. Spitzer et al., 2006, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16717171/>) pour les symptômes anxieux est recommandée, ainsi que l'EMIF-SEP pour l'évaluation de la fatigue (Modified Fatigue Impact Scale. Debouverie et al., 2002, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12451351/>). La pertinence de la réalisation du bilan peut être discutée si le patient présente un syndrome anxio-dépressif sévère, auquel cas une orientation vers un psychologue clinicien peut s'avérer nécessaire.

---

**Protocole d'évaluation et de suivi neuropsychologique****T0 : Bilan initial**

BICAMS + BDI-FS + GAD-7+ EMIF-SEP  
requis  
+ choix épreuves complémentaires

**Bilan de suivi à distance de T0 :**

- A la demande d'un professionnel de santé ou du patient.
  - Suite à l'évaluation initiale, un bilan de contrôle peut être préconisé.
  - La remédiation cognitive a montré son efficacité dans la SEP. En conséquence un bilan est conseillé à la fin de cette prise en charge.
  - Il est recommandé d'effectuer le SDMT\* 1 fois par an.
- A titre informatif une variation du score  $\geq 8$  points au SDMT est considérée comme significative. Une modification du score de +/- 4 points peut être pertinent dans certains cas.

*\*L'alternative au SDMT dans la phase de screening est le CSCT qui offre l'avantage d'être informatisé et permet de limiter l'effet de pratique lorsqu'il est répété à 6 mois d'intervalle. Cependant, le même outil doit être utilisé lors d'une ré-évaluation de suivi annuel et le SDMT n'est pas substituable au CSCT dans la BICAMS*

## Évaluation Cognitive des patients SEP

### BICAMS, *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* + épreuves complémentaires optionnelles

#### BICAMS\*

##### Mémoire épisodique verbale

###### FVLT

(5 rappels libres + Rappel différé)

##### Mémoire épisodique visuelle

###### BVMT-R

(3 rappels libres +rappel différé)

##### Vitesse de traitement de l'information

###### SDMT oral

(nombre total de bonnes réponses)

#### EPREUVES COMPLEMENTAIRES OPTIONNELLES

##### Mémoire à court terme / mémoire de travail

- Empans de chiffres en ordre direct WAIS-IV
- Empans de chiffres en ordre inverse WAIS-IV

##### Fonctions attentionnelles

- PASAT 3 ou 4 secondes
- Alerte phasique TAP (TEA)
- Attention divisée TAP (TEA)
- D2-R version papier ou informatisée

##### Langage

- DO 80
- Batterie d'Evaluation des Troubles Lexicaux (BETL)

##### Fonctions exécutives

##### Flexibilité mentale

- TMTA/TMTB
- Ordres contraires de la BCcog SEP
- Planche 4 Stroop D-KEFS
- Flexibilité TAP

##### Initiation verbale

- Fluences verbales P 2 min
- Fluences verbales animaux 2 min

##### Inhibition

- Stroop
- GonoGo issu de la BCcogSEP
- GonoGo TAP

##### Planification

- Test Commissions modifié
- Priorités
- Tour de Londres

\*Une version parallèle pour chaque test de la BICAMS est disponible

## Annexe 5 : Détails des évaluations neuropsychologiques réalisées au sein de l'étude E-SEP.

Évaluations cognitives complémentaires	
Épreuves neuropsychologique	Fonctions cognitives
BICAMS : <i>CVLT</i> , <i>BVMTR</i> <i>SDMT</i>	Mémoire épisodique verbale et visuo-spatiale Vitesse de traitement de l'information (VTI)
Empans auditivo-verbaux direct et inverse	Mémoire à court terme / Mémoire de travail
Test des couleurs-mots de Stroop	Inhibition
Trail Making Test	Flexibilité réactive
Fluences verbales catégorielles et phonémiques	Flexibilité spontanée
Tour de Londres	Planification
Test des commissions	Planification
Test d'attention concentrée du D2	Attention sélective
Test d'addition en série du PASAT	VTI / Attention soutenue
Évaluation de la plainte cognitive	
Auto-évaluation des difficultés cognitives (Echelle de Mac Nair & Kahn- version française du GRECO)	
Évaluations de la participation sociale, des symptômes anxio-dépressifs et de la fatigue	
Questionnaire de l'impact sur la participation et l'autonomie, Echelle de BDI-II	
STAI Y-A (anxiété-Etat) et STAI Y-B (anxiété-Trait), Echelle Visuelle Analogique (EVA) de Fatigue	

## Annexe 6 : Détails des mesures réalisées au sein de l'étude FELSA-SEP

T1 : Inclusion	T2 : + 6 mois
<p><u>Variables contrôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Données sociodémographiques et cliniques</li> <li>• Troubles cognitifs (SDMT)</li> <li>• Fatigue Severity Scale (Krupp et al., 1989, 9 items)</li> <li>• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, Zigmond &amp; Snaith, 1983, 14 items)</li> </ul> <p><u>Variables indépendantes<sup>10</sup> :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensions de la TCP : Attitudes envers la réalisation du comportement, normes subjectives, perception du contrôle, intention comportementale, ...),</li> <li>• Menace perçue</li> <li>• Soutien interpersonnel</li> </ul>	<p><u>Variables contrôles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traits de personnalité, Big Five Inventory-FR (BFI-FR, Plaisant, Courtois, Réveillère, Mendelsohn, &amp; John, 2010 15 items)</li> </ul> <p><u>Variables indépendantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soutien social perçu (QSSP à 6 items, Rasclé, Bruchon-Schweitzer, &amp; Sarason, 2005)</li> <li>• 4-Point ordinal Alliance Scale (4-PAS, Misdrahi, Verdoux, Lançon, &amp; Bayle, 2009, 11 items).</li> </ul> <p><u>Variables dépendantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure objective de l'adhésion au traitement (indice du nombre de jours couverts par le traitement) (PDC : proportion of days covered)<sup>11</sup></li> <li>• Mesure subjective de l'adhésion au traitement (MMAS-8, Morisky, Green, &amp; Levine, 1986).</li> </ul>

<sup>10</sup> L'ensemble de ces dimensions de la TCP sera évalué au moyen de différentes échelles de Likert en 5 points (catégorisées en dimensions), permettant de déterminer le degré d'accord du patient avec chacune des propositions ou d'échelle visuelle analogique, déterminant la fréquence d'un comportement. Ainsi, par exemple, le patient déterminera son degré d'accord avec la proposition « *Selon moi, prendre mon traitement pour la SEP comme le neurologue me l'a conseillé est ...* », sur une échelle en cinq points allant de « *Pas du tout important à très important* ». De la même façon, le patient sera amené à se positionner sur un continuum allant de 0 à 100% à la question « *Au regard des 3 derniers mois, à quelle fréquence avez-vous suivi les recommandations de vos professionnels de santé* ».

<sup>11</sup> Le PDC est calculé en divisant le nombre de jours de traitement prescrit par le nombre de jours où le traitement est observé. Un PDC supérieur ou égal à 80% indique une bonne adhésion et un PDC strictement inférieur à 80% indique une mauvaise adhésion au traitement (Martin et al., 2009) L'arrêt du traitement est défini au-delà de 90 jours sans traitement.



# **Neuropsychologie de la sclérose en plaques : de l'identification des troubles cognitifs et socio-affectifs à leur remédiation**

---

## **Résumé**

La composante neuropsychologique fait désormais partie intégrante de la sémiologie de la sclérose en plaques (SEP), première cause de handicap non-traumatique de l'adulte jeune. Si les éléments cognitifs et émotionnels sont désormais reconnus, il subsiste de nombreux questionnements sur leur richesse sémiologique et la nature précise des processus à leur origine et à leur évolution. Les travaux de recherche présentés dans la première partie de ce mémoire ont tenté de répondre à certains de ces questionnements. Ils ont notamment porté sur la caractérisation des troubles de la mémoire épisodique, l'une des plaintes cognitives les plus fréquemment rapportées par les patients, et sur l'impact des troubles de vitesse de traitement associés aux capacités d'apprentissage. Nous avons aussi tenté d'enrichir les descriptions sémiologiques des patients en analysant les troubles du traitement de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. De plus, en poursuivant des objectifs de nature fondamentale et clinique, une enquête a permis de dresser un tableau de l'accessibilité à la remédiation cognitive dans la SEP. Enfin, une approche globale des déterminants de l'accompagnement des patients a fait l'objet de travaux portant sur les facteurs de l'adhésion thérapeutique et de la place des aidants. Ces travaux ont ainsi posé les prémices de projets de recherche qui sont présentés dans la seconde partie de ce mémoire. Ces projets se situent dans la continuité des travaux réalisés et tenteront de préciser la nature des troubles cognitifs et socio-affectifs des patients ; ils visent également à évaluer l'efficacité d'un programme de remédiation cognitive. Enfin, nous ferons des propositions pouvant évoluer vers un modèle bio-psycho-social de la SEP. Dans ce cadre, une meilleure intégration des modifications neuropsychologiques de la SEP devrait permettre d'identifier de nouvelles pistes de prise en charge et améliorer ainsi la qualité de vie des patients et de leur entourage.

---

## **Abstract**

The neuropsychological issue is now an integral part of the semiology of multiple sclerosis (MS), the leading cause of non-traumatic disability in young adults. Although cognitive and emotional elements are now recognized, questions remain as to their semiological richness, the precise nature of the processes at their origin and their evolution. The research presented in the first part of this thesis has attempted to answer some of these questions. In particular, it has focused on characterizing episodic memory disorders, one of the cognitive complaints most frequently reported by patients, and on the impact of associated processing speed disorders on learning ability. We also sought to enrich the patients' semiological descriptions by analyzing disorders in the processing of emotional facial expression recognition. In addition, in pursuit of both fundamental and clinical objectives, a survey has provided a picture of accessibility to cognitive remediation in MS. Finally, a global approach to the determinants of patient support has been the subject of research into the factors of therapeutic adherence and the role of caregivers. This work has laid the groundwork for the research projects presented in the second part of this dissertation. These projects are a continuation of the work already carried out and will attempt to clarify the nature of patients' cognitive and socio-affective disorders; they also aim to evaluate the effectiveness of a cognitive remediation program. Finally, we will make proposals that could evolve towards a bio-psycho-social model of MS. In this context, a better integration of the neuropsychological modifications of MS should make it possible to identify new avenues of treatment and thus improve the quality of life of patients and their families.

---

**École doctorale :** Biologie et Santé

**Unité de recherche :** ETHICS EA7446

**Discipline :** Neurosciences