



**HAL**  
open science

# Existe-t-il vraiment une atteinte de la cognition sociale dans la sclérose en plaques ?

Cécile Dulau

► **To cite this version:**

Cécile Dulau. Existe-t-il vraiment une atteinte de la cognition sociale dans la sclérose en plaques ?. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089147

**HAL Id: dumas-01089147**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089147>**

Submitted on 1 Dec 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N° 3103

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

par Cécile DULAU

Née le 29 mars 1985 à Fréjus (Var)

le 13 octobre 2014

**EXISTE-T-IL VRAIMENT  
UNE ATTEINTE DE LA COGNITION SOCIALE  
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES?**

Directeur de thèse

M. le Professeur Bruno BROCHET

Jury

M. le Professeur Igor SIBON .....	Président
M. le Professeur Thibaut MOREAU.....	Rapporteur
M. le Professeur François TISON.....	Examineur
Mme le Docteur Aurélie RUET .....	Examinatrice
Mme Antoinette PROUTEAU.....	Examinatrice

## REMERCIEMENTS :

A mon président du jury

Monsieur le Professeur Igor SIBON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de Service de neurologie vasculaire  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Dès les débuts de mon internat de neurologie vous avez su me soutenir et m'orienter dans mes décisions. Je vous suis très reconnaissante de l'attention que vous avez porté à la qualité de ma formation. Travailler à vos côtés est un excellent guide dans l'exercice de ma spécialité.

Soyez assuré de mon respect et de ma grande considération.

A mes juges

Monsieur le Professeur François TISON,  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de Service de neurologie  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.  
Durant mon internat j'ai pu bénéficier de votre expérience et de vos enseignements de qualité. Je vous suis très reconnaissante d'avoir participé à ma formation.  
Soyez assuré de mon respect et de ma grande considération.

Madame le Docteur Aurélie RUET

Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de neurologie générale et des maladies inflammatoires  
du système nerveux central  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Je voue une grande admiration à ton cursus que je porte en exemple. Travailler à tes côtés sera une chance pour moi. Trouve dans ce travail l'expression de tout mon respect et de ma grande considération.

Madame Antoinette PROUTEAU

Maitre de Conférence des Universités en Neuropsychologie Clinique  
Université Bordeaux Segalen

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Travailler à vos côtés a été source d'enseignements et de découverte pour moi.

Je suis fier d'avoir pu collaborer avec la faculté de neuropsychologie grâce à vous.

Votre aide et celle de votre équipe ont été précieuses. Je vous remercie aussi pour la confiance que vous m'avez accordée.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect de ma grande considération.

A mon rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Thibaut MOREAU  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de Service de neurologie  
CHU de Dijon

Vous avez accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de mon travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assuré de mon respect et de ma grande considération.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Professeur Bruno BROCHET,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de Service de neurologie générale  
et des maladies inflammatoires du système nerveux central  
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Ensemble nous avons exploré un domaine inédit. Vous m'avez permis de faire connaissance avec la recherche clinique et avez été un précieux guide. La profonde admiration que je vous porte est sincère. Je vous remercie aussi de m'accorder votre confiance. Je serai très heureuse de continuer à travailler avec vous.

Soyez assuré de mon respect et de ma grande considération.

## Autres...

Je veux témoigner tout mon amour:

A mon père, je sais que tu aurais été très fier de me voir arriver jusque là. Depuis que tu es parti il n'y a pas un jour où je ne pense pas à toi. Tu es dans mon coeur pour toujours.

A ma maman, la semaine que nous avons passé rue Lagrange (ça secoue!) est le témoin de notre relation si proche et complice.

A Alexandre, tu es l'homme qui partage et enchante ma vie. Je t'admire. Tu fais de chaque moment passé ensemble un délice de la vie.

A Léonard, notre fabuleux bébé. Tu es mon bonheur inouï.

A ma soeur Sandra, mes nièces Lou, Noémie et Juliette,

A mon frère Vincent,

A mes deux (cyber!) grand-mères: Grand-mère Luce! Mamie Jeanine!

A Bruno mon oncle,

A Patrick, Vincent, mes oncles

Au clan bordelais des Dulau! Guy mon oncle, Maryse, Pierre, Laura, Antoine, Clémence et Alexandre

A Mathieu, Manon, France, Salma

A Thomas, Maëlia, Thibaut, Yolande, Issa, Elma, Anne

A Richard, Alexandre ("1!"), Ludivine Vanessa & co, Alain

A Marie-Dominique, Dominique, Romain, Raphaëlle, Indira, Andrée, Jean-Pierre et Marie-Pierre, Anaële et sa famille, Corine et sa famille. Au doux souvenir d'O'mère

La famille de Creysse, d'Onzain, et particulièrement Isabelle, Thibaut Anne Ethan et Alban, aux bayonnais Martine André!

A tous les nounous de Léonard merci pour votre aide!

Merci à mon entourage proche de m'avoir tant soutenu ces derniers temps!

A tous ceux qui comptent pour beaucoup!

Estelle Jean

Mathilde P. Xavier

Mathilde S. Anthony

Johanna Anthony

Jean-Daniel Camille

Céline Jeff Oscar

Cécile Grégoire

Fedora Thomas Auguste

Ludivine Rémi Marceau

Marine Thibaut Lila Valentin

Valentine Nicolas

Annabelle Guillaume

Emmanuelle Arnaud

Hélène

Cynthia

Paola Louis

Jennifer

Marie DM

Johanne

Aurélia Pierre-Marie

Julien P. Audrey Thalia

Julien M. Nicole

Thomas Rosen

Fabrice Camille

Adrien Anne-Christelle Maé

Marie et Diane

Adeline Thibaut

Emilie Olivier Lou-Ap' Lisandre

Philippe Camille Paul

Emmanuel Emilia

Guilhem  
Marie-Angélique Julien  
Arnaud Alexie Léon  
Sandra Stéphane & co.  
Tous les Maximois restants!

Charline, Etienne  
Les Clément et Julien  
Pierre P. Sylvie Zoé et Nicolas  
Les familles Reverte, Thirion

A Néné et sa famille, Gaspard!

A mes co-internes pas encore cités:

Fanny Sharmila Bertrand Guillaume Brice Idoïa Amandine Charlotte Cyrielle Claire-  
Estelle Stéphanie Anne Sophie Maxime Nicolas Pierre L Pierre D Etienne Nicolas  
Louis Loïc Julia Anna Marine Julie

A toutes les équipes soignantes des stages d'interne: vous avez toujours rendu si  
sympa les stages! (néphro! maladies infectieuses! neuro!)

A toute l'équipe du projet cognition sociale: Hélène un merci spécial pour ta  
fabuleuse aide! Un grand merci à Mathilde Deloire! Merci aussi Julie Charré, Aurore  
Saubusse. Et enfin Delphine Hamel et Emmanuelle.

L'équipe de neurologie du CHU de Bordeaux pas encore citée! Merci pour vos  
enseignements! Madame le Docteur Sabrina Debruxelles, Monsieur le Docteur  
François Rouanet, Madame le Docteur Pauline Renou, Monsieur le Docteur Ouallet,  
Madame le Docteur Marie Rouanet, Madame le Docteur Véronique Michel, Monsieur  
le Professeur Burbaud, Madame le Docteur Nathalie Damon, Monsieur le Professeur  
Guehl, Monsieur le Docteur Deliac, Monsieur le Professeur Meissner, Madame le  
Docteur Foubert-Samier, Madame le Docteur Auriacombe, Madame le Docteur  
Dousset, Monsieur le Docteur Ferrer, Monsieur le professeur Le Masson, Madame le  
Docteur Wielanek, Monsieur le Professeur Goizet, Monsieur le Docteur Aupy,  
Madame le Docteur Cubizolle, Madame le Docteur Patry

L'équipe du service de neurologie de l'hôpital de Bayonne, si bon souvenir:

Monsieur le Docteur Emmanuel Ellie, Madame le Docteur Catherine Rummens,  
Madame le Docteur Patricia Bernardy, Monsieur le Docteur Guillaume Ballan,  
Madame le Docteur Stéphanie Bannier, Madame le Docteur Julia Potenza.

A l'équipe médicale de néphrologie et de maladies infectieuses, 2 stages chers à  
mon cursus: A Monsieur le Professeur Ragnaud, Monsieur le Professeur Neau,  
Monsieur le Professeur Combe, Monsieur le Docteur Casanave, Monsieur le Docteur  
Vendrely, Madame le Docteur Lacraze, Madame le Docteur Galantine, Madame le  
Docteur De Précigout, Madame le Docteur Delmas, Monsieur le Docteur de la Faille.

Aux neurologues libéraux: vos remplacements m'ont tellement appris! Monsieur le  
Docteur Laporte, Monsieur le Docteur Duché, Monsieur le Docteur Delabrousse-  
Mayoux, Monsieur le Docteur Pedespan, Monsieur le Docteur Larrieu, Monsieur le  
Docteur Soulès

# Table des matières

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION:</b> .....	<b>13</b>
<b>La sclérose en plaques: une pathologie auto-immune du système nerveux central</b>	<b>13</b>
Description générale.....	13
Atteinte cognitive et affective dans la sclérose en plaques .....	16
<b>Cognition sociale</b> .....	<b>17</b>
Définition.....	17
Traitement des émotions.....	18
Conscience émotionnelle .....	20
Alexithymie .....	21
Théorie de l'esprit et empathie .....	22
Prise de décision .....	24
Cognition sociale et maladies psychiatriques.....	25
Cognition sociale et pathologies neurologiques .....	26
<b>Evaluation de la cognition sociale</b> .....	<b>27</b>
<b>Répercussion de l'altération de la cognition sociale</b> .....	<b>29</b>
<b>Retentissement psychosocial connu de la sclérose en plaques</b> .....	<b>29</b>
<b>Cognition sociale et sclérose en plaques</b> .....	<b>30</b>
<b>OBJECTIFS:</b> .....	<b>31</b>
<b>Objectif primaire:</b> .....	<b>31</b>
<b>Objectifs secondaires:</b> .....	<b>31</b>
<b>MÉTHODES</b> .....	<b>31</b>
<b>Type d'étude</b> .....	<b>31</b>
<b>Sujets à l'étude</b> .....	<b>31</b>
Critères d'inclusion des patients SEP:.....	31
Critères d'exclusion : .....	32
Témoins.....	32
Mesures.....	32
Analyse et analyse statistique .....	44
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>46</b>
<b>Données socio-démographiques et cliniques</b> .....	<b>46</b>
Echantillon global SEP.....	46
Sous-groupes formes cliniques .....	48
<b>Atteinte neurocognitive des patients SEP</b> .....	<b>50</b>
Echantillon global SEP .....	50
Sous-groupes formes cliniques .....	53
Comparaison des formes entre elles.....	54
<b>Cognition sociale des patients SEP</b> .....	<b>58</b>
Théorie de l'esprit.....	58
Reconnaissance des émotions faciales .....	61

Conscience émotionnelle .....	63
Alexithymie .....	66
Fréquence d'atteinte aux domaines de CS .....	68
Comparaison entre les formes cliniques de SEP .....	70
Evaluation qualitative des patients ayant 3 tests de cognition sociale atteints .....	74
<b>Relation cognition sociale et autres variables .....</b>	<b>75</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>78</b>
<b>Retour sur les résultats de l'étude .....</b>	<b>78</b>
<b>Atteinte clinique, affective et cognitive des patients SEP .....</b>	<b>79</b>
Atteinte clinique .....	79
Atteinte affective .....	80
Atteinte cognitive .....	80
<b>Atteinte de la cognition sociale .....</b>	<b>81</b>
Reconnaissance des émotions faciales .....	81
Théorie de l'esprit .....	82
Conscience émotionnelle et alexithymie .....	83
<b>Liens cognition sociale et neurocognition .....</b>	<b>86</b>
Lien théorie de l'esprit et cognition .....	86
Lien reconnaissance des émotions faciales et cognition .....	88
Lien alexithymie/conscience émotionnelle et cognition .....	88
En résumé: cognition sociale et cognition dans la SEP .....	89
<b>Limites de l'étude et perspectives .....</b>	<b>89</b>
Limites .....	89
Perspectives .....	90
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>94</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>95</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>107</b>

# ABREVIATIONS

CS= cognition sociale

SEP= sclérose en plaques

SNC= système nerveux central

SEP RR= SEP récurrente rémittente

SEP PP= SEP primaire progressive

SEP SP= SEP secondairement progressive

SCI = syndrome cliniquement isolé

FFA= Fusiform Face Area

fSTS= facial part of the superior temporal sulcus

LEAS= Levels of Emotionnal Awareness Scale

BVAQ-B= Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire type B-20 items

CC= cortex cingulaire

TED= trouble envahissant du développement

SCNM= Social Context Network Model

VLPCFC= cortex préfrontal ventrolatéral

EDSS= Expanded Disability Status Scale

PECS-B= Protocole d'Evaluation de la Cognition Sociale de Bordeaux

BDI= Beck Depression Inventory

STAI-Y= State-Trait-Anxiety-Inventory forme Y

PASAT= Paced Auditory Serial Addition Test

ME+MCT = mémoire épisodique et mémoire à court terme

MT= mémoire de travail

VTI= vitesse de traitement des informations

F°EXE= fonctions exécutives

# INTRODUCTION:

Afin de comprendre pourquoi étudier la cognition sociale (CS) les différents aspects seront traités: qu'est ce que la sclérose en plaques (SEP)? Qu'est ce que la CS, comment l'évalue-t-on? Quelles sont les répercussions d'une atteinte de la CS? Y-a-t-il déjà des répercussions psychosociales dans la SEP? Qu'ont apporté les études sur CS et SEP ?

## **La sclérose en plaques: une pathologie auto-immune du système nerveux central**

### **Description générale**

La SEP est une pathologie inflammatoire auto-immune démyélinisante, multifocale, du système nerveux central (SNC), affectant l'encéphale et la moëlle épinière [1]. Les symptômes inauguraux de la SEP sont dominés par des symptômes neurologiques moteurs, visuels et sensitifs [2].

La prévalence de la SEP en France [3], basée sur l'étude des registres de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, serait évaluée à environ 96 pour 100 000 avec une nette prédominance féminine (environ 135 pour 100 000 chez les femmes et environ 54 pour 100 000 chez les hommes) [4], avec un net gradient nord-est-sud-ouest [3]. Elle toucherait environ 400 000 personnes aux Etats-Unis [5]. Le nombre de patients vivant avec une SEP est estimé à 2,5 millions dans le monde[1]. La maladie est au moins deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Dans la plupart des cas, elle est diagnostiquée entre 20 et 40 ans.

Bien que la présentation clinique et l'évolution de la SEP soit très variables, différents phénotypes sont individualisés [6], dont les principaux sont :

- SEP récurrente rémittente (RR), environ 80-85% des diagnostics initiaux de SEP. Définie par la récurrence d'évènements cliniques neurologiques récupérant complètement ou partiellement, sans progression clinique entre les poussées. Une poussée est définie par l'apparition, la réapparition, ou l'aggravation, en l'absence d'hyperthermie, de symptômes et de signes neurologiques, durant au moins 24 heures, récupérant totalement ou partiellement. Pour être distinctes, deux poussées doivent débiter à plus de 30 jours d'intervalle. [7]
- SEP primaire progressive (PP): 10 à 15% des SEP sont de ce type, défini par une progression insidieuse de la maladie depuis le début.
- SEP secondairement progressive (SP): SEP initialement RR suivie d'une progression de la maladie, sans poussées cliniques ou avec poussées cliniques sans récupération. Sans traitement, 50% des SEP RR évolueraient en phase SP après 10 ans d'évolution et 90% après 25 ans d'évolution. [8]
- SEP progressive avec poussées surajoutées: progression insidieuse clinique depuis le début de la maladie, avec poussées clairement surajoutées, récupérant ou partiellement. Entre les poussées, persistance d'une progression de la maladie. Cette forme est assimilée à la forme PP.
- Syndrome cliniquement isolé (SCI): correspond à un premier évènement clinique neurologique évocateur de SEP, localisé sur le nerf optique, l'encéphale ou la moëlle épinière généralement chez le jeune adulte de 20 à 45 ans.[9]

Le diagnostic de SEP est surtout clinique mais répond à un faisceau d'arguments. [10] Depuis 1965 [11] plusieurs consensus sur les critères diagnostiques se sont succédés. Ils sont basés sur les principes de dissémination dans l'espace et de dissémination dans le temps des lésions inflammatoires du SNC et sur l'exclusion d'autres pathologies constituant le diagnostic différentiel. Le diagnostic de SEP RR et PP selon les critères de McDonald 2010 [12] doit

remplir les critères de dissémination dans l'espace et de dissémination dans le temps, définis par des critères IRM. Ces critères sont présentés dans la figure 1 qui montre l'évolution des révisions des critères de McDonald 2001. [10,13]

	2001	2005	2010
MRI DIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 of:</li> <li>• ≥ 9 T2 lesions or ≥ 1 enhancing lesion</li> <li>• ≥ 3 periventricular lesions</li> <li>• ≥ 1 juxtacortical lesion</li> <li>• ≥ 1 infratentorial lesion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 3 of:</li> <li>• ≥ 9 T2 lesions or ≥ 1 enhancing lesion</li> <li>• ≥ 3 periventricular lesions</li> <li>• ≥ 1 juxtacortical lesion</li> <li>• ≥ 1 infratentorial lesion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 T2 lesions in ≥ 2 of the following areas:</li> <li>• Periventricular</li> <li>• Juxtacortical</li> <li>• Infratentorial</li> <li>• Spinal cord</li> </ul>
MRI DIT	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 cord lesion can replace 1 brain lesion</li> <li>≥ 1 enhancing asymptomatic lesion</li> <li>≥ 3 months after CIS onset</li> <li>≥ 1 new T2 lesion on a scan obtained</li> <li>≥ 3 months after CIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any number of cord lesions can be included</li> <li>≥ 1 enhancing asymptomatic lesion</li> <li>≥ 3 months after CIS onset</li> <li>≥ 1 new T2 lesion on a scan obtained</li> <li>≥ 30 days after CIS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymptomatic enhancing and nonenhancing lesions simultaneously present at any time</li> <li>≥ 1 new T2 or enhancing lesion on follow-up MRI at any time</li> </ul>
CSF to support?	Yes	Yes – in RRMS	No

Abbreviations: CIS – Clinically isolated syndrome; CSF – Cerebrospinal fluid; DIS – Dissemination in space; DIT – Dissemination in time; MRI – Magnetic resonance imaging; RRMS – Relapsing–remitting multiple sclerosis;

**Figure 1 Mise à jour des critères de McDonald 2001 (d'après Milo [10], 2014)**

MRI DIS: dissémination spatiale sur IRM; MRI DIT: dissémination temporelle sur IRM; CSF: liquide céphalo-rachidien

Pour le diagnostic de SEP après un épisode de SCI, les nouveaux critères 2010 ont une sensibilité de 72% et une spécificité de 87%. [14]

La SEP est déclenchée par des facteurs environnementaux mettant en cause entre autres l'exposition au virus EBV, la carence en vitamine D et d'autres facteurs actuellement discutés [15] et par des facteurs génétiques complexes mettant en jeu le système HLA. Les bases immunologiques reposent sur un mécanisme anti-immun médié par les lymphocytes T contre les composants de la myéline. Une infiltration lymphocytaire focale conduit à des lésions de la myéline et des lésions axonales. Initialement, l'inflammation est transitoire et les processus de remyélinisation sont mis en jeu mais de façon non durable. L'évolution initiale est caractérisée par des épisodes de déficits neurologiques qui récupèrent en général. Cependant, au cours du temps l'activation microgliale étendue associée à la dégénérescence neuronale entraîne un changement du cours évolutif. Cliniquement, cette période correspond à une progression du handicap [1].

Les traitements de fond de la SEP, appelés "disease modifying therapies" introduits depuis les années 1990, réduisent la fréquence de nouveaux épisodes et l'apparition de nouvelles incapacités des SEP RR. Il s'agissait en tout premier des interférons et de l'acétate de glatiramère, puis des anticorps monoclonaux. De nouveaux traitements par voie orale sont même utilisables, le fingolimod, le tériflunomide ou le diméthyl-fumarate. Ils permettent un traitement pharmacologique personnalisé en fonction du rapport bénéfice-risques et sont utilisables de plus en plus tôt depuis la révision des critères diagnostiques. Leurs effets sur le handicap à long-terme et la progression du handicap restent encore controversés [16].

## **Atteinte cognitive et affective dans la sclérose en plaques**

L'atteinte cognitive est fréquente dans la SEP avec une prévalence estimée entre 40 et 70% des patients [17]. Les domaines cognitifs les plus atteints, notamment dans la SEP RR, sont la vitesse de traitement des informations, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives [18]. Les données d'IRM structurales retrouvent des liens surtout avec l'atrophie cérébrale et des anomalies diffuses de la substance blanche sont révélées par des techniques comme le transfert de diffusion [19].

La dépression est le symptôme le plus courant de l'atteinte affective dans la SEP. La prévalence "vie entière" du syndrome dépressif dans la SEP concerne 50% des patients alors que la prévalence annuelle est de 20%. La dépression est corrélée, dans la moitié des études, à l'atteinte cognitive. Elle n'est pas corrélée à l'ancienneté de la maladie, ni au handicap fonctionnel. Le deuxième symptôme le plus fréquent est l'anxiété, estimée dans certaines études comme atteignant 34 % des patients. Les autres symptômes décrits sont l'euphorie, l'état dysphorique et la labilité émotionnelle [20,21].

# Cognition sociale

L'étude de la CS en neurologie fait partie de la neurologie comportementale, qui peut être définie comme une sous-spécialité de la neurologie consacrée aux effets des lésions cérébrales sur le comportement humain [22].

## Définition

La CS se définit par les processus cognitifs qui sous-tendent les relations interpersonnelles [23]. C'est la capacité de reconnaître et d'interpréter les indices interpersonnels qui guident le comportement social [24]. Il s'agit d'une véritable expérience cognitive [25]. Dans certains modèles, en particulier chez les patients traumatisés crâniens [26], la CS regroupe 2 processus. Les processus « chauds » sont la perception des émotions et l'empathie. Les processus « froids » sont la capacité d'inférer des sentiments, des croyances et des intentions d'autres personnes (théorie de l'esprit, empathie cognitive) pour comprendre leur point de vue et ce qu'ils sous-entendent quand ils communiquent (inférence pragmatique) [24]. Une conférence de consensus sur la CS dans la schizophrénie au National Institute of Mental Health en mars 2006 a fait la revue des récentes publications de recherche au sujet de la CS dans la schizophrénie. La CS intégrerait dans son concept les 5 domaines suivants [27] :

- théorie de l'esprit
- conception sociale
- connaissance sociale
- biais d'attribution
- traitement des émotions

La théorie de l'esprit et le traitement émotionnel seront développés ci-dessous. Les tests sur la perception sociale évaluent la capacité de chacun à s'identifier dans des rôles sociaux,

dans des règles de société et dans des règles sociales [27]. La connaissance sociale se réfère à la conscience de règles et de buts qui caractérisent les situations sociales et qui guident les interactions sociales. Contrairement à l'attribution des états mentaux, le biais d'attribution reflète la manière dont les personnes interprètent des événements positifs ou négatifs. Il y a un chevauchement considérable entre tous ces termes. Par exemple, identifier des émotions est clairement une composante d'un traitement émotionnel mais parfois il est considéré comme un aspect de la théorie de l'esprit. De même, la connaissance sociale est un concept qui recouvre la perception sociale [27].

## **Traitement des émotions**

Le traitement des émotions correspond globalement à la perception et l'utilisation et le traitement des émotions [27]. Un modèle influent de traitement des émotions définit l'intelligence émotionnelle comme un regroupement de processus qui incluent l'identification, la compréhension et la gestion des émotions [27].

### *La reconnaissance des émotions faciales*

Les visages transmettent une abondance de signaux sociaux [28]. La reconnaissance des émotions à partir des expressions faciales est essentielle pour percevoir les intentions et les dispositions des autres. Il s'agirait d'un outil clé pour la compréhension des informations sociales pertinentes dans la vie de tous les jours [29]. La reconnaissance des émotions faciales a tendance à changer le comportement de l'observateur (par exemple: comportement de retrait à l'observation d'un visage avec une expression de colère [30]). En conséquence, une interaction sociale appropriée nécessite une reconnaissance précise des expressions émotionnelles faciales des autres [31]. Les émotions primaires, comme la joie, la surprise, la crainte, la colère, le dégoût et la tristesse ont besoin d'un traitement émotionnel primaire et les émotions complexes (comme "préoccupé", "joueur"... ) impliquent une attribution d'états

mentaux [32]. La perception des émotions faciales est ensuite mise en relation avec des processus motivationnels, émotionnels plus complexes et aboutissent à un changement de comportement [33].

Les études en imagerie fonctionnelle permettent de mieux comprendre les bases neurales de la reconnaissance des émotions faciales. Les structures cérébrales clés qui participent à la reconnaissance des émotions basiques sont les cortex occipitaux-temporaux, l'amygdale, le cortex préfrontal, les ganglions de la base, et le cortex pariétal droit [34].

Après avoir activé les premières aires visuelles, les stimuli faciaux sont traités sélectivement dans une région du gyrus fusiforme, appelé le Fusiform Face Area (FFA), aire 37 de Brodmann, et la partie destinée au traitement des visages du sulcus temporal supérieur (facial part of the superior temporal sulcus (fSTS)) [28]. Généralement la distinction est faite entre le FFA qui traite l'identité faciale et le fSTS qui code les aspects changeants du visage comme le mouvement des lèvres, la fixation du regard, et les expressions faciales émotionnelles [35]. Le cortex préfrontal ventrolatéral (VLPFC) a été décrit comme important pour traiter l'expression faciale, et le cortex cingulaire (CC) antérieur génère une réaction « motivationnelle » appropriée [36]. L'amygdale joue un rôle essentiel dans le traitement des émotions faciales. Elle est impliquée dans l'extraction du stimulus émotionnel à partir d'indices émotionnelles globaux [37]. Associé à l'amygdale, le cortex orbitofrontal est impliqué dans la régulation du contrôle du stimulus social via les connexions avec les structures motrices, l'hypothalamus, et les noyaux gris centraux [31]. L'insula antérieure est impliquée en créant un sentiment sensitivo-moteur de l'émotion en analogie avec le système des neurones-miroir appliqué aux émotions [38]. La reconnaissance des émotions faciales (comme le dégoût) requiert l'intégrité des ganglions de la base et du cortex pariétal (intégrité

du système somato-sensoriel). Toutes ces structures sont interconnectées et engagées dans de multiples processus [31].

### *La reconnaissance de la prosodie émotionnelle*

La perturbation du traitement des émotions n'est pas restreinte à la seule reconnaissance des émotions faciales, la reconnaissance des expressions vocales peut aussi être affectée [28]. La prosodie émotionnelle, ou prosodie affective, renvoie à la communication d'une émotion par la variation du ton de la voix et d'autres paramètres acoustiques. La plupart des recherches conduites actuellement a examiné la contribution relative des hémisphères gauche et droit à l'expression et à la compréhension de la prosodie affective [39]. Des difficultés dans la reconnaissance de la prosodie affective peuvent entraîner des malentendus et par ce biais plus de difficultés de communication [40].

## **Conscience émotionnelle**

Lane et Schwartz [41] ont séparé la conscience émotionnelle en cinq niveaux croissants de conscience émotionnelle, allant de l'absence de conscience émotionnelle à un mélange de conscience émotionnelle, le plus haut niveau de conscience émotionnelle. A ce niveau, la personne est consciente de multiples émotions présentes dans le même temps. La conscience émotionnelle peut être évaluée par l'échelle LEAS (Levels of Emotional Awareness Scale), qui expose des situations interpersonnelles et demande au patient la description d'états émotionnels [42].

## Alexithymie

L'alexithymie signifie littéralement "absence de mots pour décrire les émotions" [43]. Elle a été décrite par Sifneos en 1973 pour rendre compte d'un mode particulier de gestion de la vie émotionnelle de ses patients [44]. Un consensus est établi définissant un ensemble de 4 dimensions caractérisant l'alexithymie [43]:

1. une difficulté à identifier et distinguer les états émotionnels
2. une difficulté à verbaliser les états émotionnels à autrui
3. un mode de pensée tourné vers les aspects concrets de l'existence au détriment de leurs aspects affectifs ou "pensée opératoire"
4. une vie fantasmatique réduite

Il existe plusieurs auto-questionnaires évaluant l'alexithymie. Un des plus connus, traduit en français [45] est le Toronto Alexithymia Scale "TAS-20" [46] qui évalue en 20 items les 3 premiers items décrits ci-dessus. L'échelle Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire type B "BVAQ-B", à 20 items, [47,48] est dite mieux construite [49]. En plus des 4 dimensions décrites ci-dessus, une cinquième dimension est décrite "faible réactivité émotionnelle". Elle concerne la capacité de l'individu à ressentir des émotions en présence d'une scène admise comme émouvante.

Initialement reliée aux maladies psychosomatiques [44], actuellement l'alexithymie est plus caractérisée comme une perturbation du traitement des émotions, ou comme un trouble de la régulation des affects [46,47]

## **Théorie de l'esprit et empathie**

La théorie de l'esprit a été décrite pour la première fois par Premack et Woodruff en 1978 [50]. Elle est acquise dans le développement normal vers l'âge de cinq ans [51]. Elle se réfère à la fois à des processus cognitifs "Théorie de l'esprit cognitive" et à des processus affectifs "théorie de l'esprit affective"[52]. La théorie de l'esprit "cognitive" correspond à la capacité de pouvoir réaliser des déductions sur les états mentaux (intentions, pensées et croyances) d'autres personnes [53]. La théorie de l'esprit "affective" est la capacité de réaliser des déductions sur ce qu'une autre personne pense ou ressent et requiert l'empathie [52]. La théorie de l'esprit est aussi appelée attribution d'état mental, mentalisation ou lecture d'esprit [27]. La lecture d'esprit permet à une personne par sa propre opinion d'anticiper le comportement des autres personnes et de reconnaître que leurs connaissances sont différentes de ses propres connaissances [51]. La lecture des pensées est permise par le décodage d'indices non-verbaux, tels que l'expression faciale, la fixation du regard et les gestes corporels et par le raisonnement complexe abstrait sur des informations verbales [54]. En tant que processus métacognitif, la théorie de l'esprit regroupe des représentations mentales qui s'emboîtent les unes dans les autres comme des poupées russes [25]. Deux niveaux de mentalisation sont décrits. Le premier ordre de mentalisation consiste en la représentation mentale de la perspective de quelqu'un d'autre. Le second ordre correspond aux représentations mentales qu'une personne a sur les représentations mentales d'une autre [55]. (tableau 1: se réfère aux tâches de fausses croyances de premier et de deuxième ordre). L'empathie est fortement liée aux performances de théorie de l'esprit parce qu'elle correspond à la capacité d'avoir une intuition sur l'état émotionnel et le ressentiment des autres [56]. Le niveau basique d'empathie est caractérisé par la reconnaissance des émotions et la compréhension du sentiment d'une autre personne. Le deuxième niveau d'empathie implique un raisonnement sur l'état émotionnel qui permet à la personne empathique de

comprendre ce que l'autre personne ressent et de prédire les conséquences d'un tel sentiment. Cela requiert plus d'effort cognitif que le simple niveau basique d'empathie. Ce deuxième niveau d'empathie peut être associé avec la théorie de l'esprit "affective" parce qu'elle implique un raisonnement sur un état émotionnel qui permet à la personne empathique de comprendre les sentiments des autres et de prédire leurs conséquences [52].

### *Bases neurales de la théorie de l'esprit et de l'empathie*

#### **Qu'en est-il des neurones miroir?**

Notre capacité à percevoir les buts et les intentions des autres à partir d'indices non verbaux (comme par exemple regarder les mouvements corporels des autres personnes) est souvent reliée aux neurones miroir. Ces neurones deviennent actifs de la même manière quand des animaux (en particulier le chimpanzé) observent une action ou quand ils exécutent cette même action [36]. Chez l'humain, un réseau plus large de système miroir a été identifié dans le cortex prémoteur (aire 44 de Brodmann) et dans les régions pariétales (au niveau du sillon intrapariétal antérieur) [23]. Quelques études suggèrent un système des neurones-miroir applicable aux émotions [38]. Le système des neurones miroir serait une première étape pour la mentalisation [56].

#### **Régions cérébrales impliquées dans la théorie de l'esprit et l'empathie.**

Les bases neurales des capacités de théorie de l'esprit ont été largement investiguées en utilisant les données d'imagerie fonctionnelle chez le sujet sain et dans des affections présentant une altération de la CS, tels les troubles du spectre autistique et la schizophrénie [57,58]. De ces données, il semble établi que le processus neuronal de théorie de l'esprit et de l'empathie recrute un vaste réseau cérébral entre le cortex préfrontal ventromédial, le cortex fronto-temporal et la jonction temporo-pariétale [56].

La théorie de l'esprit affective ou réponse empathique requiert le recrutement additionnel de réseaux impliqués dans le traitement des émotions tel que le CC antérieur, les aires limbiques, le cortex somato-sensoriel et l'insula antérieure [59]. Le cortex orbitofrontal droit et le cortex frontal inférieur serait particulièrement important pour la contagion émotionnelle [60]. Enfin la théorie de l'esprit est dépendante de l'intégrité du réseau du système dopaminergique et sérotoninergique, à la base du maintien cérébral de la représentation des états mentaux [61].

## **Prise de décision**

Certains considèrent la prise de décision comme une entité de la CS. En effet une perturbation de la prise de décision entraîne un retentissement fonctionnel dans l'environnement social. C'est un des challenges constants dans la vie de tous les jours [62]. Selon l'hypothèse des marqueurs somatiques de Damasio, la prise de décision est d'abord dépendante de la réactivité émotionnelle induite par un événement particulier dans l'environnement [63]. Les marqueurs somatiques joueraient un rôle d'incitation ou de contrainte à la prise de décision. Ils sont acquis dans l'enfance au moment de la période de la scolarisation. Les structures préfrontales pourraient être un lien entre la prise de décision et l'état émotionnel. La capacité de prise de décision peut être mesurée à l'aide du "jeu du poker" ("Gambling task", [tableau 1](#)) qui simule des décisions de la vie de tous les jours sur des aspects de récompense, d'incertitude et de sanction [64].

## Cognition sociale et maladies psychiatriques

Comment bien comprendre la CS? En comprenant son altération de base dans plusieurs maladies psychiatriques [65], en particulier les troubles du spectre autistique, la schizophrénie ou les troubles de communication sociale. Dans ces pathologies, la CS est le cœur du problème, la perturbation de la CS est un véritable symptôme "trait" de la pathologie [65–67]. Le DSM IV [68] définissait comme trouble envahissant du développement (TED) un développement altéré des interactions sociales associé avec l'altération d'outils de communication verbaux ou non verbaux. Le TED incluait le syndrome d'Asperger. Le DSM V a proposé de supprimer le terme TED en le remplaçant par une nouvelle catégorie, les "troubles du spectre autistique". La perturbation sociale dans le DSM V pour les troubles du spectre autistique doit remplir les critères de déficit persistant de communication sociale et d'interaction sociale (...) se manifestant par des déficits dans les 3 domaines suivants:

- réciprocité socio-émotionnelle
- communication non verbale utilisée pour les interactions sociales
- acquisition et maintien de relations avec les autres

Le DSM V inclut une nouvelle catégorie: "trouble de communication sociale". Il est défini par des difficultés persistantes dans la communication verbale et non verbale à des fins sociales. Ces déficits doivent résulter en une limitation fonctionnelle sur le plan de l'efficacité de la communication, de la participation sociale, des relations sociales, de la réussite dans les études ou de la réussite professionnelle [69].

Dans le domaine de la schizophrénie, la CS, associée à la neurocognition, est un marqueur propre de la pathologie [70] et est elle-même prédictrice du devenir fonctionnel [71,72].

La dépression est associée avec des déficits dans la reconnaissance des expressions émotionnelles faciales [73,74] qui peuvent conduire à des réactions inappropriées pouvant interférer avec de bonnes interactions sociales.

## **Cognition sociale et pathologies neurologiques**

Dans ce domaine, la CS a été le plus étudiée chez les traumatisés crâniens [26]. L'altération des fonctions exécutives et de la CS sont des conséquences connues du traumatisme crânien, qui sont elles-mêmes liées au devenir fonctionnel [75]. Le célèbre cas de Phineas Gage décrit par Harlow [76] est un cheminot qui a survécu à un traumatisme crânien antérieur transpénétrant se manifestant par de profonds changements de comportement. Des recherches récentes ont démontré qu'il n'avait pas un traumatisme cérébral focal comme suspecté pendant longtemps. Il avait au contraire des dommages étendus aux faisceaux de substance blanche, montrant l'importance de l'intégrité des faisceaux de substance blanche dans l'altération de la CS [77]. La CS semble être altérée à la fois dans les lésions cérébrales focales et diffuses [60]. D'après la connaissance des réseaux neuronaux qui sous-tendent la CS, Ibanez et Manes ont proposé le «Social Context Network Model (SCNM)», un réseau fronto-insulo-temporal responsable du traitement des processus sociaux [78]. Dans cette hypothèse, la CS serait altérée dans les pathologies dans lesquelles le SCNM serait touché. En effet la capacité de reconnaissance des émotions faciales, la théorie de l'esprit et l'empathie seraient altérées dans plusieurs désordres neurologiques tels que le traumatisme crânien [26], dans les lésions cérébrales acquises impliquant le VLPFC ou l'amygdale [60,79,80], la maladie de Parkinson [81], la maladie de Huntington [82], le variant comportemental de la démence fronto-temporale [78,83], la maladie d'Alzheimer [83] et l'épilepsie chronique temporale [84,85]. La CS et la SEP seront détaillées ci-dessous et font l'objet de l'étude présentée.

## Evaluation de la cognition sociale

La CS est un concept multi-dimensionnel qui peut être évalué par différentes méthodes. Les outils actuellement disponibles évaluent surtout la théorie de l'esprit et la reconnaissance des émotions faciales. Ces outils ont initialement été étudiés dans les troubles du spectre autistique [86] ou dans la schizophrénie [87]. Une équipe française a développé un protocole pour l'évaluation de la CS chez l'adulte, en englobant deux aspects de la CS, l'aspect cognitif et l'aspect affectif. Ce protocole regroupe des tests évaluant 5 domaines [49,88]:

- reconnaissance des émotions faciales
- théorie de l'esprit
- fluence émotionnelle
- conscience émotionnelle
- alexithymie

Des exemples non exhaustifs de domaines de CS avec leurs tests disponibles en langue anglaise et leur description sont présentés dans le **tableau 1**. Pour plus de clarté et de simplification, seuls les tests utilisés dans la CS dans le domaine de la SEP sont présentés.

**Tableau 1: Tests de cognition sociale utilisés dans les études évaluant la cognition sociale dans la SEP (adapté de Chapter C(1) C.Dulau in B.Brochet et al.[89], à paraître)**

Social cognition domain	Test	Brief description
Facial emotion recognition	Benton Facial Recognition Test (BFRT) [90]	a measure of facial discrimination of non-emotional stimuli
	Ekman and Friesen (1976) [91]	110 faces representing standardized poses of fundamental human emotions
	Faces test Baron Cohen [92]	20 faces of the same actress who portrayed primary and complex mental states
	Florida Affect Battery (FAB) [93]	faces of women with primary emotions (happiness, sadness, anger, fear or neutral) non-emotional facial identity task, facial emotion naming, facial emotion selection task, facial emotion matching
Affective prosody	Aprosodia battery[94]	prosodic comprehension and prosodic discrimination  12 randomized sentences with different intonations
Cognitive ToM	Reading the mind in the eyes test[32]	recognition of emotional state in 38 photos of sets of eyes with a forced-choice between 4 descriptions ToM task because makes reference to global mental states ("joking"; "preoccupied")
	First and second order false beliefs tasks [95]	understanding the perspective of another The first-order false belief task tests subject's ability to infer that someone can have a mistaken belief that is different from their own true belief The second-order false belief tasks tests the ability to understand what someone else thinks about what another person thinks
	Happé strange stories [96]	Strange Stories-Mental require an appreciation of a character's mental states (desires, thoughts) Strange Stories-Physical involving making a physical inference.
Affective ToM / empathy	Empathy quotient [97]	assessing both affective ToM and emotional reactivity (self-administered questionnaire)
	Hogan Empathy Scale (HES) [98]	assessing interpersonal empathy (self-administered questionnaire)
Both cognitive and affective ToM	Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) [99]	short film with several questions referring to the actors' mental states
	Faux Pas Test[54]	detecting social faux pas. Cognitive ToM because of decoding something said socially inappropriate and affective ToM because of decoding something said that might hurt
Decision making	Gambling Task [64]	simulating real-life decisions in terms of uncertainty, reward and punishment In this task, subjects have to make a long series of decisions, picking cards from four decks that are either advantageous or disadvantageous. Over a hundred card selections, healthy subjects typically learn to avoid disadvantageous decks This behavioural process requires not only an adequate cognitive analysis of the situation, but also an effective emotional regulation, because the subject must be able to avoid immediate reward to ensure a final favourable issue [100].

## **Répercussion de l'altération de la cognition sociale**

L'altération de la CS implique des répercussions sur le fonctionnement de la vie de tous les jours, sur le fonctionnement interpersonnel avec la famille, les amis et la réussite professionnelle. Les capacités de CS permettent au sujet d'interagir efficacement avec l'environnement social. Les déficits en CS pourraient amener à des mauvaises perceptions sociales, résultant en des relations interpersonnelles inappropriées ou avec un retrait social [27].

## **Retentissement psychosocial connu de la sclérose en plaques**

Les données connues et étudiées dans le domaine de la SEP concernant le retentissement psychosocial concernent notamment :

- la perte d'emploi [101–103]
- risque plus élevé de divorce [104]
- restriction de participation dans les activités sociales [105,106]
- difficultés dans les relations interpersonnelles [105,106]

Ces troubles psychosociaux sont dits plus fréquents en cas d'atteinte cognitive [101]. Les poussées de maladie, le handicap moteur, les douleurs, la fatigue, les troubles vésico-sphinctériens sont tous des acteurs dans la restriction de participation aux activités sociales antérieurement réalisées [104,107]. Les comorbidités à type de dépression ou d'anxiété rendent ces troubles plus fréquents [20].

## Cognition sociale et sclérose en plaques

Comme étudié plus haut, des interactions sociales réussies nécessitent la participation de nombreux éléments regroupés dans le concept de CS. L'atteinte de la CS pourrait contribuer à des difficultés supplémentaires dans la vie quotidienne dans la sclérose en plaques (SEP). Il existe relativement peu d'études sur le sujet. Elles ont investigué principalement la reconnaissance des émotions faciales [108–115], de la prosodie affective [39,40], de la théorie de l'esprit dans ses deux composantes, cognitive et affective [109,110,113,116–120], l'alexithymie [121–126] et la prise de décision [100]. Une étude s'est intéressée à l'étude de la CS dans une population de SEP à début pédiatrique [127] (tableau 15). On retient de ces études une tendance des patients SEP à présenter des difficultés dans la reconnaissance des émotions faciales et plus généralement dans le traitement des émotions. Des difficultés dans la théorie de l'esprit sont aussi retrouvées. L'empathie, étudiée à part dans 2 études [118,120] était retrouvée significativement plus diminuée chez les patients SEP. Enfin on retrouve un fonctionnement alexithymique des patients SEP dans toutes les études sur le sujet. Les relations entre l'atteinte cognitive et de telles atteintes restent encore discutées. L'évaluation de la CS dans ces études est réalisée dans des groupes le plus souvent hétérogènes, avec des méthodes d'évaluation de CS très variées (tableau 15). Enfin, aucune étude n'est encore intéressée à la comparaison des différentes formes cliniques RR, SP, PP.

# OBJECTIFS:

## Objectif primaire:

- Exploration de la CS dans un échantillon de patients SEP à l'aide d'une batterie complète d'évaluation de la CS: le Protocole d'Evaluation de la Cognition Sociale de Bordeaux (PECS-B) [88].

## Objectifs secondaires:

- Comparaison des performances de CS entre les différentes formes de SEP RR, SP et PP.
- Analyse des données de neurocognition sur les performances aux tests de CS

# MÉTHODES

## Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique menée dans le service de neurologie du CHU de Bordeaux entre mars 2013 et juillet 2014.

## Sujets à l'étude

### Critères d'inclusion des patients SEP:

- âge entre 18 et 60 ans
- SEP RR, SP et PP selon les critères de McDonald 2001 [13]
- francophonie

## **Critères d'exclusion :**

- âge > 60 ans
- comorbidité psychiatrique
- terrain addictif à l'alcool ou autres toxiques
- Mini Mental State (MMS) < 24
- EDSS > 6
- troubles visuels invalidants, syndrome cérébelleux ou déficit sensitivo-moteur perturbant l'écriture
- poussée de la maladie datant d'il y a moins de 1 mois.

## **Témoins**

Les sujets témoins étaient issus d'une population saine rémunérée ayant participé à la même batterie de tests pour la validation du PECS-B. Il s'agissait de 109 participants âgés de 18 à 59 ans. Les critères d'exclusion de l'étude étaient la présence d'antécédents neurologiques et/ou psychiatriques, l'étude préalable de la psychologie en université et un score supérieur à 27 à la BDI-II [128] seuil correspondant à une dépression sévère.

## **Mesures**

### *Présentation de l'évaluation cognitive*

- ➔ Le bilan neuropsychologique était issu du PECS-B [88]. Cette batterie comprend une première partie évaluant la cognition basique, comprenant 6 tests. Quatre tests ayant une meilleure sensibilité dans la SEP, avaient été rajoutés.
- ➔ La première partie durait entre 1 heure 30 à 2 heures. La deuxième partie traitait de la CS, mêlant tests et autoquestionnaires. Elle durait elle aussi 1 heure 30. Le patient était convoqué en une ou deux fois.

→ Les évaluations avaient été conduites en 2013 et 2014 par une interne de neurologie formée en neuropsychologie et une étudiante en neuropsychologie de niveau M2. Au cours de l'année 2014, 2 neuropsychologues du service avaient participé à la passation des tests. Chaque évaluateur avait bénéficié d'une formation auprès des auteurs de la PECS-B.

### *Questionnaires de dépression et d'anxiété*

- Le Beck Depression Inventory (BDI- II) [128] est un auto-questionnaire de dépistage et de quantification de la sévérité du syndrome dépressif. Il est coté de 0 à 63. Les seuils déterminés par Beck et al. déterminent de 0 à 11 l'absence de dépression; de 12 à 19 une dépression modérée de 20 à 27 une dépression modérée à sévère et une dépression sévère pour une valeur supérieure à 27. Le protocole PECS-B utilise la traduction française ECPA.
- Le State-Trait-Anxiety-Inventory forme Y (STAI-Y) [129] évalue, grâce à deux échelles de 20 items l'état et le trait d'anxiété. Le protocole PECS-B utilise la traduction française ECPA. L'échelle d'Anxiété-Etat (STAI-A) évalue les sentiments d'appréhension, la tension, la nervosité et l'inquiétude que le sujet ressent au moment de l'évaluation. L'échelle d'Anxiété-Trait (STAI-B) permet d'apprécier les mêmes sentiments que le sujet ressent "habituellement". La première échelle est un indicateur des modifications transitoires de l'anxiété provoquées par la situation du bilan neuropsychologique par exemple. La seconde échelle évalue l'anxiété comme disposition stable. L'échelle est cotée de 0 à 80. Un score > 65 correspond à une anxiété très élevée; un score entre 56 et 65 une anxiété élevée; moyenne entre 46 et 55 et enfin faible de 36 à 45.

## *Etude de la cognition basique*

Les 9 tests seront détaillés au sein de chaque domaine qu'ils sont censés évaluer.

Les 4 tests rajoutés par l'équipe de neurologie n'étaient pas comparés aux témoins du protocole PECS-B mais à des normes de témoins publiées.

L'utilisation des critères retenus est détaillée dans le **tableau 1**.

### **Mémoire épisodique et mémoire à court terme**

**RL/RI 16 (Grober et Buschke)** [130] Ce test est composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes. Les mots sont répartis sur 4 fiches contenant chacune 4 items et le test comprend les phases suivantes : une phase de contrôle de l'encodage, une phase de 3 rappels libres et de 3 rappels indicés, à chaque fois coupées par une tâche interférente; une phase de reconnaissance et une phase de rappel libre/indicé différé (après 20 minutes).

**Empan direct** [131] La mémoire des chiffres en ordre direct évalue la capacité du sujet à répéter des suites de chiffres selon une difficulté croissante dans l'ordre endroit. Elle évalue la mémoire à court terme .

### **Mémoire de travail**

**Empans indirect et croissant** [131] La mémoire des chiffres en ordre **indirect et croissant** évalue la capacité du sujet à répéter des suites de chiffres, selon une difficulté croissante en ordre inverse ou croissant. Il permet de déterminer un empan pour chacune des 2 évaluations.

**Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3s** [132,133] Le PASAT aussi appelé test des additions en série permet d'évaluer la mémoire de travail, la concentration, la concentration, la vitesse de traitement de l'information, l'attention soutenue, la capacité d'inhibition d'une réponse automatique. Le PASAT fait même partie intégrante d'une échelle d'évaluation du handicap, le score composite MSFC (multiple sclerosis functional composite)

[134] qui combine une évaluation du handicap dans sa composante physique (test de marche et dextérité manuelle) et cognitive (PASAT). Le test PASAT consiste à présenter, à l'aide d'un fichier audio; une série de 61 chiffres entre un et neuf. On demande au sujet d'additionner chacun des chiffres entendus avec un intervalle de temps de trois secondes (PASAT-3 secondes) au chiffre entendu précédemment et de donner le résultat oralement.

→ *Ce test n'avait pas été réalisé chez les témoins; le critère "nombre total de réponses correctes" avait donc été comparé aux valeurs normales établies selon l'étude "CSCT"*  
[135]

### **Vitesse de traitement de l'information (VTI)**

*Seuls le test des codes et le D2 ont été réalisés chez les témoins. Cependant les témoins ont passé une version longue du D2 différente de la version originale. Les normes de l'ECPA ont donc été utilisées pour ce test. Pour le Stroop 45 et le CSCT, les critères retenus ont été comparés aux valeurs normales établies selon l'étude « CSCT » [135].*

**Test des codes de la WAIS III** [131] Le sujet doit examiner une série de 9 dessins géométriques puis référer à une clé d'interprétation lui permettant de faire des substitutions de manière écrite. Il consiste à reproduire le maximum de symboles correspondant à des chiffres en 120 secondes. 1 point compte pour chaque code correctement retranscrit.

**Nombre d'éléments traités au Test D2 – attention concentrée** [136]. Le test d2 est une épreuve de discernement de détails qui a pour objectif de contrôler l'attention visuelle et la capacité de concentration ; cette aptitude ne dépend pas de l'intelligence. Le d2 exige des sujets un effort d'attention visuelle concentrée ; le travail consiste à discerner rapidement et avec exactitude des détails analogues (combinaisons des lettres "d", "p", avec 2 petits traits associés). Le test D2 évalue donc la capacité à discriminer des détails dans un temps restreint avec une mobilisation de la concentration.

→ L'utilisation du critère « nombre d'éléments traités (GZ) » permet d'évaluer la VTI.

**Computerized Speed Cognitive Test (CSCT)** [135] Le test CSCT est une version numérisée du test SDMT (Symbol Digit Modalities Test) qui est le test inverse des codes de la WAIS (le sujet doit reproduire cette fois des chiffres correspondant à des symboles), chronométré sur 90 secondes. Dans ce test la réponse est donnée oralement au fur et à mesure à l'évaluateur. Le modèle de départ est généré aléatoirement par l'ordinateur pour éviter un biais d'apprentissage lors de la phase d'essai ou de nouvelles passations du test.

**Dénomination des couleurs et lecture au Stroop 45 secondes** [137,138]. Le "Stroop" est un test où le sujet doit inhiber une conduite prévalente. Trois épreuves sont chronométrées en 45 secondes. Dans la première partie "dénomination couleurs", on présente au sujet une planche avec des rectangles colorés. Le sujet doit nommer le plus de couleurs de rectangles (vert, bleu ou rouge). Dans la deuxième partie "lecture", le sujet doit lire le plus grand nombre de mots imprimés en noir : « vert », « bleu », « rouge ». Lors de la troisième partie "interférence", le sujet doit identifier la couleur des mots (nommer la couleur de l'encre utilisée pour imprimer les mots nommant des couleurs discordantes par rapport à la couleur de l'encre).

→ L'utilisation du nombre d'éléments traités pendant la dénomination des couleurs et à la lecture permet d'évaluer la VTI.

## **Attention**

**Pourcentage d'erreurs au Test D2 – attention concentrée** [136]. Le test D2, décrit ci-dessus, permet d'évaluer l'attention à l'aide de l'indice du pourcentage d'erreurs dénommé Indice de Performance Qualitative. Il s'agit plutôt d'un critère d'attention sélective car le patient doit apporter une grande précision et un soin au cours du test afin de ne pas réaliser d'erreur. *Les normes de l'ECPA ont été utilisées pour ce test.*

## Fonctions exécutives

**Fluences verbales** [138] Ce test permet d'évaluer les capacités d'initiation verbale, la stratégie de recherche lexico-sémantique et permet d'évaluer l'intégrité lexico-sémantique. Dans ces tâches, le sujet doit en un temps donné produire le plus de mots possible commençant par une même lettre (lettre "P"; fluence littérale) ou appartenant à une certaine catégorie sémantique (catégorie "animaux", fluence sémantique). La contrainte temporelle est déterminée à l'avance par l'expérimentateur et correspond à 2 minutes.

**Wisconsin Card Sorting Test** [139] **version 64 cartes** [140] Ce test évalue le raisonnement abstrait et l'aptitude à adapter sa stratégie cognitive en fonction des modifications de l'environnement. Ce test fait appel à l'organisation et à la planification du sujet. Celui-ci doit utiliser les *feed-back* de l'évaluateur, pour orienter son comportement vers la réalisation du but à atteindre et pour modérer ses réponses impulsives. Les items sont des cartes sur lesquelles sont dessinées des figures géométriques qui diffèrent par leur couleur (rouge, vert, jaune ou bleu), leur forme (triangle, étoile, croix ou rond) ou leur nombre (une, deux, trois ou quatre figures par carte). Le sujet doit alors appairer chacune des cartes avec l'une des quatre cartes de référence présentées devant lui, selon une règle que l'on ne lui indique pas et qu'il doit découvrir. Selon le *feed-back* de l'évaluateur, le sujet doit alors inférer la règle pour répondre correctement. A la différence d'autres mesures du raisonnement abstrait, le test du Wisconsin renseigne sur la réussite globale, mais également sur les difficultés spécifiques de la tâche pouvant être liées à des dysfonctionnements dysexécutifs (difficulté à élaborer des catégories, échec dans le maintien d'une stratégie de réponse, persévérations, difficultés d'apprentissage au cours du test). Initialement créé à 128 cartes, il a été validé en version raccourcie à 64 cartes [140].

**Stroop 45 secondes** [137,138].Le « Stroop 45 » a été précédemment décrit. Le score d'inhibition étudié ici, est déterminé selon la soustraction du score interférence au score de

dénomination des couleurs, comme préconisé dans le GREFEX [138]. Il est censé exclure une perturbation du test liée à l'atteinte de la VTI et explore un trouble de l'inhibition d'une conduite prévalente.

*Ce test n'a pas été réalisé chez les témoins. Le critère score d'inhibition a donc été comparé aux valeurs normales établies selon l'étude "CSCT" [135].*

**Tableau 1 : Batterie neuropsychologique et mesures choisies**

Fonctions cognitives et tests	Mesures choisies	nombre de tests pour considérer le domaine atteint
<b>ME+MCT</b> RL-RI 16 Empan direct	RL différé note brute / Somme des 3 RL Score brut d'empan	1 test sur 2
<b>MT</b> Empans indirect et croissant PASAT 3s *	Scores bruts d'empan Nombre total de réponses correctes	≥ 1 test sur 2
<b>VTI</b> Codes CSCT * Dénomination des couleurs Stroop 45 * Lecture Stroop 45 * D2 *	Nombre total de réponses correctes Nombre total d'éléments traités (GZ)	≥ 2 tests sur 5
<b>ATTENTION</b> D2 *	Pourcentage d'erreurs	= 1 test
<b>F°EXE</b> Fluences verbales - lettre « p » - catégorie « animaux »  Wisconsin 64  Stroop 45	Nombre total de mots Nombre total de mots  Pourcentage d'erreurs totales Pourcentage de réponses persévératives Pourcentage d'erreurs persévératives  Score inhibition = (dénomination interférence - dénomination couleurs)	≥ 1 test sur 3

\* tests non réalisés aux sujets témoins, comparés aux normes publiées  
 ME+MCT = mémoire épisodique et mémoire à court terme; MT= mémoire de travail; VTI=: vitesse de traitement des informations, F°EXE= fonctions exécutives

## *Etude de la cognition sociale*

Le PECS-B [49] évalue plusieurs dimensions de la CS: la théorie de l'esprit ("affective" et "cognitive"), le traitement des émotions via la reconnaissance des émotions faciales, la conscience émotionnelle et l'alexithymie. L'empathie est explorée au travers de la compréhension des histoires faux pas (théorie de l'esprit "affective") et via le test LEAS. Certaines tâches sont identiques par rapport à leur version originelle, certaines ont été modifiées (faux pas, Faces test), et un test créé (fluence émotionnelle). Tous les tests sont non chronométrés. Le PECS-B est composé des épreuves suivantes :

### **Théorie de l'esprit**

**Tâche d'interprétation du regard (Eyes test) de Baron-Cohen. (Figure 1 annexe)** Ce test, développé par une équipe anglaise [32] consiste en la reconnaissance de 36 expressions émotionnelles du regard d'hommes ou de femmes. Le sujet doit choisir parmi 4 adjectifs l'expression émotionnelle adéquate. Il part du postulat que nous pouvons juger des états mentaux d'autrui à partir d'un minimum d'indices. Il consiste en une tâche difficile pour mettre en évidence des déficits fins de théorie de l'esprit chez des adultes présentant une efficacité intellectuelle normale. Cette tâche est plutôt considérée comme une tâche de théorie de l'esprit plutôt qu'une tâche de reconnaissance faciale des émotions car elle fait référence à des états mentaux assez globaux (par exemple : "exigeant", "joueur", "décidé"). On peut la classer comme une tâche de théorie de l'esprit "affective" du fait de l'inférence d'état mentaux à partir d'un traitement émotionnel.

**Tâche des faux-pas [54] (version Bordeaux[88])** Un faux-pas est une situation maladroite, dans laquelle une personne n'aurait pas dû dire quelque-chose qui pourrait blesser quelqu'un, mais de manière involontaire. Comprendre un faux-pas fait appel à la théorie de l'esprit dans

le sens où cela demande à la fois de se représenter des états mentaux émotionnels et d'avoir de l'empathie. Dans ces histoires il faut se représenter 2 types d'états mentaux bien distincts : celui du personnage réalisant un faux-pas et celui du deuxième personnage qui peut se sentir offensé.. Le test initial comporte 20 histoires, mêlant des histoires faux-pas et des histoires contrôles. Le texte est donné au patient pour éviter l'effort de mémorisation. Le test des faux pas à 10 histoires (5 histoires faux-pas et 5 histoires contrôles) est la version utilisée par la PECS-B pour limiter le temps de passation.

**Tâche d'attribution d'intentions** Cette évaluation a été mise en place en 1997 par une équipe française [141] puis utilisé notamment dans la schizophrénie [142]. Il s'agit d'une tâche non verbale évaluant les capacités d'attributions d'intentions à autrui. La tâche est composée de bandes dessinées de 3 cases relatant une histoire, suivie de 3 images réponses. Le patient doit choisir parmi les 3 images réponses celle qui compléterait le mieux l'histoire. Cette tâche est une tâche non verbale de théorie de l'esprit et fait donc abstraction des processus cognitifs associés au langage. L'attribution d'une intention à autrui est une tâche de théorie de l'esprit "cognitive".

## **Reconnaissance des émotions faciales**

**Faces Test (version Bordeaux)** Ce test a été développé par une équipe anglaise [92]. Vingt visages en noir et blanc d'une même actrice mimant des expressions émotionnelles sont proposés au patient qui doit les identifier. Les dix premières photos correspondent à des émotions primaires, ou basiques et les dix dernières correspondent à des émotions secondaires ou complexes ("séductrice" "arrogante" "sceptique", etc.) La différence dans la version Bordeaux avec le test initial est une présentation en première partie en évocation libre sans indice permettant d'évaluer l'accès au lexique émotionnel. Dans un second temps, les visages

sont montrés de nouveau au patient avec un choix entre 4 adjectifs émotionnels au lieu de 2 afin de limiter l'effet plafond [143]. Il a été traduit en français [143].

## **Evaluation de la conscience émotionnelle**

**Levels of Emotional Awareness Scale (Echelle des niveaux de conscience émotionnelle) (LEAS) (Figure 2 annexe)** Cette évaluation initialement d'origine américaine [42] puis validée en langue française [144] est composée de 20 situations pour lesquelles il est demandé au sujet de décrire ce qu'il ressentirait dans une situation (score "sujet" et ce que ressentirait l'autre personne mentionnée dans l'histoire (score "autre") Ce test permet d'évaluer le degré de conscience émotionnelle se référant à soi et à autrui. L'accès au lexique émotionnel, ayant des liens étroits avec l'utilisation du langage.

**Fluence verbale émotionnelle [88]** Ce test est une création au sein du protocole. Il évalue l'accès et la richesse du lexique émotionnel. Il consiste à demander au sujet de donner le plus grand nombre de mots se référant à des émotions en 2 minutes.

## **Etude de l'alexithymie**

**Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (BVAQ-B) forme B [48] (Figure 3 annexe)** Le BVAQ-B utilisé par le PECS-B a été détaillé en introduction. La cotation s'effectue selon une échelle de Likert en 5 points, allant de "tout à fait d'accord" à "pas du tout d'accord". Le questionnaire a été traduit en français [47].

**Tableau 2 Description des variables du PECS-B**

Tâche	variable retenue	description	domaine exploré
Attribution d'intention	Nombre total de bonnes réponses dans la condition expérimentale (attribution d'une intention au personnage)	Évalue la capacité du sujet à attribuer une intention à un personnage	Théorie de l'esprit cognitive 1er ordre
Interprétation du regard	Nombre total de réponses correctes en condition « choix forcé »	Évalue la capacité à reconnaître la bonne émotion parmi 4 propositions	Théorie de l'esprit affective 2ème ordre
Faux pas	Pourcentage de bonnes réponses obtenu dans les histoires faux pas seulement si les questions de compréhension sont toutes deux réussies	Mesure si le sujet est parvenu à détecter une maladresse sociale	Théorie de l'esprit affective 2ème ordre
Faces test	Nombre de réponses correctes dans la condition « évocation libre »	Évalue la capacité à évoquer spontanément l'émotion faciale du personnage	Traitement des émotions simples et complexes
	Nombre de réponses correctes dans la condition « choix forcé »	Évalue la capacité à reconnaître la bonne émotion parmi 4 propositions	Traitement des émotions simples et complexes
LEAS	Score total de conscience émotionnelle obtenu Sous score sujet * Sous score autre personne *	Évalue le niveau de conscience émotionnelle totale (renvoyant à soi) (renvoyant à autrui)	Conscience émotionnelle Empathie
Fluence émotionnelle	% mots « émotionnels » sur le nombre total de mots % mots émotionnels du niveau 3 du lexique parmi le nombre total de mots « émotionnels » cités	Evalue l'accès et la richesse du lexique émotionnel	
BVAQ-B	Score total obtenu pour l'échelle évaluant l'alexithymie	Évalue le degré d'alexithymie du sujet	Alexithymie

\* dimensions non retenues par le PECS-B mais étudiées chez les patients SEP.

## Analyse et analyse statistique

### Taille de l'échantillon de patients:

Il était préalablement décidé d'inclure au total 60 patients, dont 30 formes rémittentes et 30 formes progressives (dont 15 formes primaire progressive et 15 formes secondairement progressive) en comparaison avec les effectifs de patients connus dans la littérature sur la cognition sociale dans la SEP (tableau 15).

### Methode statistique:

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel Stat View software pour Windows. L'alpha retenu était de 0.05. Quatre groupes étaient déterminés, chacun apparié à des témoins sur l'âge le sexe et le niveau d'éducation:

- groupe effectif global de SEP
- groupe SEP RR
- groupe SEP SP
- groupe SEP PP

Les moyennes de chacun des groupes aux tests de neurocognition et de CS étaient comparées avec des témoins appariés sur l'âge le sexe et le niveau d'éducation. Le test t de Student était utilisé pour toutes les valeurs répondant à une loi normale et une évaluation non paramétrique, le test U de Mann-Whitney dans le cas contraire. La recherche de normalité des valeurs pour chaque test était réalisé avec le test de Kolmogorov-Smirnov.

La détermination des atteintes s'évaluait selon:

- le calcul de z-scores pour chacun des scores aux tests neuropsychologiques et de cognition sociale selon la formule: (score du patient – valeur moyenne de l'échantillon des témoins)/ écart-type groupe témoin
- L'atteinte pathologique à un test était considérée pour un z-score < 1,64 déviation standard (DS) (soit inférieur au cinquième percentile) pour au moins 1 des scores définissant le test.
- Pour la neurocognition: le nombre de tests pour déterminer l'atteinte à un domaine est résumé dans le tableau 1
- Pour les tests de cognition sociale, l'atteinte au domaine étudié était considéré à partir d'un test atteint tableau 2
- Chaque domaine de neurocognition et de CS était aussi représenté par un z-score moyen des z-scores de chacun des tests du domaine.

Un test de Chi-2 permettait de comparer les différents groupes sur les tests. Des corrélations univariées (via le test de de Pearson) et multivariées (régression linéaire et logistique) permettaient d'explorer l'effet de la neurocognition et des facteurs confondants comme la durée d'évolution de la maladie, l'EDSS, la STAI et la BDI sur les performances ou sur les atteintes aux tests.

# RÉSULTATS

Soixante trois patients SEP ont été sélectionnés mais 60 patients ont été inclus, dont 30 de forme rémittente et 30 de forme progressive (15 primaire progressive et 15 secondairement progressive). Trois patients présentaient des critères de non-inclusion: un pour un terrain addictif à l'alcool avec un sevrage datant d'il y a 3 mois, un pour une diplopie intermittente et un dernier pour un syndrome cérébelleux perturbant l'écriture. Parmi l'échantillon des 110 témoins, 65 patients ont été appariés sur l'âge le genre et le niveau d'éducation avec l'échantillon global de SEP, 80 avec l'échantillon RR, 29 avec l'échantillon SP et 29 avec l'échantillon PP.

## Données socio-démographiques et cliniques

### Echantillon global SEP

Les patients SEP et les témoins ne différaient pas sur l'âge le sexe ni le niveau d'éducation (tableau 4). Ils ne différaient pas sur les scores d'anxiété, mais une différence était observée sur les scores de dépression pour une moyenne à la BDI de 10.8 (+/-7.9) contre 7,8 (+/- 6.5) chez les témoins ( $p= 0.022$ ). Chez ces 60 patients SEP, 38,5% des patients présentaient un seuil de dépression modérée (BDI de 12 à 27) et 3% de dépression sévère (BDI >27) (tableau 5).

Les patients SEP avaient une durée moyenne d'évolution de la maladie d'approximativement 14 ans et un score de handicap léger à modéré (EDSS médian à 4, étendue 2,5 à 6, tableau 4).

**Tableau 4** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP et témoins

		SEP n=60	témoins n=65	p
Age	M	46,5	43,2	0,06
	ET	10,6	9,3	
Genre	F	72%	58%	0,12
	M	28%	42%	
Années d'éducation	M	12,9	12,5	0,49
	ET	3,3	2,8	
EDSS				
	médiane	4		
	étendue	2,5-6		
Durée d'évolution				
	M	14,4		
	ET	9,4		
STAIA score				
	M	33,3	30,2	0,52
	ET	12,7	7,3	
STAIB score				
	M	42,5	39,7	0,13
	ET	11,9	9,0	
BDI score				
	M	10,8	7,8	<b>0,02</b>
	ET	7,9	6,6	

M = moyenne ; ET = Ecart-type

**Tableau 5** Pourcentages de patients SEP dépressifs et anxieux

	SEP n=60	SEP RR n=30	SEP PP n=15	SEP SP n=15
<b>BDI (%)</b>				
pas de dépression <12	58,5	70	53	40
dépression modérée (12-27)	38,5	30	40	53
dépression sévère (>27)	3	0	7	7
<b>STAI-B (%)</b>				
pas d'anxiété <36	28	30	33	20
anxiété modérée (36-65)	69	70	61	74
anxiété élevée (>65)	3	0	6	6

## Sous-groupes formes cliniques

### *RR, PP et SP comparés à leurs propres témoins*

Concernant l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, les 3 groupes de patients SEP ne différaient pas de leurs groupes témoins (tableau 6 + tableau annexe 1). Les patients SEP RR ne différaient pas dans les scores d'anxiété et de dépression par rapport aux témoins. Les patients PP étaient significativement plus déprimés que leurs témoins avec une moyenne à la BDI de 13,6 (+/-8,7) contre 6,9 (+/- 5,8) chez les témoins (p= 0.004). Chez ces 15 patients SEP PP, 40% présentaient un seuil de dépression modérée et 7% de dépression sévère (tableau 5). Enfin les patients SP présentaient des scores d'anxiété-état (STAI-A à 37 +/-16,8 contre 28 +/- 6,4; p = 0.03), d'anxiété-trait (STAI-B à 46,9 +/- 12,1 contre 38,8 +/- 9,6; p = 0,02) et de dépression (BDI à 13.1 +/- 7,8 contre 6,9 +/- 5,8; p=0,005) significativement plus

élevés que leur témoins. 74% des patients SP présentaient un seuil d'anxiété-trait modéré, 6% élevé, 53% un seuil de dépression modéré et 7% sévère.

<b>Tableau 6</b>				
Données socio-démographiques et cliniques des différents groupes SEP				
		SEP RR	SEP PP	SEP SP
		n=30	n=15	n=15
Age				
M		40,1	54,8	51
ET		10,4	11,5	7,3
Genre				
F		87%	60%	53%
M		13%	40%	47%
Années d'éducation				
M		14,2	10,9	12,5
ET		3,7	4,6	5,3
EDSS				
médiane		2	4	4
étendue		0-4,5	2,5-6	2,5-6
Durée d'évolution				
M		11,46	10	18,8
ET		5,6	6,5	10
STAIA score				
M		31,9	32,2	<b>37 **</b>
ET		10,9	11,4	16,8
STAIB score				
M		39,9	43,1	<b>46,9 **</b>
ET		10,9	12,9	12,1
BDI score				
M		8,3	<b>13,6 *</b>	<b>13,1 **</b>
ET		6,9	8,7	7,8

\*statistiquement différent du groupe témoin apparié  
 \*\*statistiquement différent du groupe témoin apparié

*RR, PP et SP comparés entre eux* (tableau 6 + tableau annexe 2).

Les formes progressives (PP et SP) ne différaient pas sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'EDSS ni les scores d'anxiété et de dépression. Elles différaient sur la durée d'évolution (environ 19 ans chez les SP contre 10 ans en moyenne chez les PP;  $p < 0,01$ ).

Les formes RR différaient significativement des formes PP et SP sur l'âge (environ 40 ans en moyenne chez les RR contre 55 ans chez les PP et 51 ans chez les SP;  $p < 0.001$ ), le genre (87% de femmes pour 13 % d'hommes chez les RR contre 60% de femmes et 40 % d'hommes chez les PP et 53% de femmes et 47% d'hommes chez les SP;  $p < 0.001$ ), le niveau d'handicap (EDSS médian à 2, étendue 0-4,5 chez les RR contre un EDSS médian à 4, étendue 2,5-6 chez les PP et SP;  $p < 0.001$ ) et le score à la BDI (8,3 +/- 6,9 en moyenne chez les RR contre 13,6 +/- 8,7 chez les PP et 13,1 +/- 7,8 chez les SP;  $p < 0.01$ ).

La durée d'évolution de la maladie ne différait pas entre les RR et PP contrairement aux RR et SP (environ 11 ans en moyenne chez les RR contre 19 ans chez les SP;  $p < 0.01$ ). Enfin l'anxiété-état ne différait qu'entre les RR et SP (STAI-B en moyenne à 39,9 +/- 10,9 chez les RR contre 46,9 +/- 12,1 chez les PP).

## **Atteinte neurocognitive des patients SEP**

### **Echantillon global SEP**

L'ensemble des patients présentaient des moyennes aux tests de neurocognition plus abaissées que les témoins pour 12 des 18 critères retenus (66%) (Tableau 7).

Les tests étaient globalement plus atteints dans tous les domaines cognitifs, surtout au niveau de la vitesse de traitement de l'information (VTI) ou en mémoire de travail (MT) où l'ensemble des tests étaient moins bien réalisés que les témoins. On ne trouvait pas de différence significative pour le test RL-RI 16 et ses 2 scores de mémoire épisodique (ME) contrairement à l'empan direct évaluant la mémoire à court terme. Les patients présentaient une meilleure moyenne au test d'attention que les témoins. Par ailleurs, aucune différence significative n'était retrouvée dans le test du Wisconsin-64 et ses 3 scores évaluant les

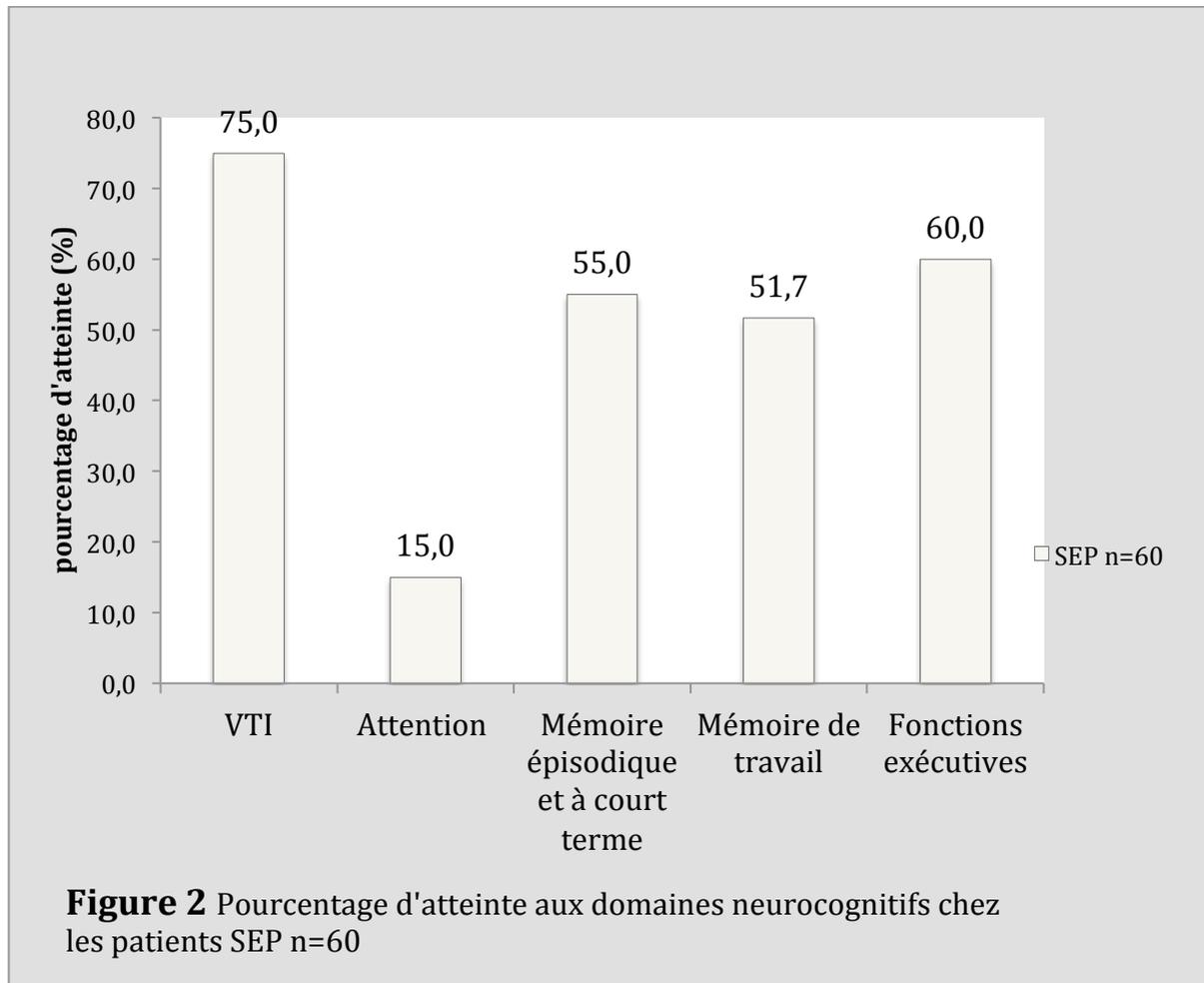
fonctions exécutives (F°EXE), mais les fluences verbales étaient significativement plus faibles chez les patients SEP. Le score inhibition du test Stroop 45 est significativement plus diminué chez les témoins. Les patients SEP étant plus ralentis au score de dénomination, lecture et interférence du Stroop 45 (39,8 +/- 9,7 en dénomination interférence chez les patients SEP contre 46,7 +/- 4,7 chez les témoins), la différence de la soustraction interférence à la dénomination des couleurs est réduite par rapport aux témoins.

**Tableau 7** Moyenne obtenues aux tests neuropsychologiques pour l'effectif global de SEP en comparaison de leur groupe témoin

		Patients SEP n=60	Témoins n=65	p
<b>VTI</b>				
Codes	M	56,1	67,3	
	ET	17,2	14,2	<b>0,0001</b>
CSCT	M	40,9	47,6	
	ET	12,2	4,6	<b>0,0001</b>
Dénomination des couleurs Stroop 45	M	69,8	82,1	
	ET	13,7	2,7	<b>&lt;0,0001</b>
Lecture Stroop 45	M	90,3	109,1	
	ET	16,2	4,5	<b>&lt;0,0001</b>
D2 nombre d'éléments traités	M	392,0	458,2	
	ET	103,3	12,9	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Attention</b>				
D2 % erreurs	M	4,3	5,6	
	ET	4,0	0,7	<b>0,0202</b>
<b>Mémoire épisodique et à court terme</b>				
Empan direct	M	4,9	6,3	
	ET	1,2	1,2	<b>&lt;0,0001</b>
Somme 3RL	M	32,7	34,3	
	ET	6,9	5,2	0,1490
RL différé	M	12,7	13,3	
	ET	2,7	1,9	0,2790
<b>Mémoire de travail</b>				
Empan indirect	M	4,1	4,7	
	ET	1,1	1,2	<b>0,0100</b>
Empan croissant	M	4,9	6,1	
	ET	1,2	1,6	<b>&lt;0,0001</b>
PASAT 3s	M	39,8	45,1	
	ET	11,5	3,3	<b>0,0008</b>
<b>Fonctions exécutives</b>				
Fluence verbale Lettre "P"	M	19,7	23,6	
	ET	6,9	5,8	<b>0,0009</b>
Fluence verbale Catégorie "animaux"	M	28,7	31,9	
	ET	8,2	7,5	<b>0,0240</b>
W 64 % erreurs totales	M	29,9	28,0	
	ET	17,8	13,0	0,4941
W 64 % réponses persévératives	M	19,6	17,1	
	ET	15,3	8,9	0,9800
W 64 % erreurs persévératives	M	17,3	15,1	
	ET	13,5	7,4	0,8900
SCORE inhibition Stroop 45	M	-30,0	-35,2	
	ET	9,0	3,2	<b>&lt;0,0001</b>

Globalement, on retrouvait une majorité d'atteinte au domaine VTI (75%) puis F°EXE (60%), ME (55%), MT (51,7%) et 15% au domaine ATT (figure 2). Les patients SEP étaient

très atteints au tests CSCT (50%), dénomination et lecture du Stroop 45 (75 et 81%), au nombre d'éléments traités au test D2 (61.7%) et à la PASAT 3s (50%).



### Sous-groupes formes cliniques

Les formes RR et PP présentaient 7 scores en moyenne sur 18 significativement plus atteints que les témoins (soit 39%), les formes SP en présentaient 12 (soit 67%) (tableau annexe 3).

Selon la comparaison des moyennes, les formes RR ont des performances significativement plus faibles que les témoins dans les tests évaluant la VTI (dénomination et lecture au Stroop, nombre d'éléments traités au D2), la mémoire à court terme (MCT) par l'empan direct, la MT par l'empan indirect et ont un seul test des fonctions exécutives

significativement moins bien réalisé que les témoins: la fluence verbale phonémique (lettre “P”). Les patients SEP PP présentaient des moyennes significativement plus basses dans 80% des tests évaluant la VTI, mais aussi en MCT et MT (via l’empan indirect et le test PASAT 3s). Les moyennes aux tests pour les patients SEP SP étaient significativement diminuées par rapport aux témoins dans tous les domaines étudiés, mais uniquement au niveau des tests de fluence verbale dans le domaine des fonctions exécutives.

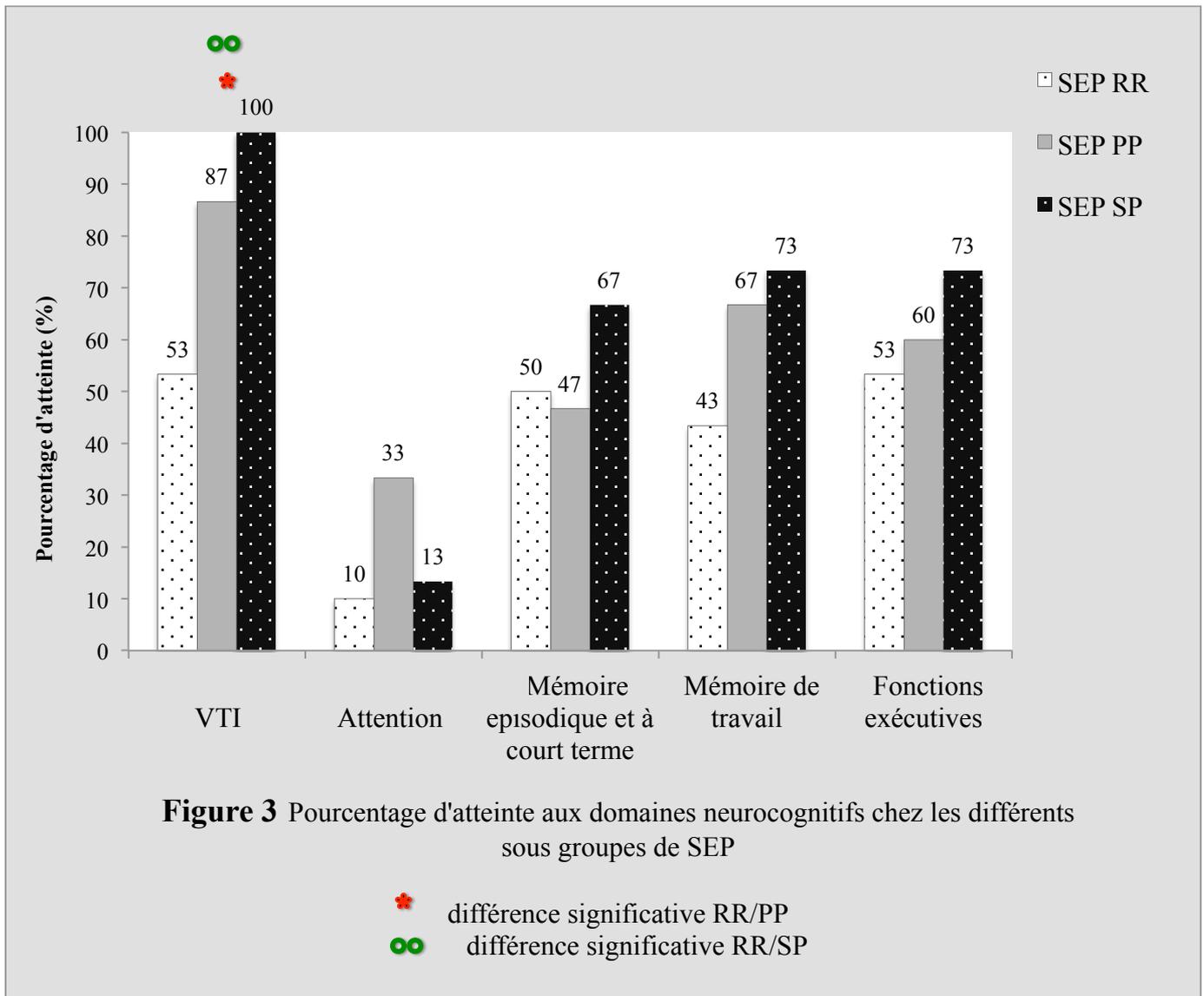
## Comparaison des formes entre elles

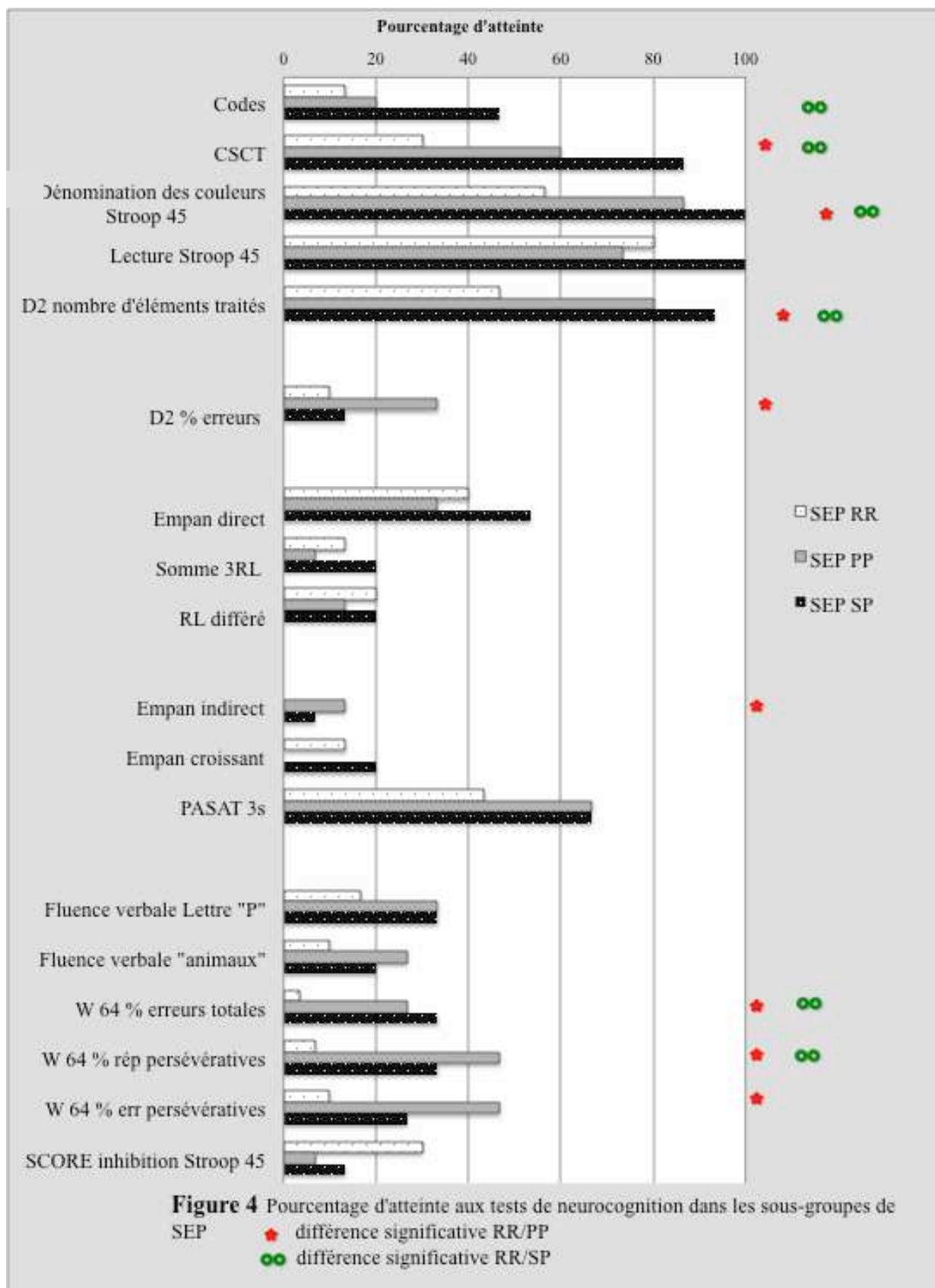
Au niveau des performances, la comparaison des z-scores de chaque test (tableau annexe 4) et chaque domaine (tableau 8) entre les différentes formes de SEP RR, SP, PP, permettait de mettre en évidence une première différence significative entre les SEP RR et les SEP PP. La différence était significative sur les domaines de VTI (z-score à  $-2,10 \pm 3,5$  chez les SEP RR contre  $-6,45 \pm 5,6$  chez les SEP PP,  $p < 0,01$ ) et d’attention (z-score à  $2,27 \pm 3,0$  chez les SEP RR contre  $-0,59 \pm 1,7$  chez les SEP PP,  $p < 0,01$ ). Dans ce domaine, le z-score moyen chez les RR était positif car un patient RR avait en moyenne mieux réussi que les témoins, faisant nettement diminuer la moyenne). Par ailleurs on retrouvait une différence significative dans le domaine de la VTI entre formes RR et SP (z-score à  $-2,1 \pm 3,5$  chez les patients RR contre  $-7,3 \pm 3$  chez les patients SP). Enfin on ne retrouvait pas de différence significative dans les performances aux tests évaluées par les z-scores entre les SEP PP et SP.

**Tableau 8** Comparaison des z-scores de chaque domaine neurocognitif entre les formes de SEP

		SEP RR n=30	SEP PP n=15	p	SEP RR n=30	SEP SP n=15	p	SEP PP n=15	SEP SP n=15	p
z-score VTI	M	-2,10	-6,45	<b>&lt;0,01</b>	-2,10	-7,31	<b>&lt;0,01</b>	-6,45	-7,31	0,61
	ET	3,50	5,60		3,50	3,04		5,60	3,04	
z-score ATT	M	2,27	-0,59	<b>&lt;0,01</b>	2,27	3,62	0,46	-0,59	3,62	0,09
	ET	2,97	1,70		2,97	9,20		1,70	9,20	
z-score ME	M	-0,51	-0,36	0,65	-0,51	-0,79	0,34	-0,36	-0,79	0,22
	ET	0,97	1,09		0,97	0,70		1,09	0,70	
z-score MT	M	-0,53	-1,32	0,13	-0,53	-1,22	0,15	-1,32	-1,22	0,83
	ET	1,69	1,40		1,69	0,99		1,40	0,99	
z-score F° EXE	M	0,05	-0,23	0,37	0,05	-0,13	0,54	-0,23	-0,13	0,83
	ET	0,72	1,29		0,72	1,13		1,29	1,13	

Au niveau des atteintes aux tests de neurocognition, la comparaison des fréquences d'atteintes aux tests et domaines via le test du chi2 entre les 3 formes (figure 3 et 4) mettait en évidence une différence significative entre les effectifs atteints pour la VTI entre les formes RR et PP et RR et SP (53,3% d'atteinte contre respectivement 86,7 % et 100%;  $p = 0,044$  et  $p < 0,01$ ). On ne retrouvait toujours pas de différence significative entre les formes SP et PP.





# Cognition sociale des patients SEP

## Théorie de l'esprit

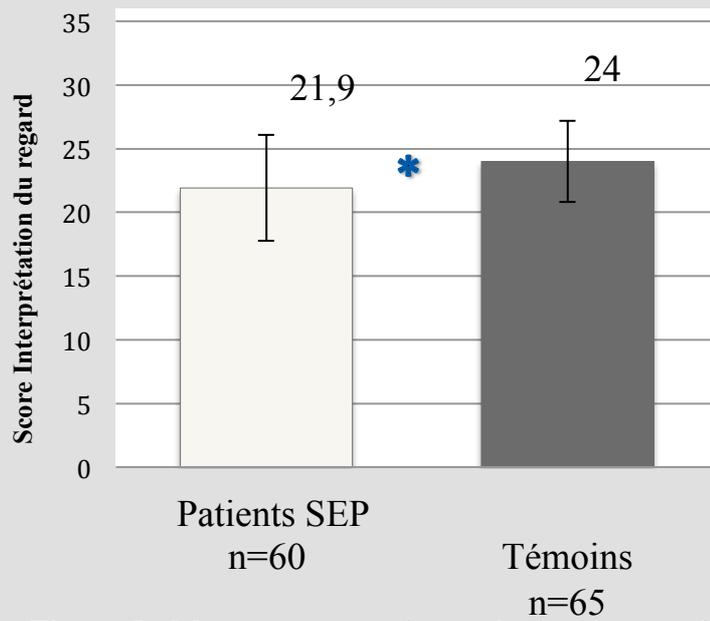
Les patients SEP n'obtenaient pas de différence significative dans le test d'attribution d'intention ni dans les faux pas (tableau 9).

**Tableau 9**

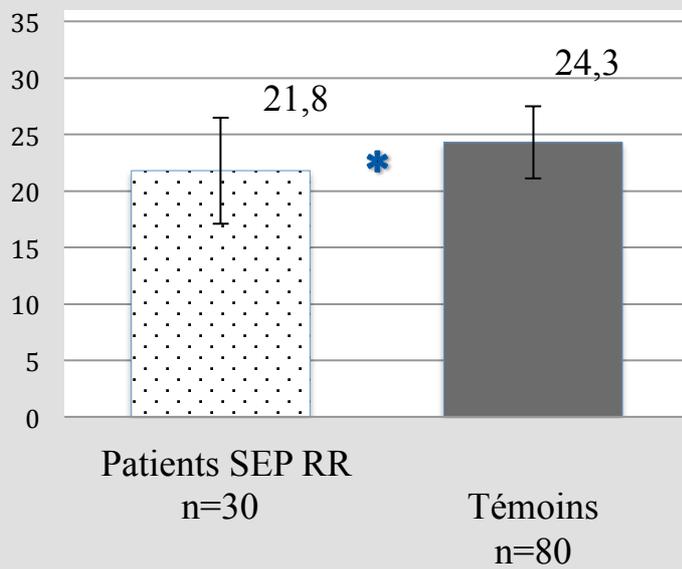
Moyennes obtenues aux tests de théorie de l'esprit chez les patients SEP n=60 et les témoins

		Patients SEP n=60	Témoins n=65	p
Attribution d'intention	M	12,3	12,7	0,32
	ET	2,2	1,9	
Interprétation regard	M	21,9	24,0	<b>&lt;0,01</b>
	ET	4,1	3,2	
Faux pas	M	82,2	84,6	0,98
	ET	12,9	16,1	

La différence s'observait pour le test d'interprétation du regard où les patients SEP obtenaient une moyenne de 21,9 bonnes réponses sur 36 (+/- 4,1) contre 24 (+/- 3,2) chez les témoins;  $p < 0,01$ . (figure 5) Cette différence existait aussi dans le sous groupe des SEP RR avec une moyenne de 21,8 (+/-4,7) contre 24,3 (+/-3,2) chez les témoins (figure 6).



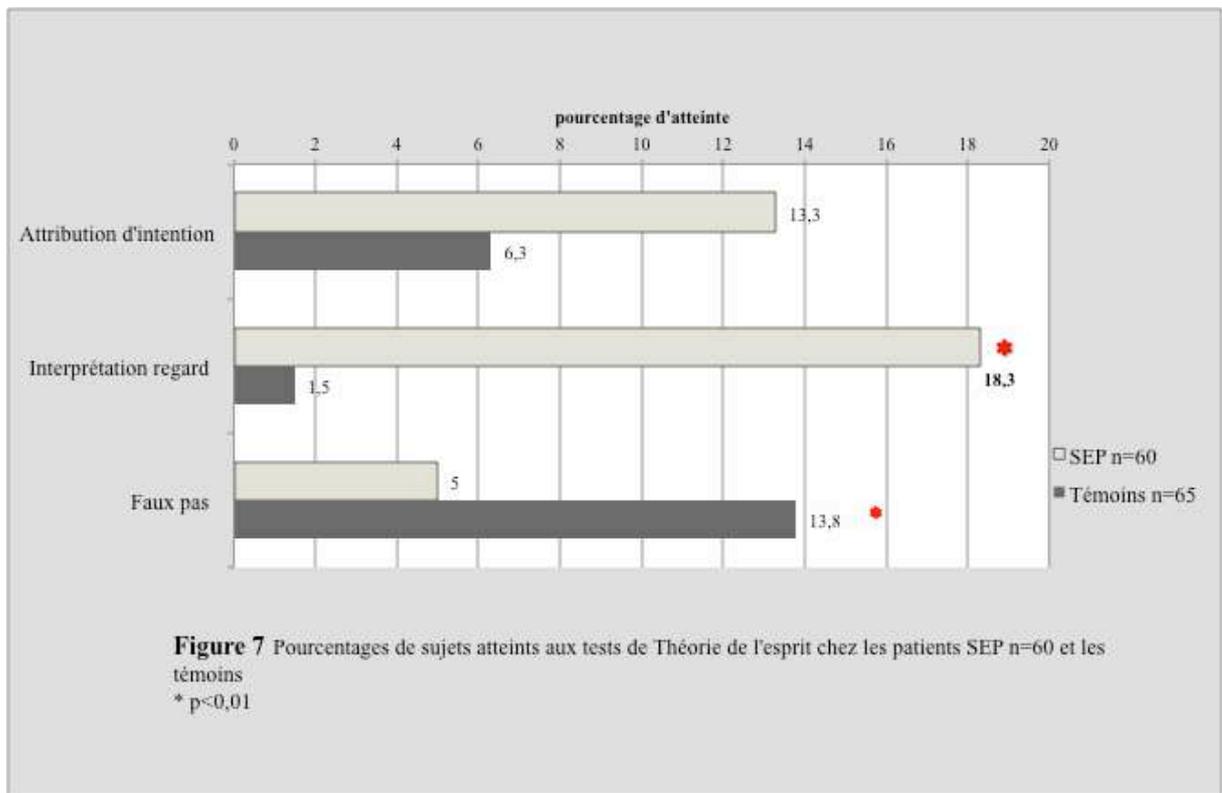
**Figure 5 :** Moyennes au test interprétation du regard chez les patients SEP n=60 et les témoins  
\* p < 0,01



**Figure 6** Moyennes au test interprétation du regard chez les patients SEP RR et les témoins  
p < 0,01

Par ailleurs, 18,3% des patients SEP n=60 étaient atteints au test d'interprétation du regard contre 1,5% chez les témoins;  $p < 0,01$ . La différence significative s'observait aussi chez les SEP RR atteints à 33% contre 0% chez les témoins;  $p < 0,01$ .

Enfin le test des faux pas était plus fréquemment atteint dans la population témoin (13,8% contre 5 % chez les patients SEP n=60) (figure 7).



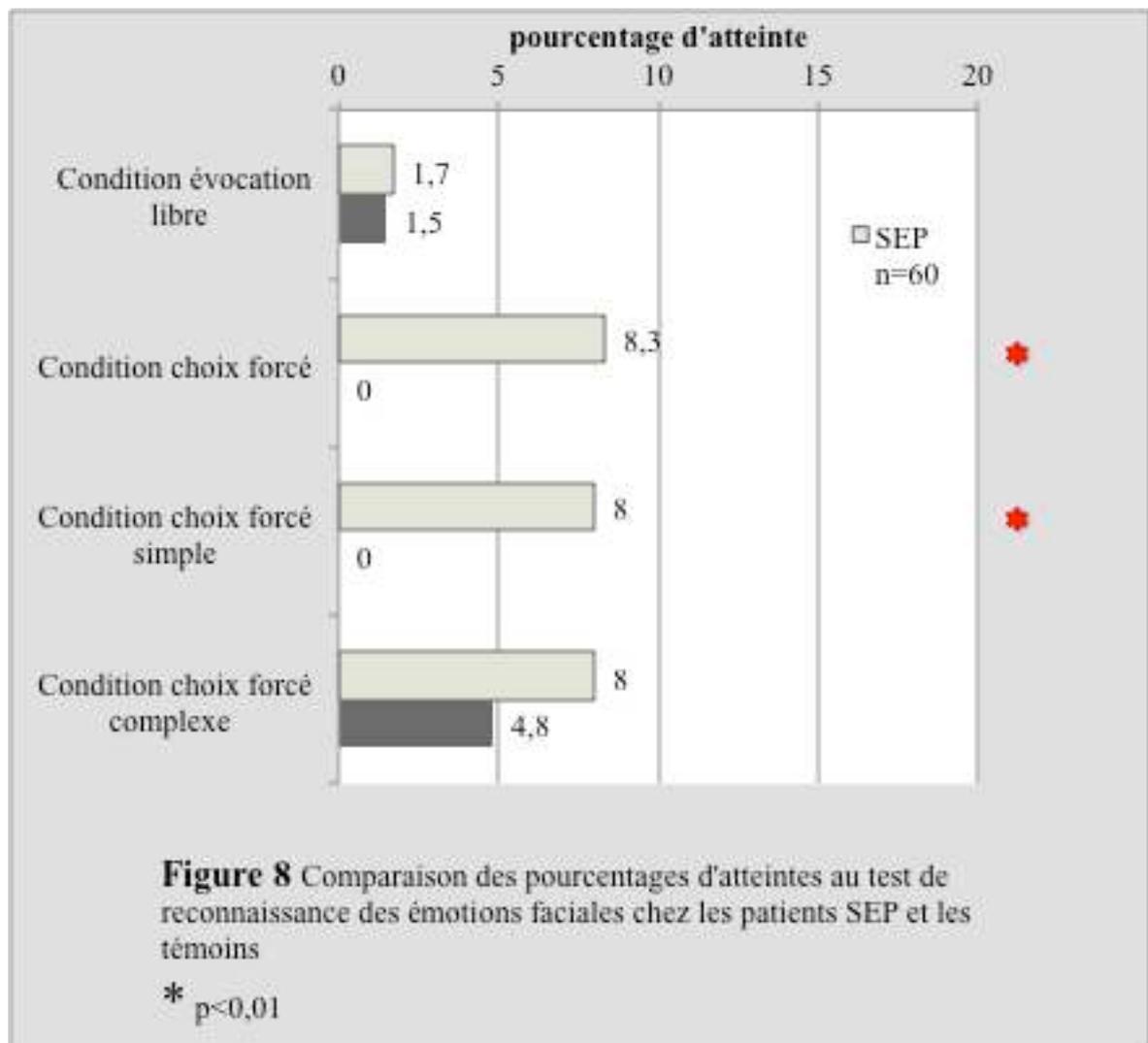
## Reconnaissance des émotions faciales

Le **tableau 10** montre qu'il n'y avait pas de différence de performance entre les patients SEP et les témoins sur la reconnaissance des émotions faciales en comparant les moyennes du test.

**Tableau 10** Moyennes obtenues aux tests de reconnaissance des émotions faciales chez les patients SEP n=60 et les témoins

		Patients SEP n=60	Témoins n=65	p
Emotions faciales évocation libre	M	9,4	8,4	0,61
	ET	4,0	2,4	
Emotions faciales choix forcé	M	15,6	16,2	0,23
	ET	2,5	2,0	

Par contre lorsqu'on compare les fréquences d'atteintes, 10% des patients SEP présentaient une atteinte au test (absence d'atteinte chez les témoins;  $p < 0,01$ ) (**figure 15**). Un effectif de 8,3 % des patients SEP était atteint au test en condition choix forcé (absence d'atteinte chez les témoins;  $p < 0,01$ ). La catégorie de reconnaissance des émotions plus fréquemment atteinte était la reconnaissance des émotions simples (8% chez les patients SEP, absence d'atteinte chez les témoins;  $p < 0,01$ ) (**figure 8**).



Parmi les sous-groupes de SEP comparés aux témoins, aucune différence significative n'était constatée dans la comparaison des moyennes. Cependant, 26,7% des patients SEP PP et 20 % des patients SEP RR étaient atteints au test (absence d'atteinte chez les 2 groupes de témoins;  $p < 0,01$ ).

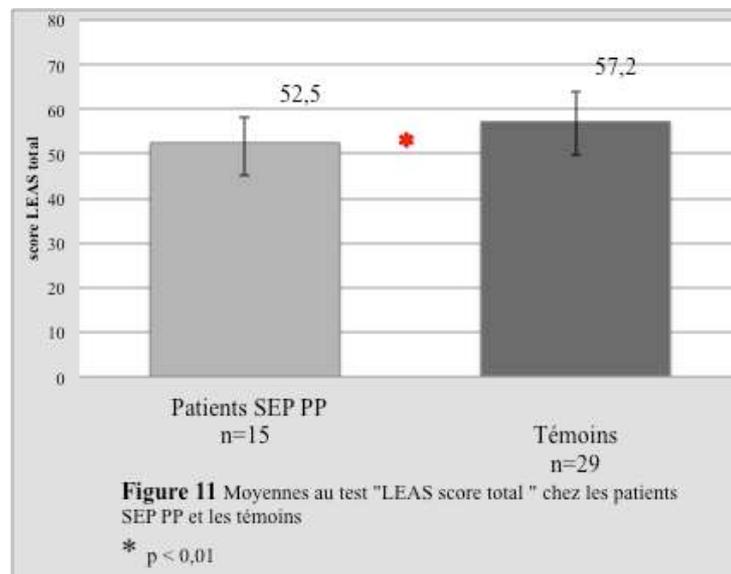
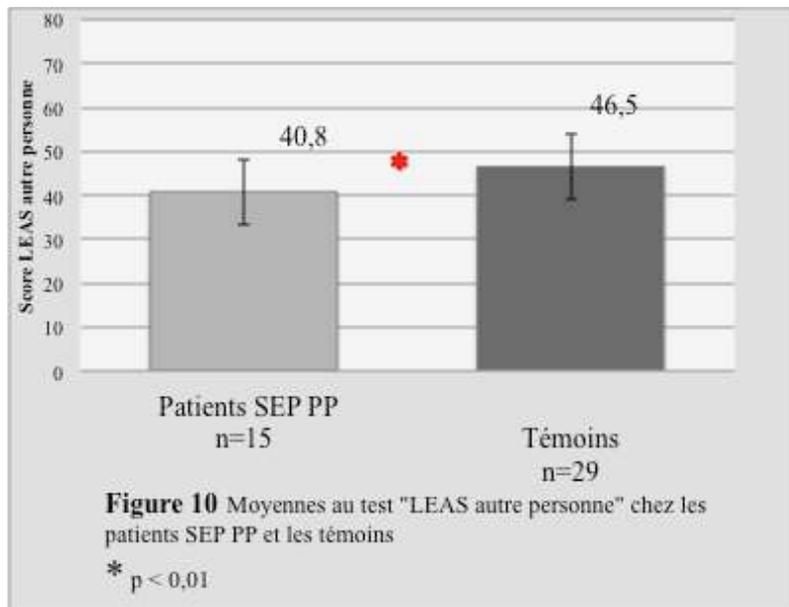
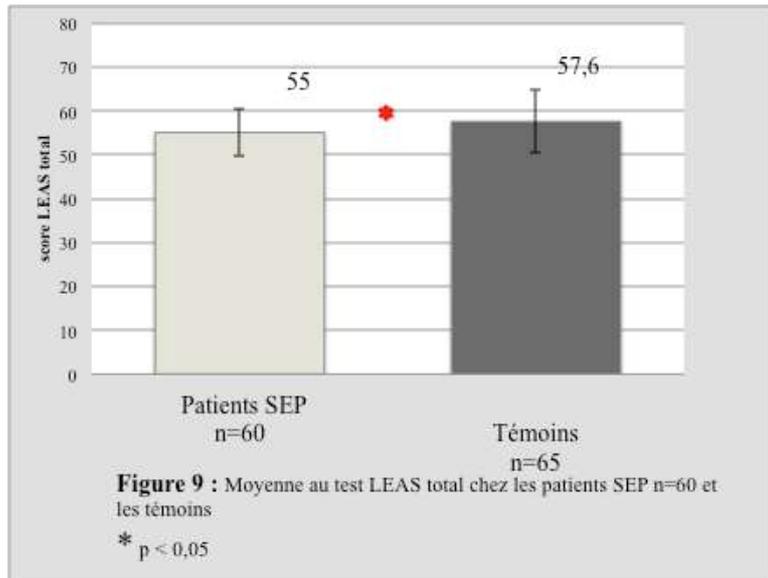
## Conscience émotionnelle

La fluence émotionnelle, dans ses 2 composantes, pourcentage de mots émotionnels et pourcentage de mots émotionnels de "niveau" 3 ne différait pas dans tous les groupes; en comparant les moyennes ou les atteintes au test.

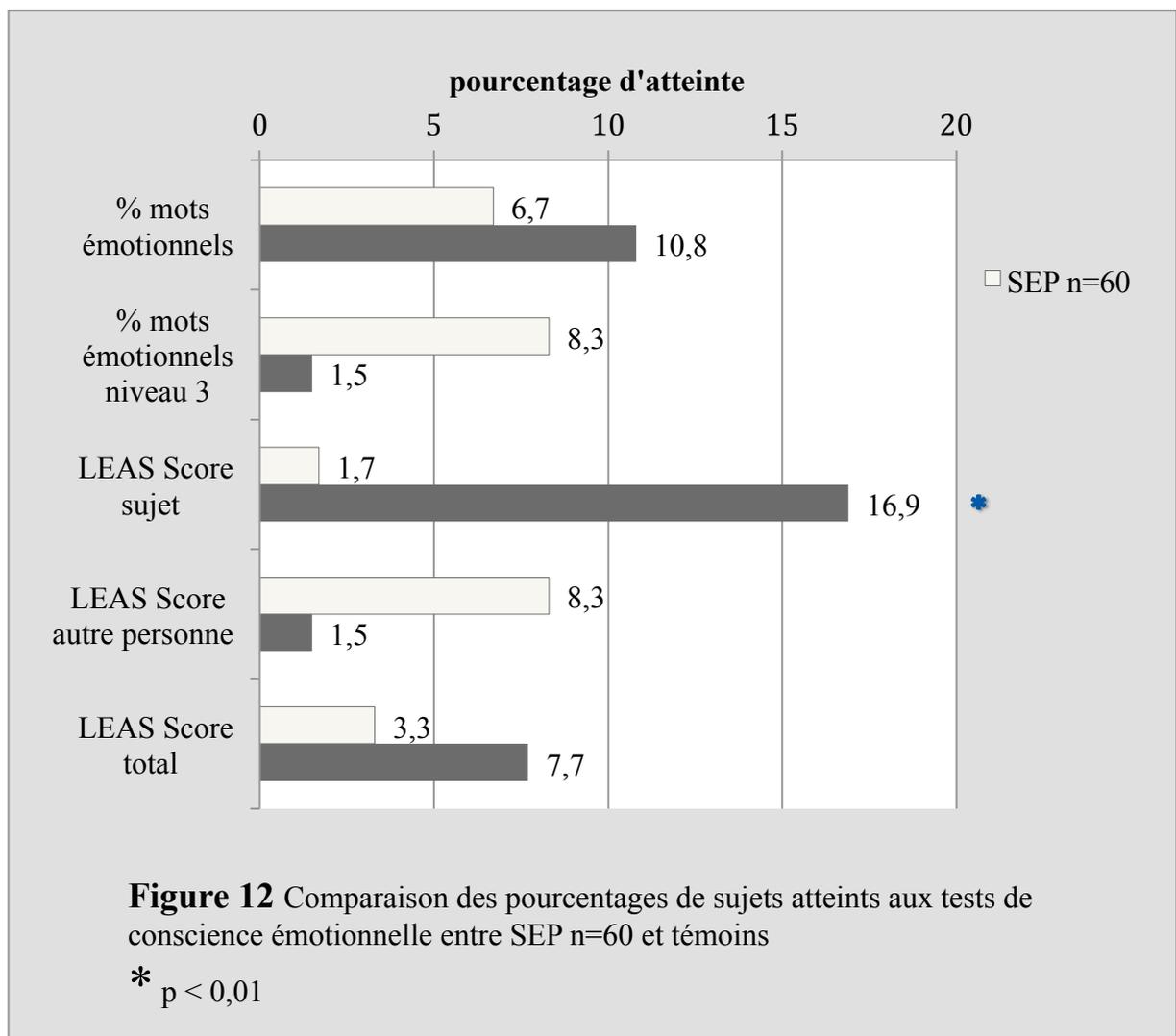
Le **tableau 11** indique une différence statistiquement significative dans les moyennes du test LEAS, score total, chez les SEP n=60 (55,1 +/- 5,4) comparés aux témoins (57,6 +/- 7,1);  $p = 0,03$ . (**figure 9**). La différence est elle aussi statistiquement significative dans le groupe patients SEP PP pour le score "autre personne" (40,8 +/-7,48) comparés aux témoins (46,5 +/- 7,6) ;  $p=0,03$  (**figure 10**).et pour le score total (52,5 +/- 5,6 chez les patients SEP PP contre 57,2 +/- 6,9 chez les témoins;  $p=0,03$ ) (**figure 11**).

**Tableau 11** Moyennes obtenues aux tests de conscience émotionnelle chez les patients SEP n=60 et les témoins

		Patients SEP n=60	Témoins n=65	p
% mots émotionnels	M	87,6	84,9	0,20
	ET	15,6	16,8	
% mots émotionnels niveau 3	M	66,5	66,8	0,93
	ET	21,4	17,5	
LEAS Score sujet	M	48,3	48,4	0,42
	ET	6,4	10,2	
LEAS Score autre personne	M	45,2	47,4	0,09
	ET	7,0	7,0	
LEAS Score total	M	55,1	57,6	<b>0,03</b>
	ET	5,4	7,1	



Chez les patients SEP n=60, la différence ne se retrouve pas en comparant les fréquences d'atteintes avec les témoins. Au contraire, pour le test LEAS score sujet, les témoins sont statistiquement plus atteints (1,7% contre 16,7% des témoins;  $p < 0,01$ ). Les patients SEP n=60 obtiennent une moins bonne moyenne au test mais ne sont donc pas plus atteints en valeur pathologique au test. Le résultat se confirme par contre dans le sous groupe SEP PP pour le test LEAS autre personne dont 20 % des patients sont atteints (absence d'atteinte chez les témoins,  $p < 0,01$ ) mais sans différence significative pour la fréquence d'atteinte au score LEAS total (figure 12).



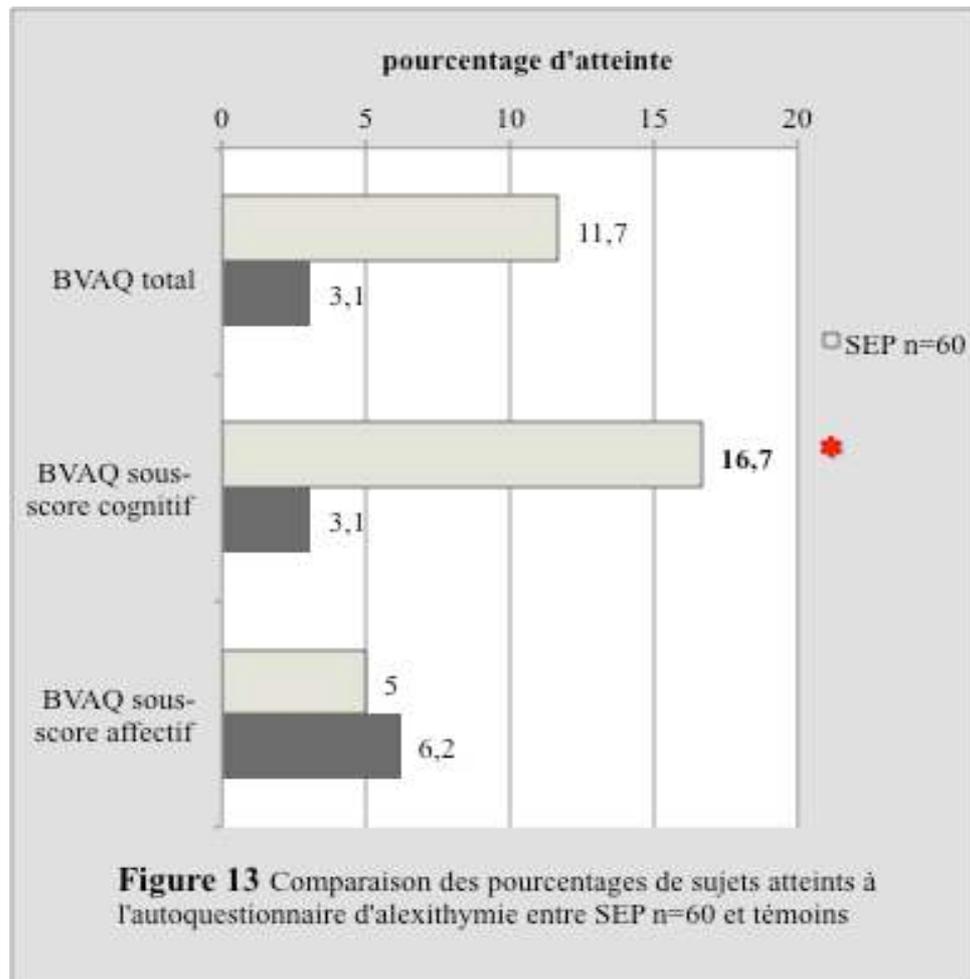
## Alexithymie

Les scores totaux du questionnaire d'alexithymie BVAQ-B ne différaient pas chez les patients SEP n=60 et leurs témoins. Une différence de 2 points existait sur le score BVAQ cognitif mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,09$ ) **tableau 12**. Cependant, plus de patients SEP n=60 (16,7%, contre 3,1% chez les témoins,  $p< 0,01$ ) étaient dits alexithymiques sur ce même BVAQ cognitif (**figure 13**).

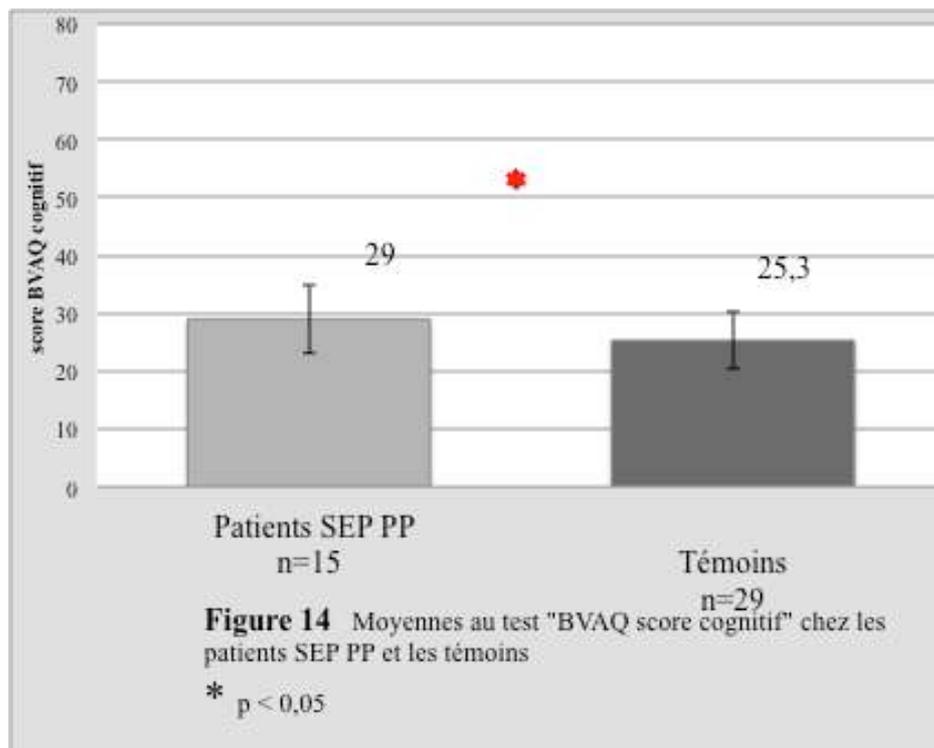
**Tableau 12**

Moyennes obtenues à l'autoquestionnaire d'alexithymie chez les patients SEP n=60 et les témoins

		Patients SEP n=60	Témoins n=65	p
BVAQ total	M	46,78	45,22	0,33
	ET	9,84	8,21	
BVAQ sous-score cognitif	M	28,03	26,031	0,09
	ET	7,08	5,92	
BVAQ sous-score affectif	M	18,75	19,19	0,63
	ET	4,95	5,21	



Chez les SEP PP, la différence entre les scores du BVAQ cognitif était statistiquement significative (figure 14), avec un score moyen à 29 (+/- 5,9) chez les patients SEP contre 25,3 +/- 4,9 chez les 29 témoins soit une différence d'environ 4 points;  $p=0,038$ . Le score total est différent mais non significatif (moyenne à 47,9 +/- 8,3 contre 43,7 +/- 6,8);  $p=0,07$ ). Le BVAQ cognitif était aussi plus fréquemment atteint chez les patients SEP PP, à 20% (absence d'atteinte chez les témoins,  $p<0,01$ ).

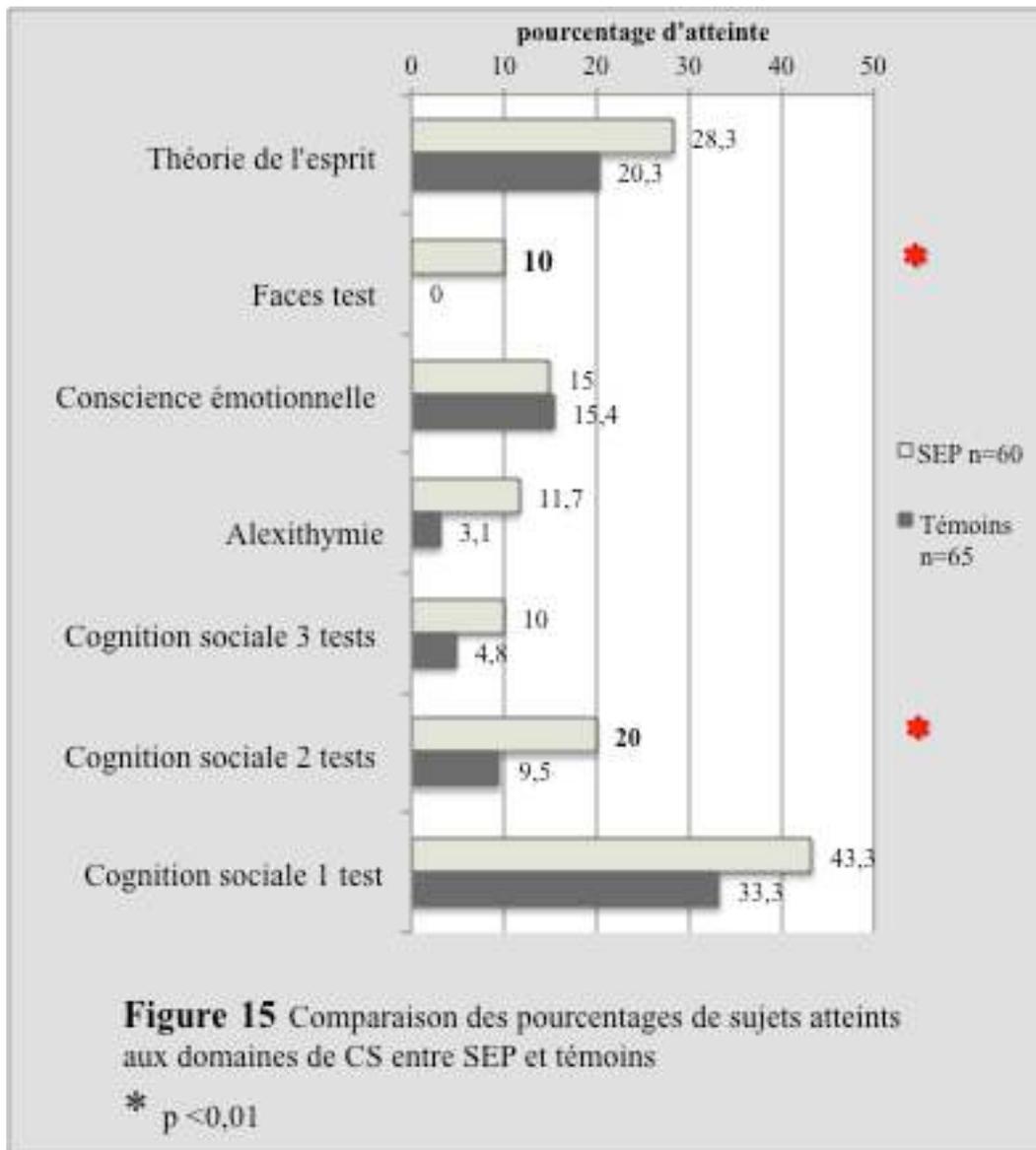


Les patients SEP RR ne différaient pas des témoins sur les moyennes des scores d'alexithymie, mais 20% étaient dits alexithymiques sur ce même BVAQ cognitif (absence d'atteinte chez les témoins,  $p < 0,01$ ).

Dans tous les groupes on ne retrouvait pas d'atteinte ou de différence de moyenne sur le BVAQ affectif.

### Fréquence d'atteinte aux domaines de CS

La **figure 15** montre les domaines et le pourcentage d'atteinte à 1,2 ou 3 tests de CS. Les différences ressortant comme statistiquement significatives concernaient le Faces test mais avec des proportions faibles (10% d'atteinte chez les patients, absence d'atteinte chez les témoins,  $p < 0,01$ ) et la proportion de sujets atteints à 2 tests de CS (20% contre 9,5% chez les témoins,  $p < 0,01$ ).

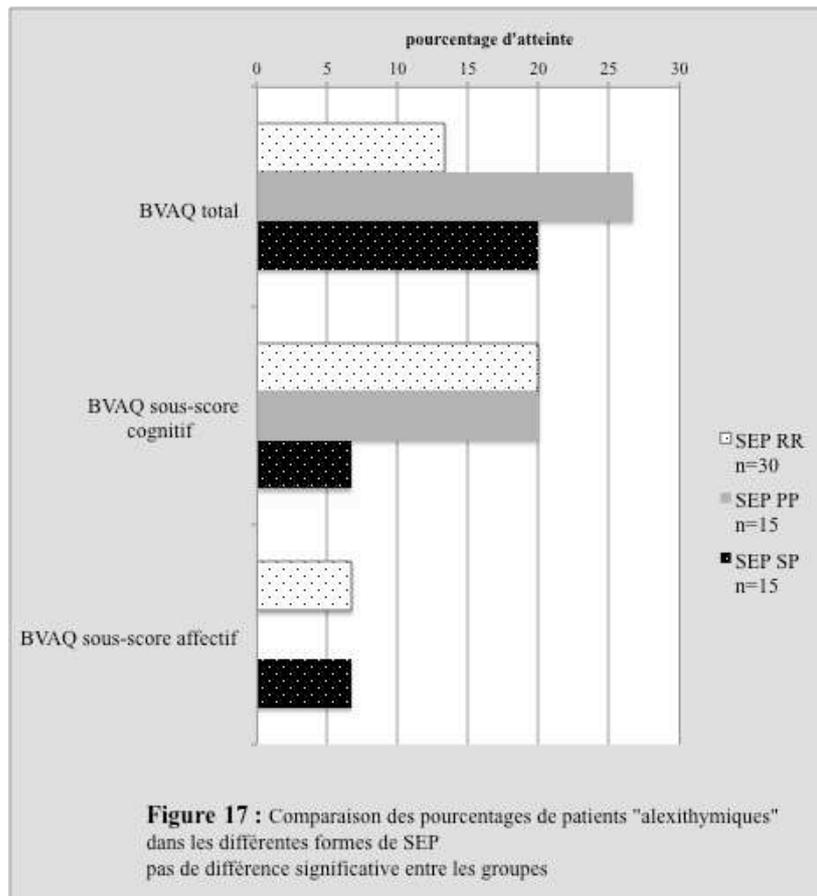


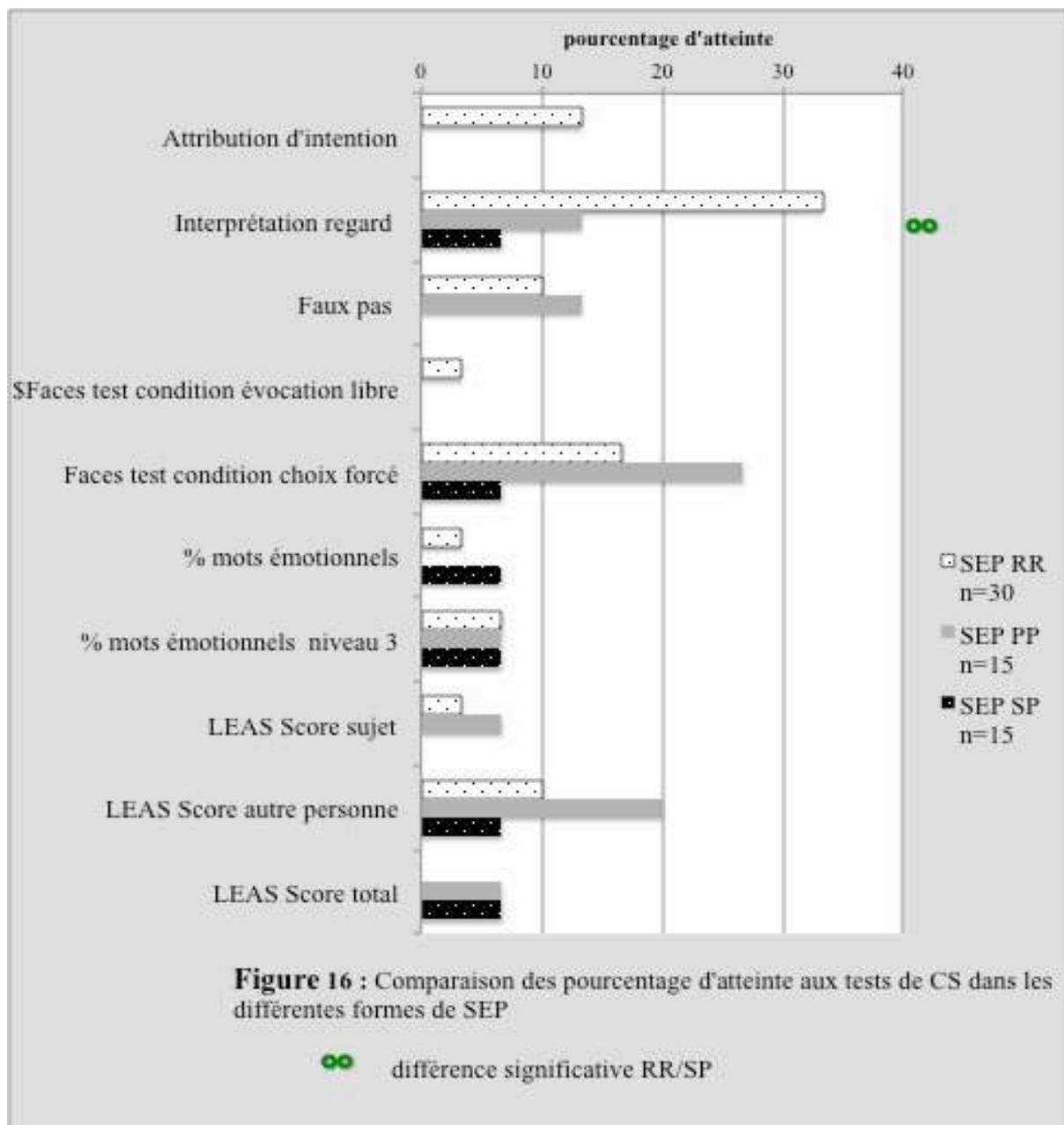
Globalement, plus de patients étaient dits alexithymiques selon le BVAQ-B total (11,7 contre 3,1 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative, de même que pour la théorie de l'esprit (28% contre 20%); et les catégories CS 3 tests (10% contre 4,8% chez les témoins) et CS 1 test (43,3% contre 33,3%).

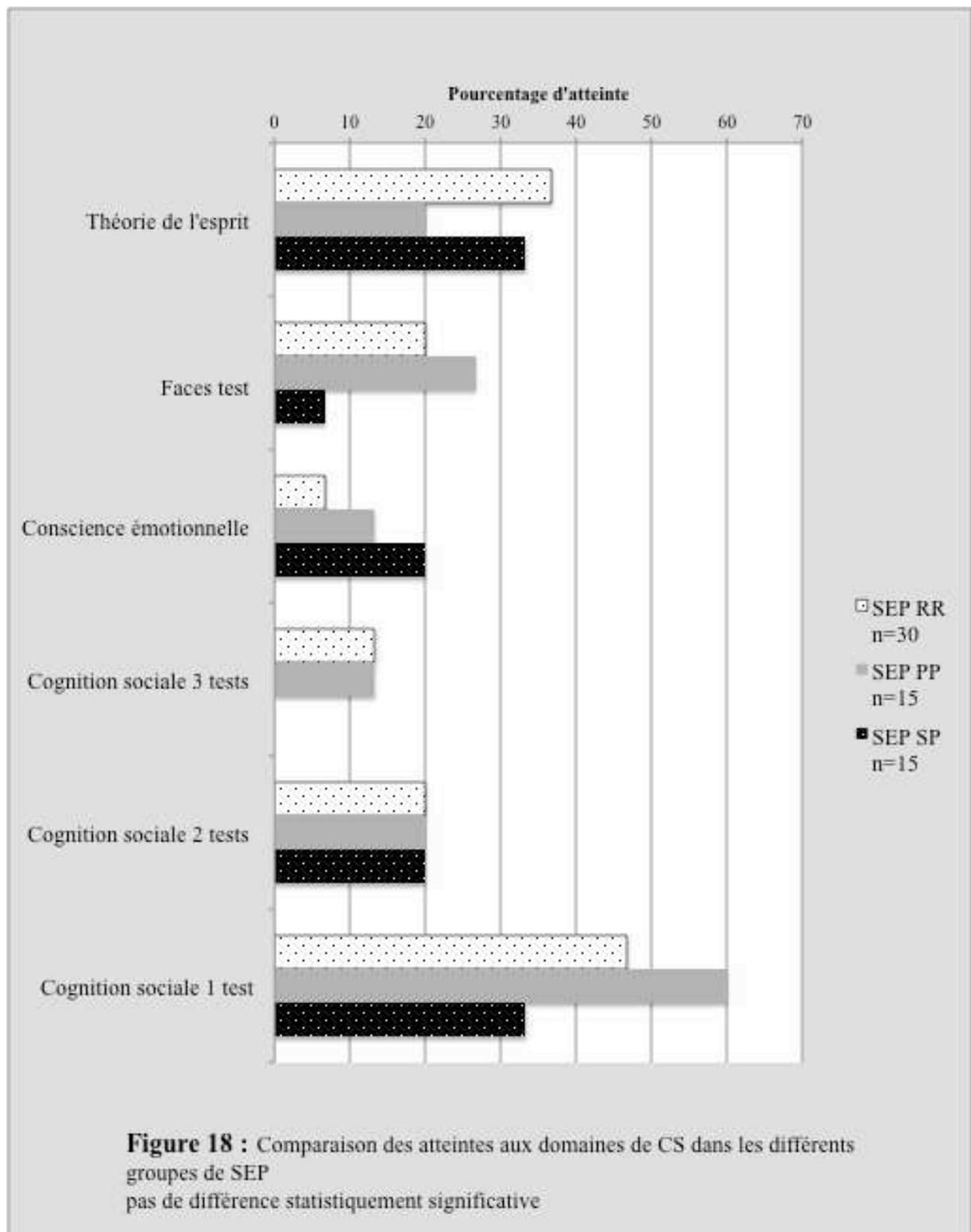
## Comparaison entre les formes cliniques de SEP

Le **tableau annexe 5** comparant les performances aux tests et domaines de CS via les z scores entre les différentes formes cliniques n'indique que 2 différences statistiquement significatives entre les patients SEP PP et les patients SEP RR. Il s'agissait de la performance au test des faux pas (z-score à  $-0,62 \pm 1$  contre  $0,12 \pm 0,95$ );  $p = 0,02$  et de la performance au test LEAS autre personne (z-score à  $-0,74 \pm 1$  contre  $-0,08 \pm 0,9$  chez les SEP RR) ;  $p = 0,03$ .

Les **figures 16,17 et 18** montrent qu'il n'y avait quasiment pas de différence significative entre les groupes en comparant les fréquences d'atteinte aux tests, et plus généralement aux domaines: le seul élément statistiquement significatif était la différence entre la fréquence d'atteinte au test d'interprétation du regard entre les patients RR et SP (33,3% contre 6,7%) mais le résultat est à la limite de la significativité ( $p = 0,049$ )







## **Evaluation qualitative des patients ayant 3 tests de cognition sociale atteints**

En reprenant la base de données, on s'apercevait que les patients présentant au moins 3 tests de CS atteints présentaient les caractéristiques suivantes:

- 4 formes RR (67 %); 2 formes PP (33%)
- EDSS médian à 3 (étendue de 1,5 à 6)
- Durée d'évolution de la maladie moyenne à 10,3 +/- 3 ans
- Domaines de neurocognition atteints en moyenne de 4,2 +/- 0,6 sur 5 domaines
- BDI moyenne à 14 +/- 8 (67% seuil de dépression modérée, 33% absence de dépression)
- STAI-B moyenne à 42 +/- 8 (67% seuil d'anxiété modérée, 33% absence d'anxiété)

## Relation cognition sociale et autres variables

Les paramètres indépendants retenus en analyse univariée sélectionnés pour la régression multivariée sont présentés dans le **tableau annexe 6**. Le **tableau 13** résume les résultats finaux de la régression linéaire multivariée avec les variables indépendantes statistiquement significatives.

**Tableau 13** Corrélations par régression linéaire multiple entre les performances aux tests de CS et les performances aux tests neurocognitifs dans l'effectif global des patients SEP n=60

Variables dépendantes	Variables indépendantes significatives	R <sup>2</sup>	p
z-score Théorie de l'esprit	z MT		<0,01
	z F° EXE	<b>0,56</b>	<0,01
	z ME + MCT		0,02
Z-score Interprétation regard	z MT	<b>0,337</b>	<0,01
	z ATT		0,04
Z-score Attribution d'intention	z MT	<b>0,269</b>	<0,01
Z-score Faux pas	z ME + MCT	<b>0,215</b>	0,02
	z F° EXE		0,03
z-score Emotions faciales	z ME + MCT	0,086	0,02
Z-score Condition évocation libre	0		
Z-score Condition choix forcé	z ATT	<b>0,353</b>	<0,01
	z ME + MCT		0,01
z-score Conscience émotionnelle	z VTI	0,103	0,01
Z-score % mots émotionnels	z VTI	0,076	0,03
Z-score % mots émotionnels niveau 3	0		
Z-score LEAS Score total	EDSS	0,207	<0,01
	z STAI-B		0,048
Z-score LEAS Score sujet	EDSS	0,117	<0,01
Z-score LEAS Score Autre Personne	EDSS	0,138	<0,01
Z-score BVAQ	0		
Z-score BVAQ sous-score cognitif	z BDI	0,069	0,042
Z-score BVAQ sous-score affectif	z ME + MCT	0,111	<0,01
z-score cognition sociale	z ME + MCT	<b>0,268</b>	<0,01

Parmi les tests de CS retrouvés plus fréquemment atteints dans l'échantillon SEP de l'étude, on retrouvait:

- une association modérée entre la performance au test de l'interprétation du regard et la performance aux tests de mémoire de travail et d'attention ( $R^2$  à 0,34;  $p$  respectivement  $< 0,01$  et  $=0,04$ )
- une association modérée entre la performance au test de reconnaissance des émotions faciales et les performances aux tests de mémoire épisodique et à court terme et entre les performances d'attention et de mémoire épisodique et à court terme ( $R^2$  à 0,35 pour le choix forcé, test atteint dans l'étude,  $p < 0,01$  et  $p = 0,01$ ).
- une très faible corrélation entre l'EDSS et le score LEAS autre personne ( $R^2$  à 0,14;  $p < 0,01$ ) et faible entre l'EDSS et l'anxiété en général avec le score LEAS total ( $R^2$  à 0,21;  $p$  respectivement  $< 0,01$  et  $= 0,048$ ).
- une association négligeable entre les scores du questionnaire d'alexithymie (sous-score cognitif) et les scores de dépression via la BDI ( $R^2$  à 0,07;  $p = 0,04$ ).
- une association modérée entre la performance globale au domaine "cognition sociale" avec la ME et la MCT ( $R^2$  à 0,27;  $p < 0,01$ ).

Le **tableau 14** résume les résultats finaux de la régression logistique. Parmi les catégories de tests atteints chez les patients SEP, on retrouvait:

- une association très modérée entre l'atteinte de l'attention et l'atteinte au test de l'interprétation du regard ( $R^2$  à 0,23;  $p < 0,01$ ).
- une corrélation négligeable entre la dépression et l'atteinte au test de reconnaissance des émotions faciales ( $R^2$  à 0,10;  $p = 0,04$ )

**Tableau 14** Corrélations par régression logistique entre les atteintes aux tests de CS et les atteintes aux tests neurocognitifs dans l'effectif global des patients SEP n=60

Catégories d'atteintes	variables indépendantes significatives	R <sup>2</sup>	p
<b>Théorie de l'esprit</b>	F° EXE	<b>0,251</b>	0,02
	ME		<0,01
Interprétation regard	ATT	0,227	<0,01
Attribution d'intention	0		
Faux pas	0		
<b>Emotions faciales</b>	BDI	0,105	0,04
Condition évocation libre	0		
Condition choix forcé	0		
<b>Conscience émotionnelle</b>	EDSS	0,121	0,02
% mots émotionnels	0		
% mots émotionnels niveau 3	0		
LEAS Score total	0		
score sujet	0		
score autre personne	0		
<b>Alexithymie/BVAQ total</b>	0		
BVAQ sous-score cognitif	0		
BVAQ sous-score affectif	0		
Cognition sociale 3 tests	0		
Cognition sociale 2 tests	0		
Cognition sociale 1 test	0		

# DISCUSSION

## Retour sur les résultats de l'étude

Il s'agissait de la première étude évaluant 3 formes phénotypiques de SEP dans leur performance aux tests de CS. Avec un effectif moyen à 35 +/- 10 patients dans les études sur le même sujet, ce total de 60 patients SEP figurait parmi les plus hauts effectifs.

Les résultats robustes de l'étude, c'est à dire ceux concernant une significativité des résultats à la fois dans la comparaison des moyennes des tests versus témoins et de la fréquence d'atteinte au test versus témoin concernait:

- l'interprétation du regard chez les patients RR
- le score LEAS total autre personne chez les patients SEP PP
- score d'alexithymie BVAQ cognitif chez les patients SEP PP

D'autres résultats étaient significatifs mais moins robustes. Il s'agissait de la reconnaissance des émotions faciales simples chez les patients SEP RR et PP.

Les patients SEP PP présentaient significativement de moins bonnes performances dans le test des faux pas et le score LEAS autre personne par rapport aux SEP RR. Les SEP RR étaient significativement plus atteints au test de l'interprétation du regard par rapport aux SEP PP et aux SEP SP. D'une façon difficilement expliquable, les patients SEP SP ne présentaient pas d'atteinte statistiquement significative dans les tests de CS.

Selon le PECS-B [88], une atteinte à 1 ou 2 tests de CS n'était pas rare chez les témoins (respectivement 26% et 8%) devant faire interpréter les résultats avec précaution. Une atteinte de la CS pourrait être définie par une atteinte à au moins 3 tests, seuil qui ne contenait que 2% de la population témoin atteinte. Les patients SEP ne différaient pas de

leur groupe témoin pour une atteinte à 3 tests de CS. Cependant, les patients présentant au moins 3 tests de CS étaient des patients dont l'atteinte cognitive semblait sévère, avec une moyenne de 4,2 (+/- 0,6) domaines cognitifs atteints (sur 5). Les autres paramètres ne semblaient pas remarquables. Cette donnée pourrait suggérer une atteinte "définie" en cognition sociale chez des patients particulièrement atteints sur le plan cognitif.

## **Atteinte clinique, affective et cognitive des patients SEP**

### **Atteinte clinique**

Globalement les patients SEP présentaient un handicap modéré mais significatif puisque l'EDSS médian était à 4, correspondant à une limitation du périmètre de marche à moins de 650 mètres sans aide. Cependant le niveau de handicap était beaucoup plus modéré et de manière significative chez les patients RR avec un EDSS médian à 2 correspondant à une autonomie complète à la marche.

La durée d'évolution moyenne était élevée, à environ 14 ans (+/-9). La durée d'évolution moyenne de la maladie des patients RR d'environ 11 ans (+/- 6) était élevée du fait d'un recrutement de ces patient en centre hospitalier universitaire, bénéficiant le plus souvent (70% des patients RR) d'un traitement de deuxième ligne de type natalizumab. Malgré cela, les patients SP avaient quand même une durée d'évolution de la maladie significativement supérieure aux patients RR et PP, comme souvent dans les études du fait de leur antécédent de forme rémittente.

Les données épidémiologiques n'étaient pas différentes entre les groupes SEP et les témoins du fait de l'appariement sur ces critères. Malheureusement pour la comparaison entre

les formes cliniques, les patients RR différaient significativement sur l'âge et le sex ratio par rapport aux formes progressives.

## **Atteinte affective**

Les patients SEP et les témoins différaient significativement sur le score de dépression. Au total, 41,5% de l'échantillon des patients atteignaient un seuil de dépression significatif. Le pourcentage d'atteinte était plus élevé chez les patients SP puis PP et enfin RR, mais les patients RR ne différaient pas sur la moyenne de BDI par rapport aux témoins. Ces données sont en accord avec la littérature où l'on retrouve des chiffres élevés de dépression (jusqu'à 47% dans certains groupes [145]) et une atteinte plus sévère chez les patients SP [21].

L'échantillon des patients SEP ne présentait pas plus d'anxiété que les témoins. Ce résultat se retrouvait dans toutes les formes.

Les rôles des scores à la BDI et STAI B sur les performances des tests de CS apparaissaient comme négligeables dans les modèles de régression linéaire.

## **Atteinte cognitive**

La prévalence de l'atteinte cognitive dans l'étude correspondait avec les données de la littérature.

Les domaines les plus atteints étaient représentés par la VTI, les fonctions exécutives et mémoire épisodique et à court terme, ce qui est retrouvé dans les méta-analyses récentes [18].

L'atteinte la plus sévère est illustrée par l'atteinte au domaine de VTI. Certaines études suggèrent même que dans le domaine de la SEP, le dépistage d'une atteinte de la VTI est un bon marqueur de l'atteinte cognitive [135]. Deux tests utilisés dans le dépistage de l'atteinte cognitive de la SEP, le SDMT et sa version numérisée le CSCT et la PASAT [146], sont ici

des plus atteints. L'atteinte des fonctions exécutives est particulièrement importante mais n'est principalement due qu'à l'atteinte de la fluence verbale. Des études suggèrent que l'atteinte primitive de la VTI pourrait avoir un impact sur les autres domaines, notamment les fonctions exécutives [147]. On remarque que les tests RLRI-16 et Wisconsin 64 n'étaient en moyenne pas plus atteints chez les patients SEP que chez les témoins. Ces tests ne font pas partie des batteries d'évaluation cognitive de la SEP les plus répandues [148]. Le domaine "attention" n'était pas significativement atteint chez les patients SEP. Cela pouvait provenir de 2 explications: la source de référence était le manuel ECPA pour le pourcentage d'erreurs au D2, ne donnant que très peu de catégories d'âge différentes, expliquant le très faible écart-type à la moyenne. Par ailleurs, parmi les patients SEP, un patient a présenté un pourcentage d'erreur attentionnelle nul, abaissant nettement la moyenne des patients. Cependant, le domaine d'attention primaire n'est pas particulièrement reconnu comme atteint dans la SEP [149].

Le profil d'atteinte cognitive, plus sévère chez les patients SP et PP est en accord avec les études sur le sujet [17,150,151]. L'illustration peut se faire avec les atteintes au domaine de VTI, atteint chez 75% des patients, avec un gradient de gravité d'atteinte des SEP RR, PP et SP. Une nuance importante pouvant expliquer une si grande différence serait peut être la différence d'âge entre les groupes RR et progressifs.

## **Atteinte de la cognition sociale**

### **Reconnaissance des émotions faciales**

Les patients étaient significativement plus atteints au test de reconnaissance des émotions faciales en choix forcé par rapport aux témoins, dans l'effectif global de SEP et chez les

patients RR et PP. Cependant ces résultats ne ressortaient pas lors de la réalisation des moyennes au test versus témoin.

Les atteintes relevées correspondaient au sous-type choix forcé, qui est la version connue dans la littérature (avec 4 indices de choix forcé au lieu de 2 dans la PECS-B). La seule étude ayant utilisé le Faces test de Baron-Cohen [113] avait trouvé une atteinte significative. Les autres études ont utilisé des tests variés de reconnaissance des émotions faciales (tableau 1): 5 études [109,110,112,114,115] ont utilisé le Face Test d'Ekman [91], une [111] a utilisé la Florida Affect Battery [93]. En général les émotions faciales étaient statistiquement moins bien traitées que chez les témoins. La seule étude ayant utilisé un test chronométré, chez des patients présentant un syndrome cliniquement isolé n'avait pas trouvé de différence significative dans la reconnaissance des émotions faciales [108]. Dans une étude [109]. les auteurs ont du chercher plus loin dans le test pour trouver une significativité: seules les émotions de type colère ou dégoût étaient significativement moins bien traitées.

## **Théorie de l'esprit**

Comme dans les 2 autres études ayant utilisé ce test [109,113] (tableau 15), les patients SEP avaient plus de difficultés que les témoins dans l'identification émotionnelle au travers des regards de l'eyes test. Initialement conçu pour détecter des troubles fins en théorie de l'esprit [32], certains considèrent que ce test n'est en fait qu'un test d'identification des émotions faciales [49], du moins un test de théorie de l'esprit affective. Le résultat rejoindrait alors les 2 études précédemment citées [109,113].qui retrouvaient une atteinte à l'eyes test et au test de reconnaissance des émotions faciales.

Il n'existait pas de différence significative pour le test des faux pas chez les patients SEP, à l'inverse de 5 études [110,113,116,118,119] ayant évalué ce test chez des patients SEP (tableau 15). Cependant, les résultats n'étaient pas tous concordants: la différence significative

pour ce test n'existait que chez les patients SEP cognitivement atteints dans une étude [119], que chez des patients avec un handicap plus élevé dans une autre [113] et seulement le sous-score cognitif dans une dernière [116].

Le test d'attribution d'intention n'était pas atteint chez les patients SEP. Ce test n'a jamais été utilisé chez des patients SEP. Il n'existe pour le moment qu'en langue française. Il manquerait de sensibilité du fait d'un effet plafond [49]. D'autres tests évaluant la théorie de l'esprit cognitive avaient été évalués dans la SEP (tableau 1): le test des fausses croyances était significativement moins bien réalisé dans 2 études [110,118]. Enfin, la différence significative pour le test des strange stories tasks n'existait que chez les patients SEP cognitivement atteints dans une étude [119].

Des différences significatives sur les capacités de mentalisation persistent lorsque des tests de "vrai vie" sont utilisés [117,118], comme la MASC, ou quand une étude utilise un plus gros échantillon de patients [110].

## **Conscience émotionnelle et alexithymie**

### *Conscience émotionnelle*

A ce jour, il s'agit d'une évaluation inédite de la conscience émotionnelle dans le domaine de la SEP.

### **Fluence émotionnelle**

Aucune différence entre le groupe SEP et le groupe témoin n'était constatée pour la fluence émotionnelle. La sélection du critère "pourcentage de mot émotionnels" parmi l'ensemble des mots émotionnels cités permettait de s'affranchir des difficultés de fluence verbale présentes chez 18% des formes RR et 35% des formes PP et SP.

## LEAS

Les résultats obtenus concernant le test LEAS sont délicats à interpréter. Le score LEAS total est significativement abaissé chez les patients SEP par rapport aux témoins. Toutefois, cette donnée n'est à prendre en compte qu'en terme de performance, car le pourcentage de sujets SEP atteints au test LEAS n'était pas significativement différent des témoins. L'évaluation qualitative en reprenant les données permet de noter que la moyenne du score LEAS total était abaissée du fait d'un patient SEP PP dont le score était à 28.

L'élément à retenir dans ce domaine de conscience émotionnelle serait donc la différence existant pour les patients SEP PP pour le score LEAS autre personne, significativement plus abaissé en moyenne, avec une fréquence d'atteinte au test significativement plus élevée.

Cet élément pourrait suggérer chez les patients SEP PP une plus grande difficulté à décrire les états émotionnels d'autrui selon l'échelle des niveaux de conscience émotionnelle. Cet élément pourrait se rapprocher de difficultés d'empathie à un niveau plus complexe.

### *Alexithymie*

Il s'agit de la première étude dans la SEP et l'alexithymie utilisant l'échelle BVAQ-B. Toutes les autres études utilisaient l'échelle TAS-20 [121–126], ce qui a pour avantage la comparaison des données, cependant l'échelle BVAQ-B évalue 2 dimensions supplémentaires d'alexithymie, permettant de retenir les facteurs cognitifs et affectifs de l'alexithymie [49].

Les patients SEP étaient significativement plus atteints au score BVAQ-B cognitif, qui est un équivalent de la TAS-20, d'après les études de validation du BVAQ-B, qui retrouvent une corrélation  $r=-0,80$  avec la TAS-20 [47]. Environ 17% des patients SEP étaient dits alexithymiques selon le sous score BVAQ-B cognitif contre 3% chez les témoins. La différence n'était pas significative pour le score BVAQ total qui inclut la sous dimension

"affective" (12%). D'après ces données, les patients SEP auraient donc plus de difficultés à identifier les émotions, verbaliser les émotions et auraient plus un mode de pensée opératoire que la population témoin appariée. Cependant la vie imaginaire (capacités de fantasmatisation) et la réactivité émotionnelle ne serait pas atteinte. Ces données pourraient suggérer que l'utilisation de la TAS-20 serait suffisante dans l'évaluation de l'alexithymie dans la SEP.

Cependant, en terme de prévalence, les résultats étaient inférieurs aux données de 2 études évaluant l'alexithymie dans la SEP (à 30%, stable dans le suivi longitudinal dans une étude [123], à 23% dans une autre étude [124] et à 26% dans une autre étude [125]). Les résultats se rapprochaient plus de la prévalence dans un autre groupe, évaluée à 13,8% [121]. Le critère de l'étude PECS-B définissant une "atteinte" à l'autoquestionnaire BVAQ-B était un score inférieur à 1,64 déviation standard par rapport à l'échantillon témoin. Les autres études utilisent des scores seuils prédéterminés, qui varient mais souvent les auteurs ont décidé d'utiliser les normes de TAS 20 américaines pour harmoniser les valeurs [123]. Une seule étude a tenté de donner des scores seuils pour l'alexithymie à l'aide du BVAQ-B [152], chez des patientes souffrant de troubles du comportement alimentaire, à l'aide de la TAS-20 comme test de référence. Les individus présentant un score supérieur à 53 étaient considérés comme alexithymiques. En calculant 1,64 déviation standard de la moyenne des témoins de l'étude PECS-B, on retrouvait une note seuil d'alexithymie à 59 pouvant dans notre cas sous-estimer la prévalence.

Les valeurs seuils sont donc délicates à interpréter et il vaut mieux raisonner en terme qualitatif d'atteinte par rapport aux témoins. Les patients SEP RR et PP étaient ceux concernés par une différence significative dans l'alexithymie.

## **Liens cognition sociale et neurocognition**

Dans l'étude, les liens avec les facteurs neurocognitifs étaient retrouvés sur l'analyse de régression linéaire, comparant les performances aux tests et pas les atteintes, ce qui a une valeur dans l'interprétation clinique. La durée d'évolution de la maladie, rentrée dans les modèles de régression, n'est pas apparue comme facteur confondant. Le niveau de handicap estimé par l'EDSS entraine en jeu uniquement avec l'anxiété pour 20% de la variance du score total de la LEAS ce qui est minime.

## **Lien théorie de l'esprit et cognition**

Le lien entre les facteurs de CS et de neurocognition reste un sujet controversé. Dans une récente revue de 20 études sur la CS dans la schizophrénie [70], la CS apparaît être un domaine cognitif séparé mais des études sur de plus grands échantillons de patients sont nécessaires. La CS semble être indépendante ou dissociable de l'intelligence générale [153]. Dans les troubles du spectre autistique, tel que le syndrome d'Asperger, l'intelligence globale apparaît normale mais la théorie de l'esprit est altérée [32]. Au contraire, dans le syndrome de Williams, où les habiletés sociales sont préservées, l'intelligence générale est altérée [34]. La CS guide à la fois des comportements automatiques et volontaires, qui sont eux-mêmes composés d'une variété de processus cognitifs, émotionnels et motivationnels modulant les réponses comportementales. La mémoire, la prise de décision, l'attention, la motivation et les émotions sont toutes recrutées quand un stimuli social pertinent demande un changement de comportement [154]. Les chevauchements entre les réseaux de CS et de processus cognitifs suggèrent par eux-mêmes un traitement cognitif de la CS [23], spécialement ceux impliqués dans l'élaboration cognitive de stimuli, comme les jonctions fronto-temporales et le cortex préfrontal médian [155]. La CS suppose la perception et d'autres fonctions cognitives comme la langage (en particulier l'accès au lexique verbal), l'exploration visio spatiale, la mémoire et

les fonctions exécutives [49]. La CS implique souvent un haut niveau d'abstraction et d'inférence recrutant les fonctions exécutives [65].

Dans l'étude, les performances de théorie de l'esprit dépendent pour moitié des performances en mémoire épisodique et à court terme, des fonctions exécutives et de la mémoire de travail. La mémoire autobiographique et les processus de mentalisation partagent une grande partie de leurs bases neurales [23]. Il a été suggéré que l'appréciation de l'état mental d'une autre personne requiert souvent l'inhibition de sa propre perspective [156]. D'autres études tendent à démontrer le rôle des fonctions exécutives dans la théorie de l'esprit, spécialement en contexte de double tâche [25,156]. Une revue sur la théorie de l'esprit et les fonctions exécutives [157] suggère que les deux apparaissent étroitement reliés mais aucun sous-domaine des fonctions exécutives n'apparaît spécialement associé avec les performances de théorie de l'esprit. De plus, les études développementales suggèrent une dépendance fonctionnelle entre le développement des fonctions exécutives et les interactions sociales [158]. Par ailleurs, l'acquisition de la théorie de l'esprit serait associée avec le développement de la mémoire épisodique [159]. En ce qui concerne les études dans le domaine de la SEP, la relation entre l'altération de la théorie de l'esprit et l'altération neuro-cognitive n'est toujours pas clairement démontrée. La moitié des études concernant la théorie de l'esprit et l'empathie dans la SEP [110,113,116] n'ont pas pu démontrer cette association. Dans les autres études il existait des corrélations entre les tâches de théorie de l'esprit et les performances neuro-cognitives. Par exemple, une étude a trouvé une corrélation entre l'altération de la théorie de l'esprit et les performances de VTI, mémoire et fonctions exécutives, mais l'altération de la théorie de l'esprit est restée significative chez les patients SEP cognitivement sains [117]. Une deuxième étude a trouvé une corrélation des scores de théorie de l'esprit uniquement avec le test stroop mais pas avec la mémoire de travail ni des tests de flexibilité mentale [21]. Il a aussi été rapporté une relation entre l'empathie et les

fonctions exécutives dans une étude [120]. Enfin la dernière étude a trouvé des corrélations plus importantes entre les tâches de théorie de l'esprit et l'altération dans plusieurs domaines cognitifs incluant l'attention, la mémoire et la mémoire de travail. Les auteurs conclurent: "La SEP, en l'absence de déficit cognitif, ne peut pas être considérée comme le seul facteur contributif au déficit de la théorie de l'esprit. Le facteur contributif est le *déficit cognitif*, pas la SEP en *elle-même* [119]."

## **Lien reconnaissance des émotions faciales et cognition**

Dans l'étude, les performances en attention rendaient compte de 35% de la variance des performances de reconnaissance des émotions faciales. La VTI n'apparaissait pas comme significativement associée, peut être parce que le test n'était pas chronométré. Il est établi que le contrôle attentionnel peut être nécessaire pour distinguer différentes caractéristiques des expressions faciales [160]. Dans les études sur la SEP, la première étude du domaine de la CS dans la SEP en 1989 suggérait que l'atteinte à la reconnaissance des émotions faciales pouvait être due à un trouble visuel afférent [114]. Une autre étude contredisait ce fait [9]. Les autres études démontrent l'implication de la VTI [109,115], de la mémoire de travail [111,115] et de l'attention soutenue [115] (tableau 1). Dépression et fatigue étaient corrélés avec la reconnaissance des émotions faciales dans seulement une étude [111].

## **Lien alexithymie/conscience émotionnelle et cognition**

La question restant encore à l'heure actuelle est: "L'alexithymie est-elle un facteur stable de la personnalité ou un concept dépendant de bases neurobiologiques ou bien est-elle un

mécanisme adaptatif d'une maladie chronique?" Autrement formulé, est-elle un mécanisme primaire ou secondaire dans la SEP?

L'analyse de régression ne montrait rien de significatif permettant de répondre à cette question. L'absence de corrélation significative de l'échelle d'alexithymie avec l'échelle de dépression va dans le sens d'un facteur stable [161]. Des données d'imagerie dans la SEP avait montré que l'alexithymie était corrélée avec l'atrophie du corps calleux postérieur [126], dans d'autres conditions suggérait des atteintes au niveau du lobe frontal et au niveau de l'hémiphère droit [162,163]. Cependant les études sur l'alexithymie dans la SEP mettaient en lumière le lien entre alexithymie et dépression [122,124], rendant l'interprétation difficile.

## **En résumé: cognition sociale et cognition dans la SEP**

La relation entre atteinte cognitive et CS dans la SEP reste discutée, cependant plusieurs éléments solides argumenteraient pour un lien. En effet, les études réalisant de larges batteries neuropsychologiques [119,120] ou des tests neuropsychologiques sensibles dans la mesure de l'atteinte cognitive spécifique de la SEP [111,117] ont montré une association avec la VTI dans la reconnaissance des émotions faciales et avec la mémoire et les fonctions exécutives dans les tâches de théorie de l'esprit.

## **Limites de l'étude et perspectives**

### **Limites**

Même si le nombre de patients était élevé par rapport aux autres études sur le sujet, la taille relative de l'échantillon est relativement petite, notamment pour faire les comparaisons entre atteintes.

Certaines limitations de l'étude sont les mêmes que celles de la validation du PECS-B[88], à savoir l'absence d'évaluation de l'empathie, de la perception et connaissance sociales et du biais d'attribution.

En tant que mesures psychométriques, les tests de CS du PECS-B évaluent une condition statique pouvant ne pas refléter la "vie de tous les jours" et ne pas forcément refléter des troubles avérés de CS. Dans une même idée, l'utilisation d'autoquestionnaires, pour évaluer l'alexithymie, la dépression et l'anxiété peut être un problème chez les patients SEP ayant des troubles de métacognition ou de conscience de soi-même [164].

Le protocole PECS-B, associé à un additif de tests neuropsychologiques est relativement long. La solution trouvée était de convoquer le patient 2 fois, cependant la batterie ne contenait pas de mesure de fatigue.

Enfin, les données obtenues n'étaient pas confrontées à des données d'imagerie.

## **Perspectives**

Du fait de l'absence de données d'imagerie: un travail en IRM fonctionnelle pendant une tâche de CS chez des patients SEP est en cours d'élaboration. Les résultats de l'imagerie cérébrale fonctionnelle dans la SEP suggèrent des zones cérébro-lésées au niveau d'aires importantes pour le traitement des émotions [153,154] (VLPFC, insula antérieure, aires limbiques). Les résultats sur l'étude de critères IRM morphologiques comme le volume des lésion cérébrales et l'amincissement cortical sont encore préliminaires mais une étude [167] a suggéré que l'amincissement cortical dans certaines régions cérébrales étaient corrélé aux tests de reconnaissance de l'émotion et de mentalisation.

Par ailleurs, une étude basée sur le retentissement intrafamilial de troubles de reconnaissance des émotions faciales est aussi en voie de réflexion.

Enfin, le but ultime serait de pouvoir proposer une rééducation neuropsychologique à ces patients ou un traitement pharmacologique. La réhabilitation psychosociale n'est pas une approche validée. La plupart des travaux ont été conduits dans le domaine des troubles du spectre autistiques, de la schizophrénie, ou du traumatisme crânien. La question la plus importante est de savoir si un entraînement spécifique dans la perception des émotions peut étoffer des réseaux résiduels de reconnaissance des émotions ou au mieux en développer d'autres, grâce à des stratégies plus conscientes s'appliquant à ce problème [75]. La prise en charge de l'altération de la CS est souvent associée avec la réhabilitation des fonctions exécutives et de la mémoire de travail. Par ailleurs, deux approches pour améliorer la CS ont été explorées, l'apprentissage de la perception des indices sociaux et l'apprentissage des outils sociaux [75]. L'apprentissage de la perception des indices sociaux consiste en des tâches ludiques autour d'émotions statiques, dynamiques, auditivo-visuelles et d'émotions sociales complexes. L'apprentissage d'outils sociaux consiste en la réalisation de jeux de rôles sur différents thèmes tels que l'écoute, le désaccord, l'accord... [168]. La perception basique du décodage des indices émotionnels et l'apprentissage d'outils sociaux peuvent être améliorés par l'entraînement [169]. Cependant la généralisation de ces gains aux situations de la vie de tous les jours et du devenir fonctionnel ont besoin d'être étudiés dans des études plus puissantes. En ce qui concerne les traitements pharmacologiques de récents travaux auraient trouvé un effet bénéfique de l'ocytocine dans l'altération de la CS, en particulier dans les troubles du spectre autistique [170], dans la démence fronto-temporale [171], dans la schizophrénie [172] et chez les patients présentant des lésions amygdaliennes [173]. Des traitements ciblés tels que la stimulation magnétique transcrânienne a été évoquée, en connaissance du réseau neuronal qui sous-tend la prise de perspective affective [60].

**Tableau 15 Revue de la littérature de l'étude de la cognition sociale dans la SEP (adapté de Chapter C3 C.Dulau in Brochet et al. [89] à paraître)**

Study	Samples and MS types	Social cognition tests	Neurocognitive tests	Results	Correlation with cognitive impairment or other
Roca et al.[116](2014)	18 RR-MS mild disability 16 HCS	Faux pas test	Executive functions	Significant impairment in cognitive ToM in Faux pas test (ability to infer other's intention)	NO no correlation with executive dysfunction, depression or fatigue
Charvet et al. [127](2014)	28 pediatric-onset MS mean age 16 years EDSS 1-4 32 HCS	TOM tasks : Reading the Mind in the Eyes Test Faux Pas Test False Beliefs Task	SDMT (Symbol Digit Modalities Test)	Lower performance in all three ToM tasks	NO group differences remained after controlling for SDMT z-scores
Berneiser et al. [111] (2014)	61 MS 47 RR; 3 PP; 11SP 53 HCS	FAB Florida Affect Battery	Paced Auditory Serial Addition Test PASAT Beck Depression Inventory BDI MS-specific fatigue scale : MS-FS	Poor performance in all subtests that required emotion recognition	YES correlations with depression and fatigue in multivariate approach with fatigue depression cognition in univariate approach
Pottgen et al. [117] (2012)	45 MS 31 RR; 8 SP; 13 PP 45 HCS	MASC Movie for Assessment of Social Cognition	SDMT Multiple Choice Vocabulary Intelligence Test Verbal Learning and Memory Test Executive functions	significantly impaired ToM (impairment in emotion identification more than identification of thoughts or intentions)	YES correlation with processing speed memory executive functions results remained significant in MS patients without neuropsychological deficits
Kraemer et al. [40] (2012)	25 RR-MS at an early stage < 2 years EDSS ≤ 2 25 HCS	"Tübingen affect prosody"	Short battery with attention and memory tests	Poor performance in affective prosody, except for the emotion "angry"	NO No correlation with the neuropsychological tests
Kraemer et al. [118] (2012)	25 RR-MS early stage < 2 years EDSS ≤ 2 25 HCS	MASC Movie for Assessment of Social Cognition False Beliefs Task Faux Pas Test Empathy Quotient Baron-Cohen	Stroop test Span (WAIS III) Trail Making Test	Significant (impairment in attribution of emotions, intentions or thoughts); empathy Quotient significantly worse in MS patients	YES Only with Stroop test
Prochnow et al. [115] (2011)	35 MS 29 SP; 5RR; 1 PP 61 HCs	Benton Facial Recognition Test (BFRT) -Recognition of neutral faces Perceptual Competence of Facial Affect Recognition (PCFAE, computerized timed test not published) -Ekman-60-Faces test	Faces Symbol Test (FST) (information processing speed, working memory, sustained attention) BDI	Normal neutral face recognition (BRFT) Poor performance in the PCFAE as well as in the Ekman-60-Faces test : abnormalities of affect recognition in faces (fear, surprise, anger, and sadness)	YES MS patients scored under average in the FST that measures different cognitive domains such as information processing speed, working memory and sustained attention. the FST scores significantly correlated with the PCFAE score.
Henry et al. [110] (2011)	64 RR-MS 30 HCS	False belief tasks Faux pas Test (2 stories) Ekman Faces test 2002	IQ (WAIS -R/7) executive functions: similarity test (WAIS-R), Brixton Spatial Anticipation Test (1997)	Significant lower scores in all 3 tests in MS patients	NO
Phillips et al.[112] (2010)	32 MS 27 RR; 2PP; 3 SP 33 HCS	Face's test (Ekman et Benton) Emotion perception video (Sullivan) gender and age perception video	Verbal fluency Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI) Sustained Attention to Response Task (SART)	Significant results in both static and dynamic facial emotion recognition No impairment in identity recognition	NO orrelation with psychological and 1 aspects of quality of life (WHOQoL-F)

Study	Samples and MS types	Social cognition tests	Neurocognitive tests	Results	Correlation with cognitive impairment or other
<b>Banati et al. [113] (2010)</b>	40 MS 37 RR; 3 SP 35 HCS	Faces test and Eye's test Baron Cohen Faux pas Test Empathy Quotient Baron Cohen	IQ (WAIS -R/7) verbal IQ and performance IQ	Eye's test and faces test significantly impaired lower scores in Faux pas test, empathy Quotient only in EDSS (2.5-4.5) group	<b>NO</b> but with duration disease with eyes and faces test and empathy and with EDSS >2 with faux pas test and empathy
<b>Ouellet et al. [119] (2010)</b>	41 MS 22 RR; 13 SP; 5 PP; 1 indeterminate form 20 HCS	Happé Strange Stories Faux Pas Test Video Conversations and Insinuations (C&I)	Complete battery: attention "bells test"; memory (Rey's Auditory Verbal Memory Test) working memory (PASAT, Digit Span subtest WAIS-III) executive functions (Trails A & B, verbal fluency, Zoo Map Test, Mazes subtest; Stroop Test) reasoning (similarities subtest, Card Sorting Test; Three-minute reasoning test; Picture arrangement subtest (WAIS III)	Significant results in all tests but faux pas test only in cognitively impaired MS patients (36 patients)	<b>YES</b> (attention "bells test" ; memory (Rey's Auditory Verbal Memory Test) and working memory (Digit Span subtest WAIS-III)
<b>Jehna et al. [108] (2010)</b>	20 MS 12 CIS; 7 RR; 1 SP 23 HCS	Computerized test for facial emotion	Processing speed (faces processing speed)	No significant results	<b>YES</b> lower scores of faces processing speed
<b>Henry et al. [109] (2009)</b>	27 MS (forms not dandailed) 30 HCS	Ekman-Friesen Faces Eyes Test Baron Cohen	SEFCI : Screening Examination for Cognitive Impairment Verbal Fluency	Significative difference in Eyes Test difference only found for anger and fear in the Faces test	<b>YES</b> (verbal fluency and processing speed)
<b>Kleeberg et al. [100] (2004)</b>	20 MS 16 HCS	Gambling Task Emotional reactivity by a skin conductance response	Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) Trail Making Test Dysexecutive Quotient Hospital Anxiety and Depression scale	Slower learning than HCS (persisting in making disadvantageous choices)	<b>NO</b> no correlations with executive tests correlations with anxiety
<b>Beatty et al. [39] (2003)</b>	47 MS 19 HCS	Aprosodia Battery (primary emotional states)	MMSE Boston Naming Test Western Aphasia Battery Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) Beck Depression Inventory	Significative difference ; greatest impairment for patients with severe physical disability	<b>NO</b> (with BDI, hearing loss and neurocognition)
<b>Benedict et al. [120] (2001)</b>	34 MS EDSS 1-8,5 14 HCS	Hogan Empathy Scale (HES)	Language (Token test, Boston Naming Test); spatial processing (Line Orientation Test and Complex Figure Test), memory (California Verbal Learning Test and Brief Visuospatial Memory Test), attention (Trail Making test part B; PASAT) executive function (Wisconsin Card Sorting test and Bookland Category Test)	Reduction in empathy in MS patients	<b>YES</b> with executive tests
<b>Beatty et al. [114] (1989)</b>	21 RR-MS	Benton Facial Recognition Test Ekman and Friesen Test	MMSE BDI	Poor performance in judging emotional expressions but also less accurate in discriminating neutral faces (significantly lower scores on the BFRT)	<b>NO</b> no correlations with BDI positive correlations between scores on the BFRT (performance on the BFRT accounted for 43.6% of the variance in performance on the affective judgment task).

Abbreviations: MS: multiple sclerosis; HCS: Healthy Control Subjects, RR: relapse remitting; SP: secondary progressive; PP: primary progressive; EDSS: Expanded Disability Status Scale

# CONCLUSION

Existe-t-il vraiment une atteinte de la cognition sociale dans la sclérose en plaques? D'après notre étude il semble plus particulièrement exister un trouble dans le traitement des informations émotionnelles. Les patients SEP RR avaient des difficultés dans le test de l'interprétation du regard, jugé test de théorie de l'esprit affective mais pouvant aussi correspondre à un test de reconnaissance des émotions faciales complexes. Les patients SEP PP présentaient des difficultés significatives dans l'identification des émotions d'autrui (score LEAS autre personne) ainsi que dans leurs propres émotions (échelle d'alexithymie BVAQ-B). Les patients SEP PP présentaient des performances moindres dans la tâche des faux pas par rapport aux patients RR sans atteindre un niveau pathologique. Pour les patients PP, le niveau pathologique était atteint pour l'échelle de conscience émotionnelle appliquée à une autre personne. Un trouble établi de la CS se définissant hypothétiquement comme 3 tests de CS atteints concernait des patients sévèrement atteints sur le plan cognitif. La performance aux tests de théorie de l'esprit était corrélée avec les fonctions exécutives, la mémoire de travail et la mémoire épisodique et à court terme. La performance en reconnaissance des émotions faciales dépendait de performances attentionnelles et en mémoire à court terme. La performance d'interprétation du regard dépendait elle des performances attentionnelles associées aux performances en mémoire de travail. Des troubles de la CS doivent être dépistés afin de prévenir l'éventuel impact psychosocial se rajoutant aux autres symptômes de la SEP.

# RÉFÉRENCES

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2008;372:1502-17.
2. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. 2004;1:415-57.
3. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009;165:671-5.
4. Fromont A, Adnet J, Clerc L, Bonithon Kopp C, Binquet C, Moreau T. The French prevalence gradient of Multiple Sclerosis according to gender. *Mult Scler* 2008;14-S65.
5. National MS Society. MS prevalence. <http-www.nationalmssociety.org>.
6. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*.1996;46:907–11.
7. Groupe national d'experts neurologues. Conférence de consensus- la sclérose en plaques. *HAS-sante.fr*.2001.
8. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112-133–46.
9. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11:157-69.
10. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev*. 2014;13:518-24.
11. Schumacher GA, Beebe G, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;122:552–68.
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011;69:292-302.
13. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–7.
14. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007;6:677-86.
15. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis- geoepidemiology, genetics and the

environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9:A387–94.

16. Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J. Intern. Med.* 2014;275:350-63.

17. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7:1139-51.

18. Prakash R, Snook E, Lewis J, Motl R, Kramer A. Cognitive impairments in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult. Scler. J.* 2008;14:1250-61.

19. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010. 75- 2121–2128..rtf.

20. Sá MJ. Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008;110:868-77.

21. Montel S, Bungener C. Les troubles de l'humeur et des émotions dans la sclérose en plaques : une revue de la littérature. *Rev Neurol.* 2007 ; 163 : 27-37.

22. Filley CM. White Matter and Behavioral Neurology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005;1064:162-83.

23. Frith CD, Frith U. Social Cognition in Humans. *Curr. Biol.* 2007;17:R724-32.

24. Frith CD, Frith U. Mechanisms of social cognition. *Annu Rev Psychol.* 2012;63-287-313.

25. Duval C, Piolino P, Bejanin A, Laisney M, Eustache F, Desgranges B. La théorie de l'esprit: aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Rev. Neuropsychol.* 2011;3:41-51.

26. McDonald S. Impairments in social cognition following severe traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc.* 2013; 19- 231-46.

27. Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr. Bull.* 2008;34:1211-20.

28. Calder AJ, Young AW. Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005;6:641-51.

29. Brothers L. The social brain- a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci.* 1990.1-27–51.

30. Van Kleef GA. How Emotions Regulate Social Life. The Emotions as Social Information (EASI) Model. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18-184-88.

31. Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002;12:169-77.

32. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The « Reading the Mind in

the Eyes » test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2001;42:241-51.

33. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:231–9.

34. Adolphs R. Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003;4:165-78.

35. Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues- role of the STS region. *Trends Cogn Sci.* 2000. 4:267–78.

36. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry.* 2003;54:504-14.

37. Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception- evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia.* 2007. 45:174–94.

38. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci.* 2004.27:169-92.

39. Beatty WW, Orbelo DM, Sorocco KH, Ross ED. Comprehension of affective prosody in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003;9:148-53.

40. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Daum I, Wiltfang J, Berlit P, Diehl RR, Abdel-Hamid M. Perception of affective prosody in patients at an early stage of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuropsychol.* 2013; (1):91-106.

41. Lane, R.D., & Schwartz, G.E. Levels of emotional awareness- A cognitive-developmental theory and its application to psychopathology. *American Journal of Psychiatry.* 1987; 144, 133-143.

42. Lane RD, Quilan DM, Schwartz GE, Walker PA, Zitlin SB. The levels of emotional awareness scale - a cognitive-developmental measure of emotion. *J Pers Assess.* 1990; 52(1-2) - 124-34.

43. Corcos M, Speranza M. Psychopathologie de l'alexithymie. Chapitre Luminet O. La mesure de l'alexithymie. Dunod éd. 2003.

44. Sifneos PE. The prevalence of « alexithymic » characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom.* 1973;22:255–262.

45. Loas G, Otmani O, Verrier A, Fremaux D, & Marchand M P . Factor analysis of the French version of the 20-Item Alexithymia scale (TAS-20). *Psychopathology.* 1996b; 29- 139-144.

46. Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA. The Twenty-Item Toronto Alexithymia Scale - II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research.* 1994; 38: 33-40.

47. Zech E, Luminet O, Rimé B, Wagner H. Confirmatory Factor Analyses of the 20-Item

Toronto Alexithymia Scale and the Bermond Vorst Alexithymia Questionnaire. *Eur J Pers.*1999;13: 511-532.

48. Vorst HCM, Bermond B. Validity and reliability of the Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire. *Personality and Individual Differences.*2001;30: 413-434.

49. Merceron K, Prouteau A. Évaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique. *Evol Psychiatr.* 2013;78(1):53-70.

50. Premack, D. and Woodruff, G. Does the chimpanzee have a theory of mind *Behav. Brain Sci.*1978; 1, 515–526.

51. Frith C, Frith U. Theory of mind. *Curr. Biol.* 2005;15:R644-5.

52. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia.* 2007;45:3054-67.

53. Baron-Cohen S. Theory of mind and autism- A review. *Int Rev Res Ment Ret.* 2001 ; 23 - 169-84.

54. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Theory of Mind. *Autism Sci. Ment. Health.* 2013;226.

55. Miller SA. Children's understanding of second-order mental states. *Psychol. Bull.* 2009;135:749-73.

56. Frith CD, Frith U. The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron.* 2006;50:531-4.

57. Schulte-Ruther M, Greimel E, Markowitsch HJ, Kamp-Becker I, Remschmidt H, et al. Dysfunctions in brain networks supporting empathy- an fMRI study in adults with autism spectrum disorders. *Soc Neurosci* 2011; 6- 1–21.

58. Herold R, Feldmann A, Simon M, Tenyi T, Kover F, et al. Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia- a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119- 199–208.

59. Völlm BA, Taylor ANW, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, et al. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage.* 2006;29:90-8.

60. Hillis AE. Inability to empathize: brain lesions that disrupt sharing and understanding another's emotions. *Brain.* 2014;137:981-97.

61. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia.* 2011;49:2971-84.

62. Bar-On R, Tranel D, Denburg NL, Bechara A. Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain.* 2003;126:1790 –1800.

63. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond [Biol]* 1996;351:1413–1420.

64. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human pre- frontal cortex. *Cognition* 1994;50:7–15.
65. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn. Sci.* 2012;16:559-72.
66. Korkmaz B. Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatr. Res.* 2011;69:101R - 108R.
67. Prouteau A. Neuropsychologie clinique de la schizophrénie. *Psycho Sup*, Dunod éd. 2011.
68. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.) 2000; Washington, DC.
69. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) 2013; Arlington, VA-American Psychiatric Publishing.
70. Mehta UM, Thirthalli J, Subbakrishna DK, Gangadhar BN, Eack SM, Keshavan MS. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: A systematic review. *Schizophr. Res.* 2013;148:3-11.
71. Kalkstein S, Hurford I, Gur RC. Neurocognition in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2012; 4, 373–390.
72. Fett AK, Viechtbauer W, Dominguez MD, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia- a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35(3), 573–588.
73. Persad SM, Polivy J. Differences between depressed and nondepressed individuals in the recognition of and response to facial emotional cues. *J Abnorm Psychol* 1993;102-358-68.
74. Asthana HS, Mandal MK, Khurana H, Haque-Nizamie S. Visuospatial and affect recognition deficit in depression. *J Affect Disord* 1998;48-57-62.
75. Manly T, Murphy FC. Rehabilitation of executive function and social cognition impairments after brain injury: *Curr. Opin. Neurol.* 2012;25:656-61.
76. Harlow JM. Passage of an iron rod through the head. *Boston Med Surg J* 1848; 39-389 – 393.
77. Van Horn JD, Irimia A, Torgerson CM, Chambers MC, Kikinis R, Toga AW. Mapping Connectivity Damage in the Case of Phineas Gage. *Sporns O, éditeur. PLoS ONE.* 2012;7:e37454.
78. Ibañez A, Manes F. Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology.* 2012;78:1354-62.
79. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia.* 2003;41:209-20.

80. Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired theory of mind impairments following stroke. *Cognition*. 1999;70:211-40.
81. Sprengelmeyer R, Young AW, Mahn K, Schroeder U, Woitalla D, Buttner T, et al. Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003; 41(8), 1047–1057.
82. Sprengelmeyer R, Schroeder U, Young AW, & Epplen JT Disgust in pre-clinical Huntington's disease- a longitudinal study. *Neuropsychologia*. 2006; 44(4), 518–533.
83. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease- theoretical and practical implications. *Brain*. 2002; (Pt 4)-752-64.
84. Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. « Tell me how do I feel » – Emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2012;50:118-28.
85. Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al. Mesial Temporal Lobe Epilepsy Impairs Advanced Social Cognition. *Epilepsia*. 2006;47:2141-6.
86. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a theory of mind *Cognition*. 1985(1)-37-46.
87. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia- a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr. Bull*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs080>.
88. Etchepare A, Merceron K, Amieva H, Cady F, Roux S, Prouteau A. Évaluer la cognition sociale chez l'adulte - validation préliminaire du Protocole d'évaluation de la cognition sociale de Bordeaux (PECS-B). *Rev Neuropsychol*. 2014; (2) - 138-49.
89. Brochet B. *Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Diseases*. Springer éd. à paraître .
90. Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., Spreen, O. *Contributions to neuropsychological assessment*. 1983; New York: Oxford University Press.
91. Ekman P, Friesen W. *Pictures of facial affect* Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1976.
92. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe, Therese. Is there a « language of the eyes »? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome. *Vis. Cogn*. 1997;4:311-31.
93. Bowers D, Blonder, LX, and Heilman, KM. *The Florida Affect Battery, Manual (revised)*. Center for Neuropsychological Studies, University of Florida, Gainesville, FL, 2001.
94. Ross ED, Thompson R, Yenkosky J. Lateralization of affective prosody in brain and callosal integration of hemispheric language functions. *Brain Lang*. 1997; 56: 27 /54.

95. Perner J and Wimmer H. « John thinks that Mary thinks that... » attribution of 2nd-order beliefs by 5-year-old to 10-year-old children. *J Exp Child Psychol* 1985; 39- 437–471.
96. Happé FGE. An advanced test of theory of mind: Understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped and normal children and adults. *J Autism Devel Disord.* 1994; 24:129–154.
97. Baron-Cohen S, Wheelwright S. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J Autism Dev Disord.* 2004; (2):163-75.
98. Hogan R: Development of an empathy scale. *J Consult Clin Psychol* 1969; 33:307–316.
99. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, Rogers K, Hassenstab J, Brand M, et al. Introducing MASC: A Movie for the Assessment of Social Cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 2006;36:623-36.
100. Kleeberg J, Bruggimann L, Annoni J-M, van Melle G, Bogousslavsky J, Schlupe M. Altered decision-making in multiple sclerosis: A sign of impaired emotional reactivity? *Ann. Neurol.* 2004;56:787-95.
101. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology* 1991;41-692-6.
102. Julian LJ, Vella L, Vollmer T, Hadjimichael O, Mohr DC. Employment in multiple sclerosis. Exiting and re-entering the work force. *J Neurol* 2008;255:1354-60.
103. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis- Clinically meaningful cognitive decline. *Clinical Neuropsychology.* 2010;24:1131–1145.
104. Halper J. The psychosocial effect of multiple sclerosis: The impact of relapses. *J. Neurol. Sci.* 2007;256:S34-8.
105. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24:244–249.
106. Chopra P, Herrman H, Kennedy G. Comparison of disability and quality of life measures in patients with long-term psychotic disorders and patients with multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research.* 2008.31:141–149.
107. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988;45:435–7.
108. Jehna M, Neuper C, Petrovic K, Wallner-Blazek M, Schmidt R, Fuchs S, et al. An exploratory study on emotion recognition in patients with a clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010;112:482-4.
109. Henry JD, Phillips LH, Beatty WW, McDonald S, Longley WA, Joscelyne A, et al. Evidence for deficits in facial affect recognition and theory of mind in multiple sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2009;15:277.

110. Henry A, Tourbah A, Chaunu M-P, Rumbach L, Montreuil M, Bakchine S. Social Cognition Impairments in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011;17:1122-31.
111. Berneiser J, Wendt J, Grothe M, Kessler C, Hamm AO, Dressel A. Impaired recognition of emotional facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2014;3:482-8.
112. Phillips LH, Henry JD, Scott C, Summers F, Whyte M, Cook M. Specific impairments of emotion perception in multiple sclerosis. *Neuropsychology.* 2011;25:131-6.
113. Banati M, Sandor J, Mike A, Illes E, Bors L, Feldmann A, et al. Social cognition and Theory of Mind in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2010;17:426-33.
114. Beatty WW, Goodkin DE, Weir WS, Staton RD, Monson N, Beatty PA. Affective judgments by patients with Parkinson's disease or chronic progressive multiple sclerosis. *Bull. Psychon. Soc.* 1989;27:361-4.
115. Prochnow D, Donell J, Schäfer R, Jörgens S, Hartung HP, Franz M, et al. Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011;258:1683-8.
116. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Ibanez A, Gonzalez de Toledo ME, Marengo V, Bruno D, Torralva T, Sinay V. Cognitive but not affective theory of mind deficits in mild relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* 2014; (1):25-30.
117. Pottgen J, Dziobek I, Reh S, Heesen C, Gold SM. Impaired social cognition in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013;84:523-8.
118. Kraemer M, Herold M, Uekermann J, Kis B, Wiltfang J, Daum I, et al. Theory of mind and empathy in patients at an early stage of relapsing remitting multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2012;115:1016-22.
119. Ouellet J, Scherzer PB, Rouleau I, Métras P, Bertrand-Gauvin C, Djerroud N, et al. Assessment of social cognition in patients with multiple sclerosis. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2010;16:287.
120. Benedict RH, Priore RL, Miller C, Munschauer F, Jacobs L. Personality disorder in multiple sclerosis correlates with cognitive impairment. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001;13:70-6.
121. Bodini B, Mandarelli G, Tomassini V, Tarsitani L, Pestalozza I, Gasperini C, et al. Alexithymia in multiple sclerosis: relationship with fatigue and depression. *Acta Neurol. Scand.* 2008;118:18-23.
122. Chahraoui K, Pinoit J-M, Viegas N, Adnet J, Bonin B, Moreau T. Alexithymie et liens avec la dépression et l'anxiété dans la sclérose en plaques. *Rev. Neurol. (Paris).* 2008;164:242-5.
123. Chahraoui K, Duchene C, Rollet F, Bonin B, Moreau T. Longitudinal study of alexithymia and multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2014;4:75-82.

124. Gay M-C, Vrignaud P, Garitte C, Meunier C. Predictors of depression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 2010;121:161-70.
125. Prochnow D, Donell J, Schäfer R, Jörgens S, Hartung HP, Franz M, et al. Alexithymia and impaired facial affect recognition in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011;258:1683-8.
126. Montreuil M., & Lyon-Caen EN. Troubles thymiques et relations entre alexithymie et dysfonctionnement interhémisphérique dans la sclérose en plaques. *Revue de Neuropsychologie.*1993; 3:287-302.
127. Charvet L, Cleary R, Vazquez K, Belman A, Krupp L, on behalf of the US Network for Pediatric MS. Social cognition in pediatric-onset multiple sclerosis (MS). *Mult. Scler. J.* 2014;82.
128. Beck, AT; Steer, RA; and Brown, GK. BDI-II - Inventaire de dépression de Beck. Paris: ECPA, 1998.
129. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg, PR & Jacobs GA. Inventaire d'anxiété état-trait, forme Y.1993. Paris- ECPA.
130. Van der Linden et les membres du GREMEM. L'évaluation des troubles de la mémoire. 2004. Marseille: SOLAL.
131. Wechsler, D. WAIS III - Echelle d'intelligence pour adultes. 2000. Paris: ECPA .
132. Vanier M. Test de Stroop. Montr. Quebec Cent. Rech. Inst. Réadapt. Montr. [Internet]. 1991 [cité 30 sept 2014]; Disponible sur: [http://automobileevaluation.com/Stroop-M\\_Vanier.pdf](http://automobileevaluation.com/Stroop-M_Vanier.pdf)
133. Gronwall DM. Paced Auditory Serial-Addition Task- a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills.*1977;44-367-73.
134. Rudick RA, Cutter G, Baier M, Fisher E, Dougherty D, Weinstock-Guttman B, et al. Use of the multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS. *Neurology* 2001;56: 1324-30.
135. Ruet A, Deloire MS, Charre-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 2013;19:1665-72.
136. Brickenkamp, R. D2 Test d'attention concentrée. 1998. Paris: ECPA.
137. Albaret JM, Migliore L. Test de Stroop.1999. ECPA.
138. Godefroy, O et les membres du GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques.2008. Marseille: Solal.
139. Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss G. Test de classement de cartes du Wisconsin.1980. Paris: ECPA.
140. Vayalakara J, Devaraju-Backhaus S, Bradley J, Golden C. Abbreviated form of the

wisconsin card sort test. *Intern J Neuroscience*. 2000;103:131-137.

141. Sarfati, Yves, Hardy-Baylé MC, Chrystel Besche, et Daniel Widlöcher. « Attribution of intentions to others in people with schizophrenia- a non-verbal exploration with comic strips ». *Schizophrenia research*.1997.25:199–209.

142. Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Baylé MC. Reasoning about physical causality and other's intentions in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2003; 8:129-139.

143. Le Floch R. Les troubles émotionnels chez les traumatisés crâniens. Mémoire de master 2 professionnel de psychologie clinique option neuropsychologie, non publié. 2006.France: Université Bordeaux Segalen.

144. Bydlowski S, Corcos M, Paterniti S, et al. Validation de la version française de l'échelle des niveaux de conscience émotionnelle. *Encephale*. 2002 ; 28 :310-20.

145. Chwastiak L. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis-epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*.2002;159:1862–8.

146. Brochet B, Deloire M, Bonnet M, Salort-Campana E, Ouallet J, Petry K, et al. Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study. *Mult. Scler. J*. 2008;14:1242-9.

147. Leavitt VM, Wylie G, Krch D, Chiaravalloti N, DeLuca J, Sumowski JF. Does Slowed Processing Speed Account for Executive Deficits in Multiple Sclerosis Evidence From Neuropsychological Performance and Structural Neuroimaging. *Rehabil Psychol*. 2014.

148. Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12:55.

149. Rao, SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685-691.

150. Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2013;80:1501-8.

151. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, De Sonneville LMJ, De Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004;63:335-9.

152. Deborde A-S, Berthoz S, Wallier JM, Fermanian J, Falissard B, Jeammet P, et al. The Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire Cutoff Scores: A Study in Eating-Disordered and Control Subjects. *Psychopathology*. 2008;41:43-9.

153. Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Aharon-Peretz J. The Neuroanatomical Basis of Understanding Sarcasm and Its Relationship to Social Cognition. *Neuropsychology*. 2005;19:288-300.

154. Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annu. Rev. Psychol*. 2009;60:693-716.

155. Van Overwalle F. Social cognition and the brain- a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2009; 30:829–58.
156. Bull R, Phillips LH, Conway CA. The role of control functions in mentalizing- dual-task studies of theory of mind and executive function. *Cognition.* 2008; 107 - 663-72.
157. Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory MD, Annoni JM. *J Neuropsychol.* Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. 2011; (Pt 1):39-55.
158. Moriguchi Y. The early development of executive function and its relation to social interaction: a brief review. *Front. Psychol.* 2014;5:1-6.
159. Perner J, Kloo D, Gornik E. Episodic memory development- Theory of mind is part of re-experiencing experienced events. *Infant Child Dev.* 2007 ; 16 - 471-90.
160. Palermo R, Rhodes G. Are you always on my mind? A review of how face perception and attention interact. *Neuropsychologia.* 2007;45:75-92.
161. Jouanne C. L'alexithymie : entre déficit émotionnel et processus adaptatif. *Psychotropes.* 2006;12:193.
162. Larsen JK, Brand N, Bermond B, Hijman R. Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies. *J Psychosom Res.* 2003;54:533–41.
163. Kano M. Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H215O-PET study. *Brain.* 2003;126:1474-84.
164. Goverover Y, Genova H, Hali G, Chiaravalloti N, DeLuca J. Metacognitive knowledge and online awareness in persons with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014.
165. Krause M, Wendt J, Dressel A, Berneiser J, Kessler C, Hamm AO, et al. Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav. Brain Res.* 2009;205:280-5.
166. Passamonti L, Cerasa A, Liguori M, Gioia MC, Valentino P, Nistico R, et al. Neurobiological mechanisms underlying emotional processing in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain.* 2009;132:3380-91.
167. Mike A, Strammer E, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Hajnal A, et al. Disconnection Mechanism and Regional Cortical Atrophy Contribute to Impaired Processing of Facial Expressions and Theory of Mind in Multiple Sclerosis: A Structural MRI Study. Paul F, éditeur. *PLoS ONE.* 2013;8:e82422.
168. Driscoll DM, Dal Monte O, Grafman J. A need for improved training interventions for the remediation of impairments in social functioning following brain injury. *J Neurotrauma.* 2011; 28:319 – 326.
169. Bornhofen C, McDonald S. Comparing strategies for treating emotion perception deficits in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2008; 23:103 – 115.
170. Andari E, Duhamel J-R, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting

social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010;107:4389-94.

171. Jesso S, Morlog D, Ross S, Pell MD, Pasternak SH, Mitchell DG, et al. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in fronto-temporal dementia. *Brain* 2011; 134 (Pt 9)- 2493–501.

172. Fischer-Shofty M, Brüne M, Ebert A, Shefet D, Levkovitz Y, Shamay- Tsory SG. Improving social perception in schizophrenia- the role of oxytocin. *Schizophr Res* 2013; 146-357–62.

173. Hurlemann R, Patin A, Onur OA, Cohen MX, Baumgartner T, Metzler S, et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J Neurosci* 2010; 30- 4999–5007.

Figure 1 annexe : exemples tirés du test d'interprétation du regard (1/2)

terrifié

bouleversé



arrogant

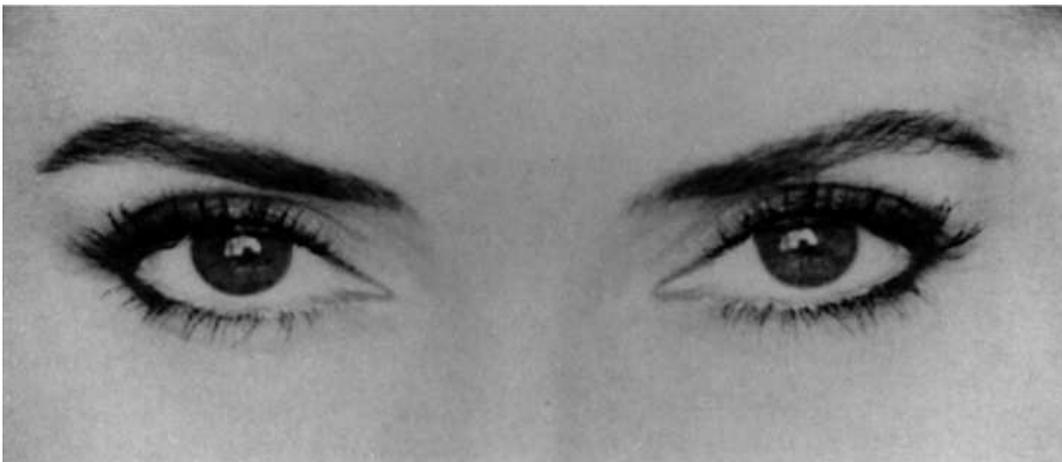
gêné

*(item bouleversé)*

Figure 1 annexe : exemples tirés du test d'interprétation du regard (2/2)

décidé

amusé



consterné

lassé

*(item décidé)*

**Figure 2 annexe: exemples d'items du LEAS**

**5. Vous voyagez dans un pays étranger. Quelqu'un que vous connaissez fait des remarques désobligeantes sur votre pays d'origine.**

*Que ressentirez-vous / Comment vous sentirez-vous ?*

*Que ressentirait la personne qui vous a fait les remarques / Comment se sentirait la personne qui vous a fait les remarques ?*

**6. En voiture, vous traversez un pont suspendu, vous voyez une personne qui se tient de l'autre côté de la rambarde de sécurité et regarde l'eau.**

*Que ressentirez-vous / Comment vous sentirez-vous ?*

*Que ressentirait la personne qui regarde l'eau / Comment se sentirait la personne qui regarde l'eau ?*

**7. Votre amoureux(se) s'est absenté pendant plusieurs semaines et rentre enfin à la maison. Votre amoureux(se) ouvre la porte...**

*Que ressentirez-vous / Comment vous sentirez-vous ?*

*Que ressentirait votre amoureux(se) / Comment se sentirait votre amoureux(se) ?*

**8. Votre patron vous dit que vous avez fait un travail inacceptable et qu'il faut l'améliorer.**

*Que ressentirez-vous / Comment vous sentirez-vous ?*

*Que ressentirait votre patron / Comment se sentirait votre patron ?*

**Figure 3 annexe: exemples de propositions évaluant les sous-facteurs d'alexithymie  
du BVAQ-B**

1. difficulté à identifier ses états émotionnels:

“Quand j'en ai marre de moi- même, je n'arrive pas à savoir si je suis triste, ou bien si j'ai peur, ou bien si je suis malheureux(se) ”

2. difficulté à exprimer verbalement ses états émotionnels à autrui:

“ Je ne sais pas ce qui se passe au fond de moi-même.”

3. appauvrissement de la vie fantasmatique:

“ Il m'arrive rarement de me laisser aller à mon imagination.”

4. style de pensée concret ou opératoire:

“ Je trouve curieux que les autres analysent si souvent leurs émotions.”

5. faible réactivité émotionnelle:

“ Quand je vois quelqu'un pleurer avec abondance, je sens la tristesse m'envahir.”

**Tableau annexe 1** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP RR et témoins

	SEP RR n=30	Témoins n=80	p
âge			
M	40,1	38,9	
ET	10,4	12,3	0,61
sexe			
féminin	87%	71%	
masculin	13%	29%	0,094
années d'éducation			
M	14,2	12,9	
ET	3,7	7,5	0,058
STAIA score			
M	31,9	30,3	
ET	10,9	7,3	0,89
STAIBscore			
M	39,9	40,2	
ET	10,9	9,2	0,92
BDI score			
M	8,3	8,1	
ET	6,9	6,7	0,91

M=moyenne; ET= écart-type

**Tableau annexe 1** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP PP et témoins

	SEP PP n=15	témoins n=29	p
âge			
M	54,8	52,3	
ET	11,5	18,6	0,06
sexe			
féminin	60%	59%	
masculin	40%	41%	0,95
années d'éducation			
M	10,9	12,1	
ET	4,6	7,8	0,15
STAI-Ascore			
M	32,2	28,3	
ET	11,4	6,4	0,970
STAI-B score			
M	43,1	38,7	
ET	12,9	9,6	0,210
BDI score			
M	13,6	6,9	
ET	8,7	5,8	<b>0,004</b>

**Tableau annexe 1** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP SP et témoins

	SEP PP n=15	témoins n=29	p
âge			
M	51	52	
ET	7,3	4,3	0,49
sexe			
féminin	53%	59%	
masculin	47%	41%	0,74
années d'éducation			
M	12,5	12,1	
ET	5,3	2,8	0,7
STAIA score			
M	37,0	28,3	
ET	16,8	6,4	<b>0,032</b>
STAIB score			
M	46,9	38,8	
ET	12,1	9,6	<b>0,019</b>
BDI score			
M	13,1	6,9	
ET	7,8	5,8	<b>0,005</b>

M=moyenne; ET= écart-type

**Tableau Annexe 2** Comparaison des données socio démographiques des sous groupes SEP entre eux

**Tableau** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP RR comparés aux PP

	SEP RR n=30	SEP PP n=15	p
âge			
M	40,1	54,8	
ET	10,4	11,5	<b>&lt;0,0001</b>
sexe			
féminin	87%	60%	
masculin	13%	40%	<b>&lt;0,0001</b>
années d'éducation			
M	14,2	10,9	
ET	3,7	4,6	0,003
EDSS			
médiane	2	4	
étendue	0-4,5	2,5-6	<b>&lt;0,0001</b>
durée d'évolution			
M	11,46	10	
ET	5,6	6,5	0,44
STAIA score			
M	31,9	32,2	
ET	10,9	11,4	0,47
STAIB score			
M	39,9	43,1	
ET	10,9	12,9	0,23
BDI score			
M	8,3	13,6	
ET	6,9	8,7	<b>0,005</b>

**Tableau** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP RR comparés aux SP

	SEP RR n=30	SEP SP n=15	p
âge			
M	40,1	51	
ET	10,4	7,3	<b>&lt;0,001</b>
sexe			
féminin	87%	53%	
masculin	13%	47%	<b>&lt;0,0001</b>
années d'éducation			
M	14,2	12,5	
ET	3,7	5,3	0,12
EDSS			
médiane	2	4	
étendue	0-4,5	2,5-6	<b>&lt;0,0001</b>
durée d'évolution			
M	11,46	18,8	
ET	5,6	10	<b>0,0029</b>
STAIA score			
M	31,9	37,0	
ET	10,9	16,8	0,074
STAIB score			
M	39,9	46,9	
ET	10,9	12,1	<b>0,027</b>
BDI score			
M	8,3	13,1	
ET	6,9	7,8	<b>0,006</b>

**Tableau** Données socio-démographiques et cliniques des patients SEP SP comparés aux PP

	SEP SP n=15	SEP PP n=15	p
âge			
M	51	54,8	
ET	7,3	11,5	0,083
sexe			
féminin	53%	60%	
masculin	47%	40%	0,31
années d'éducation			
M	12,5	10,9	
ET	5,3	4,6	0,07
EDSS			
médiane	4	4	
étendue	2,5-6	2,5-6	0,32
durée d'évolution			
M	18,8	10	
ET	10	6,5	<b>0,008</b>
STAIA score			
M	37,0	32,2	
ET	16,8	11,4	0,37
STAIB score			
M	46,9	43,1	
ET	12,1	12,9	0,42
BDI score			
M	13,1	13,6	
ET	7,8	8,7	0,87

**Tableau annexe 3** Moyenne obtenues aux tests neuropsychologiques pour les groupes de SEP en comparaison de leurs témoins

		SEP RR n=30	SEP PP n=15	SEP SP n=15
<b>VTI</b>				
Codes	M	65,1	<b>50,3*</b>	<b>43,7*</b>
	ET	16,6	<b>13,9</b>	<b>10,3</b>
CSCT	M	45,9	38,2	<b>33,7*</b>
	ET	11,4	12,9	<b>8,6</b>
Dénomination des couleurs Stroop 45	M	<b>76,2*</b>	<b>65,6*</b>	<b>61,3*</b>
	ET	<b>14,7</b>	<b>9,8</b>	<b>8,1</b>
Lecture Stroop 45	M	<b>93,9*</b>	<b>91,1*</b>	<b>82,2*</b>
	ET	<b>17,4</b>	<b>15,6</b>	<b>11,9</b>
D2 nombre d'éléments traités	M	<b>432,6*</b>	<b>385*</b>	<b>317,7*</b>
	ET	<b>107,4</b>	<b>72,1</b>	<b>79,9</b>
<b>Attention</b>				
D2 % erreurs	M	<b>3,5*</b>	6,4	4,1
	ET	<b>2,5</b>	5,9	4,0
<b>Mémoire épisodique et à court terme</b>				
Empan direct	M	<b>4,97*</b>	<b>5*</b>	<b>4,6*</b>
	ET	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>
Somme 3RL		33,9	33,0	<b>29,9*</b>
		6,2	9,1	<b>4,9</b>
RL différé	M	13,1	12,6	11,9
	ET	2,2	3,5	2,7
<b>Mémoire de travail</b>				
Empan indirect	M	4,6	<b>3,6*</b>	<b>3,6*</b>
	ET	1,2	<b>0,9</b>	<b>0,8</b>
Empan croissant	M	<b>5,07*</b>	4,9	<b>4,5*</b>
	ET	<b>1,3</b>	1,2	<b>1,0</b>
PASAT 3s	M	43,2	<b>37,3*</b>	<b>35,5*</b>
	ET	11,7	<b>9,5</b>	<b>11,3</b>
<b>Fonctions exécutives</b>				
Fluence verbale Lettre "P"	M	<b>20,5*</b>	19,7	<b>11,8*</b>
	ET	<b>7,1</b>	7,1	<b>6,2</b>
Fluence verbale Catégorie "animaux"	M	29,4	30,1	<b>25,6*</b>
	ET	8,3	8,8	<b>7,1</b>
W 64 % erreurs totales	M	22,5	38,0	36,4
	ET	12,6	20,7	18,6
W 64 % réponses persévératives	M	14,4	27,7	21,7
	ET	10,0	17,3	14,4
W 64 % erreurs persévératives	M	12,9	23,6	19,6
	ET	8,7	20,2	10,7
SCORE inhibition Stroop 45	M	-32,3	-27,4*	-27,8*
	ET	9,6	8,0	7,7
<b>*statistiquement différent du groupe témoin apparié</b>				

**Tableau annexe 4** Comparaison des z-scores de chacun des tests neuropsychologiques entre les formes de SEP

		SEP RR n=30	SEP PP n=15	p	SEP RR n=30	SEP SP n=15	p	SEP PP n=15	SEP SP n=15	p
<b>VTI</b>										
Z-score Codes	M	-0,39	-0,89	0,18	-0,39	-1,37	<b>0,01</b>	-0,89	-1,37	0,16
	ET	1,18	1,03		1,18	0,76		1,03	0,76	
Z-score CSCT	M	-0,99	-2,66	0,20	-0,99	-4,86	<b>&lt;0,0001</b>	-2,66	-4,86	0,23
	ET	2,52	6,05		2,52	3,49		6,05	3,49	
Z-score Dénomination couleurs Stroop 45	M	-2,70	-7,50	<b>0,01</b>	-2,70	-9,47	<b>&lt;0,0001</b>	-7,50	-9,47	0,25
	ET	5,40	4,90		5,40	3,96		4,90	3,96	
Z-score Lecture Stroop 45	M	-4,20	-5,10	<b>&lt;0,0001</b>	-4,20	-6,40	<b>&lt;0,0001</b>	-5,10	-6,40	0,73
	ET	4,20	5,10		4,20	3,13		5,10	3,13	
Z-score D2 nombre d'éléments traités	M	-2,25	-16,08	<b>&lt;0,0001</b>	-2,25	-14,42	<b>&lt;0,0001</b>	-16,08	-14,42	0,72
	ET	7,50	16,13		7,50	8,50		16,13	8,50	
<b>Attention</b>										
Z-score D2 % erreurs	M	2,27	-0,60	<b>&lt;0,0001</b>	2,27	3,60	0,46	-0,60	3,60	0,84
	ET	2,90	1,70		2,90	9,10		1,70	9,10	
<b>Mémoire épisodique et à court terme</b>										
Z-score Empan direct	M	-1,20	-0,77	0,23	-1,20	-0,77	0,86	-0,77	-0,77	0,34
	ET	1,10	1,00		1,10	1,00		1,00	1,00	
Z-score Somme 3RL	M	-0,17	-0,15	0,96	-0,17	-0,70	0,17	-0,15	-0,70	0,26
	ET	1,30	1,63		1,30	0,87		1,63	0,87	
Z-score RL différé	M	-0,19	0,18	0,99	-0,19	-0,54	0,36	0,18	-0,54	0,53
	ET	1,17	1,70		1,17	1,30		1,70	1,30	
<b>Mémoire de travail</b>										
Z-score Empan indirect	M	0,00	-0,85	<b>&lt;0,0001</b>	0,00	-0,81	<b>&lt;0,0001</b>	-0,85	-0,81	0,84
	ET	0,99	0,70		0,99	0,58		0,70	0,58	
Z-score Empan croissant	M	-0,70	-0,46	0,25	-0,70	-0,72	0,88	-0,46	-0,72	0,33
	ET	0,80	0,70		0,80	0,70		0,70	0,70	
Z-score PASAT 3s	M	-0,80	-2,60	0,12	-0,80	-2,10	0,24	-2,60	-2,10	0,67
	ET	3,80	3,30		3,80	2,80		3,30	2,80	
<b>Fonctions exécutives</b>										
Z-score Fluence verbale Lettre "P"	M	-0,50	-0,70	0,76	-0,50	-0,90	0,25	-0,70	-0,90	0,45
	ET	1,27	1,20		1,27	1,08		1,20	1,08	
Z-score Fluence verbale "animaux"	M	-0,26	-0,36	0,79	-0,26	-0,95	<b>0,05</b>	-0,36	-0,95	0,13
	ET	1,30	1,16		1,30	0,93		1,16	0,93	
Z-score W 64 % erreurs totales	M	0,27	-0,70	<b>0,01</b>	0,27	-0,57	<b>0,02</b>	-0,70	-0,57	0,82
	ET	0,93	1,60		0,93	1,50		1,60	1,50	
Z-score W 64 % réponses persévératives	M	0,13	-1,44	<b>0,01</b>	0,13	-0,61	0,10	-1,44	-0,61	0,36
	ET	1,03	2,90		1,03	1,90		2,90	1,90	
Z-score W 64 % erreurs persévératives	M	0,13	-1,29	<b>0,04</b>	0,13	-0,65	0,07	-1,29	-0,65	0,51
	ET	1,10	3,36		1,10	1,79		3,36	1,79	
Z-score SCORE inhibition Stroop 45	M	0,56	3,10	<b>0,01</b>	0,56	3,02	<b>0,02</b>	3,10	3,02	0,92
	ET	3,31	2,50		3,31	3,05		2,50	3,05	

M : moyenne ; ET : Ecart-type

**Tableau annexe 5** Comparaison des z-scores de chacun des tests et domaines de CS entre les formes cliniques de SEP

	SEP RR n=30	SEP PP n=15	P	SEP RR n=30	SEP SP n=15	P	SEP PP n=15	SEP SP n=15	P
<b>z-score cognition sociale</b>	-0,06	-0,23	0,37	-0,06	-0,13	0,74	-0,23	-0,13	0,56
	0,69	0,41		0,69	0,58		0,41	0,58	
<b>z-score Théorie de l'esprit</b>	-0,26	-0,31	0,86	-0,26	-0,11	0,59	-0,31	-0,11	0,41
	0,95	0,59		0,95	0,69		0,59	0,69	
Z-score Attribution d'intention	-0,11	0,18	0,45	-0,11	-0,25	0,74	0,18	-0,25	0,11
	1,43	0,63		1,43	0,80		0,63	0,80	
Z-score Interprétation regard	-0,78	-0,48	0,49	-0,78	-0,10	0,12	-0,48	-0,10	0,38
	1,44	1,10		1,44	1,17		1,10	1,17	
Z-score Faux pas	0,12	-0,62	<b>0,02</b>	0,12	0,03	0,77	-0,62	0,03	0,08
	0,95	1,04		0,95	0,96		1,04	0,96	
<b>z-score Emotions faciales</b>	0,11	0,03	0,81	0,11	0,18	0,84	0,03	0,18	0,71
	1,07	1,14		1,07	1,10		1,14	1,10	
Z-score Condition évocation libre	0,42	0,65	0,65	0,42	0,52	0,85	0,65	0,52	0,83
	1,70	1,30		1,70	1,80		1,30	1,80	
Z-score Condition choix forcé	0,15	0,55	0,43	0,15	0,09	0,92	0,55	0,09	0,49
	1,05	1,40		1,05	0,93		1,40	0,93	
<b>z-score Conscience émotionnelle</b>	-0,01	-0,04	0,90	-0,01	-0,01	0,99	-0,04	-0,01	0,91
	0,66	0,58		0,66	0,48		0,58	0,48	
Z-score % mots émotionnels	0,29	0,28	0,97	0,29	0,42	0,61	0,28	0,42	0,66
	0,83	0,96		0,83	0,79		0,96	0,79	
Z-score% mots émotionnels N 3	-0,05	0,29	0,33	-0,05	-0,11	0,88	0,29	-0,11	0,35
	1,12	1,03		1,12	1,25		1,03	1,25	
Z-score LEAS sujet	-0,04	-0,10	0,76	-0,04	0,14	0,38	-0,10	0,14	0,27
	0,67	0,56		0,67	0,62		0,56	0,62	
Z-score LEAS autre personne	-0,08	-0,74	<b>0,03</b>	-0,08	-0,20	0,67	-0,74	-0,20	0,12
	0,89	0,98		0,89	0,85		0,98	0,85	
Z-score LEAS total	-0,27	-0,68	0,10	-0,27	-0,36	0,72	-0,68	-0,36	0,27
	0,73	0,80		0,73	0,78		0,80	0,78	
<b>Z-score BVAQ total</b>	-0,07	-0,63	0,18	-0,07	-0,57	0,27	-0,63	-0,57	0,91
	1,32	1,23		1,32	1,58		1,23	1,58	
Z-score BVAQ sous-score cognitif	-0,20	-0,72	0,22	-0,20	-0,48	0,50	-0,72	-0,48	0,58
	1,39	1,19		1,39	1,16		1,19	1,16	
Z-score BVAQ sous-score affectif	0,13	-0,13	0,41	0,13	-0,29	0,25	-0,13	-0,29	0,66
	1,08	0,69		1,08	1,21		0,69	1,21	

**Tableau annexe 6 (1/2)** Corrélations univariées entre les performances aux tests de CS et les performances aux tests neurocognitifs rentrées dans le modèle de régression linéaire multivarié dans l'effectif global de SEP n=60

Variabiles dépendantes	variables indépendantes inclues dans la régression linéaire multiple	R (univarié)	p (univarié)
z-score Théorie de l'esprit	z ATT	0,404	0,0012
	z F° EXE	0,513	<0,0001
	z ME	0,576	<0,0001
	z MT	0,65	<0,0001
	z <i>STAI-B</i>	0,236	0,0695
	<i>EDSS</i>	-0,231	0,076
Z-score Interprétation regard	z VTI	0,265	0,0407
	z ATT	0,42	0,0007
	z ME	0,427	0,0006
	z MT	0,536	<0,0001
	z <i>STAI-B</i>	0,246	0,0575
	z <i>BDI</i>	0,245	0,0589
Z-score Attribution d'intention	z VTI	0,443	0,0003
	z ATT	0,287	0,0259
	z F° EXE	0,372	0,0032
	z ME	0,416	0,0008
	z MT	0,518	<0,0001
	z <i>STAI-B</i>	0,196	0,1331
	z <i>BDI</i>	0,245	0,0851
	<i>EDSS</i>	-0,224	0,0855
Z-score Faux pas	z VTI	0,326	0,0107
	z F° EXE	0,36	0,0044
	z ME	0,379	0,0026
	z MT	0,268	0,038
	<i>EDSS</i>	-0,283	0,028
	z <i>ATT</i>	0,076	0,563
	z <i>BDI</i>	0,236	0,0688
z-score Emotions faciales	z ME	0,294	0,0223
	z <i>VTI</i>	0,207	0,113
	z <i>ATT</i>	0,212	0,1033
	z <i>MT</i>	0,194	0,137
Z-score Condition évocation libre	z <i>Durée EV</i>	-0,224	0,085
Z-score Condition choix forcé	z VTI	0,369	0,0035
	z ATT	0,521	<0,0001
	z F° EXE	0,383	0,0023
	z ME	0,442	0,0003
	z MT	0,357	0,0048

**Tableau annexe 6 (2/2)** Corrélations univariées entre les performances aux tests de CS et les performances aux tests neurocognitifs rentrées dans le modèle de régression linéaire multivarié dans l'effectif global de SEP n=60 (2/2)

Variabiles dépendantes	variables indépendantes inclues dans la régression linéaire multiple	R (univarié)	p (univarié)
z-score Conscience émotionnelle	z VTI	0,321	0,0121
	z MT	0,276	0,0325
	EDSS	-0,32	0,0122
	z ME	0,217	0,0966
Z-score % mots émotionnels	z VTI	0,276	0,0323
	z ATT	0,277	0,0317
	z MT	0,247	0,0565
	EDSS	-0,198	0,1304
Z-score% mots émotionnels niveau 3	0		
Z-score LEAS Score total	EDSS	-0,388	0,002
	z STAI-B	-0,164	0,222
	z VTI	0,246	0,0581
	z MT	0,16	0,22
Z-score LEAS Score sujet	EDSS	-0,342	0,0071
Z-score LEAS Score Autre Personne	EDSS	-0,371	0,0033
Z-score BVAQ	z VTI	0,246	0,058
	z F° EXE	0,09	0,494
	z ME	0,249	0,0547
	z MT	0,166	0,2048
	z STAI-B	0,222	0,0883
	z BDI	0,205	0,1165
Z-score BVAQ sous-score cognitif	z BDI	0,263	0,0421
	z VTI	0,175	0,1819
Z-score BVAQ sous-score affectif	z ME	0,334	0,0088
	z VTI	0,238	0,066
	z MT	0,203	0,1196
z-score cognition sociale	z VTI	0,473	0,0001
	z ATT	0,302	0,0185
	z F° EXE	0,345	0,0067
	z ME	0,518	<0,0001
	z MT	0,47	0,0001
	EDSS	-0,232	0,074

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

---

## RESUME

### Existe-t-il vraiment une atteinte de la cognition sociale dans la sclérose en plaques?

**Contexte:** Certaines études ont retrouvé une atteinte de la cognition sociale (CS) dans la sclérose en plaques (SEP), pathologie inflammatoire du système nerveux central. La CS est l'ensemble des processus cognitifs qui permettent les relations interpersonnelles. Une équipe française a développé le "Protocole d'Evaluation de la Cognition Sociale de Bordeaux" (PECS-B) regroupant plusieurs dimensions de CS.

**Objectifs:** Evaluer le PECS-B chez un groupe de patients SEP.

**Résultats:** Soixante patients SEP ont été inclus dont 30 de forme récurrente-rémittente (RR), 15 de forme secondairement-progressive et 15 de forme primaire-progressive. Des difficultés au test d'interprétation du regard ont été constatées chez les patients SEP RR, en conscience émotionnelle et alexithymie chez les patients SEP PP. L'atteinte à 3 tests de CS concerne des patients SEP très cognitivement atteints.

**Conclusion:** Le PECS-B appliqué aux patients SEP retrouve un trouble du traitement émotionnel. Une atteinte de la CS était retrouvée chez les patients très cognitivement atteints.

---

## ABSTRACT

### Social cognition in multiple sclerosis

**Background:** Few studies found social cognition (SC) impairment in multiple sclerosis (MS). Social cognition refers to all cognitive processes necessary for interpersonal relationships. The "Protocole d'Evaluation de la Cognition Sociale de Bordeaux" (PECS-B) regroups many tests to assess SC.

**Objectives:** Evaluate PECS-B in MS patients.

**Results:** 60 patients have been included. Among these patients, 30 have a relapse-remitting MS subtype, 15 a secondary progressive MS and 15 a primary progressive MS. Impairment was found in the eyes test in RR-MS patients, emotional awareness and alexithymia in PP-MS patients. Impairment in 3 SC tests concerned only severely impaired MS patients.

**Conclusion:** MS patients have difficulties in emotional processing. SC impairment was found in cognitively impaired MS-patients.

---

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE  
SPECIALITE : NEUROLOGIE

---

Mots clés: sclérose en plaques, cognition sociale, théorie de l'esprit, émotion; reconnaissance des émotions faciales, conscience émotionnelle, alexithymie, cortex préfrontal ventromédial, amygdale

---

Keywords: multiple sclerosis; social cognition; theory of mind; mind reading; facial emotion recognition; alexithymia; emotional awareness; ventromedial prefrontal cortex; amygdala;

---

UFR des SCIENCES MEDICALES, Université de Bordeaux  
146 rue Léo Saignat, 33 076 Bordeaux Cédex