HAL
open science

Étude et description des déterminants de la qualité de vie au stade de syndrome cliniquement isolé (cohorte SCICOG)

Arnaud Gagnol

To cite this version:

Arnaud Gagnol. Étude et description des déterminants de la qualité de vie au stade de syndrome cliniquement isolé (cohorte SCICOG). Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01643923

HAL Id: dumas-01643923

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643923

Submitted on 21 Nov 2017

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 de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2017 Thèse n°3190

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2017 par

Arnaud GAGNOL
Né le 24 Janvier 1988 à Chatenay Malabry (92)

ÉTUDE ET DESCRIPTION DES DÉTERMINANTS DE LA QUALITÉ DE VIE AU STADE DE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLÉ (COHORTE SCICOG)

Directeur de thèse
Professeur Bruno BROCHET

Membres du Jury

Pr Igor SIBON	Président
Dr Philippe CASENAVE	Rapporteur
Dr Imad GHORAYEB	Juge
Dr Mathilde DELOIRE	Juge
Dr Aurélie RUET	Juge
Pr Bruno BROCHET	Directeur

REMERCIEMENTS

A l'ensemble des membres du jury :

A M. le Professeur Bruno Brochet : Ce fut un honneur de travailler sous votre direction, de bénéficier de votre enseignement lors du DIU de pathologie inflammatoire du système nerveux central. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir guidé dans son accomplissement. Merci de votre bienveillance. Trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A Mme le Docteur Aurélie RUET : Ce fut un honneur de travailler pour vous, merci d'avoir accepté que je travaille sur les SCI et pour ce que vous m'avez appris. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

A Mme le Docteur Mathilde DELOIRE : Merci de votre disponibilité et de votre bonne humeur. J'ai beaucoup appris en travaillant avec vous. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A M. le Docteur Imad GHORAYEB : Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, merci pour les connaissances que tu m'as apportées pendant mon stage aux EFSN. Je te pris de croire en mon sincère respect.

A M. le Docteur Philippe CASENAVE : Merci d'avoir accepté de relire ma thèse au pied levé, merci pour les conseils que tu m'as apportés. J'ai hâte de débuter notre collaboration et en suis honoré. Tu trouveras ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A M. le Professeur Igor SIBON : Merci pour tout ce que vous avez fait le long de mon cursus. Merci pour les connaissances immenses que vous ne cessez de nous transmettre et votre volonté d'excellence. Merci de votre implication comme coordinateur du DES et des efforts que vous faites pour nous éclairer. Merci de la confiance que vous nous avez donnée et de votre justesse. Et merci de ne pas m'avoir tenu rigueur de mes nombreux retards !

A l'ensemble des chefs que j'ai pu côtoyer le long de mon internat :

A M. le Docteur Emmanuel ELLIE, Mme le Docteur Stéphanie BANNIER, Mme le Docteur Catherine RUMMENS, M. le Docteur Guillaume BALLAN, Mme le Docteur Patricia BERNARDY et M le Docteur Olivier FLABEAU. Merci à vous tous pour avoir accompagné mes premiers pas dans le monde de la Neurologie et du Sud-Ouest.

A Mme le Docteur Emmanuelle COSTE, Mme le Docteur Amandine NOZERES, M. le Docteur David GOSSENS, M. le Docteur Marc FAUCHER. Merci à vous de m'avoir fait découvrir l'intérêt et l'importance de la rééducation en neurologie et de m'avoir préparé à mon entrée au CHU.

A Mme le Docteur Pauline RENOU, Mme le Docteur Sabrina DEBRUXELLE, Mme le Docteur Sharmila SAGNIER, M. le Docteur Stéphane OLINDO et M. le Docteur François ROUANET. Un grand merci pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez apporté, aux bons moments passés pendant mon passage à l'UNV et pendant les gardes. Merci aussi pour vos qualités humaines.

A M. le Professeur Gwendal LEMASSON, M le Docteur Xavier FERRER, Mme le Docteur Fanny DUVAL et M le Docteur Guilhem SOLE. Merci de m'avoir fait découvrir et aimé le système nerveux périphérique (et les CV-Nutella !). Je vous en serai toujours reconnaissant et j'ai été honoré de travailler avec vous. En espérant que mes courriers de retard ne vous pas laissé un trop mauvais souvenir !

A M. le Docteur Jean Christophe OUALLET et Mme le Docteur Cécile DULAU. Merci pour votre présence et de votre gentillesse. Mon goût pour l'inflammatoire n'a fait que grandir à vos côtés.

A Mme le Docteur Cécile MARCHAL, M. le Professeur TISON, M. le Professeur MEISSNER, M. le Docteur Brice LAURENS et M. le Docteur Antoine GRADEL. Merci à vous tous pour m'avoir sensibilisé à la substance grise et toléré mon obsession pour les encéphalites auto immunes. Un merci spécial à Brice et Antoine pour ce que vous êtes, si différent que vous puissiez être. Antoine j'attends toujours que l'on puisse finir notre partie d'échecs !

A M. le Professeur MERCIE, Mme le Docteur Anne CONTIS, M. le Docteur Emmanuel RIBEIRO, M. le Docteur Pierre DUFAU et M. le Docteur Pascal BISCAY. Merci de votre accompagnement et soutien pendant ce semestre si enrichissant que j'ai passé avec vous. Merci de votre humour et de votre gentillesse. Je ne verrai plus les immunophénotypages des lymphocytes de la même manière !

M. le Professeur Pierre BURBAUD, M. le Professeur Dominique GUEHL, Mme le Docteur Marie ROUANET, Mme le Docteur Nathalie DAMON-PERRIERE, Mme le Docteur Natalia DELGADO-PICOLI, Mme le Docteur Véronique MICHEL, Mme le Docteur Marie DE MONTAUDOUIN, M. le Docteur Antoine DAUBIGNEY et M. le Docteur Thomas MEGELIN. Merci pour ce dernier stage au CHU de Bordeaux, du soutien pendant ces longs moments de stress

où je préparais ma thèse, de vos conseils et réconfort. Merci particulièrement à Dominique GUEHL pour le soutien apporté lors de la préparation de mon mémoire de DES.

A M. le Professeur Matthieu ZUBER. Merci de m'avoir donné le gout de la neurologie pendant mon passage dans votre service lors de mon externat et à travers vos cours d'une grande clarté.

A l'ensemble des équipes soignantes et paramédicales qui m'ont permis de m'accomplir en tant que jeune médecin !

A ma famille :

A ma maman : Merci pour tout ce que tu as fait jusqu'ici, d'avoir toujours cru en moi et soutenu lors des moments difficiles, d'être toujours disponible et me rappeler à chaque moment la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés malgré la distance qui nous sépare. Merci de me m'avoir recentré sur l'essentiel lors de mes moments de doute.

A mon papa : Merci d'être ce que tu es, de m'avoir donné le goût de la connaissance et de la science. Tu es et tu resteras un exemple pour moi, tes conseils sont un phare dans la noirceur de mes angoisses.

Merci à vous deux d'avoir fait de moi ce que je suis et d'en être fier, d'entretenir ma curiosité et mon goût pour la vie ! Considérez ces quelques mots comme une infime partie de tout l'amour que je vous porte.

A mon Dominique, mon frère : Je sais que tu regrettes de ne pouvoir être présent le jour de la soutenance mais je sais que ton cœur le sera. Rien ne me réjouit plus que le bonheur qui vous attend. Je suis fier d'être ton « fré », nombreuses sont tes qualités que j'ai essayé d'appliquer à moi-même. Je suis heureux que Yann fasse partie désormais de notre famille et hâte que la famille s'agrandisse.

A Sylvie, Claude, Marie-Louise, Marcel, Mélanie, Nathan, Stéphanie, Philippe. Merci à vous bien que je ne vous voie pas suffisamment à mon gout.

A tous mes amis :

Boris « Bob », Etienne « Douguy », Joffrey « Jojo », Romain « Gromain », Tristan, Justin, Lou, les gros du judo et tous ceux que j'ai perdus de vu depuis mon départ de Fontainebleau. Merci à vous tous pour tous ces bons moments partagés. Je n'y serais arrivé sans vous.

Aux Tontons : Nathan « Serge », Raphael « Raptor », Azzeddine « Az », Antoine. Vous avez toujours cru en moi et soutenu. Nous avons passé tellement de bons moments, tellement rigolé et fait les 400 coups. Pour les soirées que nous avons passées au patio ou devant Joe Black, je ne cesserais de vous remercier.

A tous les copains et amis de l'externat : Josselin, Vass, Alexandrine, Oriane, Marie, Manu, Alia, Sophie, Léa, Maxime et Maxime et tous ceux que j'oublie. Vous me manquez.

A tous mes nouveaux amis Bordelais : Benito, Lalanne, Ralex, Batou « jaunot », RominOust, Hugost, Keke, Matthieu, Simon, George, Laura, Camille. Vous tous que j'ai connu au début de l'internat et dont je ne pourrais plus me passer. A Guirec, Alex et Quentin bientôt à nous les sessions ride ! A Julie, Hortense, Marion que je n'aurais pas connu sans la neuro !

A mes co(p) internes et amis lumineux : Ludo, Alexandre et bien sur mon grand Soulaga, mes piliers (dans tous les sens du terme !). Votre grandeur n'a d'égal que mon respect et mon amitié que j'ai pour vous.

A Anna, Lidia, Marie Ange, Marie : merci pour le soutien et pour la relève, je crois en vous ! Soyez fortes ! Vous êtes les meilleures.

Aux vieux : BT, Sylvain, Amandine, Idoia, encore une fois à Antoine Gradel, Antoine Daubi et Thomas, merci de m'avoir servi d'exemple en tout point !

Aux plus jeunes même si on se connait moins, ce n'est que partie remise !

A Julie « Chibi » merci d'être ce que tu es et d'être présente pour moi, de me soutenir dans les moments difficiles et dans toutes circonstances (même les non méritées !). Rien de ce que j'ai fait ces trois dernières années n'aurait pu être possible sans toi. Tu m'aides à avancer, à garder les pieds sur terre ou à sortir la tête de l'eau. Merci encore pour m'avoir supporté ces derniers mois et pour tes relectures attentives et pleines de bons conseils (bien que pas toujours bien acceptés sur le moment !!). Milles Muxu, Maite Zaitut

A tous ceux que j'ai oublié, désolé, mais je vous remercie d'avoir croisé ma route, ce qui m'a permis d'arriver jusqu'ici.

« Les neurones sont les unités élémentaires de l'intelligence, le plus difficile c'est de leur donner le gout du travail en équipe » Grégoire Lacroix

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX ……10

I-**INTRODUCTION** ……11

Avant-propos, un point sur l'épidémiologie……12

1-États des lieux : troubles cognitifs, SEP et SCI……12

a- Définitions et rappel des critères diagnostiques ……12

b- Troubles cognitifs dans la SEP : quelles atteintes ? ……13

c- Troubles cognitifs chez les SCI : quelles atteintes ? ……14

d- Quels tests pour explorer les troubles cognitifs ? ……14

2-Le rôle de la fatigue et l'impact de la dépression et de l'anxiété sur la maladie et sur la qualité de vie……15

a- La fatigue ……15

b- La dépression ……16

c- L'anxiété ……17

d- La qualité de vie dans la sclérose en plaques……17

II-**MATÉRIEL ET MÉTHODE** ……19

1-Objectifs de l'étude……19

2- Présentation de SCICOG ……19

3- Critères d'éligibilité ……20

a- Critères d'inclusion……20

b- Critères d'exclusion ……21

c- Mode de recrutement ……22

d- Validation éthique ……22

4- Evaluation initiale et fréquence du suivi ……22

a- Evaluation neurologique ……22

b- Evaluation neuropsychologique ……23

c- Choix des tests ……23

-Tests cognitifs ……23

-Répartitions des différents tests en fonction de leur domaine respectif …….24

5- Choix des tests de fatigue, d'anxiété, de dépression et de qualité de vie ……25

a- Fatigue ……25
b- Anxiété ……26
c- Dépression ……26
d- Qualité de vie ……26
6- Traitement des données ……27
a- Regroupement des patients ……27
b- Détermination des seuils pathologiques ……29
7- Analyses statistiques ……30
a- Outils statistiques ……30
b- Statistiques descriptives et comparatives ……30
- Démographie ……31
- Tests cognitifs ……31
- Auto-questionnaires ……32
- Qualité de vie ……34
c- Statistiques interférentielles ……34
- Corrélation entre l'atteinte cognitive, les différents domaines cognitifs et les caractéristiques « thymiques » chez les SCI ……34
- Corrélation entre la qualité de vie, l'atteinte cognitive et les caractéristiques thymiques chez les patients présentant un SCI ……35

III-**RÉSULTATS** ……37
1- Population et caractéristiques démographiques ……37
2- Statistiques Descriptives ……38
a. Cognition ……38
b. Fatigue, dépression et anxiété ……46
c. Qualité de vie ……48
3- Statistiques interférentielles ……54
a. Corrélation entre l'atteinte cognitive, la fatigue, la thymie et les données démographiques et physiques chez les patients ayant présenté un SCI … 54
b. Corrélation entre le statut cognitivement atteint, les différents tests cognitifs, la fatigue, la thymie et les données démographiques et physiques chez les patients ayant présenté un SCI …… 55

c. Corrélation entre la qualité de vie, l'atteinte cognitive, la fatigue, les caractéristiques thymiques, démographiques et physiques au stade de SCI …… 58

IV-**DISCUSSION** ……63

1- Synthèse des résultats/Interprétation ……64

2- Forces et limites de l'étude ……..66

3- Comparaison des résultats avec la littérature, les statistiques descriptives éclairent-elles les statistiques interférentielles ? ……67

a- Qualité de vie et troubles cognitifs ……67

b- Qualité de vie, données démographiques, thymie et fatigue ……69

V- **CONCLUSION** ……74

BIBLIOGRAPHIE ……76

ANNEXES

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

-TABLEAU 1 : Regroupement des patients en fonction de leurs caractéristiques démographiques ……28
-TABLEAU 2 : Normes des patients sains pour les échelles d'anxiété …….33
-TABLEAU 3 : Caractéristiques démographiques et physiques à la Baseline ……..37
-TABLEAU 4 : Distribution du nombre de scores pathologiques patients vs témoins ……53
-TABLEAU 5 : Distribution des scores pathologiques par test ……..40
-TABLEAU 6 : Distribution des scores pathologiques par domaine ……..41
-TABLEAU 7 : Comparaison des moyennes des z-scores par test ……43
-TABLEAU 8 : Comparaison des moyennes des z-scores par domaine……45
-TABLEAU 9 : Régressions logistiques multivariées entre atteinte cognitive, fatigue, thymie et données démographiques……54
-TABLEAU 10 : Modèles de régressions logistiques : prédiction du statut « cognitivement atteint »……57
-TABLEAU 11 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (OverallSEP59)……60
-TABLEAU 12 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (MCS-SF36) ……60
-TABLEAU 13 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (MCS-SF36)……61
- TABLEAU 14 : Synthèse de l'ensemble des comparaisons des distributions ……62

- FIGURE 1 : Comparaison du pourcentage d'atteints par domaine ……38
- FIGURE 2 : Comparaison des z-scores moyens par test ……44
- FIGURE 3 : Comparaison des pourcentages des tests atteints par domaine ……45
- FIGURE 4 : Comparaison des pourcentages d'atteints aux auto-questionnaires ……..49
- FIGURE 5 : Comparaison des résultats à la SF36 : patients vs témoins ……49
- FIGURE 6 : Comparaison du nombre de test atteints ……52

I- INTRODUCTION

Avant-propos, un point sur l'épidémiologie de la SEP

La sclérose en plaque (SEP), maladie démyélinisante chronique du système nerveux central (SNC), touche principalement les adultes jeunes. Si plusieurs formes ont été décrites et qu'elles ont chacune un pronostic clinique différent, le handicap reste durant tout le long de la maladie l'épée de Damoclès des patients (et la crainte des cliniciens).

En effet, la SEP est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune (HAS 2006).

Sa prévalence est hétérogène et varie à l'échelle mondiale suivant un gradient nord-sud au sein de chaque hémisphère (prévalence la plus élevée dans les zones tempérées froides) et ce gradient est présent aussi à l'échelle Européenne et Française [1,2] (cette notion de gradient reste néanmoins débattue).

Le risque de développer une SEP pour la population française est considéré comme modéré à haut, avec une prévalence moyenne estimée à 155,6/100 000 habitants en 2012 [3] et une incidence entre 2001 et 2007 évaluée entre 6,8 et 8,8 /100 000 habitants en fonction de la méthodologie. Récemment, l'hétérogénéité de la prévalence en France a été illustrée par Pivot avec des prévalences en 2004 allant de 68,1/100 000 en Auvergne jusqu'à 296,5/100 000 en Moselle [4] (et entre 142 et 153/100 000 en Gironde). [5]

Ces prévalences tendent à augmenter, en lien avec les modifications des critères diagnostiques, permettant un diagnostic plus précoce et un meilleur accès au traitement.

1-**États des lieux : troubles cognitifs, SEP et SCI**

a- Définitions et rappel des critères diagnostiques :

85% des patients suivis pour une SEP sont entrés dans la maladie par une poussée. [6] Si cette poussée est le premier évènement clinique et est suggestif de maladie inflammatoire démyélinisante du SNC, sans que les critères diagnostiques de SEP ne puissent être posés, il s'agit d'un syndrome cliniquement isolé (SCI).

Ce terme est couramment utilisé pour caractériser le premier évènement clinique mais ne peut être utilisé que si l'évènement a duré au moins 24 heures, et en l'absence de fièvre, d'infection ou d'encéphalopathie. [10]

Il est monophasique par définition et le plus souvent monofocal. Les atteintes les plus fréquentes sont celles du nerf optique, de la moelle, du tronc cérébral (et du cervelet) et un peu plus rarement au sein d'un hémisphère cérébral. Les présentations multifocales sont plus rares. [7]

Près de deux tiers des patients vont présenter une deuxième poussée, mais les taux de conversion en SEP en fonction de la présentation clinique sont assez hétérogènes, de 10 à 85% de conversion pour l'atteinte du nerf optique, de 41 à 61% (et jusqu'à 80% dans certaines études [8, 9, 27] pour les myélites… Récemment, certains auteurs ont considéré que le risque de conversion serait à peu près identique quel que soit le mode de présentation clinique. [7]

Cependant, le risque majeur de conversion reste la présence sur l'IRM de lésions du SNC démyélinisantes asymptomatiques. Cette évaluation par l'imagerie permet de déterminer les deux critères les plus importants : leur nombre (0, 1-9, ≥10) et le nombre de critères de Barkhof respectés (0, 1-2, 3-4), critères qui tiennent compte du nombre de lésions et de leur localisation. L'ensemble permet de stratifier le risque de conversion en trois catégories : faible risque, risque modéré ou haut risque de conversion. [7, 11, 12]

L'importance des données d'imagerie est reflétée par la place qu'elles se sont faites dans les critères diagnostiques de la SEP. Actuellement les critères de dissémination spatiale et temporelle simplifiés, intégrés dans les critères de McDonald 2010 [15], permettent un diagnostic plus précoce de la SEP.

À noter que les critères de dissémination spatiale de MAGNIMS 2016 ont une meilleure sensibilité mais une moins bonne spécificité que les critères de McDonald 2010 pour la prédiction du risque de conversion au stade de SCI. [14]

Il est important de rappeler que ces critères d'imagerie ne sont applicables que pour des présentations cliniques évocatrices de SEP.

L'évaluation du liquide céphalo-rachidien, avec en particulier la recherche de bandes oligoclonales, est une aide supplémentaire dans la stratification du risque de conversion, avec un risque passant de 4% à 23% chez les patients ayant présenté un SCI sans lésion à l'IRM. [16] La recherche d'une atrophie rétinienne par Tomographie par Cohérence Optique pourrait aussi prédire le risque de conversion et serait le reflet de l'activité inflammatoire de la maladie.

Ces éléments paracliniques sont une aide souvent nécessaire au stade de SCI pour prédire le risque d'une nouvelle poussée. Certains éléments cliniques sont néanmoins de bons éléments d'orientation, comme la présence sur les données d'anamnèse d'une histoire compatible avec un déficit neurologique focal ancien, mais moins performant pour prouver la dissémination spatiale.

L'âge jeune, l'origine ethnique et le sexe seraient aussi associés indépendamment à un risque de deuxième poussée important [7,17,18,19], et Zipoli, en 2010 [20], a montré que des troubles cognitifs au stade de SCI étaient associés avec un haut risque de conversion.

La présence de troubles cognitifs dans la SEP dès les stades précoces de la maladie et dès un SCI pourrait être le témoin d'une inflammation chronique et permettre un diagnostic plus précoce, d'autant plus si l'imagerie permet de confirmer l'atteinte clinique.

b- Troubles cognitifs dans la SEP : quelles atteintes ?

Chez les patients atteints de SEP, tous types et stades confondus, dont les SCI, la prévalence des troubles cognitifs varie 40% à 65%. [21] Selon Ruano en 2017, sur un grand échantillon, elle serait plutôt de 46.3% et de 34.5% pour les SCI (1040 patients dont 167 SCI). [22, 23, 24]

Ces troubles cognitifs peuvent être marqués, même si les formes démentielles de SEP restent rares. Ils concernent principalement la vitesse de traitement de l'information (VTI) et

la mémoire épisodique (visuelle et verbale). Les atteintes de l'attention et de la mémoire de travail sont réelles mais plus hétérogènes, certains auteurs suggèrent qu'elles résulteraient principalement d'un ralentissement global. L'atteinte des fonctions exécutives est moins bien connue et semble moins fréquente, particulièrement dans les stades précoces selon Denney en 2005 [25], au contraire de Ruano [26] qui évoque la possibilité d'une interférence avec la VTI.

Les troubles cognitifs auraient des conséquences importantes sur les activités de la vie quotidienne, l'autonomie, le statut professionnel [23,27], les relations sociales [28] et même en accidentologie. [32] Ils pourraient aussi prédire la progression du handicap (par l'échelle Expanded Disability Status Scale ou EDSS [29]) et seraient un facteur de mauvaise compréhension de la maladie et d'une moins bonne adhésion thérapeutique du patient.

c- Troubles cognitifs chez les SCI : quelles atteintes ?

Dans les SCI, les troubles cognitifs auraient le même profil que dans les formes rémittentes récessives (RR) (suivant les mêmes distributions), mais en proportion plus faible (34.5% contre 44.5%) [26], allant dans le sens d'un continuum entre SCI avec troubles cognitifs et forme RR.

Ils sont plus fréquents dans les formes progressives que dans les formes RR [26,27], et auraient un profil un peu différent (plus d'atteinte des fonctions exécutives et de la mémoire épisodique verbale). [30] Cependant, les différences entre les atteintes ne sont pas toujours significatives. [31] L'hétérogénéité de ces chiffres pourrait être dépendante de la méthode, des seuils pathologiques et des tests utilisés pour explorer les troubles cognitifs.

d- Quels tests pour explorer les troubles cognitifs ?

Actuellement les batteries de tests utilisées pour les évaluations cognitives dans la SEP ne sont pas homogènes en fonction des études. Si les auto-questionnaires ont montré leur faible valeur prédictive, les batteries des tests neuropsychologiques, plus longues mais plus complètes, sont peu applicables en pratique courante, et la plupart des études utilisent des batteries « courtes » comme la BRB-N, le MACFIMS, le BICAFMS, la BcCOG-SEP, « adaptées » au profil des troubles cognitifs de la maladie mais difficilement applicables dans le cadre d'une

consultation standard. Il n'y a pas de consensus dans leur choix et les tests qui y sont intégrés ne se recouvrent pas totalement.

Le PASAT a longtemps été le Gold Standard et reste fréquemment utilisé, actuellement plus pour explorer la mémoire de travail que la VTI. Elle a été remplacée par le SDMT (plus sensible) et parfois par le CSCT [33], version informatisée du SDMT, de sensibilité au moins équivalente et avec un effet test re-test moindre.

Les tests explorant la VTI semblent être les plus sensibles pour détecter une atteinte cognitive dans la SEP (particulièrement SDMT et CSCT). [33]

Une autre explication à l'hétérogénéité des atteintes cognitives est la présence de facteurs influant plus ou moins les tests et les domaines, comme l'âge, le niveau d'étude et plus récemment l'EDSS, ainsi que la présence de facteurs confondants, tels que la fatigue, la dépression et l'anxiété.

2- **Le rôle de la fatigue et l'impact de la dépression et de l'anxiété sur la maladie et sur la qualité de vie**

a- La fatigue :

La fatigue, selon Kos en 2008, est définie comme « un manque d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou son aidant comme un obstacle aux activités volontaires et habituelles », réunissant les définitions 1987 et 1992. [20,34,35] Présente chez près de 50% de patients présentant une SEP RR, et jusqu'à 75% dans les formes secondairement progressives [36,37], elle est plus fréquente et plus sévère que la fatigue « habituelle ». [40]

C'est l'un des symptômes les plus invalidants chez les patients ayant une SEP [38, 39] impactant la qualité de vie, les activités physiques et les interactions sociales, professionnelles et familiales. [41] Cependant, dans la plupart des études, aucune corrélation entre la fatigue subjective et les performances cognitives n'a été mise en évidence. [40] À l'inverse, la fatigabilité cognitive a été bien démontrée [38] et pourrait être en rapport avec le concept de réserve cognitive. [42, 43]

En revanche, l'interaction entre fatigue et dépression est beaucoup plus nette. Chwastia en 2005 a montré que 76% des patients « fatigués » avaient des scores de

dépression élevés contre 31% chez les « non fatigués », indépendamment de l'EDSS (contredisant les résultats d'études antérieures). [41] Certains auteurs rapportent que la dépression serait le facteur le plus influent sur la fatigue [44], et particulièrement sur la dimension mentale. [45]

Si la fatigue est un des symptômes de la dépression, cette dernière ne l'explique pas entièrement, et donc une part non négligeable de la fatigue serait spécifique de l'expression de la maladie, particulièrement de son aspect inflammatoire (reflété par exemple par l'augmentation de production d'antiTNFalpha périphérique et l'amélioration sous traitement anti inflammatoire).

b- La dépression :

Le taux de dépression est lui aussi plus élevé dans la population de patients atteints de SEP (15,7%) que dans la population générale (7,4%) et que chez les patients suivis pour une autre maladie chronique (9.1%). Jusqu'à 50% des patients suivis pour une SEP seraient amenés à développer un syndrome dépressif majeur avec une prévalence allant jusqu'à 25%. [33, 108]

Son dépistage est un élément important de la prise en charge des patients souffrant de SEP car elle expose à un sur-risque de suicide (au moins deux fois plus que dans la population générale). [35,46,47,48,52] En dehors du risque suicidaire, elle a aussi un impact négatif majeur sur la qualité de vie, la sphère psychosociale [49,50,51] et l'adhésion thérapeutique.

Son impact sur la cognition, bien qu'initialement débattu, est aujourd'hui clairement reconnu [53], touchant principalement la VTI, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. [54]

La dépression dans la SEP reste néanmoins sous diagnostiquée et insuffisamment traitée. Il est parfois difficile de distinguer les symptômes liés à la SEP de ceux d'un syndrome dépressif majeur, les principaux symptômes de la dépression recoupant certains fréquemment retrouvés au cours de la SEP (fatigue, trouble alimentaire, trouble du sommeil…). L'association de la dépression à d'autres troubles thymiques augmente la confusion. [55] D'où l'importance d'outils de dépistage performants [22] et adaptés, ainsi que la recherche d'autres troubles thymiques associés.

« La dépression qui dans la SEP s'exprime sur un mode anxieux » [56]

c- L'anxiété :

L'anxiété est peu étudiée alors que les symptômes anxieux seraient plus fréquents que ceux de la dépression [57,58]. Elle serait associée chez près de 50% des patients atteints de SEP déprimés [58,59,60] majorant les risques sus cités, particulièrement le risque suicidaire [61] et l'abus d'alcool [62]. L'anxiété pourrait faire partie, au même titre que la dépression, d'une forme d'expression de la maladie. En effet, les taux de troubles anxieux sont trois fois plus élevés que dans la population générale, avec une prévalence supérieure au cours de la vie (35,7% contre 28,8% dans population générale). [59,63,64] De plus, un lien entre symptômes anxieux et poussées de la maladie a aussi été montré. [54] Les symptômes chroniques semblent s'améliorer avec les traitements de fond de la maladie. [65,66] Ce lien n'était pas retrouvé après ajustement sur la dépression.

À l'heure actuelle, il n'y a pas été démontré de lien clair entre l'anxiété et l'âge, le statut professionnel ou les troubles cognitifs. [59]

À l'instar de la dépression et de la fatigue, l'anxiété associée à la SEP reste sous diagnostiquée et insuffisamment traitée, bien qu'elles aient un impact majeur sur la qualité de vie, indépendamment des troubles cognitifs.

d- La qualité de vie dans la SEP :

La qualité de vie renvoie au concept des effets de la maladie et de ses traitements sur le bien-être ressenti des patients dans différents domaines (social, physique, somatique, mental/psychologique). Dans la pratique clinique et la recherche, elle est évaluée par des échelles, le plus souvent des auto-questionnaires.

Elle est définie par l'OMS en 1994 comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* ».

L'impact de l'atteinte cognitive sur la qualité de vie au stade de SCI n'a fait l'objet que de peu d'études. Il n'est pas certain qu'il soit superposable à celui observé une fois la maladie déclarée (et même en comparaison à des stades précoces), et que l'atteinte cognitive influence de la même manière les tests mesurant la qualité de vie.

Si l'impact des troubles cognitifs, qui selon Reuter s'aggraveraient rapidement après le début de la maladie [67], est bien réel sur les actes de la vie quotidienne, le statut professionnel, la progression du handicap physique et l'EDSS… [22,23,28,68], les études sont assez contradictoires et ne retrouvent pas toujours de lien entre atteinte cognitive et les échelles de qualités de vie. Ce lien est notamment discuté par Ruet en 2012 et Larmargue Hamel en 2015. [22,23] Il est donc difficile de conclure sur leurs liens réels. Il est par contre mieux reconnu que l'EDSS, la fatigue et la dépression déterminent la qualité de vie des sujets atteints de SEP. [68,70,71] L'anxiété pourrait aussi impacter la qualité de vie mais elle reste peu étudiée. [72]

Les problèmes de définitions de l'atteinte cognitive et l'absence de consensus net pour les échelles de qualité de vie peuvent, à nouveau, être l'une des raisons de l'hétérogénéité des résultats.

De plus, la mesure de la qualité prend une place grandissante pour le suivi de la progression de la maladie, l'évaluation thérapeutique et des soins. [24,73]

II- MATÉRIEL ET MÉTHODE

1- Objectifs de l'étude

Cette étude qui s'intègre dans l'étude SCICOG a pour but principal de rechercher et d'analyser les déterminants de la qualité de vie au stade de SCI. Une première partie de l'étude se concentre sur la description et la comparaison avec des « sujets sains » des résultats aux différents tests cognitifs, supposés être ceux les plus atteints dès les phases précoces de la maladie. Il s'y associe une analyse des potentiels facteurs de confusion tels que la fatigue, la dépression et l'anxiété, explorés par auto-questionnaires. Ces analyses ont pour finalité d'essayer de dresser un pattern d'atteintes cognitives au stade de SCI et leurs éventuels liens avec les troubles thymiques et ou la fatigue (ainsi que les données physiques et démographiques).

Ces analyses sont un prérequis pour rechercher les liens entre ces variables et la qualité de vie au stade SCI, puisque très peu d'études s'y sont intéressées.

Les résultats de cette étude permettront peut-être d'améliorer la prise en charge de nos patients atteints de sclérose en plaques et de mieux comprendre la plainte des patients. À plus long terme, de faciliter le diagnostic précoce de la SEP, toujours avec l'idée de débuter un traitement le plus précocement possible pour faire repousser au maximum l'apparition du handicap.

2- Présentation de SCICOG

Le travail suivant s'intègre dans une étude plus large aux objectifs multiples : l'étude SCICOG.

L'objectif principal de SCICOG est de déterminer les relations entre l'atteinte tissulaire cérébrale et les performances cognitives de patients dans l'année suivant un SCI.

C'est une étude de cohorte, prospective, longitudinale et interventionnelle, monocentrique (CHU de Bordeaux), avec une durée de suivi de un an.

Elle prévoyait d'inclure 60 sujets ayant présenté un SCI et 60 sujets « sains ». La période d'inclusion a débuté en mars 2012 et s'est déroulée sur 40 mois. La durée totale de l'étude a été de 52 mois.

Il est important de préciser que les sujets recrutés sont des patients ayant présenté un SCI à haut risque de conversion, au moins deux lésions évocatrices de SEP sur les IRMs initiales (cérébrale et médullaire), proches de critères déjà utilisés dans la littérature (étude BENEFITS), quelle que soit la présentation clinique (mono focale : névrite optique inflammatoire, myélite, atteinte du tronc cérébral ou plurifocale).

Pourquoi le choix de cette population d'étude ?

Les patients recrutés ont présenté un premier évènement démyélinisant clinique avec des caractéristiques d'imagerie évocatrices de sclérose en plaques, mais ne respectant pas les critères diagnostiques permettant de poser ce diagnostic. Il est admis que ces patients vont pour la grande majorité, 82% sur un suivi de 20 ans pour Fisniku [74], rapidement « évoluer » vers une sclérose en plaque définie.

C'est donc une période clef pour étudier l'apparition, les mécanismes et l'évolution de troubles, parfois infra cliniques et infra radiologiques (et particulièrement les troubles cognitifs), dès les stades précoces de la maladie. Et de manière plus large, tenter de mieux comprendre les mécanismes de développement de la maladie.

Pour permettre un suivi longitudinal en limitant l'effet d'apprentissage des tests neuropsychologiques, un groupe de 60 témoins « sains » (dépourvus de pathologie neuropsychologique), appariés strictement sur le sexe, l'âge et le niveau éducatif a été formé. Ce groupe permet aussi la réalisation de comparaisons solides entre les sujets et témoins tout en limitant les fluctuations d'échantillonnage et en limitant l'effet des valeurs extrêmes. Nous reviendrons plus en détails sur ces derniers points dans la partie concernant l'analyse des données et les calculs des z-scores.

3- **Critères d'éligibilité**

a- Critères d'inclusion :

Pour être inclus, les sujets devaient respecter les conditions suivantes : être âgés d'au moins 16 ans, être francophones, avoir présenté dans les 6 mois un syndrome neurologique cliniquement isolé, compatible avec un épisode démyélinisant inflammatoire du SNC,

potentiellement évocateur de SEP selon les critères de dissémination spatiale de Barkhof. [77] Il n'y avait pas de restriction quant au mode de présentation.

L'imagerie devait respecter les critères suivants : au minimum deux lésions hyper intenses sur les séquences T2 (ou FLAIR), asymptomatiques de plus de 3mm, sur l'IRM cérébrale et/ou sur l'IRM médullaire (réalisées à visée diagnostique) dont au moins une sur l'IRM cérébrale péri ventriculaire ou de forme ovoïde.

L'inclusion des témoins, volontaires sains, devait respecter les conditions suivantes : homme/femme âgé(e) d'au moins 18 ans, francophone.

Les patients et les sujets devaient être affiliés ou bénéficiaires d'un régime de la sécurité sociale.

Ils n'étaient inclus qu'après avoir donné leur consentement, écrit, libre et éclairé.

b- Critères d'exclusion :

Les patients n'étaient pas éligibles s'ils avaient déjà présenté un épisode antérieur documenté évocateur de sclérose en plaques, ainsi que toute maladie auto immune étant un diagnostic différentiel de SEP. Pour toute autre maladie neurologique même évolutive, le choix était laissé à l'appréciation de l'investigateur.

De plus, toute corticothérapie en cours (au moins 500mg/j depuis un mois *per os* ou IV), dépendance à l'alcool ou aux stupéfiants, contre-indication à l'IRM, **changement de posologie ou arrêt ou instauration d'un traitement psychotrope depuis moins de 15 jours,** et autres causes telle qu'une radiothérapie, infection, syndrome à haut risque de neuromyélite optique (NMO) étaient des critères de non inclusion.

Pour les volontaires sains, en plus des critères suscités : tout antécédent de maladie neurologique, psychiatrique, organique pouvant avoir un impact sur la cognition, maladies chroniques systémiques, atteinte neuropsychologique connue ou réalisation dans l'année des tests neuropsychologiques utilisés dans l'étude ainsi que les antécédents familiaux de SEP. Pour les traitements psychotropes, toute instauration et/ou modification de posologie **moins deux mois** avant l'inclusion.

En résumé toute pathologie ou traitement pouvant influer sur les tests neuropsychologiques et/ou sur la réalisation d'une IRM cérébrale et médullaire.

c- Mode de recrutement :

Les sujets ont été adressés au CHU de Bordeaux par les neurologues et ophtalmologues libéraux ou hospitaliers de la région Aquitaine qui ont évalué le patient lors du SCI. Le recrutement a été facilité par l'existence d'un réseau de santé suivant des patients atteints de SEP (réseau AQUISEP33).

Les sujets sains, rémunérés, ont été recrutés par le biais de petites annonces.

d- Validation éthique :

L'étude SCICOG a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD-OUEST et OUTRE MER III et l'autorisation de l'ANSM.

4- **Evaluation initiale et fréquence du suivi**

A l'issue de la sélection, chaque patient et sujet sain était vu en consultation par les investigateurs principaux de l'étude, puis à un an. Cette première visite permettait une évaluation neurologique, la réalisation d'un entretien et du bilan neuropsychologique (avec remise d'auto-questionnaires), et la réalisation d'une nouvelle IRM cérébrale (3Tesla). Pour 15 sujets et 15 témoins, un examen des mouvements oculaires a été effectué.

Cette première visite permettait aussi l'inclusion dans l'étude après vérification des critères d'éligibilité et obtention du consentement écrit.

L'évaluation initiale a été réalisée après un retour à un état clinique stable pour apprécier le déficit neurologique résiduel, à distance du traitement symptomatique du SCI, c'est-à-dire à plus de 30 jours du traitement par corticoïdes. La date considérée comme préférable pour la V1 était de 90 jours après le début du SCI.

a- Evaluation Neurologique :

Chaque patient a passé un examen neurologique complet effectué par un neurologue du service de neurologie du CHU de Bordeaux, spécialisé dans les pathologies inflammatoires du système nerveux central. Le handicap physique et le temps de marche ont été évalués grâce à, respectivement, une version française adaptée de l'Expanded Disability Status Scale

(EDSS) [29,76] et une mesure chronométrée du temps de marche (en secondes) sur une distance de 8 m.

b- Evaluation Neuropsychologique :

L'évaluation cognitive a été réalisée par un neuropsychologue du service de neuro-inflammatoire du CHU de Bordeaux avec réalisation d'une batterie de tests neuropsychologiques incluant certains tests de la Brief Repeatable Battery for Neuropsychological tests (BRB-N) [9] ainsi que d'autres tests, repartis en 6 domaines cognitifs, permettant une évaluation plus ciblée de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention et de la mémoire de travail.

c- Choix des tests :

- Tests cognitifs :

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, les domaines les plus fréquemment atteints chez les patients atteints de SEP (et particulièrement dès les stades précoces) sont la VTI [78, 79] et la mémoire épisodique (encodage et restitution principalement). [30,80,81,83]

L'atteinte spécifique de la mémoire de travail, bien que fréquemment rapportée dans la SEP et ce dès le stade de SCI [83,84,85,86], et l'atteinte attentionnelle sont plus controversées. En effet, l'intrication de la vitesse de traitement dans l'évaluation de ces fonctions rend leur analyse plus délicate et leur atteinte semble être en partie liée à l'atteinte de la VTI. [9,25,87,88,89]

Les fonctions exécutives ont fait l'objet de moins de recherche, mais la littérature semble mettre en évidence une atteinte de la fluence verbale sémantique ou phonémique [11,30,85] et que l'atteinte de l'inhibition (évalué par le STROOP) est surestimée et devient plus rare lorsque les contraintes de temps sont supprimées. [90]

L'atteinte des différents domaines est parfois différente selon les études car les batteries de tests utilisées ne sont pas toujours les mêmes, et évoluent au fur et mesure des années et des études.

De plus, certains tests ne sont pas toujours associés à un seul domaine ou au même domaine cognitif selon les études (comme par exemple le SDMT parfois associé à une atteinte

attentionnelle et de la VTI, la TAP explorant l'attention mais avec une composante influencée par la VTI…).

Pour cette étude, certains tests de la BRB-N [9] (batterie couramment utilisée dans la SEP et validée en français avec une bonne sensibilité et spécificité) ont été utilisés, complétés par d'autres tests explorant principalement l'attention et les fonctions exécutives, en privilégiant les tests disposant de plusieurs versions en vue du suivi longitudinal, pour limiter l'effet test re-test.

À noter que les troubles cognitifs au stade de SCI seraient comparables à ceux observés dans SEP RR mais dans des fréquences moindres

- Répartition des tests cognitifs en fonction des domaines explorés :

- **Vitesse de traitement de l'information (VTI)** : Symbol Digit Modalities Test (SDMT), CSCT, certains tests de la TAP (tests avec mesure du temps de réaction). [33]

Les tests de la TAP explorant les temps de réactions ont été intégrés à l'exploration de la VTI et ont montré leur bonne corrélation au stade de SEP (RR) définie, une bonne corrélation avec l'atteinte de la VTI. [79]

Il est à noter que le CSCT et SDMT sont fortement influencés par le niveau éducatif (et l'âge). [33]

- Mémoire épisodique verbale (ME verbale) : SRT-LTS long-term storage et SRT-DR delay recal (new learning and acquisition), SRT-CLTR consistent long-term retrieval.

Le SRT a été choisi plutôt que CVLT pour le suivi longitudinal de SCICOG car ce dernier ne dispose pas d'autre version alternative francophone que celle validée par Poitrenaud. [91]

- **Mémoire épisodique visuelle (ME visuelle)** : BVMTR total et delay record

Test ne figurant pas dans la BRB-N. Remplace le SPART pour explorer la mémoire épisodique visuelle car plus sensible (test utilisé dans différentes batteries comme la MACFIMS et la BICAFMS). [78,90] Mais peut être affecté par les déficiences motrices.

- **Mémoire de travail (MdT)**: Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3 secondes, Empans endroit, empan inversé (Lezak, 1994).

La PASAT est aussi parfois utilisée pour l'exploration de la VTI et des fonctions exécutives (inhibition).

Atteinte dans les formes RR et CIS plus controversée [92], important effet d'apprentissage et importante influence du niveau éducatif et de l'âge [85,93]

- Fonction exécutives (Fct exe) : Inhibition explorée par le Stroop (dénomination et interférence) et fluences verbales par le WLG (Word list Generation) [94]

Utilisation du WLG qui figure dans la BRB-N, influencé par la VTI et exploration des fonctions exécutives affinée par ajout du STROOP qui explore l'inhibition mais lui aussi dépendant du temps de réaction [90,91,95,96]

- **Attention** : utilisation de certains tests de TAP (batterie informatisée pour explorer l'attention) (Zimmerman et Fimm, 2009)

L'attention n'est directement explorée dans la BRB-N, le SDMT était utilisé initialement pour explorer ce domaine. Ajout de certains tests de la TAP (réponses correctes)

Pour cette étude, l'atteinte par domaine a été définie comme : l'atteinte d'au moins deux (sous)tests du domaine, sauf pour la mémoire épisodique visuelle où un seul test pathologique est suffisant, et pour la VTI où CSCT et SDMT ne peuvent à eux seuls définir l'atteinte du domaine.

L'atteinte globale était définie par l'atteinte d'au moins deux domaines.

La définition du statut « cognitivement atteint » : un sujet est considéré comme « cognitivement atteint » s'il obtient au moins deux scores pathologiques à des tests de domaines différents.

5- **Choix des tests de fatigue, d'anxiété, de dépression et de qualité de vie**

a- **Fatigue :** évaluée par la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), échelle multidimensionnelle sous forme d'autoquestionnaire, version courte de la FIS (considérée

comme l'échelle la plus adaptée pour évaluer l'impact de la fatigue liée à la SEP sur la qualité de vie [97], validée en français [98]). Elle évalue le retentissement de la fatigue avec trois composantes : psychosociale, mentale et physique.

A noter que selon Krupp, le meilleur moyen d'évaluer ce symptôme subjectif dans la SEP reste les auto-questionnaires. [99,100]

b- **Dépression :** explorée par la Beck's Depression Inventory (BDI) (Beck, 1988) version complète. Auto-questionnaire, couramment utilisé dans les études sur la dépression dans la SEP et seule échelle recommandée par l'American Academy of Neurology (recommandations de niveau C). [63]

Elle permet un dépistage des symptômes dépressifs plus qu'un diagnostic de syndrome dépressif majeur.

c- **Anxiété :** évaluée par le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) avec utilisation des deux composantes STAI-A et STAI-B. La STAI est moins couramment utilisée que la HADS mais permet la distinction entre le trait anxieux (STAI-B), représentant une tendance générale, relativement stable, à répondre avec anxiété aux « agressions » extérieures, et l'état anxieux (STAI-A) défini comme un état émotionnel transitoire et subjectif de « tension » et d'appréhension associé à une forte activité du système nerveux autonome. Serait plus sensible pour détecter des troubles anxieux autres que l'anxiété généralisée. [16]

d- **Qualité de vie (Qol) :** utilisation de la SF36 et de la SEP59, échelle française de qualité de vie, spécifique pour les patients SEP, adaptée de la MSQol-54 (ajout d'item spécifique de la SEP au sein de la SF-36) par Leplège en 2001. [101] A partir de la SF36, deux scores composites ont été créés : le Physical Composite Score (PCS36) et Mental Composite Score (MCS36).

Avec PCS et MCS égal à la somme pondérée des scores standardisés (z-scores) des items analysant : l'activité physique (PF), les limitations liées à la santé physique (RP), les douleurs physiques (BP), la santé générale (GH), la vitalité (VT), le bien-être social (SF), les limitations liées au psychisme (RE), le bien-être émotionnel (MH). Les pondérations sont différentes pour le calcul du PCS et du MCS, en précisant que celles-ci ont été déterminées pour la population Américaine. Moins pertinent pour la population française mais facilitant les comparaisons internationales. [101]

Les formules permettant le calcul des scores composites PCS et MCS sont les suivantes [79,90,101] :

PCS= (SOMME (zPF*0.42402 ;zRP*0.35119 ; zBP*0.03174 ; zGH*0,24954 ; zVT*0,02877 ; zSF*-0,0753 ; zRe*-0,19206 ; zMH*-0.22069))*10+50

MCS= (SOMME (zPF*-0,22999 ;zRP*-0,12329 ; zBP*-0,09731 ; zGH*-0,01571 ; zVT*0,23534 ; zSF*0,26876 ; zRe*0,43407 ; zMH*0.48581))*10+50

Le score composite Overall59 a été créé à l'aide de la SEP 59. Les scores composites MCS59 et PCS9 n'ont pas été utilisés dans cette étude.

Place de notre étude dans SCICGOG :

Le travail présenté ici correspond à un des objectifs secondaires de l'étude SCICOG. Il s'intéresse principalement aux déterminants de la qualité de vie chez les patients ayant présenté un SCI à la Baseline avec une large description des caractéristiques démographiques, physiques, cognitives, thymiques particulièrement les troubles cognitifs. Les données des imageries et le suivi longitudinal ne seront pas abordés.

6- **Traitement des données**

a- Regroupement des patients :

Nous avons évoqué plus haut le mode de recrutement des patients et des témoins, strictement appariés sur le sexe, l'âge et le niveau éducatif. Pour ce faire, chaque sujet ayant présenté un SCI et chaque témoin sain ont été attribués à un groupe en fonction de l'âge, du sexe et du niveau éducatif (supérieur ou inférieur au bac). L'ensemble des sujets ont été ainsi répartis en 16 groupes différents *(cf tableau1*). A partir des données disponibles (issues des données obtenues chez les sujets sains), il a été possible de calculer des z-scores « cognitifs », des z-scores « d'anxiété » pour le STAI (A et B) et de qualité de vie (toujours appariées sur le sexe âge et niveau éducatif).

Dans les z-scores « cognitifs », ont été distingués les z-scores par tests cognitifs, les z-scores par domaines cognitifs (moyennes de l'ensemble des z-scores par tests cognitifs du

Groupe	Age	Niveau d'étude	Sexe	%SCI	%Témoins
1	18-34	> BAC	Masculin (M)	6.90%	11.11%
2	18-34	> BAC	Féminin (F)	32.76%	27.77%
3	18-34	< BAC	M	0%	1.85%
4	18-34	< BAC	F	12.07%	5.56%
5	35-44	> BAC	M	3.45%	3.70%
6	35-44	> BAC	F	13.79%	12.96%
7	35-44	< BAC	M	0%	0%
8	35-44	< BAC	F	1.72%	1.85%
9	45-54	> BAC	M	1.72%	5.56%
10	45-54	> BAC	F	8.62%	11.11%
11	45-54	< BAC	M	1.72%	3.70%
12	45-54	< BAC	F	8.62%	3.70%
13	55-64	> BAC	M	0%	0%
14	55-64	> BAC	F	3.45%	7.41%
15	55-64	< BAC	M	5.17%	0%
16	55-64	< BAC	F	0%	3.70%

TABLEAU 1 : Regroupement des patients en fonction de leurs caractéristiques démographiques

domaine) et le z-score moyen global (somme de l'ensemble des z-scores).

Les z-scores de qualité de vie ont été calculés, selon les données fournies par Leplège [101], dans le but de créer les scores composites PCS et MCS (Cf. supra).

Ces z-scores ont pu être calculés pour les sujets ayant présenté un SCI et les volontaires sains.

Ce changement de variable permet de « standardiser » les scores bruts et de permettre une comparaison entre les sujets ayant présenté un SCI et les volontaires « sains » plus robuste, affranchit des facteurs confondant que sont l'âge, le sexe et le niveau éducatif. Cette méthode permet de prendre en compte les fluctuations d'échantillonnage et de définir un seuil (en dérivation standard) à partir duquel les scores sont considérés comme pathologiques.

b- Détermination des seuils pathologiques :

Pour les tests cognitifs, la littérature ne donne pas de « score seuil » pour considérer un test comme pathologique. Elle n'est pas non plus homogène sur l'écart par rapport à la norme pour définir un test comme pathologique.

Il est habituel en statistique de considérer le 5ème percentile comme la limite (lié aux fluctuations d'échantillonnage) de l'écart par rapport à la norme, correspondant à un écart de 1,64 dérivation standard (DS).

Dans les études portant sur les troubles cognitifs dans la SEP, le seuil le plus souvent pathologique est arrondi en considérant un écart de -1,5DS comme pathologique, mais il est habituel d'avoir des seuils plus sévères (et donc moins sensibles) à -2DS, alors que certaines utilisent au contraire un seuil de -1DS.

Pour l'étude des troubles cognitifs dans les SCI, soit un stade très précoce de la maladie, de tels seuils n'ont pas été clairement établis.

Dans un souci d'objectivité, les trois seuils ont été ici utilisés afin de retenir le seuil paraissant le plus sensible, tout en gardant une bonne spécificité, le seuil de -1,5DS semblant néanmoins le plus approprié (pour ne pas perdre trop de sensibilité sur des troubles).

Le même seuil sera appliqué pour les z-scores moyens par domaines, le z-score moyen global et pour les z-scores d'anxiété.

7- **Analyses statistiques**

a- Outils statistiques :

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel de traitement de texte Excel et du logiciel d'analyse statistique SPSS v23 pour Windows. La base théorique de la méthode statistique a été réalisée à l'aide de l'ouvrage de Bouyer. [102]

b- Statistiques descriptives et comparatives :

Le calcul des z-scores a permis de classer les scores des patients et des témoins comme pathologiques ou non, dans le but de comparer leurs distributions.

Ces comparaisons ont été réalisées en utilisant initialement le test du Chi² puis le test exact de Fischer si nécessaire. En effet les conditions d'applications vérifiables uniquement a posteriori, n'autorisant pas l'utilisation du Chi², n'étaient pas respectées dans la quasi-totalité des comparaisons (effectifs théoriques inférieurs à 5).

La même méthode a été appliquée pour les auto-questionnaires, après avoir déterminé les scores pathologiques à partir des normes couramment utilisées), ainsi que pour les variables dichotomiques des données démographiques (niveau d'étude supérieur ou inférieur au bac), avec utilisation du Chi² ou du test exact de Fisher en fonction de la validité des conditions d'applications du Chi².

La comparaison des z-scores (par tests, par domaines et global pour les z-scores cognitifs et les z-scores STAI-A et STAI-B pour l'anxiété), des scores aux auto-questionnaires et des données démographiques (pour les variables continues) s'est faite à l'aide du test t de Student avec l'hypothèse de l'inégalité des variances.

Les distributions au sein des échantillons (et ce, même après changement de variable), vérifiées par le test de Shapiro-Wilk, n'étant pas normales, le recours à la loi des grands nombres a été nécessaire pour utiliser le test t de Student (approximation par la loi normale pour $n \geq 30$ dans chaque échantillon). [102]

A noter que lors d'une première étude préliminaire le test non paramétrique de Mann Withney avait été utilisé, avec des résultats similaires.

La confirmation de l'inégalité des variances entre les sujets et les témoins (pour les mêmes tests) par le test de Levenne a permis de conforter le choix du test de t-student par rapport un test ANOVA. [102]

Chaque test était bilatéral et les différences considérées comme significatives pour une valeur de $p<0.05$.

-Caractéristiques démographiques et physiques :

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, niveau éducatif) à la Baseline (obtenues lors de la première visite) ont été décrites pour les sujets et les témoins et comparées entre elles.

Les caractéristiques physiques ont aussi été relevées avec descriptions des symptômes et mesure de l'EDSS, mesure du temps de marche sur 8m.

Seul ce dernier a été comparé entre les patients et les témoins.

-Tests cognitifs :

i- Comparaison des distributions

Toutes les comparaisons ont été réalisées (comme cité supra) pour des seuils pathologiques définis respectivement comme un écart de 1DS, 1.5DS et 2DS.

Par sujet :

Les premières comparaisons ont porté sur le nombre de scores pathologiques par sujet et par test, par sujet et par domaine, ainsi que le nombre de scores pathologiques de domaines différents par sujet. Toutes les comparaisons ont été réalisées entre les sujets ayant présenté un SCI et les volontaires sains.

Pour simplifier les analyses et leurs interprétations, les sujets ont été classés en trois catégories : au moins un score pathologique, au moins deux scores pathologiques et enfin, au moins trois scores pathologiques (par exemple comparaison du nombre de sujets entre ceux ayant présenté un SCI et les témoins ayant au moins deux scores pathologiques de domaines différents).

Par test, par domaine :

Ensuite les comparaisons ont porté sur le nombre de scores pathologiques (totaux) par tests, par domaines, pour « l'atteinte globale » et pour l'ensemble des tests.

Nous ne reviendrons pas ici sur les tests choisis pour chaque domaine, ni sur les définitions d'atteinte de domaine et d'atteinte globale (cf. supra).

ii- Comparaison des z-scores

Comme pour la plupart des études portant sur les troubles cognitifs dans la SEP, les z-scores « bruts » ont été comparés entre les patients et les témoins dans le but de rechercher des différences qui seraient « infra-cliniques », en dessous des seuils définissant un score pathologique.

L'ensemble des comparaisons a été réalisé pour les z-scores de chaque test, de chaque domaine, puis pour l'ensemble des z-scores (« z-score moyen global »).

Il est à noter qu'une transformation de variable a été nécessaire pour les comparaisons des z-scores par domaines et du z-score moyen global, tel que X= -x.

En effet, certains tests cognitifs sont définis comme pathologiques pour des dérivations standard positives (temps de réactions par exemple), contrairement à plupart des autres tests.

Cette transformation a concerné principalement les tests de la TAP (balayage et attention partagées pour la VTI et les ratios des temps de réaction pour l'attention).

-**Auto-questionnaires :**

Pour ces auto-questionnaires, plus utilisés dans la pratique courante et non spécifiques à la SEP, des normes sont disponibles et l'utilisation des z-scores n'a pas été nécessaire (sauf pour l'anxiété).

i-Fatigue

Flacheneker considérait un patient comme fatigué pour une valeur seuil de 38 à la MFIS.

Le même seuil a été utilisé dans cette étude, puis le nombre de sujets fatigués a été comparé entre les sujets et les témoins. [103] Dans un second temps, les scores bruts ont été comparés entre les deux groupes pour le score total et pour les composantes mentales et physiques.

ii-Dépression

Chaque sujet a été classé en fonction de son score à la BDI comme : « non déprimé » pour des scores de 0-9; dépression modérée pour des scores de 10 à 17 et enfin dépression sévère pour les scores de 18 à 63, selon l'AAN. [105] Initialement cut off à 13 pour dépression vs pas de dépression (71% sensibilité, 79% spécificité, 70% PPV, and 79%) selon Sullivan en 1995.

À noter les classes dépression modérée/sévère et dépression sévère (scores entre 18-27 et 28-63) ont été regroupées pour réaliser les conditions d'application du Chi². [103,118] (Fischer, 2015). Puis les comparaisons entre les scores bruts (entre patients et témoins) ont été réalisées.

iii-Anxiété

Comme vu ci-dessus, des z-scores d'anxiété ont été calculés pour les deux composantes de ce test avec appariement sur l'âge et le sexe.

Les distributions pour les deux composantes (pour les 3 seuils pathologiques) puis les z-scores moyens (à chaque composante) ont été comparés entre les patients SCI et les témoins.

		anxiété état (STAI A)		anxiété trait (STAI B)	
Age	Sexe	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
19 à 39	M	36,54	10,22	35,55	9,76
	F	36,17	10,96	36,15	9,53
40 à 49	M	35,88	10,52	35,06	8,88
	F	36,03	11,07	35,03	9,31
50 à 69	M	34,51	10,34	33,86	8,86
	F	32,2	8,67	31,79	7,78

TABLEAU 2 : Normes des patients sains pour les échelles d'anxiété

La littérature [106] donne des cut off à -1.5DS pour les hommes à 49.15, les femmes à 59.65, la totalité du groupe à 57.26. Pour le STAI-B à 55 pour le groupe total, mais il faut remarquer que les normes correspondent à une population italienne, donc un peu différentes

des normes utilisées ici, mais comparables. Normes obtenues l'aide d'une population locale (STAI-A moyen >1.5 56.64 et 1.5= 53, -2DS 61.625 STAI-B 56.8) appariée sur l'âge et sur le sexe.

- Qualité de vie :

Il n'a pas semblé pertinent de définir une qualité de vie comme pathologique, donc uniquement les comparaisons des z-scores des différents axes de la SF36 et des scores composites PCS-SF36 et MCS-SF36 ont été réalisées, complétées par une description complète des résultats des sujets ayant présenté un SCI à la SEP59 (avec la création du scores OverallSEP59).

c- Statistiques interférentielles : Corrélations, régressions linéaires et logistiques

Afin de préciser le lien entre les données cognitives, thymiques, de fatigue et la qualité de vie, des modèles de régressions ont été créés (s'inspirant de la littérature et des résultats des statistiques descriptives). [22, 26]

Un statut « cognitivement atteint » a aussi été créé pour la réalisation des régressions, à l'aide des résultats des statistiques descriptives et des données de la littérature (cf. supra).

Pour qu'un sujet présentant un SCI soit classé comme ayant une atteinte cognitive, il fallait qu'il ait au moins deux tests de domaines différents pathologiques à -1.5DS.

- Corrélation entre l'atteinte cognitive, les différents domaines cognitifs et les caractéristiques « thymiques » chez les SCI:

Le lien entre « atteinte cognitive » et les différents domaines cognitifs, la fatigue, les caractéristiques thymiques, les données démographiques et physiques, a été recherché, aidé de modèles de régression logistique multivariés. Le type de régression utilisé était un modèle ascendant en se basant sur le rapport de vraisemblance.

Avec pour variable dépendante, pour les modèles de régression logistique, le statut « cognitivement atteint » (cf. supra), et comme variables indépendantes, l'ensemble des z-scores moyens par domaines, les scores aux auto-questionnaires et les données démographiques et physiques.

Dans un premier temps, un premier modèle a été créé, à l'aide d'une régression logistique univariée puis multivariée non ajustée. Puis 4 modèles de régression logistique ont été construits afin de trouver le modèle le mieux ajusté aux variables (à partir des données de la littérature et des premiers résultats des statistiques descriptives). Les variables d'ajustement pour le premier modèle comprenaient les données démographiques et physiques et les scores des auto-questionnaires.

Le modèle retenu était ajusté sur le z-score STAI-B et le niveau éducatif (dichotomique, supérieur au bac ou non) et permettait le meilleur ajustement final (obtenu par le « pourcentage correct de classification »).

Toujours pour améliorer l'ajustement, le z-score VTI a été remplacé par le z-score du CSCT (au vu des résultats des statistiques descriptives), cette modification ayant permis d'améliorer encore l'ajustement du modèle final.

Le lien entre les z-scores cognitifs et le statut « cognitivement atteint » a été déterminé après calcul des odds ratio, permettant d'illustrer le risque d'avoir une atteinte cognitive en fonction des z-scores.

La significativité de la régression a été vérifiée par un test Chi² (comparaison des probabilités avant et après régression, à chaque étape) et par le test de Hosmer-Lemeshow. La justesse du modèle de régression a été vérifiée par le pourcentage correct global de classification et la validité a été vérifiée par normalité des résidus (<5% des résidus à l'extérieur des limites de ±1,96 et moins de 1% en dehors des limites de ±2,58).

-Corrélation entre la qualité de vie, l'atteinte cognitive et les caractéristiques thymiques chez les patients présentant un SCI:

A l'aide des résultats des régressions logistiques, des modèles multivariés de régression linéaire (modèle progressif, stepwise, et variables intégrées au modèle pour une probabilité de F< 0,05) ont été constitués, pour déterminer les variables influant, au stade de SCI, la qualité de vie.

Les coefficients de corrélations de Pearson ont été calculés pour caractériser « le poids » des différences dans les corrélations. Avec par définition : r < 0,3 association faible ; r = 0,3–0,5 association modérée ; r > 0,5 association forte et r toujours inférieur ou égal à 1.

Un premier modèle avec le score total de la SEP59 (OverallSEP59) et, comme variables indépendantes, le statut « cognitivement atteint », la fatigue (MFIS totale puis composantes physiques et mentales), la dépression (résultats à la BDI) et l'anxiété (z scores STAI-A et STAI-B).

Puis un deuxième modèle avec la même variable dépendante, mais non plus le statut « cognitivement atteint » mais les z-scores de la VTI (puis CSCT) et de la ME visuelle pour les variables indépendantes. Pas de modification des autres variables indépendantes.

Et enfin deux autres modèles ont été créés avec comme variable dépendante le score composite PCS36 puis MCS36, en conservant les variables indépendantes.

Le modèle avec le PCS-SF36 comme variable dépendante ajusté sur la MFIS totale et ajusté sur l'âge pour le modèle avec le MCS-SF36.

La validité des modèles a été vérifiée par analyse de la normalité des résiduels.

III- RÉSULTATS

1- Population et caractéristiques démographiques

Sur les 40 mois de recrutement, 58 sujets ayant présenté un SCI et 54 témoins sains ont été recrutés.

Les caractéristiques démographiques des patients et des témoins sains ne différaient pas de manière significative à la Baseline (cf tableau 3) (ainsi que leur répartition dans les différents groupes), avec l'ensemble des p > 0,05. Les temps de marche ne mettaient pas non plus de différence significative entre les deux groupes.

	Patients	Temoins
Sexe	47F:11H	40F:14H
Age à l'inclus	36,3 ± 11,1	37,4 ± 11,8
≥BAC	72,41%	79,63%
≤BAC	27,59%	20,37%
Marche 8m	5,01 ± 1,99	4,45 ± 1,20
Clinique		
Myélite	21 (36,2%)	
NORB	13 (22,4%)	
Fosse postér	11 (19%)	
Multifocal	8 (13,8%)	
Encéphaliqu	5 (8,6%)	
EDSS (média	1	

TABLEAU 3 : Caractéristiques démographiques et physiques à la Baseline

2- Statistiques descriptives

a- Cognition :

2553 z-scores cognitifs ont été calculés sur 2576 attendus (99.1%). La différence observée était en rapport le plus souvent aux données manquantes et, dans de rares cas, à des données incohérentes, exclues. Nous rappelons que les z-scores ont été calculés à partir de témoins issus de cohorte de référence : cohorte de l'étude CSCT de Ruet en 2013 et de l'étude BICAFMS. La cohorte BICAFMS n'était utilisée que pour le calcul du z-score du BVMT-R

- **Distribution des scores pathologiques en fonction des différents tests et domaines :**

L'ensemble des résultats sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

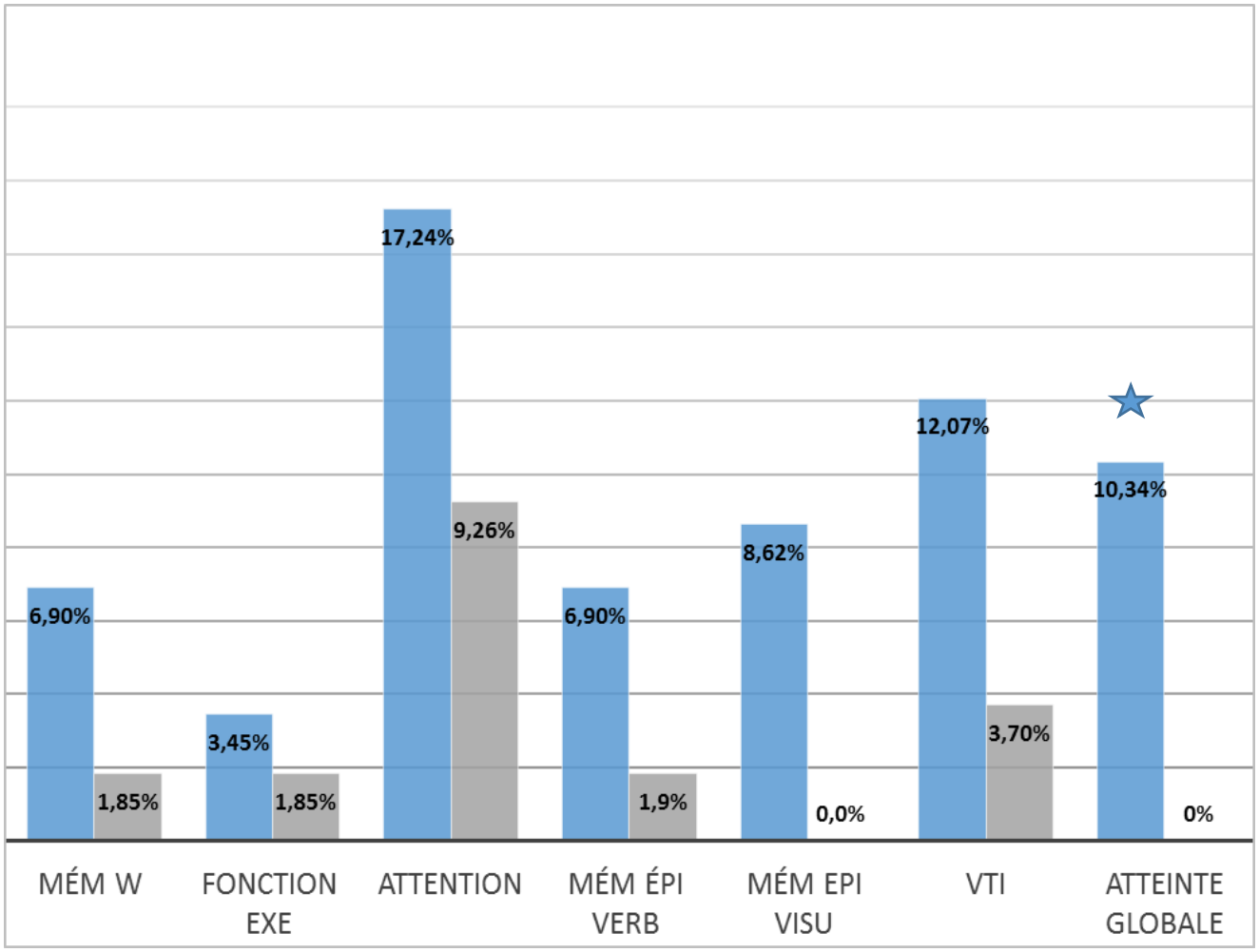


FIGURE 1 : Comparaison du pourcentage d'atteints par domaine (à -1.5DS)

★ Différences significatives entre les sujets SCI et les témoins

À -1.5DS, une différence significative sur le nombre de scores pathologiques (le nombre de sujet atteints) est retrouvée uniquement pour le CSCT avec 13.79% d'atteints chez les patients contre 1,85% chez les témoins (*p*=0,033). À noter que les différences sont proches de la significativité pour le BVMT-DR et RatioRCvisu (*p*=0,058 et 0,073 respectivement).

L'atteinte par domaine ne permet pas de discriminer les sujets des témoins, l'ensemble des comparaisons n'étant pas significatives. Par contre le nombre de sujets ayant une « atteinte globale » (définie par l'atteinte de deux domaines) est statistiquement plus élevé chez les patients ayant présenté un SCI avec 10,34% d'atteints contre 0%, p=0,028.

Comme attendu, il y a un nombre des tests « pathologiques » nettement supérieur lorsque le seuil pathologique est abaissé à -1DS. Cette hausse semble être plus marquée chez les patients ayant présenté un SCI que chez les témoins, avec un nombre de scores pathologiques (significativement) plus élevé chez les premiers pour le CSCT (18.96% contre 3.70% p=0.012), le SDMT (36,21% contre 18,52%, p=0,036), le BVMTd (15.52% contre 0% p=0.003), le BVMT-id (13,8% contre 0% p=0.006), la PASAT3sec réponse correctes (22,41% contre 7,41%, p=0,035), les EMPANs indirects (46.56% contre 24,07% p=0.013) et le RatioRCvisu (34,48% contre 16.67% p=0.031).

Pour l'atteinte par domaine, la mémoire épisodique visuelle à -1DS est plus atteinte chez les patients ayant présenté un SCI à 20,69% contre 0%, p=0,0004, la mémoire de travail à 22,41% contre 7,40%, p=0,027. Pas de différence significative pour les autres domaines.

Les différences sont toujours significatives à -1DS pour l'atteinte globale avec 25,86% d'atteints contre 5,56% chez les témoins, p=0,003.

Il n'y aucune différence significative au seuil pathologique de -2DS, tant pour l'atteinte aux tests que pour l'atteinte de domaine.

TABLEAU 5 : Distribution des scores pathologiques par test

Tests et Domaines Cognitifs	SujetsCIS						Témoins								
	-1DS		-1,5DS		-2DS		-1DS		-1,5DS		-2DS		*p* (-1DS)	*p* (-1,5DS)	*p* (-2DS)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
CSCT	11	18,966	8	13,79	5	8,62	2	3,70	1	1,85	1	1,85	**0,012**	**0,033**	0,208
SDMT	21	36,207	11	18,97	7	12,07	10	18,52	7	12,96	1	1,85	**0,036**	0,204	0,062
Balayge cible	5	8,621	4	6,90	2	3,45	6	11,11	5	9,26	2	3,70	0,757	0,736	1,000
Balayge sscible	8	13,793	4	6,90	2	3,45	5	9,26	2	3,70	1	1,85	0,559	0,365	1,000
M-AP-SSAV	7	12,069	3	5,17	3	5,17	1	1,85	0	0	0	0	0,062	0,119	0,244
M-AP-AV	8	13,793	5	8,62	4	6,90	3	5,56	1	1,85	0	0	0,143	0,208	0,119
LTS	8	13,793	5	8,62	2	3,45	3	5,56	2	3,70	2	3,70	0,206	0,440	1,000
CLTR	10	17,241	4	6,90	3	5,17	5	9,26	3	5,56	2	3,70	0,311	1,000	1,000
SRT-DR	6	10,345	6	10,34	5	8,62	1	1,85	1	1,85	1	1,85	0,115	0,115	0,208
BVMTR d	9	15,517	2	3,45	2	3,45	0	0	0	0	0	0	**0,003**	0,496	0,496
BVMT-DR	8	13,793	5	8,62	4	6,90	0	0	0	0	0	0	**0,006**	0,058	0,120
PASATcor	13	22,414	5	8,62	3	5,17	4	7,41	1	1,85	0	0,00	**0,035**	0,115	0,244
EMPANS-D	9	15,517	5	8,62	1	1,72	13	24,07	9	16,67	2	3,70	0,342	0,257	0,608
EMPAN-id	27	46,552	4	6,90	3	5,17	13	24,07	4	7,41	2	3,70	**0,013**	1,000	1,000
STROOPint	4	6,897	1	1,72	0	0,00	5	9,26	1	1,85	0	0	0,736	0,608	NS
STROOPdeno	18	31,034	9	15,52	3	5,17	11	20,37	5	9,26	1	1,85	0,198	0,272	0,619
WLG90	18	31,034	6	10,34	5	8,62	9	16,67	3	5,56	0	0	0,076	0,324	0,058
RATIO-TR-attaudi	15	25,862	7	12,07	4	6,90	10	18,52	6	11,11	5	9,26	0,351	0,424	0,736
Ratio-TR-attvisu	11	18,966	4	6,90	2	3,45	14	25,93	9	16,67	4	7,41	0,377	0,409	0,426
BalaygecibleRC	8	13,793	5	8,62	5	8,62	6	11,11	2	3,70	2	3,70	0,668	0,718	0,440
Balayage sans cible RC	9	15,517	8	13,79	8	13,79	10	18,52	6	11,11	4	7,41	0,672	0,584	0,275
RatioRC attention auditive	5	8,621	5	8,62	4	6,90	5	9,26	2	3,70	3	5,56	1,000	0,439	1,000
RatioRC attention visuelle	20	34,483	11	18,97	4	6,90	9	16,67	4	7,41	3	5,56	**0,031**	0,097	1,000

TABLEAU 6 : Distribution des scores pathologiques par domaine

	SujetsCIS						Témoins								
Tests et Domaines	**-1DS**		**-1,5DS**		**-2DS**		**-1DS**		**-1,5DS**		**-2DS**		***p*** (-1DS)	***p*** (-1,5DS)	***p*** (-2DS)
Cognitifs	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
VTI (sans SDMT)	10	17,241	7	0,12	5	8,62	5	9,26	2	3,70	1	1,85	0,215	0,164	0,208
VTI (sans sdmt) % tests		14,66%		8,65%		6,02%		6,51%		3,45%		1,53%	**0,05**	**0,019**	**0,010**
ME verbale	7	12,069	4	6,90	3	5,17	3	5,56	1	1,85	1	1,85	0,324	0,680	0,619
ME verbale % tests		14,38%		8,75%		6,25%		6,37%		3,18%		3,18%	**0,03**	**0,049**	NS
Mevisuelle	12	20,690	5	8,62	4	3,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	**<0,001**	0,058	0,119
Mevisuelle % tests		15,74%		6,48%		5,56%		0,00%		0,00		0,00%	**<0,001**	**0,015**	**0,030**
MdT	13	22,414	3	6,90	1	3,45	4	7,41	1	1,85	0	0,00	**0,027**	0,619	1,000
MdT % tests		30,43%		8,07%		4,35%		20,27%		8,78%		2,70%	**0,037**	0,837	NS
Fonction exe	8	13,793	2	3,45	1	1,72	4	7,41	1	1,85	0	0,00	0,275	1	1,000
Fonction exe % tests		25,64%		10,26%		5,13%		16,45%		5,92%		0,66%	0,08	0,218	**0,035**
Attention	17	29,310	10	17,24	6	10,34	14	25,93	5	9,26	3	5,56	0,689	0,397	0,492
Attention % tests		0,231		0,14		0,09		18,98%		9,83%		7,64%	0,397	0,192	NS
Atteinte globale	15	25,862	6	10,34	3	5,17	3	5,56	0	0,00	0	0,00	**0,003**	**0,028**	0,244
Atteinte globale		20,41%		9,82%		6,46%		12,29%		5,79%		3,29%	**<0,001**	**0,001**	**0,001**

Nb d'atteints par domaines

Pour compléter les analyses, les pourcentages de scores pathologiques par domaine ont été comparés aux différents seuils pathologiques. VTI, ME verbale et visuelle et atteinte globale ont un nombre de tests pathologiques à -1.5DS, significativement différents des témoins : VTI sans SDMT (8,65% contre 3,45%, p=0,019), ME verbale (8,75% contre 3,18%, p=0,049), ME visuelle (6,48% contre 0%, p=0,015) et atteinte globale (9,82% contre 5,79%, p=0,001)

À noter, à -1DS, en plus de la VTI, la ME visuelle et verbale et l'atteinte globale, s'ajoute la mémoire de travail (30,43% contre 20,27%, p=0,027). À -2DS, la ME verbale ne présente plus de différence significative, au contraire des fonctions exécutives (5,13% contre 0,66%, p=0,035).

L'ensemble des données à -1DS et -2DS est détaillé dans le tableau 8.

- **Comparaison des z-scores :**

L'analyse des z-scores permet de confirmer, en partie, les atteintes mises en évidence lors de la comparaison des distributions. L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux 6 et 7.

Après transformation de variable, plus le z-score est faible, plus il est pathologique.

Pour les tests cognitifs, les différences d'atteinte au CSCT (moyenne des z-scores au CSCT chez les patients à -0,086 EC(±1,261) contre 0,611 EC(±1.059), *p*=0,002), au BVMT-d (0,083 EC(±0,980) contre 0,618 EC(±0,659), p=0,001), au BVMT-DR (-0,100 EC(±1,097) contre 0,568 EC(±0,513) p<0,0001) et au sous test de la TAP le RatioRCvisu (-0,888 EC(±1,540) contre -0.138 EC(0.884), p=0.002), sont aussi retrouvées.

Les moyennes des z-scores du SDMT (-0,645 EC(±1,268) contre -0,049 EC(±1,068) p=0.009), du sous test de la TAP Balayage avec cible (-0,001 EC(±0,897) contre 0,392 EC(±1,080), p=0,038) et le WLG90 (-0,625 EC(±0,790) contre -0,269 EC(±0,714), p=0,014) présentent elles aussi des différences significatives entre les patients ayant présenté un SCI et les témoins.

Il n'y a pas de différence significative pour les autres tests cognitifs.

Comme le préjugeaient les résultats précédents, les z-scores moyens de la VTI des patients ayant présenté un SCI (avec et sans le SDMT) et de la mémoire visuelle sont

statistiquement différents des z-scores moyens des témoins : z-score moyens VTI avec le SDMT -0,0184 EC[±-1,183] contre 0,351 EC[±1,028], p<0,0001 et 0,105 EC[1,130] contre 0,430 EC[1,003], p<0,0001 sans SDMT.

Et pour la mémoire épisodique visuelle -0,009 EC[±1,040] contre 0,593 EC[±0,588], p<0,0001.

Par contre, pour la mémoire épisodique verbale, des différences statistiques sont observées entre le z-score moyen des SCI (0,088 EC[±1,233] contre 0,415 EC[±0,888]), p=0,006, sans traduction lors des comparaisons des distributions ou des z-scores par test.

Il n'y a en revanche pas de différence significative pour l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de travail, constatée entre les z-scores moyens.

Et enfin, le z-score moyen global présente lui aussi une différence significative entre les patients et les témoins (-0,080 EC[±1,320] contre 0,136 EC [±1,548], p<0.001). Ces résultats se modifient peu après retrait du SDMT de l'analyse (-0,055 EC[±1,317] contre 0,145 EC[±1,566], p=0.001.

	Moyenne des z-scores				
Tests Cognitifs	SujetsCIS	EC	Témoins	EC	p
CSCT	-0,0857	1,261	0,61	1,059	**0,002**
SDMT	-0,645	1,268	-0,0486	1,068	**0,009**
Balayge cible	-0,001	0,897	0,392	1,08	**0,038**
Balayge sscible	-0,056	0,905	0,193	1,317	0,243
M-AP-SSAV	0,4	1,219	0,531	0,647	0,477
M-AP-AV	0,267	1,251	0,423	0,751	0,422
LTS	0,156	1,155	0,475	0,975	0,119
CLTR	0,125	1,168	0,408	0,996	0,171
SRT-DR	-0,017	1,379	0,362	0,668	0,065
BVMTR d	0,083	0,98	0,618	0,659	**0,001**
BVMT-DR	-0,1	1,1	0,568	0,513	**0,0001**
PASATcor	-0,127	1,098	0,1	0,729	0,163
EMPANS-D	-0,176	0,99	-0,299	1,084	0,453
EMPAN-id	-0,314	1,151	-0,119	0,933	0,532
STROOPint	0,208	0,886	0,089	0,822	0,463
STROOPdeno	-0,356	1,1	-0,098	0,948	0,19
WLG90	-0,625	0,79	-0,269	0,714	**0,014**
RATIO-TR-attaudi	-0,146	1,249	-0,055	1,314	0,71
Ratio-TR-attvisu	-0,005	1,128	-0,483	1,538	0,063
BalaygecibleRC	-0,023	1,157	0,252	0,99	0,184
Balayage sans cible RC	-0,307	1,824	-0,991	4,468	0,293
RatioRC attention auditive	0,78	2,79	0,629	3,526	0,803
RatioRC attention visuelle	-0,888	1,54	-0,138	0,884	**0,002**

TABLEAU 7 : Comparaison des moyennes des z-scores par tests

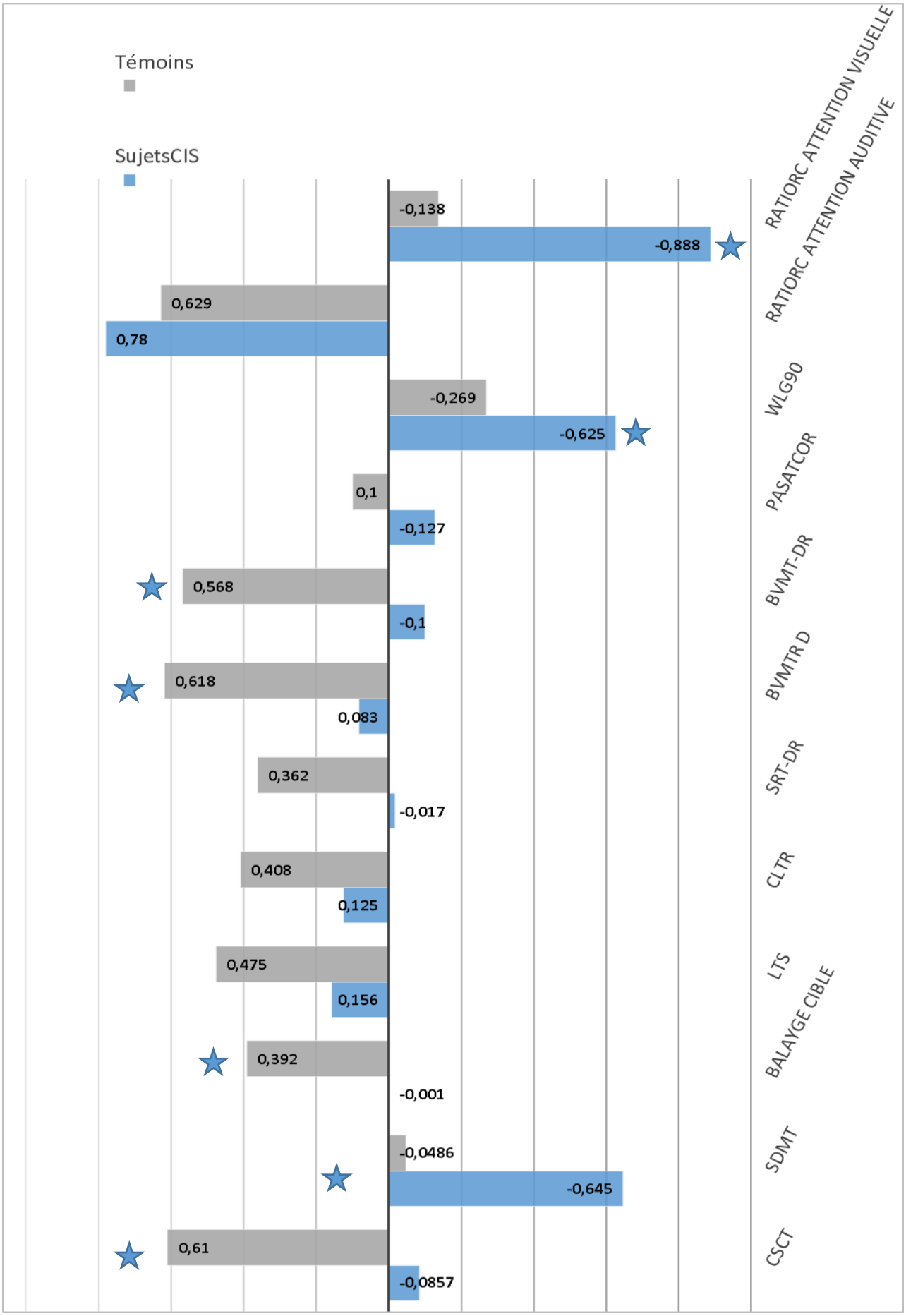


FIGURE 2 : Comparaison des z-scores moyens par test

★ Différences significatives entre les sujets SCI et les témoins

	Moyenne des z-scores				
Domaines	Patients	EC	Témoins	EC	p
Attention	-0,1	±1,77	-0,13	±2,558	0,44
Fct exe	-0,26	±0,985	-0,09	±0,841	0,09
MdT	-0,21	±1,034	-0,11	±0,936	0,23
ME verbale	0,09	±1,233	0,42	±0,888	**0,01**
ME visuelle	-0,01	±1,0397	0,59	±0,588	**0,00**
VTI	-0,02	±1,184	0,35	±1,028	**0,00**
VTI (sans SDMT)	0,11	±1,128	0,43	±1,003	**0,00**
Atteinte globale (sans	-0,06	±1,317	0,15	±1,566	**0,00**

TABLEAU 8 : Comparaison des moyennes des z-scores par domaine

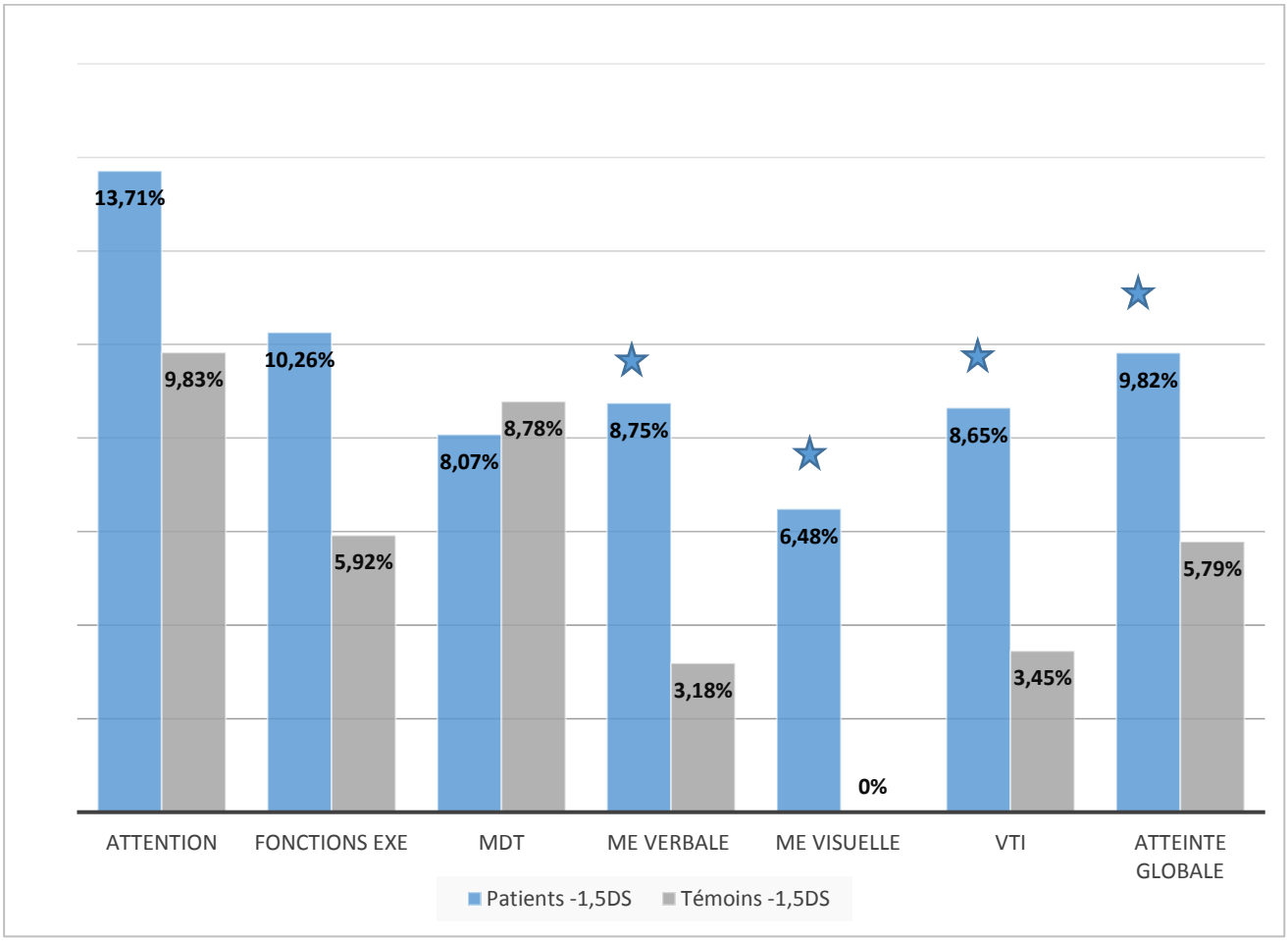


FIGURE 3 : Comparaison des pourcentages des tests atteints par domaine

★ Différences significatives entre les sujets SCI et les témoins

b- Fatigue, dépression et anxiété :

-**Comparaison des distributions** :

Pour l'ensemble des auto-questionnaires (MFIS, BDI et STAI), les différences entre les sujets ayant présenté un SCI et les témoins sont significatives.

En effet les analyses révèlent qu'à la Baseline 25% des SCI, soit 43,10 %, sont fatigués contre 7, soit 12.96%, chez les témoins avec un p à 0,0004.

La répartition des scores à la BDI montre aussi que le taux de « déprimés » chez les patients ayant présenté un SCI est significativement plus grand que chez les témoins : 16 (27.59%) contre 3 (5,56%) un score ≥18 (dépression sévère) avec p=0.006, 7 (12,07%) contre 6 (11.11%) ont un score entre 10 et 17 (dépression modérée) et 35 (60.34%) SCI contre 45 (83,33%) témoins ayant un score ≤9 (non déprimé).

La différence se fait principalement sur le nombre de patients dit « non déprimés » et sur le taux de dépression sévère, le taux de dépression modérée étant relativement équivalent.

Comme énoncé ci-dessus, pour les z-scores d'anxiété (et pour les z-scores cognitifs), le seuil « pathologique » n'était pas pré établi. Les comparaisons ont donc été effectuées pour -1DS, -1,5DS et -2DS. Lorsque ce dernier a été choisi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes et pour les deux échelles (STAI-A et STAI-B), mais avec des p proches de la significativité (0,62 pour le STAI-A et 0,54 pour le STAI-B).

A -1DS, les différences sont significatives pour le STAI-A (24,14% contre 7,40%, p=0,016) et pour le STAI-B (31,03% contre 12,96%, p=0,022).

A -1,5DS (seuil semblant être le plus pertinent), le nombre de sujet ayant un état anxieux (STAI-A) est statistiquement plus élevé chez les patients ayant présenté un SCI (18,96% contre 3,70%, p=0,012). Même constat pour le trait anxieux (27,59% contre 7,40%, p=0,005).

-Comparaison des scores et z-scores moyens :

Les comparaisons de l'ensemble des scores aux auto-questionnaires entre les sujets ayant présenté un SCI et les volontaires sains mettent toutes en évidence des différences significatives (voir Tableau 8).

Pour la fatigue, le score total moyen chez les patients est de 34,5 EC [±18.731] contre 15.63 EC [±16.219], p<0.0001. Les scores moyens des sous composantes : 17,41 EC [±9,98] contre 6.96 EC [±7,35], p<0,0001 pour la composante physique de la M-FIS et 14,67 EC [±9,87] contre 7,17[±8,09], p<0.001 pour la composante mentale.

La BDI pour la dépression a des scores moyens à 10,84 EC [±9,433] et à 4,89 EC [±5,396] respectivement pour les patients et les témoins avec *p*<0.0001.

Il est important de rappeler que pour la BDI et la M-FIS (score total et score des sous composantes), des scores élevés sont le reflet de symptômes (dépressifs ou de fatigue) plus nombreux ou plus marqués. Il en est de même pour l'anxiété, à savoir plus le z-score est élevé, plus la sévérité, le nombre de symptômes anxieux, sont élevés.

Les différences entre les z-scores moyens d'anxiété (z-score STAIA et STAIB) révèlent des différences plus modestes mais fortement significatives. Le z-score moyen STAI-A est de 0,123 EC [±1,220] contre -0,562 EC [±0,903] et 0,558 EC [±1,231] contre -0,065 EC [±1,135] pour le STAI-B et des *p* à 0,001 et à 0,006 respectivement.

c- Qualité de vie :

Les analyses comparatives des résultats de la SF36 entre les patients ayant présenté un SCI et les sujets « sains » **présentent de nettes différences, statistiquement significatives**, pour toutes les sous composantes et les deux scores composites créés. (cf Figure 6).

Pour la composante physique, les scores moyens des patients est de 39,097 EC[±11,495] contre 55,269 EC[±12,4067] chez les témoins, p<0,0001. Et 43,789 EC [±11,641] contre 50,751 EC [±6,699], p<0,0001 pour la composante mentale.

Pour les différents items de la SEP36, l'ensemble des résultats, des z-scores et des scores bruts, sont statistiquement différents et moins bons chez les patients SCI.

-0,201 EC[±0,938] contre 0,378 EC[±0,601], p<0,0001 pour le z-score moyen PF

-0,617 EC[±1,168] contre 0,241 EC[±0,713], p<0,0001 pour les zRP ;

-0,186 EC[±1,104] contre 0,303 EC [±0,896], p=0,011 pour les zBP ;

-0,958 EC[±0,8445] contre 0,294 EC[±0,822], p<0,0001 pour les zGH ;

-0,732 EC[±1,026] contre 0,238 EC[±0,607], p<0,0001 pour les zVT ;

-0,481 EC [±1,052] contre 0,216 EC [±0,667], p<0,0001 pour les zSF ;

-0,408 EC[±1,210] contre 0,230 EC[±0,784], p=0,001 pour les zRe

-0,613 EC[±1,104] contre -0,018 E[±0,765] p=0,001 pour les zMH.

Les résultats des scores bruts sont présentés dans l'histogramme 6.

La standardisation des résultats a permis, notamment, de diminuer les écarts types des scores moyens chez les patients et chez les témoins.

Selon les normes établies [101], plus le score de qualité de vie est bas, plus la qualité de vie est altérée (cotation allant de 0 à 100 avec 100 comme valeur maximale).

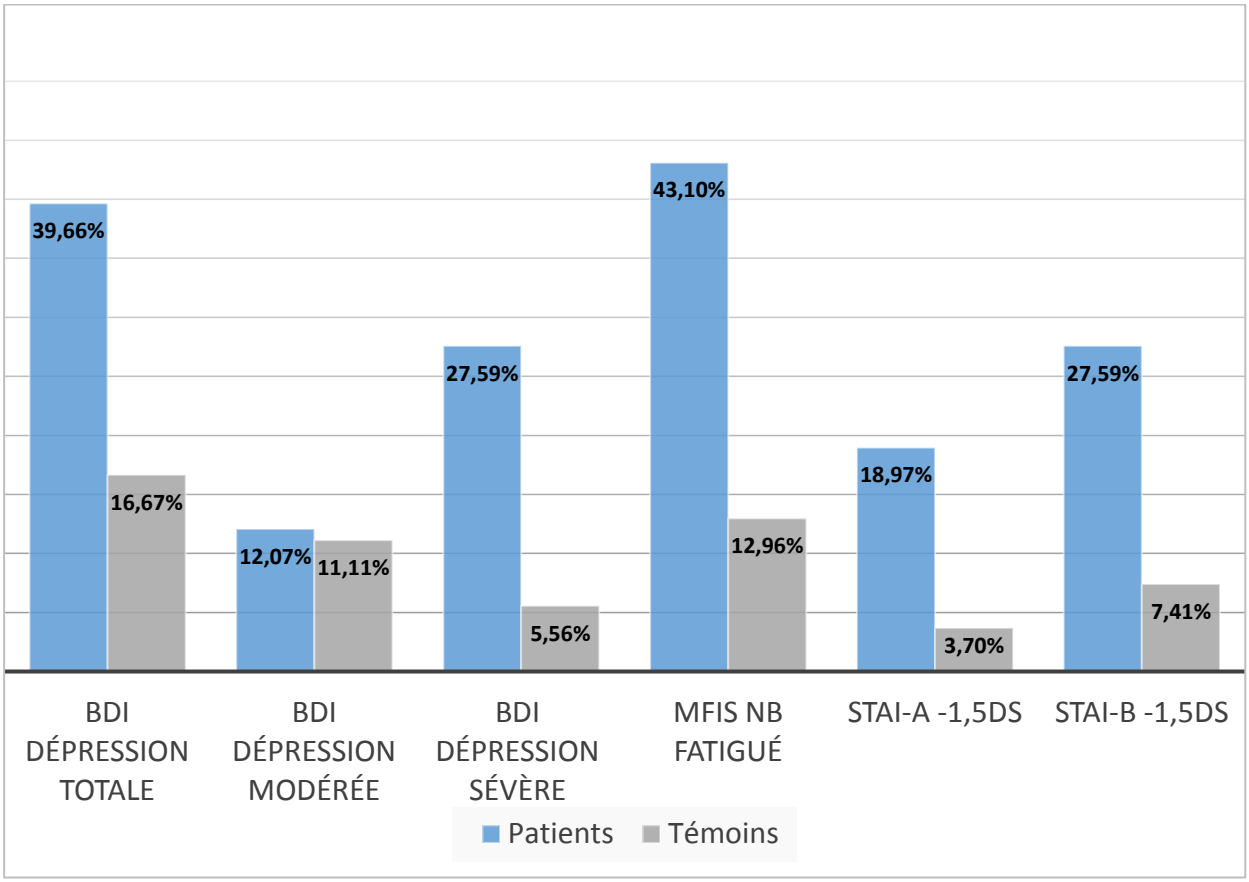


FIGURE 4 : Comparaison des pourcentages d'atteints aux auto-questionnaires

(L'ensemble des différences est statistiquement significatif)

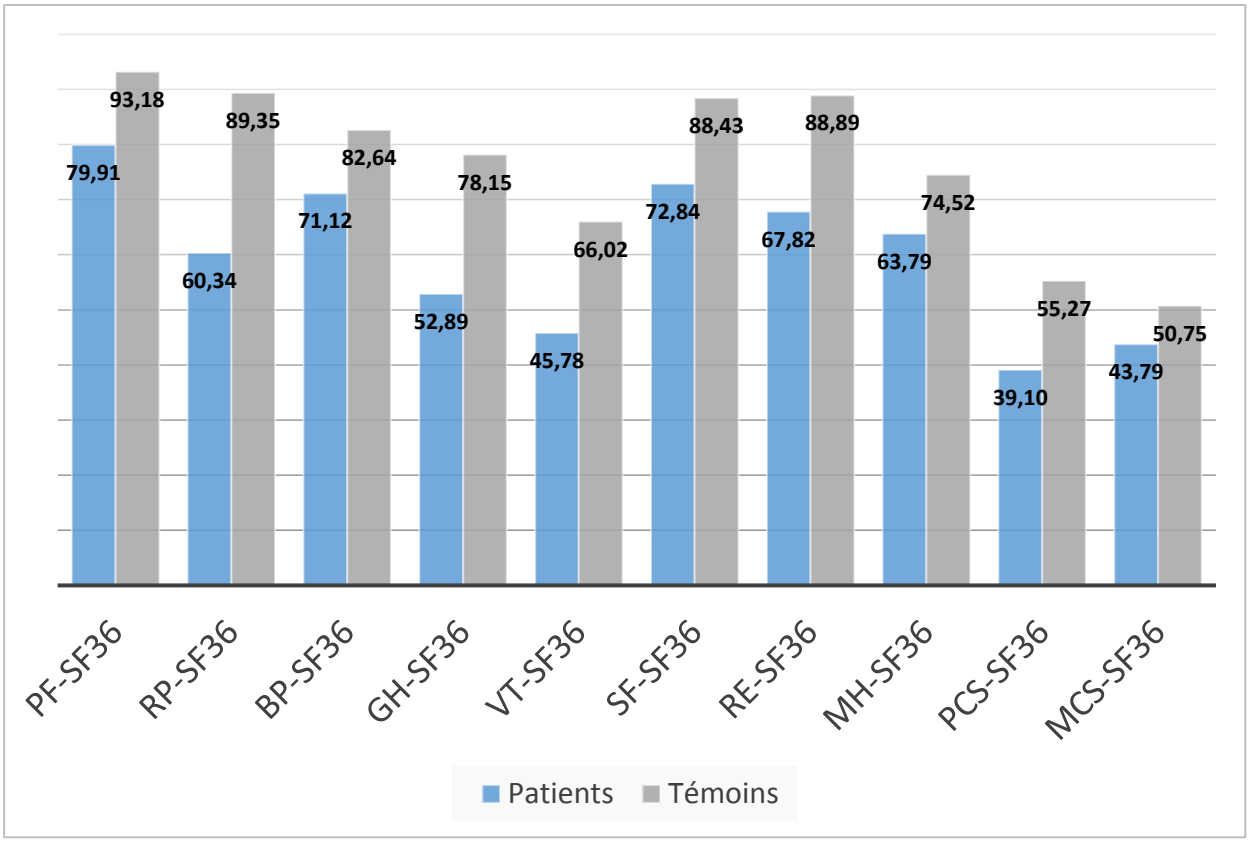


FIGURE 5 : Comparaison des résultats bruts à la SF36 : patients vs témoins

(L'ensemble des différences est statistiquement significatif)

-Distributions des scores pathologiques par sujet aux différents seuils pathologiques:

On constate que logiquement, les proportions diminuent plus le seuil pathologique est sévère, avec une meilleure spécificité mais au détriment de la sensibilité.

L'ensemble des résultats est présenté en détails dans le tableau 4.

Par ailleurs, les résultats des comparaisons entre patients ayant présenté un SCI et sujets « sains » ont permis de mettre en évidence des différences significatives pour l'atteinte d'au moins deux (sous)tests de domaines différents et ce pour les trois seuils pathologiques étudiés (-1DS ; -1.5DS et -2DS).

Avec respectivement 75,86% ; 36,84% et 24,14% d'atteints chez les patients contre 51,82% ; 18,52% et 7,40% chez les témoins (p=0,01 ; 0,031 ; 0,020).

En plus, seule l'atteinte d'au moins trois (sous)tests de domaines différents (ou encore trois scores pathologiques de domaines différents par sujet) et seulement à -1DS montre une différence significative (55,17% contre 24,07%, *p*=0.001) dans cette catégorie (nombre de scores pathologiques à des tests de domaines différents).

Lorsque les scores pathologiques sont analysés sans distinction sur leur domaine, les différences significatives sont obtenues pour des critères plus stricts : il faut plus de tests atteints ou des seuils pathologiques plus sévères. L'atteinte d'au moins deux tests différents montre une différence significative, mais seulement à -2DS (39,66% contre 16,67%, *p*=0,011), et pour des seuils pathologiques à -1 et -1.5DS, l'atteinte d'au moins trois tests différents est nécessaire pour dégager des différences significatives entre les sujets et les témoins (65.52% contre 44.44% à -1DS, *p*=0.036 et 31,03% contre 11,11%, *p*=0.012).

À noter que 74.14% des patients contre 68.52% chez les témoins avaient au moins un score positif à -1.5DS, sans différence significative (p= 0,537).

Comme présenté dans le tableau 4, les différences ne sont pas significatives (pour atteindre 94.83% contre 94.44% d'atteints à au moins un test à -1DS et 56.90% contre 44.44% à -2DS).

Pour les domaines, l'atteinte d'un ou deux domaines est statistiquement plus élevée chez les patients ayant présenté un SCI, quel que soit le seuil pathologique, sauf à -2DS où l'atteinte de plus de deux domaines ne montre plus de différence. Pour l'atteinte d'un domaine et plus, les pourcentages d'atteintes chez les SCI sont de 63,79% à -1DS, 36,21% à -1,5DS et 24,14% à -2DS contre 44,44% (p=0,04), 18,52% (p=0,037) et 11,11% (p=0,036). Pour l'atteinte de deux domaines et plus à -1DS : 25,86% contre 5,56%, p=0,03. A -1,5DS : 10,34% contre 0%, p=0,028 (et à -2DS : 5,17% contre 0%, p=0,244).

Il n'y a pas de différence statistique pour l'atteinte de trois domaines et plus.

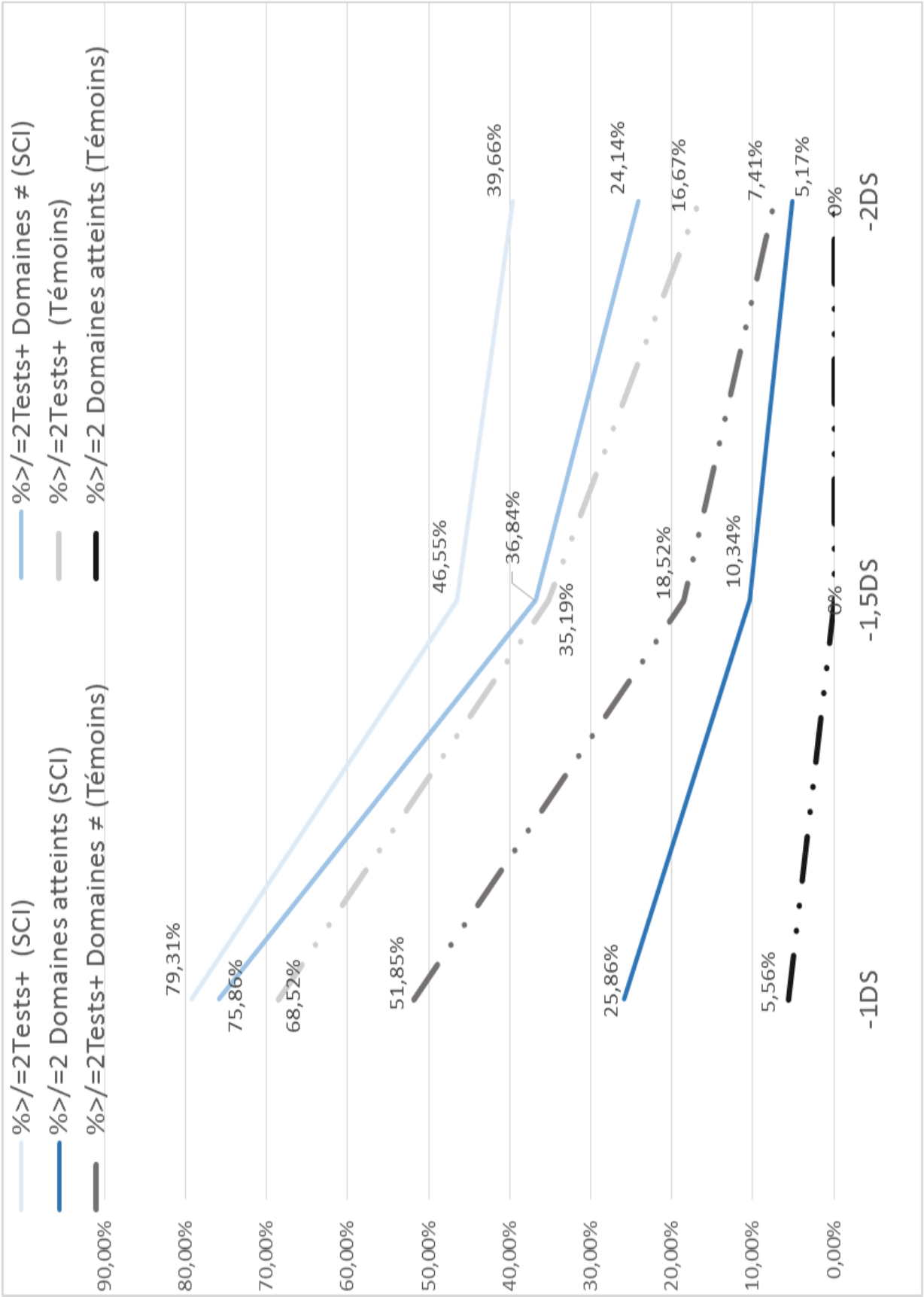


FIGURE 6 : Comparaison du nombre de tests atteints

TABLEAU 4 : Distribution du nombre de scores pathologiques patients vs témoins

Tests pathologiques

	SujetsCIS						Témoins						p		
	-1DS		-1,5DS		-2DS		-1DS		-1,5DS		-2DS		-1DS	1,5DS	-,2DS
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
%>/=+1Test+	55	94,828	43	74,138	33	56,897	51	94,444	37	68,519	24	44,44	1,000	0,537	0,256
%>/=2Tests+	46	79,31	27	46,552	23	39,655	37	68,519	19	35,185	9	16,67	0,204	0,252	**0,011**
%>/=3Tests+	38	65,517	18	31,034	6	10,345	24	44,444	6	11,111	3	5,56	**0,036**	**0,012**	0,492

Tests pathologiques de domaines différents

	SujetsCIS						Témoins						p		
	-1DS		-1,5DS		-2DS		-1DS		-1,5DS		,-2DS		-1DS	1,5DS	-,2DS
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
%>/=+1Test+	56	96,55	43	74,14	33	56,90	51	94,444	37	68,52	24	44,44	0,671	0,548	0,256
%>/=2Tests+	44	75,86	21	36,84	14	24,14	28	51,852	10	18,52	4	7,41	**0,010**	**0,031**	**0,020**
%>/=3Tests+	32	55,17	7	12,07	3	5,17	13	24,074	2	3,70	0	0,00	**0,001**	0,164	0,244

Atteinte par domaine

	SujetsCIS						Témoins						p		
	-1DS		-1,5DS		-2DS		-1DS		1,5DS		-,2DS		-1DS	1,5DS	-,2DS
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
%>/=+1 Domaines	37	63,79	21	36,21	14	24,14	24	44,44	10	18,52	6	11,11	**0,040**	**0,037**	**0,036**
%>/=2 Domaines a	15	25,86	6	10,34	3	5,17	3	5,56	0	0	0	0	**0,003**	**0,028**	0,244
%>/=3 Domaines a	7	12,07	3	5,17	2	3,45	1	1,85	0	0	0	0	0,062	0,244	0,496

Distributions du nombre de tests et domaines atteints

=> résultats sans SDMT

3- **Statistiques interférentielles**

a- Corrélation entre l'atteinte cognitive, la fatigue, la thymie et les données démographiques et physiques chez les patients ayant présenté un SCI :

La régression logistique, univariée, a mis en évidence une association significative entre l'atteinte à deux tests ou plus de domaines différents et le STAI-B (OR= 6.412, p=0,011), la BDI totale (4,426, p=0.035) et la MFIS physique (4,631, p=0.031).

Ces résultats étaient non significatifs lors de la régression multivariée sauf pour le STAI-B qui retrouvait un OR à 1,797, p=0.015 (avec une amélioration significative du modèle, p=0.011).

	Regression univariée		Modèle 1		
Variables	OR	p	OR	IC (95%)	p
EDSS	0,038	0,538	0,341		0,559
Age	0,014	0,905	0,0001		0,994
Niveau éducatif (>= Bac)	2,379	0,123	1,705		0,192
Sexe (féminin)	2,04	0,153	2,775		0,096
SUM-BDI	**4,426**	**0,035**	0,041		0,84
MFIS-total	**5,449**	**0,02**	1,076		0,3
MFIS cognition	3,08	0,079	0,35		0,554
MFIS physique	**4,631**	**0,031**	0,931		0,335
zscore staia	2,56	0,11	0,004		0,95
zscorestaib	**6,412**	**0,011**	**1,797**	**[1,119-2,885]**	0,015

Modèle de regression logitique du statut cognitivement atteint

Régression univariée, pourcentage correct de classification à 63,2%

Modèle 1: ajustement sur le STAI-B, pourcentage corect de classification à 70,2%

TABLEAU 9 : Régressions logistiques multivariées entre atteinte cognitive, fatigue, thymie et données démographiques

b- Corrélation entre le statut cognitivement atteint, les différents tests cognitifs, la fatigue, la thymie et les données démographiques et physiques chez les patients ayant présenté un SCI :

Pour rechercher, entre chaque domaine, en tenant compte des variables démographiques, physiques, thymiques et de fatigue, le meilleur prédicteur du statut cognitivement atteint des modèles de régressions logistiques univariés puis multivariés ont été réalisés.

Régression logistique univariée :

Le remplacement du z-score moyen de la VTI par celui du CSCT a permis une amélioration du modèle et de montrer qu'il y avait, **un lien significatif entre le statut « atteint cognitivement » et le z-score du CSCT (OR=8,442 p=0,004)**, qui n'était pas retrouvé avec le z-score moyen de la VTI. Comme attendu il y avait une association significative entre l'ensemble des domaines et le statut atteint cognitivement. Les trois meilleurs prédicteurs étaient le z-score moyen de **la ME visuelle (OR=9,383, p=0,002), la MdT (OR=9,438, p=0.002), les Fct exécutives (OR=8,533, p=0,003). Le z-score STAI-B était aussi un bon prédicteur de l'atteinte à au moins deux tests (OR=5.699, p=0,017).**

Régression logistique multivariée :

Il n'y avait pas de lien significatif pour le reste des variables. Il n'a pas été possible de dégager de lien significatif lors de l'analyse multivariée non ajustée (après l'introduction forcée de l'ensemble des variables indépendantes) avec ce nouveau modèle (modèle 1 du tableau 10).

Le remplacement des scores composites de la MFIS pour le score MFIS total a mis en évidence sur la régression univariée une corrélation significative **(OR=4,866, p=0.027)** et d'améliorer le modèle multivarié (régression univariée 2).

Le premier modèle de régression logistique multivariée créé, ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau éducatif, l'EDSS, la MFIS et le z-score STAI-B ne permettait pas de l'améliorer significativement, les variables d'ajustement ont été retirées au fur et à mesure, à partir des résultats de la régression non ajustée, pour obtenir le meilleur modèle final.

Le modèle retenu était ajusté sur le z-score STAI-B, la MFIS. En effet le retrait du modèle du niveau éducatif a permis d'améliorer significativement ce dernier. Le pourcentage correct de classification initial passant de 64.3% à 69,6% (p=0,022) après ajustement et avec un pourcentage correct de classification global à 80.4% (contre 76.8%) après introduction des variables indépendantes (avec le z-score VTI comme variable). Ce pourcentage s'améliorait après changement du z-score de la VTI pour celui du CSCT. Ce pourcentage montait à 82.1%.

L'ensemble des autres modèles testés avait des pourcentages corrects globaux de classification inférieurs.

L'introduction ascendante des variables indépendantes a permis de mettre en évidence des associations significatives entre le statut « atteint cognitivement » et le z-score du CSCT OR=0,358 EC[0,142 ;0,900], p=0,029 ;de la Mémoire épisodique visuelle OR=0,387EC[0,178 ;0,832], p=0,015 : des fonctions exécutives OR=0,155 EC [0,024-0,997], p=0,05 mais plus pour le STAI-B OR=2,096 EC[0,952 ;4,615], p=0,066, ni pour la MFIS . C'est résultats étaient observable uniquement avoir retirer des variables indépendantes du modèle. Le choix des variables exclues du modèle a été décidé après la réalisation du modèle 2. Ce modèle 2 retrouvait un lien logistique uniquement avec la ME visuelle.

La MdT a été spécifiquement retirée car les résultats des statistiques descriptives ne retrouvaient pas de discrimination forte entre les patients et les témoins.

De plus lors des modèles multivariés, il était constaté après ajustement une baisse nette de l'OR et *p* s'éloignant de 0,05. Son retrait a permis d'améliorer le modèle final et de gagner en puissance, tout en mettant en évidence des liens significatifs avec le z-score CSCT, ME visuelle et les fonctions exécutives.

Il n'y avait pas d'autre association significative pour les z-scores des autres domaines cognitifs, les données démographiques et physiques, et les scores des autres auto-questionnaires.

À noter : le test de Hosmer est non significatif, validant la justesse de l'ajustement, la différence après régression est significative, validant l'intérêt du modèle de régression, et l'hypothèse de la normalité des résiduels est vérifiée, validant les conditions d'applications de la régression.

	Regression univariée		Regression univariée 2		Modèle 1			Modèle 2			Modèle 3		
Variables	OR	p	OR	p	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p	OR	IC (95%)	p
EDSS	0,476	0,49			1,122	[,169-7,45	0,905						
Age	0,004	0,95			1,105	[,898-1,36	0,344						
Niveau éducatif (>= Bac	2,77	0,096	2,77	0,096	0,005	[0,00001-1	0,077				0,182	[0,025-1,32	0,093
Sexe (féminin)	1,833	0,176			0,76	[0,001-18,9	0,417						
SUM-BDI	3,625	0,057	3,625	0,057	0,76	[,516-1,119	0,164	0,901		0,342	1,178		0,278
MFIS-total			**4,866**	**0,027**				1,011	[,965-1,060]	0,645	1,009	[,960-1,060	0,733
MFIS cognition	3,175	0,075			0,834	[,633-30,15	0,197						
MFIS physique	3,685	0,055			1,489	[,921-2,405	0,104						
zscore staia	3,266	0,71			4,56	[,689-30,15	0,115	0,029		0,865	0,002		0,969
zscorestaib	**5,699**	**0,017**	**5,699**	**0,017**	0,393	[,393-12,78	0,364	1,948	[,916-4,412]	0,083	2,096	[,952-4,615	0,066
Z-score CSCT	**8,442**	**0,004**	**8,442**	**0,004**	0,052	[,516-1,119	0,07	0,481	[,227-1,018]	0,056	**0,36**	**[,142-,908]**	**0,03**
Z-score Me visuelle	**9,438**	**0,002**	**9,438**	**0,002**	0,182	[,021-1,617	0,081	**0,384**	**[,182-,854]**	**0,018**	**0,387**	**[,180-,832]**	**0,015**
Z-score ME verbale	**6,245**	**0,012**	**6,245**	**0,012**	0,109	[0,009-1,31	0,126	1,913		0,167	1,844		0,175
MdT	**9,438**	**0,002**	**9,438**	**0,002**	0,046	[0,002-1,38	0,076	1,443		0,23			
Fontion exe	**8,533**	**0,003**	**8,533**	**0,003**	0,009	[0,00001-4	0,131	0,215	[0,039-1,117]	0,076	**0,155**	**[0,024-,997**	**0,05**
Attention	**7,941**	**0,005**	**7,941**	**0,005**	0,008	[0,00002-3	0,115	2,999		0,083	2,582		0,108

Modèles de régression logistique du statut cognitivement atteint

Modèle 1: inclusion dans le modèle de l'ensemble des variables, pourcentage correct de classification à 89,3% pour le modèle final

Modèle 2: ajustement du modèle sur la MFIS totale et la STAI-B, pourcentage correct de classification global à 82,1%

Modèle 3: ajustement du modèle sur la MFIS totale et la STAI-B et Niveau éducatif mais retrait de la MdT des variables indépendante ,pourcentage correct de classification global à 85,7%

TABLEAU 10 : Modèles de régressions logistiques : prédiction du statut « cognitivement atteint »

c- Corrélation entre la qualité de vie, l'atteinte cognitive, la fatigue, les caractéristiques thymiques, démographiques et physiques au stade de SCI :

L'ensemble des résultats sont présentés dans le tableau 12.

Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre l'OverallSEP59, le PCS-SF36, le MCS-SF36 et le statut « cognitivement atteint ». Les z-scores des différents domaines remplacent cette variable indépendante pour le reste des analyses, sauf pour la VTI ou le CSCT a été utilisé. Pour les corrélation avec le PCS-SF36 et le MCS-SF36 seul sont présenté les résultats avec le z-sore du CSCT, de la mémoire épisodique visuelle et des fonctions exécutives, car ce sont les domaines les plus prédictifs de l'atteinte cognitive dans notre étude et ceux qui étaient statistiquement différents des témoins. L'ajout des autres z-scores par domaines ne modifiait pas les résultats.

La régression linéaire univariée a permis le calcul des coefficients de corrélation de Pearson.

Lorsque l'OverallSEP59 est choisi comme variable dépendante, seule la ME visuelle présente une corrélation significative avec la qualité de vie r=0,297, p=0,012.

La régression linéaire multivariée (avec régression pas à pas) confirme cette association unique avec introduction uniquement du z-score moyen de la ME visuelle et retrouve un « r partiel » =0,289, p= 0.034 après ajustement sur les données démographiques, « r partiel » =0,273, p=0,05 après ajustement sur l'anxiété, la fatigue, la dépression (variation du R^2= 0,084 significative p=0,032).

L'ensemble des corrélations partielles est non significatif pour les autres variables (âge, sexe, EDSS, niveau éducatif, dépression, anxiété, fatigue et le z-scores CSCT et z-score moyen des fonctions exécutives), même après ajustement sur les variables démographiques et physiques (Coefficient de corrélation après ajustement= 0,289) puis, secondairement, ajustement sur la fatigue, la dépression et l'anxiété.

La normalité des résidus confirme la validité du modèle de régression (test de Fischer non significatif donc, distribution des résidus suivant une loi normale).

Quand la variable dépendante est le score composite MCS-SF36, le modèle de régression univariée retrouve des corrélations significatives avec l'âge (r de Pearson= 0,263, p=0,023) et la ME visuelle (r=0,288, p=0,015). Après ajustement sur l'âge, les corrélations partielles restent significatives pour l'âge (r partiel=0,256, p=0,046) et la ME visuelle (r partiel=0,282, p=0,029).

Après avoir ajusté le modèle à l'EDSS et la dépression (séparément), les corrélations partielles pour l'âge n'étaient plus significatives, elles le restaient pour la ME visuelle (r partiel=0,027, p=0,041 et r partiel=0,306, p=0,021 respectivement).

Pas de corrélation significative avec les autres variables même après ajustement.

Pour le score composite PCS-SF36, les corrélations de Pearson sont significatives uniquement pour l'EDSS (r=0,256, p=0,026). Sans ajustement, aucune variable n'explique mieux le modèle que le hasard (pour l'EDSS r=0,256, p=0,055). Après ajustement sur la MFIS total, un lien linéaire est retrouvé entre le PCS-SF36 et l'EDSS (r partiel=0,265, p=0,048). L'ajustement à d'autres variables n'a pas permis d'améliorer le modèle.

La normalité des résidus a été vérifiée pour chaque régression.

	Regression univariée		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
Variables	r (de Pearson)	p	r partiel	p	r partiel	p	r partiel	p
EDSS	0,129	0,168	0,087	0,512	0,209	0,209	0,096	0,483
Age	0,127	0,258	0,111	0,402	0,217	0,119	0,125	0,357
Niveau éducatif (>= Bac)	0,017	0,449	-0,001	0,992	0,034	0,809	-0,037	0,789
Sexe (féminin)	0,01	0,47	0,106	0,425	0,021	0,88	0,06	0,658
SUM-BDI	0,005	0,486	-0,007	0,963	0,031	0,822	0,54	0,693
MFIS-total	-0,056	0,339	-0,148	0,291	-0,113	0,406	0,006	0,964
zscore staia	-0,099	0,23	-0,118	0,402	-0,172	0,209	-0,045	0,741
zscorestaib	0,077	0,284	0,081	0,563	0,168	0,22	0,114	0,403
Z-score CSCT	0,061	0,325	0,03	0,832	0,087	0,537	0,01	0,939
Z-score Mevisu	**0,297**	**0,012**	**0,289**	**0,034**	**0,273**	**0,05**	**0,297**	**0,026**
Z-score fct exe	0,03	0,411	0,026	0,852	0,014	0,922	-0,024	0,862
Z-score ME Verb	0,029	0,415	0,009	0,948	0,054	0,542	-0,98	0,477
Z-score MdT	-0,057	0,335	-0,131	0,353	0,951	-0,009	-0,139	0,312
Z-score Attention	0,103	0,222	0,098	0,491	0,076	0,59	0,039	0,0776

Modèle de régression linéaire de l'OverallSEP59
Modèle 1: ajustement sur l'age, le sexe, l'EDSS et le niveau éducatif
Modèle 2: ajustement sur la dépression, l'anxiété et la fatigue
Modèle 3: ajustement sur le ME visuelle

TABLEAU 11 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (OverallSEP59)

	Regression univariée		Modèle 1		Modèle 2	
Variables	r (de Pearson)	p	r partiel	p	r partiel	p
EDSS	**0,256**	**0,026**	**0,265**	**0,048**	**0,265**	**0,048**
Age	0,193	0,074	0,197	0,146	0,162	0,24
Niveau éducatif (>= Bac)	0,049	0,357	0,052	0,704	0,076	0,58
Sexe (féminin)	-0,095	0,239	-0,094	0,489	-0,013	0,93
SUM-BDI	0,035	0,397	0,029	0,834	0,135	0,33
MFIS-total	0,021	0,438	0,021	0,877	-0,073	0,58
zscore staia	-0,11	0,205	-0,133	0,329	-0,081	0,56
zscorestaib	-0,001	0,205	-0,018	0,894	0,062	0,65
Z-score CSCT	-0,011	0,468	-0,01	0,942	-0,074	0,59
Z-score Mevisu	0,111	0,206	0,118	0,387	0,064	0,65
Z-score fct exe	-0,009	0,474	-0,008	0,995	-0,038	0,78

Modèle de régression linéaire du PCS-SF36
Modèle 1: ajustement sur la MFIS
Modèle 2 ajustement sur la MFIS et l'EDSS

TABLEAU 12 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (PCS-SF36)

TABLEAU 13 : Régressions linéaires, déterminants de la qualité de vie (MCS-SF36)

	Regression univariée		Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3		Modèle 4	
Variables	r (de Pearson)	p	r partiel	p	r partiel	p	r partiel	p	r partiel	p
EDSS	0,155	0,123	0,155	0,251	0,153	0,261	0,093	0,495	0,059	0,669
Age	**0,263**	**0,02**	0,254	0,083	0,249	0,064	**0,263**	**0,048**	**0,256**	**0,046**
Niveau éducatif (>= Bac)	0,069	0,304	0,088	0,518	0,087	0,522	0,153	0,259	0,105	0,446
Sexe (féminin)	0,018	0,446	0,07	0,609	0,035	0,796	0,082	0,547	0,135	0,324
SUM-BDI	0,091	0,248	0,088	0,518	0,091	0,5	0,028	0,838	0,084	0,554
MFIS-total	-0,006	0,481	-0,065	0,634	-0,106	0,435	-0,102	0,453	-0,038	0,78
zscore staia	0,009	0,474	0,013	0,924	-0,062	0,435	-0,036	0,793	0,023	0,867
zscorestaib	-0,017	0,449	-0,018	0,896	-0,136	0,316	-0,031	0,82	0	0,998
Z-score CSCT	0,002	0,495	-0,03	0,828	0,016	0,907	-0,007	0,957	-0,061	0,658
Z-score Mevisu	**0,288**	**0,0**	**0,306**	**0,021**	**0,027**	**0,041**	**0,282**	**0,029**	**0,282**	**0,029**
Z-score fct exe	-0,02	0,442	-0,033	0,808	-0,013	0,922	-0,02	0,886	-0,076	0,583

Modèle de régression linéaire du MCS-SF36

Modèle 1: ajustment sur la EDSS

Modèle 2: ajustement dépression

Modèle 3: ajustement sur l'âge

Modèle 4: ajustement sur l'age et la ME visuelle

TABLEAU 14 : Synthèse de l'ensemble des comparaisons des distributions

	SujetsCIS						Témoins								
Tests et Domaines Cognitifs	**-1DS**		**-1,5DS**		**-2DS**		**-1DS**		**-1,5DS**		**-2DS**		***p*** (-1DS)	***p*** (-1,5DS)	***p*** (-2DS)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
CSCT	11	18,966	8	13,79	5	8,62	2	3,70	1	1,85	1	1,85	**0,012**	**0,033**	0,208
SDMT	21	36,207	11	18,97	7	12,07	10	18,52	7	12,96	1	1,85	**0,036**	0,204	0,062
Balayge cible	5	8,621	4	6,90	2	3,45	6	11,11	5	9,26	2	3,70	0,757	0,736	1,000
Balayge sscible	8	13,793	4	6,90	2	3,45	5	9,26	2	3,70	1	1,85	0,559	0,365	1,000
M-AP-SSAV	7	12,069	3	5,17	3	5,17	1	1,85	0	0,00	0	0,00	0,062	0,119	0,244
M-AP-AV	8	13,793	5	8,62	4	6,90	3	5,56	1	1,85	0	0,00	0,143	0,208	0,119
VTI (sans SDMT)	10	17,241	7	0,12	5	8,62	5	9,26	2	3,70	1	1,85	0,215	0,164	0,208
VTI (sans sdmt) % tests		14,66%		8,65%		6,02%		6,51%		3,45%		1,53%	**0,05**	**0,019**	**0,010**
LTS	8	13,793	5	8,62	2	3,45	3	5,56	2	3,70	2	3,70	0,206	0,440	1,000
CLTR	10	17,241	4	6,90	3	5,17	5	9,26	3	5,56	2	3,70	0,311	1,000	1,000
SRT-DR	6	10,345	6	10,34	5	8,62	1	1,85	1	1,85	1	1,85	0,115	0,115	0,208
ME verbale	7	12,069	4	6,90	3	5,17	3	5,56	1	1,85	1	1,85	0,324	0,680	0,619
ME verbale % tests		14,38%		8,75%		6,25%		6,37%		3,18%		3,18%	**0,03**	**0,049**	NS
BVMTR d	9	15,517	2	3,45	2	3,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	**0,003**	0,496	0,496
BVMT-DR	8	13,793	5	8,62	4	6,90	0	0,00	0	0,00	0	0,00	**0,006**	0,058	0,120
Mevisuelle	12	20,690	5	8,62	4	3,45	0	0,00	0	0,00	0	0,00	**<0,001**	0,058	0,119
Mevisuelle % tests		15,74%		6,48%		5,56%		0,00%		0,00		0,00%	**<0,001**	**0,015**	**0,030**
PASATcor	13	22,414	5	8,62	3	5,17	4	7,41	1	1,85	0	0,00	**0,035**	0,115	0,244
EMPANS-D	9	15,517	5	8,62	1	1,72	13	24,07	9	16,67	2	3,70	0,342	0,257	0,608
EMPAN-id	27	46,552	4	6,90	3	5,17	13	24,07	4	7,41	2	3,70	**0,013**	1,000	1,000
MdT	13	22,414	3	6,90	1	3,45	4	7,41	1	1,85	0	0,00	**0,027**	0,619	1,000
MdT % tests		30,43%		8,07%		4,35%		20,27%		8,78%		2,70%	**0,037**	0,837	NS
STROOPint	4	6,897	1	1,72	0	0,00	5	9,26	1	1,85	0	0,00	0,736	0,608	NS
STROOPdeno	18	31,034	9	15,52	3	5,17	11	20,37	5	9,26	1	1,85	0,198	0,272	0,619
WLG90	18	31,034	6	10,34	5	8,62	9	16,67	3	5,56	0	0,00	0,076	0,324	0,058
Fonction exe	8	13,793	2	3,45	1	1,72	4	7,41	1	1,85	0	0,00	0,275	1	1,000
Fonction exe % tests		25,64%		10,26%		5,13%		16,45%		5,92%		0,66%	0,08	0,218	**0,035**
RATIO-TR-attaudi	15	25,862	7	12,07	4	6,90	10	18,52	6	11,11	5	9,26	0,351	0,424	0,736
Ratio-TR-attvisu	11	18,966	4	6,90	2	3,45	14	25,93	9	16,67	4	7,41	0,377	0,409	0,426
BalaygecibleRC	8	13,793	5	8,62	5	8,62	6	11,11	2	3,70	2	3,70	0,668	0,718	0,440
Balayage sans cible RC	9	15,517	8	13,79	8	13,79	10	18,52	6	11,11	4	7,41	0,672	0,584	0,275
RatioRC attention auditive	5	8,621	5	8,62	4	6,90	5	9,26	2	3,70	3	5,56	1,000	0,439	1,000
RatioRC attention visuelle	20	34,483	11	18,97	4	6,90	9	16,67	4	7,41	3	5,56	**0,031**	0,097	1,000
Attention	17	29,310	10	17,24	6	10,34	14	25,93	5	9,26	3	5,56	0,689	0,397	0,492
Attention % tests		0,231		0,14		0,09		18,98%		9,83%		7,64%	0,397	0,192	NS
Atteinte globale	15	25,862	6	10,34	3	5,17	3	5,56	0	0,00	0	0,00	**0,003**	**0,028**	0,244
Atteinte globale		20,41%		9,82%		6,46%		12,29%		5,79%		3,29%	**<0,001**	**0,001**	**0,001**

Distributions des scores pathologiques par tests et par domaines

IV- **DISCUSSION :**

La littérature sur les troubles cognitifs, la fatigue, la dépression et la qualité de vie dans la SEP est assez abondante et parfois hétérogène sur ces conclusions, particulièrement celles concernant l'atteinte cognitive. Les études sur les troubles cognitifs aux stades précoces sont plus récentes et peu se sont intéressées spécifiquement aux SCI. Le plus souvent, les différentes formes de SEP sont prises ensemble lors du recrutement, et les effectifs de SCI sont souvent de petite taille.

L'étude des troubles cognitifs a permis de mettre en évidence que le profil d'atteinte cognitive au stade de SCI était comparable à celui retrouvé dans la SEP (particulièrement RR), mais dans de moindres proportions, avec moins de domaines atteints.

En effet, le pourcentage de patients « atteints cognitivement » au stade de SCI est de 36,84% (à 6 mois au maximum des premiers symptômes) dans notre étude contre 47.8% et 52.3%, respectivement, pour Deloire en 2013 et Ruet en 2013, chez des patients ayant eu un diagnostic récent de SEP RR (durée moyenne maladie de 27.1 mois et 31.2mois pour Ruet) [79]. Ces différences peuvent être liées au stade de la maladie, à la définition légèrement différente de l'atteinte cognitive (2 tests vs 2 tests de domaines différents) et au seuil pathologique utilisé (5ème percentile pour les deux études). En notant que pour 2 tests atteints à -1,5DS, nous retrouvons 46,5% d'atteints et 39,65% à -2DS. Ces observations posent la question de l'évolution des troubles cognitifs dans les SCI (sans et avec traitements) et du caractère prédictif de ceux-ci pour le risque de conversion. Elles semblent s'intégrer dans le courant actuel, défendu par certains auteurs, de l'évolution rapide des troubles cognitifs dès le stade de SCI et de leur aggravation progressive au cours de la maladie. [67,107,108,109] De plus, l'évolution des traitements de fond pourrait modifier l'évolution naturelle des troubles cognitifs dans la SEP (amélioration de troubles cognitifs sous Natalizumab [65]).

Les principaux domaines atteints au stade de SCI dans notre étude sont la VTI et la mémoire épisodique (visuelle et verbale) avec des différences significatives par rapport aux témoins (comparaison des z-scores moyens), comme retrouvé habituellement dans la littérature, malgré l'utilisation de la BVMT à la place de la SPART.

La comparaison du pourcentage d'atteinte ne permet pas de confirmer ces résultats à -1,5DS, probablement en raison d'un manque de puissance lié à la fréquence de l'évènement.

Ce manque de puissance se remarque surtout pour un seuil pathologique à -2DS (qui semble trop strict au stade de SCI et ne permet pas de mettre en évidence des différences significatives avec les témoins), limitant donc en pratique courante l'intérêt de ces observations.

1- **Synthèse des résultats/interprétation :**

Les données démographiques ont montré que les groupes étaient **comparables**.

Les comparaisons entre les SCI et les volontaires sains ont montré que les SCI ont une **atteinte aux tests cognitifs plus marquée** et que ces différences sont significatives pour un seuil à -1,5DS (mais présent dès -1DS, possiblement reflet d'une atteinte minime).

Il est à noter que si près de 95% des patients ayant présenté un SCI et quasiment 94,5% des témoins ont au moins un test atteint à -1DS, il est en revanche moins fréquent d'avoir plus de deux tests atteints pour ce seuil.

Les sujets ayant un présenté un SCI ont donc un nombre de **tests atteints plus élevé**, pour exemple : à -**1,5DS, 31,04% contre 11,11%** ont au moins trois tests pathologiques.

Mais quel que soit le seuil pathologique, dès deux tests, s'ils sont de domaines différents, les sujets ayant présenté un SCI ont des pourcentages **d'atteinte significativement plus élevés.**

Ces différences sont possiblement le reflet de **l'atteinte de domaine qui est plus fréquente et qui semble plus spécifique chez les patients** (l'atteinte d'un domaine est toujours significativement plus élevée chez les patients) et particulièrement l'atteinte de deux domaines (à -1,5DS, 10,34% contre 0%) malgré son pourcentage relativement faible.

Le nombre moyen de tests atteints sur l'ensemble des tests passés est aussi significativement plus grand chez les patients (9,28% contre 5,79% à -1.5DS).

Cette atteinte cognitive semble toucher préférentiellement la **VTI et la mémoire épisodique,** particulièrement la mémoire épisodique visuelle. Il y en effet un pourcentage de tests par domaines significativement plus élevé uniquement pour ces domaines à -1,5DS (8,65% contre 6,51% pour la VTI et 6,48% contre 0% pour le ME visuelle), et la **moyenne de leurs z-scores et significativement plus faible que celle des témoins.**

Seul le CSCT permet de discriminer les patients ayant présenté un SCI des témoins à -1,5DS.

La définition de **l'atteinte globale** choisie a priori, reflète ces deux atteintes et est à -1.5DS significativement **plus élevée chez les SCI** (10,34% contre 0%).

Comme vu plus haut, le statut « cognitivement atteint » est défini par **l'atteinte d'au moins deux tests de domaines différents est aussi statistiquement plus élevée chez les sujets SCI (36,84% contre 18,52% à -1,5DS).**

Les comparaisons des résultats aux auto-questionnaires ont permis aussi de montrer que **les patients ayant présenté un SCI étaient plus fatigués, plus déprimés et plus anxieux** (sur les deux modalités), avec un nombre des tests considéré comme pathologiques significativement plus élevés et des scores bruts ou standardisés significativement différents entre les deux groupes.

Les patients ayant présenté un SCI ont aussi une **qualité de vie plus faible** que les témoins avec des scores standardisés statistiquement plus bas, en particulier les scores composites PCS-SF36 (score moyens du PCS-SF36 chez les SCI égal à 39,097 contre 55,269) et MCS-SF36 (43,789 contre 50,751).

Les régressions logistiques multivariées ont montré qu'il y avait une association entre le statut « cognitivement atteint » et le score total de la BDI, le sous score physique de la MFIS et le STAI-B, ces résultats n'étaient pas retrouvés dans le modèle multivarié (possiblement en rapport avec le faible nombre d'atteinte cognitive).

Pour les z-scores cognitifs, après ajustement, uniquement le CSCT pour la VTI, la mémoire épisodique visuelle et les fonctions exécutives avaient une association significative avec le statut « cognitivement atteint » et semblent en être les meilleurs prédicteurs. . Les z-scores des autres domaines n'avaient pas de corrélation partielle significative avec le statut « cognitivement atteint ». On note que la BDI, MFIS et le STAI-B étaient corrélés sur les modèles univariés avec ce statut, corrélation non retrouvée sur les modèles multivariés. De plus, il est possible que la mémoire de travail soit un peu plus sensible à la fatigue ou à l'anxiété car son Odds Ratio chutait nettement après ajustement et il n'y avait plus d'association significative. Son retrait permettait d'améliorer le modèle de régression, suggérant qu'au stade de SCI, elle ne soit pas un bon prédicteur de l'atteinte cognitive (mais l'étude n'était pas construite pour répondre à cette question et le manque de puissance pourrait en être une explication).

Enfin, les régressions linéaires multivariées ont montré que **la qualité de vie « globale » et la composante mentale, au stade de SCI, étaient faiblement corrélées avec la mémoire épisodique, et particulièrement la mémoire épisodique visuelle**, même après ajustement. Dans le sens où plus le z-score est bas, plus la qualité de vie est basse.

Pour la qualité de vie globale, c'est la seule association linéaire significative, même après ajustement (et même constat pour les modèles univariés).

Pour la composante mentale, **l'âge était aussi corrélé à la qualité de vie après régression univariée**. L'association entre MCS-SF36 et la ME visuelle persistait après ajustement sur l'âge. L'association entre le MCS-SF36 et l'âge disparaissait après ajustement sur la BDI, l'EDSS, la ME visuelle.

Pour la composante physique, seul l'EDSS présentait des corrélations significatives et une association linéaire uniquement après ajustement sur la MFIS.

2- Forces et limites de l'étude

Le choix des tests cognitifs est souvent source de différences dans la littérature, nous avons choisi les tests de la BRB-N, la plus couramment utilisée associée à d'autres tests pour explorer notamment les fonctions exécutives et l'attention. Les tests choisis étaient ceux considérés comme les plus sensibles et les plus spécifiques pour leurs domaines au moment de l'inclusion, et sont ceux les plus utilisés actuellement (hormis pour le BVMT, issu de la batterie MACFIMS qui ne figure que dans peu d'études, mais semble plus sensible que la SPART).

La prise en compte de la fatigue, de la dépression et, plus originalement de l'anxiété, en fait aussi une force et limite l'impact de ces facteurs confondants dans les analyses et leurs conclusions.

Notre étude s'est déroulée sur une population relativement importante. Les sujets ayant présenté un SCI ont pu être comparés à un échantillon de témoins sains (appariés sur le sexe, l'âge et le niveau éducatif) et non par rapport à un échantillon de patients suivis pour une SEP définie. La standardisation des résultats par rapport à des populations de référence, publiées, utilisées comme normes chez les sujets ayant présenté un SCI et les témoins sains, a permis d'apporter de la robustesse aux comparaisons, de limiter les fluctuations

d'échantillonnage et l'utilisation des z-scores dans les régressions afin d'en améliorer la puissance. Une attention particulière a été portée pour réaliser des modèles correctement ajustés aux variables. Le seuil pathologique principalement étudié était -1,5DS (qui semblait avoir le meilleur rapport spécificité/sensibilité) mais les analyses ont aussi été réalisées aux autres seuils pour pouvoir être comparables à la littérature (principalement pour -2DS).

La faible fréquence des troubles cognitifs retrouvée dans notre étude en limite néanmoins les conclusions du fait d'un manque de puissance.

3- **Comparaison des résultats avec la littérature : les statistiques descriptives éclairent-elles les statistiques interférentielles ?**

La faible proportion des troubles cognitifs a limité la puissance de l'étude, ce qui en fait sa principale limite. La présence d'association entre les tests cognitifs, la fatigue et la thymie n'a pas été directement étudiée (uniquement par le biais des moyennes des z-scores des domaines, pouvant lisser les résultats). L'étude était mono centrique, pouvant entrainer un biais de sélection, mais l'effet centre était limité par le mode de recrutement.

Il est à noter que les patients ayant présenté un SCI de notre étude ont une moyenne d'âge plus élevée que celle habituellement retrouvée dans la littérature (36,3 ans de moyenne contre 30 ans pour Miller) et que le taux de myélite est un peu plus élevé qu'attendu (à l'instar de Labiano [110]). Le reste des caractéristiques démographiques était par ailleurs relativement comparable à la littérature.

a- Qualité de vie et troubles cognitifs :

Cette étude met en évidence que **la qualité de vie des patients ayant présenté un SCI est significativement moins bonne que celle des sujets sains**. Elle confirme ce qui était déjà observé dans les études [23,24] une fois la maladie établie. Par contre, ses déterminants ne sont pas superposables à ceux retrouvés dans la SEP.

-Troubles cognitifs au stade de SCI, comparaison avec la littérature

Nos résultats sont par contre assez similaires, bien qu'un peu plus bas, à ceux retrouvés par Glanz (sur 16 SCI) pour les tests cognitifs (SDMT, PASAT, SRT), au même seuil pathologique de -1,5DS, sauf pour la PASAT qui est nettement moins atteinte dans notre étude (8,26% contre 22%) et qui est le test le plus atteint chez Glanz, supérieure à celle du SDMT. Cela semble plus cohérent avec la littérature qui rapporte que le SDMT est plus sensible que la PASAT. Les résultats divergents peuvent être en rapport avec la standardisation et les fluctuations d'échantillonnage.

Nos résultats sont assez proches de ceux de Labiano en 2016 sur 25 SCI, mais cette étude utilisait un seuil pathologique à -2DS avec une standardisation différente. [110] Le nombre d'atteints à au moins un test à -2DS est par contre assez proche (quasiment 50% pour Lubiano contre 57% dans notre étude, mais avec plus de tests utilisés). À noter que dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative mise en évidence par rapport aux témoins pour ce critère et un EDSS médian plus élevé (et type de SCI comparables).

- **Quels tests, quels domaines cognitifs ?**

Le test qui semble le plus discriminant semble être le CSCT, seul test ayant mis évidence une différence significative, à -1.5DS, par rapport aux témoins, dans la comparaison du pourcentage d'atteinte. Comme attendu. En revanche dans cette étude, pour les SCI, le SDMT est moins spécifique (mais un peu plus sensible) que le CSCT et ne permet pas de mettre en évidence des différences significatives avec les témoins, hormis à -1DS. Cette étude n'était pas faite pour répondre à cette question, il convient de réaliser des études spécifiques pour le confirmer.

Les tests les plus souvent atteints sont : un sous test de la TAP (ratio RC attention visuelle), le WLG90, le STROOP (dénomination), le SRT DR, le SDMT et le CSCT. Mais sauf pour le CSCT, leur spécificité ne permet pas, à -1,5DS, de mettre en évidence des différences statistiquement significatives par rapport aux témoins. On note un taux assez faible d'atteinte à la PASAT (8,62% à -1,5DS) contrairement à certaines études [78,85], probablement en rapport avec un manque de sensibilité (et probablement de puissance) car à -1DS, le pourcentage d'atteints augmente à 22,41%, significativement différent des témoins. Cela

confirme ce qui avait déjà été observé, à savoir que la PASAT manque de sensibilité par rapport au SDMT (et sûrement aussi par rapport au CSCT, mais l'hypothèse reste à confirmer). À noter que le BVMT semble avoir une excellente spécificité car aucun témoin n'est atteint à ce test, quel que soit le seuil pathologique utilisé.

Ces observations se confirment en partie avec les résultats des régressions logistiques multivariées. En effet, après ajustement, les domaines les plus prédictifs de l'atteinte cognitive (définie ici par l'atteinte d'au moins deux tests de domaines différents) sont la mémoire épisodique (et particulièrement visuelle) et la VTI, si elle n'est explorée que par le CSCT (qui s'explique en partie par l'ajout, pour l'exploration de la VTI, de certains tests de la TAP qui, au stade de SCI, ne semblent pas avoir une spécificité et une sensibilité suffisantes pour dégager des différences avec les témoins).

Et, de manière plus inattendue, les fonctions exécutives malgré un pourcentage d'atteinte relativement faible (13,8% à -1DS et 3,44% à -1,5DS) prédisent une partie de l'atteinte cognitive. Ces pourcentages d'atteinte sont assez cohérents avec la littérature, bien que Ruano retrouve plus de 40% de SCI avec une atteinte des fonctions exécutives. [26]

Le rôle de la VTI pour expliquer la prédiction de l'atteinte cognitive a déjà été étudié et Ruano a montré que les fonctions exécutives pouvaient prédire de façon indépendante ce statut. De même, les atteintes hippocampiques corrélées aux atteintes de la mémoire, particulièrement épisodique, soutiennent qu'une atteinte mnésique indépendante de la VTI existe. Le manque de puissance pourrait être encore une fois une des explications.

b- Qualité de vie, données démographiques, thymie et fatigue

La plupart des études portant sur la qualité de vie dans la sclérose en plaques retrouvent des corrélations (plus ou moins fortes) avec les scores de dépression et de fatigue, [23], contrairement aux résultats retrouvés dans notre étude (malgré ajustement).

Cependant, les échelles utilisées dans la littérature ne sont pas homogènes et le choix de l'échelle de qualité de vie ou du moins, des composantes étudiées, ne sont peut-être pas assez précises. Les scores composites ont été créés et standardisés sur des normes de la population Américaine. De plus, la dimension psycho-sociale n'a pas été étudiée.

L'utilisation de la MSQoli aurait peut-être apporté d'autres résultats. Mais ces hypothèses semblent néanmoins insuffisantes pour expliquer l'absence totale de corrélation

(après ajustement) avec la fatigue ou la BDI dans notre étude. Ce d'autant que l'étude de Baumstrack [71] et celle de Glanz en 2010 [111] (dont les résultats sont proches de ceux de Langdon [112]) mettent en évidence des corrélations entre dépression, MFIS et les scores composites PCS-SF36 et MCS-SF36, similaires à notre étude, mais avec uniquement 7 SCI dans l'échantillon (124 patients SEP tous types confondus) pour Baumstarck et 15 sur 92 pour Glanz. Les corrélations sont assez faibles pour Baumstarck (toujours inférieure à 0,5), plus fortes pour Glanz. Les scores de fatigue étaient plus hauts dans cette étude que dans la nôtre, mais l'inverse était observé pour les scores de Qol. Par contre, une des seules études sur les SCI et la qualité de vie ne retrouvait pas non plus d'association entre les scores de dépression et de qualité de vie (18 patients ayant présenté un SCI explorés mais exploration réalisée en moyenne à 2 ans et demi de l'épisode clinique…), cependant à noter le score de la BDI faible et peu différent des sujets contrôles.

En revanche, notre étude utilise moins de sous tests pour MFIS et uniquement les scores composites physique et mental pour la Qol (et pas de prise en compte de la sphère psychosociale). L'utilisation d'une échelle multidimensionnelle analysant les symptômes dépressifs (comme l'EHD-PRO) [22], à la place de la BDI, aurait peut-être permis de retrouver des résultats plus comparables avec la littérature.

Les populations ne sont pas non plus tout à fait comparables notamment sur l'EDSS avec des EDSS plus hauts dans la littérature. Et il a été montré que les scores de dépressions augmenteraient avec l'aggravation de la maladie (de l'EDSS). [56]

De plus, les scores de dépression (BDI) et fatigue (MFIS totale et les composantes mentales et physiques) semblent plus bas dans notre étude, le lien entre durée de la maladie et dépression/fatigue (prévalence de la dépression par an à quasiment 25%) pourrait être un des éléments de réponse. En effet, Joenhansson a montré en 2016 une augmentation significative du taux de dépression dans une population de 279 patients suivis pour une SEP sur une période de deux ans. [116] Ces résultats ne sont pas consensuels dans la littérature, et Hamel a, au contraire, récemment montré que la dépression (mais mesuré par l'EHD-PRO) n'était pas corrélée à la durée de la maladie ou au handicap, mais sur une population de patients avec une SEP établie. [22]

Ces constats sont superposables à ceux de Debouverie en 2009 pour la fatigue. [113]

Il est possible qu'au stade de SCI, dans notre étude, la dépression et la fatigue aient un impact moins fort sur la qualité de vie et que leur impact apparaisse pour une durée de la maladie plus longue, quand ces symptômes se sont chronicisés. Il est possible aussi que les stratégies de coping soient à ce stade plus efficientes qu'après être entré dans la maladie.

Il est probable que l'impact de la durée de la maladie ne soit visible que pour les stades précoces de celle-ci. De plus, les traitements et autres soins liés à la maladie peuvent influencer la perception de soi des patients, les niveaux de fatigue et de dépression et, par définition, la qualité de vie.

Cette dimension n'est que minime au stade de SCI principalement par l'absence de traitement de fond.

En revanche, la prédiction du score PCS-SF36 par l'EDSS est retrouvée dans notre étude et même, une relation linéaire après ajustement sur la fatigue. Hamel retrouvait des scores de PCS-SF36 corrélés avec l'EDSS et la fatigue pour les SEP RR mais pas de corrélation avec la fatigue pour les formes PP. [22]

Le manque de puissance et les fluctuations d'échantillonnage peuvent être aussi incriminés mais auraient, a priori, plutôt impactés les résultats des tests cognitifs. Par contre, l'hétérogénéité des résultats (et leurs écarts types) aux auto-questionnaires des patients ont pu influer les résultats des régressions (les scores de BDI et MFIS n'ont pas été standardisés).

Notre étude retrouve des corrélations entre les scores de qualité de vie (OveralSEP59 et MCS-SF36) et les scores standardisés de la mémoire épisodique visuelle, indépendamment. Les corrélations sont néanmoins faibles, comme parfois retrouvées dans la littérature. Il n'y a pas de corrélation entre la ME visuelle et le PCS-SF36, et il n'y avait pas d'autre corrélation entre la qualité de vie et l'atteinte cognitive (à la fois le statut « cognitivement atteint » et les z-scores standardisés des autres domaines).

Il aurait pu être intéressant de rechercher des corrélations entre les scores de qualité de vie et les z-scores des tests cognitifs eux-mêmes, mais cela semblait moins pertinent pour répondre à la question principale.

Ces résultats s'intègrent dans une littérature encore une fois assez hétérogène. Le plus souvent, l'atteinte cognitive est peu ou faiblement corrélée avec la qualité de vie pour les différents scores aux tests cognitifs.

Des corrélations entre les z-scores de la vitesse de traitement (explorée par la PASAT et le SDMT) et de la mémoire (explorée par SRT et la SPART) à la Baseline et la Qol à 7 ans, chez des patients suivis pour une SEP, ont déjà été retrouvées. [23] Nous ne retrouvons pas de corrélation entre la Qol à la Baseline et la VTI à la Baseline dans notre étude, même si cette dernière est uniquement explorée par le CSCT.

Le retentissement des troubles cognitifs tels que VTI sur la Qol est peut-être plus tardif, mais au stade de SCI, l'atteinte cognitive est plus limitée et sûrement moins sévère.

Baumstark, qui utilisait la BRB-N pour explorer la cognition, retrouvait de faibles corrélations, mais significatives, entre la SPART et le score PCS-SF36 et la PASAT et le MCS-SF36, sans autre corrélation entre la qualité de vie et les tests cognitifs. Mais comme nous l'avons déjà rappelé, cette étude ne comporte que 7 patients ayant présenté un SCI sur 124 patients au total, et pas de regroupement des tests en domaine. Glanz retrouvait un lien entre PCS-SF36 et PASAT et un lien fort entre qualité de vie évaluée par le MCS et le SDMT, mais avec une corrélation négative (inverse de celle attendue), chez une population avec uniquement 16% de SCI. Pourtant dans ces deux études, des scores standardisés ont été utilisés pour rechercher les atteintes cognitives et les proportions d'atteints, et utilisent des tests communs (issus de la BRB-N). Ces résultats divergents ont été mis sur le compte d'une puissance limitée et, dans notre étude, les z-scores ont été utilisés directement pour rechercher les corrélations, limitant le manque de puissance.

Il n'y avait pas non plus de corrélation entre atteinte cognitive ou atteinte de domaines cognitifs dans une série « pédiatrique » récente (âgé de 12 à 25 ans).

Anhoque, sur une population de 18 patients ayant présenté un SCI, retrouvait une corrélation entre la Qol explorée par la FAMS, la PASAT et la fluence verbale (STROOP lettre). [114] Mais la méthode est discutable (faible nombre de patients, pas de z-score, peu de détails sur les résultats cognitifs et la réalisation des corrélations). À noter également, peu de test ciblant la mémoire épisodique et pas d'utilisation non plus du SDMT ou du CSCT.

Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation forte avec les données démographiques et la sphère psycho-sociale aurait pu être intégrée aux analyses.

Il serait intéressant d'étudier l'évolution de la Qol et de ses déterminants sur des études longitudinales pour suivre leur évolution, particulièrement après un SCI et juste après l'annonce diagnostique en cas de conversion, car la plupart des études étudient la qualité de

vie une fois la SEP établie. D'autres études pour rechercher d'éventuels facteurs confondants et d'autres déterminants de la qualité de vie au stade SCI semblent nécessaires.

- **Un problème de définition ?**

Notre étude, bien qu'elle ne soit pas réalisée dans ce but, pose aussi la question de l'intérêt de prendre en compte les tests pathologiques à -1DS, car des différences significatives dans les pourcentages d'atteints sont retrouvées. Ces différences sont-elles liées à une atteinte cognitive plus modérée, débutante ? Ou est-ce une différence « virtuelle » en rapport avec la méthode utilisée (standardisation des z-scores) avec des témoins plus performants que les sujets servant de référence ? Cette étude ne permet pas de répondre directement à cette question et il est probable que les deux hypothèses ne soient pas exclusives, on remarque néanmoins que les z-scores moyens des témoins sont souvent légèrement supérieurs à zéro.

Il est à noter que l'atteinte globale (définie par l'atteinte de deux domaines différents), « créée » pour refléter l'atteinte cognitive diffuse est toujours différente des témoins (et toujours significative, sauf à -2DS pour les pourcentages en rapport avec un manque de puissance).

La définition de l'atteinte d'un domaine souvent plus stricte que dans la littérature peut expliquer aussi cette faible fréquence. Par exemple, pour Ruano en 2017, l'atteinte d'un domaine était définie par l'atteinte d'un seul test du domaine (mais au 5ème percentile, à peu près égal à 1,64DS) et l'atteinte cognitive était définie par l'atteinte de deux domaines, soit de deux tests de domaines différents, ce qui est comparable avec notre étude. Pour cette définition d'atteinte cognitive, notre étude retrouvait 36,84% des patients ayant présenté un SCI « atteints cognitivement » (ayant au moins deux tests atteints de domaines différents), pourcentage proche de celui de Ruano qui retrouvait 34,5% de sujets « atteints cognitivement » (sur 167 SCI). Comme nous l'avons vu, les atteintes de domaine sont, dans notre étude, plus basses par définition, à titre d'exemple uniquement 12,07% d'atteinte de la VTI contre 41,2% chez Ruano. En notant néanmoins que chez Ruano, la PASAT explorait la VTI et non la mémoire de travail. Pour la mémoire épisodique visuelle, Ruano ne retrouve qu'une faible atteinte par rapport à l'atteinte des autres domaines possiblement en rapport avec l'utilisation de la SPART, moins sensible que le BVTMT. Nous ne retrouvons pas la forte atteinte des fonctions exécutives qui avait aussi été mise en évidence par cette étude (explorée pourtant avec les mêmes tests). Il aurait été intéressant de pouvoir comparer

l'atteinte à chaque test dans ces deux études mais le détail des résultats aux tests n'est pas présenté par Ruano. [26]

V- **CONCLUSION :**

Pour conclure, notre étude confirme que l'atteinte cognitive dans la SEP débute dès le stade de syndrome cliniquement isolé, avec un pattern comparable avec celui constaté dans les formes RR de la maladie. Ces atteintes concernent principalement la VTI par le biais du CSCT et la mémoire épisodique (et particulièrement la mémoire épisodique visuelle, par le biais du BVMT). Ces domaines sont significativement plus atteints que les sujets sains.

Elle confirme aussi que les sujets ayant présenté un SCI sont plus déprimés, plus fatigués, plus anxieux et ont une moins bonne qualité de vie que leurs témoins appariés.

En revanche, notre étude ne retrouve pas de lien entre les troubles cognitifs, l'âge, l'EDSS, la dépression et la fatigue au stade de SCI, mais plutôt avec l'anxiété, suggérant que le profil thymique et son impact sur les troubles cognitifs et la qualité de vie évolueraient au cours de la SEP et peut-être en fonction de la progression de la maladie.

Elle confirme aussi que les troubles cognitifs sont peu prédictifs de la qualité de vie au début de la maladie et montre que la thymie à ce stade n'impacte pas la qualité vie, suggérant encore une fois une évolution de la thymie au cours de la maladie, et surtout de son retentissement.

Ces résultats permettent de souligner l'importance des troubles cognitifs comme marqueur précoce de la maladie (et peut-être aussi de son évolution), mais aussi l'importance de trouver des outils fiables pour les détecter, l'imagerie serait dans ce sens une perspective intéressante dans un souci d'objectivité. Ils permettent aussi de guider les recherches sur les structures cérébrales à analyser, tant sur le plan morphologique que fonctionnel (et comme cela a déjà été réalisé avec la mémoire et l'atrophie hippocampique, la VTI et le corps calleux).

Si des éléments objectifs et reproductibles permettaient de confirmer cette impression clinique, les troubles cognitifs et leurs corrélats à l'imagerie pourraient permettre un diagnostic encore plus précoce et de débuter des thérapeutiques efficaces, pouvant permettre de faire reculer l'apparition de la seconde poussée (96,97) sans traiter inutilement les 20% de patients qui ne présenteront jamais de seconde poussée, ainsi que l'ensemble des

perturbations psychiques et psycho-sociales qu'un tel diagnostic peut engendrer, pour éviter la progression du handicap, ou du moins de la limiter.

Cette étude souligne aussi l'importance qu'il faut accorder aux éléments moins visibles que les troubles moteurs, et notamment les troubles thymiques émotionnels qui vont impacter beaucoup plus sévèrement la qualité de vie à des stades plus tardifs de la maladie. Sans oublier que les troubles cognitifs sont l'élément impactant le plus significativement, au stade de SCI, la qualité de vie globale, ce d'autant qu'ils sont potentiellement accessibles aux thérapeutiques, médicamenteuses avec l'exemple du DONOZEPIL [117] (bien que ces résultats restent à confirmer plus largement) et non médicamenteuses, particulièrement réadaptatives. De plus, les résultats des corrélations laissent suggérer la présence d'une fenêtre thérapeutique où les troubles cognitifs et leurs conséquences ne sont pas encore installés (statut cognitif prédictif de l'EDSS à mois, du statut professionnel, association aux troubles thymiques…).

Il conviendrait néanmoins que les évaluations soient plus standardisées avec des batteries plus homogènes pour éviter les conclusions divergentes uniquement par défaut de méthode et permettre un suivi fiable.

BIBLIOGRAPHIE

1-Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Ve´csei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol. 2006; 13: 700–722.

2-Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 707–709.

3-Moreau T, Foulon S, Debouverie M, Weill A . Prevalence in France. ECTRIMS 2015. Mult Scler 2015 ; abst 790.

4-Pivot D, Debouverie M, Grzebyk M, Brassat D, Clanet M, Clavelou P, et al. Geographical Heterogeneity of Multiple Sclerosis Prevalence in France. PLoS One 2016;11(12).

5-Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. J Neurol. 2017;264(6):1185-92.

6-Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. Brain. 2010 ;133(Pt 7):1914–29.

7-Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. The Lancet Neurology. 2012;11(2):157-69.

8-Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. Ann Neurol. 2002 ;51(4):481–90.

9- Ford BD, Tampieri D and Francis G. Long-term followup of acute partial transverse myelopathy. Neurology 1992; 42: 250–252.

10-Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008 Nov;14(9):1157–74.

11-Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria'. Ann Neurol. 2005;58(6):840–6.

12-Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology. 2006 ;67(6):968–72.

13- Miller DH, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of MS: part 1: natural history, pathogenesis, diagnosis and treatment. Lancet Neurol 2005; 4: 281–88

14-Hyun J-W, Huh S-Y, Kim W, Park MS, Ahn S-W, Cho J-Y, et al. Evaluation of 2016 MAGNIMS MRI criteria for dissemination in space in patients with a clinically isolated syndrome. Mult Scler. 2017;1352458517706744..

15-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 Feb;69(2):292–302.

16-Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology. Mar 25;70(13 Pt 2):1079–83.

17-Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. J Neurol 2009; 256: 10–66.

18-Polman C, Kappos L, Freedman MS, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b. J Neurol. 2008;255(4):480–7.

19-Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The eff ect of gender in CIS: a meta-analysis. Mult Scler J 2011

20-Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Mult Scler. janv 2010;16(1):62-7
21-Amato MP. The diagnostic dilemma of multiple sclerosis presenting with isolated cognitive and behavioral disorders. Mult Scler. 2017;1352458517705002
22-Lamargue Hamel D, Deloire M, Ruet A, Charré-Morin J, Saubusse A, Ouallet JC, Brochet B. Deciphering Depressive Mood in Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis and Its Consequence on Quality of Life. *PloS One* 10, n° 11 (2015): e0142152.
23-Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet J-C, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7year longitudinal study. J Neurol. mars 2013;260(3):776-84.
24-Apolone G, De Carli G, Brunetti M, Garattini S. Health-related quality of life (HR-QOL) and regulatory issues. An assessment of the European Agency for the evaluation of medicinal products (EMEA) recommendations on the use of HR-QOL measures in drug approval. Pharmacoeconomics 2001;19(2):187e95
25-Berrigan LI, Lefevre JA, Rees LM, Berard J, Freedman MS, Walker LA. Cognition in early relapsing-remitting MS : consequence may be relative to working memory. J Int Neuropsychol Soc 2013 ; 19 :938-49
26-Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. Mult Scler. 2017;23(9):1258-67.
27-Ruet A, Deloire MSA, Ouallet J-C, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. Mult Scler. 2011;17(3):312-8
28-Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Benedict RHB. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. Clin Neuropsychol. 2010 ;24(7):1131–45.
29-Kurtzke JF. Patterns of neurologic involvement in multiple sclerosis. Neurology. 1989 ;39(9):1235–8.
30-Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Mémory impairment in MS : correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 ; 80 :201-16 Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Reuter F, Klemina I, Aghababian V, Pelletier J, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. BMC Neurol. 2011 ;11:17.
31-Lincoln NB, Radford KA. Cognitive abilities as predictors of safety to drive in people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2008 Jan;14(1):123–8.
32-Schultheis MT, Weisser V, Ang J, Elovic E, Nead R, Sestito N, et al. Examining the relationship between cognition and driving performance in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2010 ;91(3):465–73.
33- Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of infromation processing speech. Mult Scler 2013; 19 :1665-72.
34-Hubsky EP, Sears JH. Fatigue in Multiple Sclerosis: Guidelines for Nursing Care. Rehabilitation Nursing. 1992 ;17(4):176–81
35-MSCCPG (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines). Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington; 1998
36-Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 1984;65(3):135–8.
37-Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'hooghe MB, Ilsbroukx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. Neurorehabil Neural Repair 2008;22(1):91–100

38-Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol 1988;45(4):435–7
39-Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. Can J Neurol sci 1994 ; 21 :9-14
40-Khan F, Amatya B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. Front Neurol. 2014;5:177.
41-Higginson IJ, Hart S, Silber E, Burman R, Edmonds P. Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis. J Palliat Care 2006;22(3):158–65.
42-Bonnet MC, Deloire MSA, Salort E, Dousset V, Petry KG, Brochet B, et al. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2006 21;251(1–2):23–8.
43-Bonnet MC, Allard M, Dilharreguy B, Deloire M, Petry KG, Brochet B. Cognitive compensation failure in multiple sclerosis. Neurology. 2010 Oct 5;75(14):1241–8.
44-Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB. New York State MS Consortium. Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler 2009;15(2):258–61.
45-Chwastiak LA, Gibbons LE, Ehde DM, Sullivan M, Bowen JD, Bombardier CH, et al. Fatigue and psychiatric illness in a large community sample of persons with multiple sclerosis. J Psychosom Res 2005;59(5):291–8.
46-Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. Risk factors for suicide in multiple sclerosis. Psychother Psychosom. 1996 ;65(2):86–90.
47-Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:542–545
48-Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology. 1991;41(8):1193–6.
49-Hakim EA, Bakheit AM, Bryant TN, Roberts MW, McIntosh-Michaelis SA, Spackman AJ, et al. The social impact of multiple sclerosis--a study of 305 patients and their relatives. Disabil Rehabil. 2000 Apr 15;22(6):288–93.
50-Even C, Laffite C, Etain B, Dardennes R. Les déterminants de la dépression dans la SEP. Revue de la littérature. L'encéphale 1999 ; 25 :78-85
51-Dubayova, T., Krokavcova, M., Nagyova, I., Rosenberger, J., Gdovinova, Z., Middel, B., . . . van Dijk, J. P. (2013). Type D, anxiety and depression in association with quality of life in patients with Parkinson's disease and patients with multiple sclerosis. Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation, 22, 1353–1360
52-Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. Neurology 2002;59:674–678
53-Nunnari D, De Cola MC, D'Aleo G, Rifici C, Russo M, Sessa E, et al. Impact of Depression, Fatigue, and Global Measure of Cortical Volume on Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Biomed Res Int ;2015.
54-Arnett, P. A., Higginson, C. I. & Randolph, J. J. Depression in multiple sclerosis: relationship to planning ability. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2001. 7, 665–674
55-Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):507–17.
56-Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X. Fatigue in MS persistsover time : a longitudinal study. J Neurol 2006 ; 253 (11) : 1466-70.
57-Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2007;13:67–72.
58-Jones, K. H. et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with multiple sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. PLoS ONE 7 2012, e41910

59-Fernandez-Jimenez, E., & Arnett, P. (2015). Impact of neurological impairment, depression, cognitive function and coping on quality of life of people with multiple sclerosis: A relative importance analysis. Multiple Sclerosis Journal, 21, 1468 –1472
60-Garfield, A. C. & Lincoln, N. B. Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. 2012 Disabil. Rehabil. 34, 2047–2052
61-Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. 1999 Mult Scler. ;5(5):323–6.
62-Quesnel S, Feinstein A. Multiple sclerosis and alcohol: a study of problem drinking. Mult Scler. 2004 Apr;10(2):197–201.
63-Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in MS is related to disability, depression and QOL. J Neurol Sci 2006 ; 243 :39-45
64-Janardhan V, Bakshi R: Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. J Neurol Sci 2002, 205:51-58.
65-Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, Scarpazza C, Capra R. Natalizumab Significantly Improves Cognitive Impairment over Three Years in MS: Pattern of Disability Progression and Preliminary MRI Findings. PLoS ONE. 2015;10(7):e0131803.
66-Patti F, Morra VB, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, et al. Subcutaneous interferon β-1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. PLoS ONE. 2013;8(8):e74111.
67-Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 ; 82 :1157-91
68-Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H et al Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. 2005 JNNP 76:519–526.
69-Giordano A, Granella F, Lugaresi A, Martinelli V, Trojano M, Confalonieri P, et al. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. 2011 J Neurol Sci. 15;307(1–2):86–91.
70-Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K et al. DN: Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. 2006 J Rehabil Res Dev, 43:73
71-Baumstarck-Barrau K, Simeoni M-C, Reuter F, Klemina I, Aghababian V, Pelletier J, et al. Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients: a cross-sectional study. 2011 BMC Neurol.;11:17.
72-Janssens ACJW, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meché FGA, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. 2003 Acta Neurol Scand. ;108(6):389–95.
73-Mitchell AJ, Benito-Leo´n J, Morales Gonza´lez JM, RiveraNavarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. 2005 Lancet Neurol 4:556–566.
74-Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. 2008 Brain.;131(Pt 3):808–17. 1.
75-Kappos L. Effect of drugs in secondary disease progression in patients with multiple sclerosis. 2004Mult Scler.;10 Suppl 1:S46-54; discussion S54-55.
76-Borchet B. Place de l'EDSS dans l'évaluation précoce du handicap EM-Consulte.
77-Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. 1997 Brain.;120 (Pt 11):2059–69.

78-Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? Mult Scler. 2006 Aug;12(4):445–52.
79-Ruet A. Cognitive impairment in MS. In Brochet B ed. Neuropsychiatric symtpoms of inflammatory demyelinating diseases. Switzerland : Springer Internationnal Publishing, 2015 : 227-47
80-Chiaravalloti ND, Deluca J. Cognitive impairment in MS. Lancet Neurol 2008 ; 7 :1139-51
81-Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M. Regional hippocampal atrophy in MS. Brain 2008 ; 131 (Pt 4) : 1134-41
82-Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. Brain 1997; 120: 203958.
83-AuDuong MV, Audoin B, Boulanouar K, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S et al. Altered functional connectivity related to white matter changes inside the work memory network at very early stage of MS. J Vereb Blood Flow Metab 2005 ; 25 (10) :1245-53
84-Feuillet L, Reuter F, Audoin B, Malikova I, Barrau K, Cherif AA, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler. 2007 ;13(1):124–7.
85- Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, De Seze J ; CFSEP. Cognitive function in RIS. Mult Scler 2010: 16 :919-25
86-Archiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 ; 74: 443–446.
87-DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? J Clin Exp Neuropsychol 2004; 26: 550–562.
88-Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in MS subtypes. Arch Clin Neuropsychol 2000 ; 15 :115-36
89-Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. Neurology 2013 ; 80 :1501-8
90-Macniven JAB, Davis C, Bradshaw CM, Szabadi E, Constaniscu CS. Stroop performance in MS information processing speech, selective aatention or executive function ?. J Intern Neuropsychol Soc 2008 ; 14 :805-14
91-Poitrenaud J, Deweer B, Kalafat M, Van der Linden M. Adaptation française du CVLT. Editions ECPA, Paris 2007.
92-Fisk JD, Archibald CJ. Limitation of the Paced Auditory Serial Addition test as a measure of working memory in patients with MS. J Intern Neuropsychol Soc 2001 ; 7 :363-72
93-Summers M, Swanton J, Fernando K, Dalton C, Miller DH, Cipolotti L, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2008 ;79(8):955–8.
94-Prakash RS, Snook EM, Lewis JM, Motl RW, Kramer AF. Cognitive impairments in relapsing-remitting MS : a meta analysis. Mult Scler 2008 ; 14 :1250-61
95-Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of MS. Arch Clin Neuropsychol 2005 ; 20 :967 -81
96-Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3 years longitudinal study if cognitive impairment in patients with primary progressive MS : speed matters. J Neurol Sci 2008 ; 267 :129-36
97-Guidelines MSCP. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. 1998 [cited 2017 Oct 1]; Available from: https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/fatigue-and-multiple-sclerosis-evidence-based-management-strategi-2
98-Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in MS. Mult Scler. 2007 ; 13 :1026-32

99-Krupp LB, Christodoulou C. Fatigue and multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1(3):294–8.
100-Zéphir H. Fatigue and MS. Pratique Neurologique - FMC. 2014 ; 5(1):49-56.
101-Leplège A, Ecosse E, Coste J, Pouchot J, Perneger T. Le questionnaire MOS SF-36: manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores. Editions Estem, Paris 2001
102-Bouyer J. *In* Méthodes statistiques Médecine- Biologie Inserm. 1996 Edition De Boeck
103-Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler 2002;8(6):523–6.
104- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L., Unverzagt F. Cognitive dysfunction in MS. I. Frequency, patterns, and prédiction. Neurology 1991 ; 41 : 685-91
105-Minden, S. L. et al. Evidence based guideline: assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 82, 174–181 (2014)
106-Santangelo G, Sacco R, Siciliano M, Bisecco A, Muzzo G, Docimo R, et al. Anxiety in Multiple Sclerosis: psychometric properties of the State-Trait Anxiety Inventory. Acta Neurol Scand. 2016;134(6):458-66.
107-Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. Arch Neurol. 2001;58(10):1602–6.
108-DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. Brain Pathol. 2015;25(1):79-98.
109-Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. Mult Scler. 2008;14(7):947–53.
110-Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2016;22(2):250–3.
111-Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2010 15;290(1–2):75–9.
112-Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2011;24(3):244-9.
113-Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Guillemin F. [Reconsidering fatigue at the onset of multiple sclerosis]. Rev Neurol (Paris). 2009 ;165 Suppl 4:S135-144.
114-Anhoque CF, Domingues SCA, Teixeira AL, Domingues RB. Cognitive impairment in clinically isolated syndrome: a systematic review. Dement Neuropsychol 2010;4:86-90.
115-Hanna J, Santo JB, Blair M, Smolewska K, Warriner E, Morrow SA. Comparing depression screening tools in persons with multiple sclerosis (MS). Rehabil Psychol. 2017 ;62(1):20–4.
116-Johansson S, Gottberg K, Kierkegaard M, Ytterberg C. Variations in and predictors of the occurrence of depressive symptoms and mood symptoms in multiple sclerosis: a longitudinal two-year study. BMC Neurol. 2016;16:32.
117-Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, MacAllister WS, Elkins LE. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. Neurology. 2004 ; 63(9):1579–85
118-Patten, S. B., Beck, C. A., Williams, J. V. A., Barbui, C., & Metz, L. M. (2003). Major depression in multiple sclerosis: A population-based perspective. Neurology, 61, 1524 –1527

Non cités mais utilisés pour la rédaction :

1- Penner IK, Bechtek N, Raselli C, Stöckin M, Opwis K, Kappos L. Fatigue in MS: relation to depression, physical impairment, personality and action control. Multipl Scler 2007 ; 13 :1161-7
2- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593–602.
3- Hornarmand, K. & Feinstein, A. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. Mult. Scler.2009. 15, 1518–1524.
4- Burns, M. N., Nawacki, E., Siddique, J., Pelletier, D. & Mohr, D. C. Prospective examination of anxiety and depression before and during confirmed and pseudoexacerbations in patients with multiple sclerosis. Psychosom. Med. 75, 76–82 (2013)
5- WHOQOL Group, « Development of the WHOQOL: Rationale and current status », *International Journal of Mental Health*, nº 23, 1994, p. 24-56
6- Jacobs L, Beck R, Simon J, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during the fi rst demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 898–904
7- Kinkel RP, Laforet G, You X. Disease-related determinants of quality of life 10 years after clinically isolated syndrome. Int J MS Care. 2015;17(1):26-34.
8- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci. 2006;245(1-2):41-6
9- Amato MP, Zipoli V, Goretti B, Portaccio E, De Caro MF, Ricchiuti L, et al. Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol. 2006 Aug;253(8):1054–9.
10- Defer G, Brochet B, Pelletier J. Neuropsychologie de la sclérose en plaques, Issy-les-Moulineau, Elsevier Masson, « Neurosychologie », 2011, 209p
11- Léger JM, Mas JL, Moreau T, Du Pasquier R. Sclérose en Plaques, Montrouge, Editions John Libbey Eurotext, « Traité de Neurologie », 2017, 281p

ANNEXES

Batteries Neuropsychologiques :

Fonctions cognitives	Batteries de dépistage				Batteries étendues	
	BRB-N	**SEFCI**	**BdR**	**BICAMS**	**BCcogSEP**	**MACFIMS**
Attention Mémoire de travail	PASAT 3 SMDT	SDMT	PASAT 2 Empan envers	SDMT	Code WAIS PASAT 3 PASAT 2 Empan endroit et envers	SDMT PASAT 3 PASAT 2
Mémoire épisodique verbale	SRT	SWL	CVLT (5 premiers essais)	CVLT-II (5 premiers essais)	SRT	CVLT-II
Mémoire épisodique visuo-spatiale				BVMT (3 premiers essais)	SPART (10/36)	BVMT
Fonctions exécutives	SPART (10/36)				Ordres contraires *Go/no-go* Alternance lettre/ nombre	D-KFES *Sorting Test*
Langage : fluences verbales	WLG (fluence sémantique)	SILS			Fluences verbales	COWAT (fluence phonétique)
Autres			MSNQ			Jugement d'orientation de lignes

Tests Neuropsychologiques :

SDMT= Symbol Digit Modalities Test

Test la VTI

Test oral, réponse écrite. Le sujet doit substituer des chiffres à des symboles géométriques en suivant un modèle, pendant 90 secondes. Très sensible. Effet Test-retest important

‡	§	¤	¬	¦	⧺	┌	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	⧺	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

⧺	§	∫	¬	¤	§	‡	⧺	∫	¬	§	≡	⧺	‡	┌

⧺	¤	¦	┌	∫	‡	¦	⧺	┌	¤	¬	≡	‡	⧺	¦

¬	⧺	¤	∫	§	⧺	∫	¤	§	¦	≡	┌	‡	§	⧺

≡	¤	┌	‡	§	¦	⧺	¤	¬	‡	¦	≡	¬	┌	∫

§	≡	¦	¬	‡	§	⧺	≡	∫	¦	¬	¤	§	┌	⧺

¬	┌	¦	≡	‡	¦	┌	¤	∫	≡	¬	∫	⧺	‡	§

CSCT= **Computerized Speed Congitive Test**

Test la VTI

Test oral informatisé. Le sujet doit substituer des chiffres à des symboles géométriques en suivant un modèle pendant 90 secondes, Version informatisé du SDMT. Très sensible. Effet Test re-retest limité par la génération d'une nouvelle forme du tests à chaque passation

PASAT= Paced Auditory Serial Addition Test

Test la mémoire de travail

Test oral auditif. Les sujets doivent additionner des chiffres énoncés sur une bande sonore en s'efforçant d'inhiber les interférences liées au répondes précédentes. Dépend aussi de la VTI et des capacités de calculs

EMPAN inverse

Test la mémoire de travail

Test oral. Le sujet doit restituer à l'envers une suite de chiffre. Peut explorer la MdT en s'affranchissant de la VTI

SRT= Selective reminding test

Test la mémoire épisodique verbale

Tache d'apprentissage d'une liste de 12 mots que l'examinateur lit à un rythme de un mot toutes les deux secondes, comprenant 6 essais et un rappel différé. Dépend peu de la MdT. Ne différencie pas le mémoire à court et à long terme. Effet test retest important

Version Modifié avec 16 mots

CVLT= California Verbal Learning Test

Test la mémoire épisodique Verbale

Tache d'apprentissage d'une liste interférente avant un rappel différé. Analyse, l'indexage, l'interférence et le stockage

EMPAN endroit

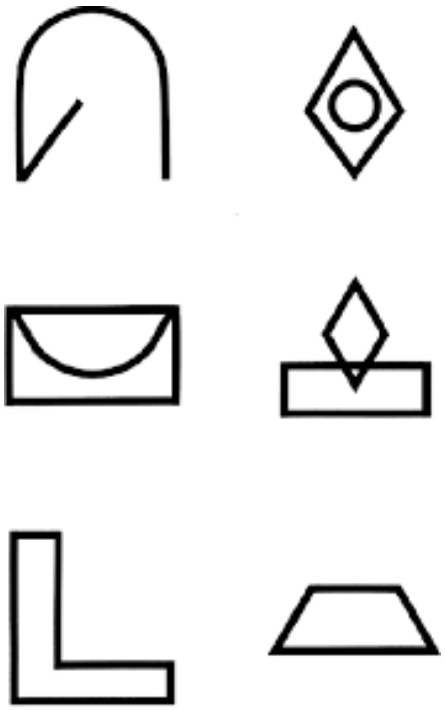
Test la MdT et la mémoire épisodique verbale

Tests oral. Le sujet doit reconstituer une suite de chiffre. Test peu sensible

BVMT-R= Brief Visual Memory Test- Revised

Test la mémoire épisodique visuelle

Des planches où figurent 6 figures sont présenté au sujet pendant 10 secondes, puis le sujet doit reproduire le plus de figures possibles. Test sensible, peut être affecté par les déficiences motrices.



WLG= Word List Generation

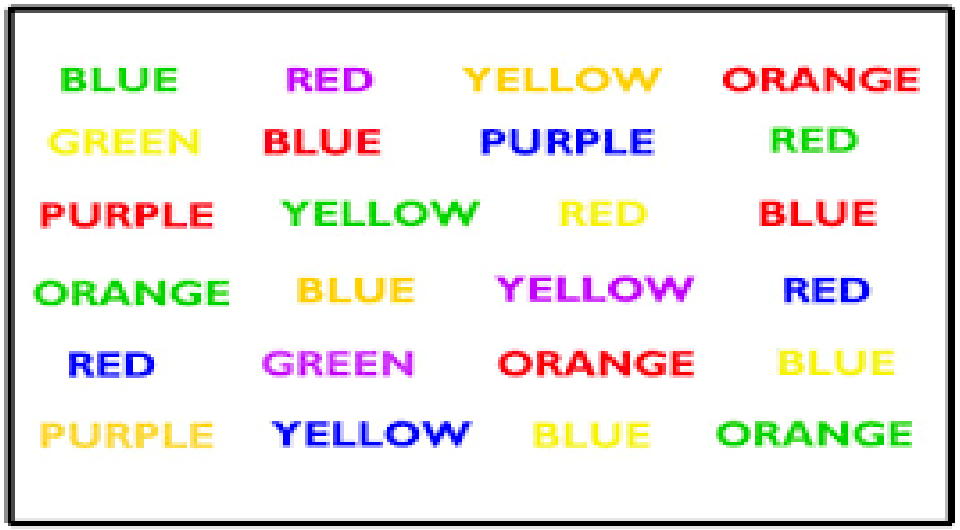
Tests les fonctions exécutives, la fluence verbale

Production spontanée orale de noms d'une catégorie donnée (animaux), ou de mots commençant par la lettre p, en 90 secondes. Influencé par la VTI

STROOP

Test les fonctions exécutives, l'inhibition

Reconnaissance de couleurs, de noms de couleurs écrits dans une couleur différente



TAP= Tests of Attentional Performance

Test l'attention

Batterie de tests informatisés explorant les différentes dimensions de l'attention. Peut être influencé par la VTI

Expanded Disability Status Scale (EDSS) :

EDSS indicates expanded disability status scale; MS indicates multiple sclerosis.

Table 3

Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) for Neurologic Assessment

0	Normal neurological exam (all grade 0 to FS)
1.0	No disability, minimal signs in one FS (ie, grade 1)
1.5	No disability, minimal signs in more than one FS (more than one FS grade 1)
2.0	Minimal disability in one FS (one FS grade 2, other 0 or 1)
2.5	Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 to 1)
3.0	Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 to 1) or mild disability in three or four FS (three or four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory
3.5	Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3; or five FS grade 2 (others 0 to 1)
4.0	Fully ambulatory without aid, self sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps, able to walk without aid or rest some 500 meters
4.5	Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance: characterized by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps, able to walk without aid or rest 300 meters
5.0	Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (eg, to work a full day without special provisions). (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0.)
5.5	Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities. (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 to 1; or combination of lesser grades usually exceeding those for step 4.0.)
6.0	Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+.)
6.5	Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+.)
7.0	Unable to walk beyond approximately five meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely pyramidal grade 5 alone.)
7.5	Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair, may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorized wheelchair. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+.)
8.0	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations generally grade 4+ in several systems.)
8.5	Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arm(s); retains some self care functions. (Usual FS equivalents are combinations generally 4+.)
9.0	Helpless bed patient can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations generally 4+ in several systems.)
9.5	Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat or swallow. (Usual FS equivalents are combinations almost all grade 4+.)
10	Death due to MS

Adapted, with permission, from Kurtzke JF[47] FS = Functional system

SERMENT D'HIPPOCRATE

Conseil National de l'Ordre des Médecins

Le serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) 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. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ÉTUDE ET DESCRIPTION DES DÉTERMINANTS DE LA QUALITÉ DE VIE AU STADE DE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLÉ (COHORTE SCICOG) :

Introduction :
L'atteinte cognitive dans la sclérose en plaques est fréquente et impacte la qualité de vie dès les stades précoces.
Son étude reste néanmoins soumise aux différentes méthodologies utilisées dans la littérature et les facteurs de confusion ne sont pas toujours bien pris en compte, en particulier l'anxiété.

Nous proposons de décrire les caractéristiques cognitives, thymiques et de fatigue pour la Cohorte SCICOG et leur impact sur la qualité de vie.

Matériel et méthode :

58 sujets et 54 témoins sains ont été analysés. L'ensemble des sujets ont réalisé un bilan neuropsychologique complet avec des tests issus de la BRB-N, de la TAP et le BVMT. Des autoquestionnaires testant la fatigue, la dépression et l'anxiété ont complété l'évaluation. L'ensemble des z-scores cognitifs ont été calculés à partir de deux populations de référence.

Résultats :

Les données démographiques ne différenciaient pas les sujets des témoins. 36.84% des SCI contre 18.52% des témoins sains présentaient « une attente cognitive ». Les comparaisons des distributions ont montré que les SCI ont une atteinte plus fréquente de la VTI, 13,79% contre 1.85%, p=0.033 d'atteints au CSCT et de la mémoire épisodique visuelle 8,62% contre 0%, p<0.01 au BVMT. L'atteinte épisodique visuelle est corrélée avec la qualité de vie, « r partiel » =0,273, p=0,05 après ajustement et l'EDSS à la PCS-SF36 (r=0,265, p=0.048).

Conclusion :

La qualité de vie au stade de SCI est impactée par la mémoire épisodique visuelle, qui, avec l'atteinte de la VTI, sont les atteintes les plus fréquentes.

STUDY and DESCRIPTION of the DETERMINANTS of the quality of life at the stage of CLINICALY ISOLATED SYNDROME (cohort SCICOG)

Introduction: Cognitive impairment in MS is common and impacts the quality of life from the early stages of the disease**.** However, its study remains subject to the different methodologies used in the literature and the confounding factors are not always taken into account, in particular anxiety.

We propose to describe the characteristics of cognitive, mood and fatigue for the SCICOG cohort and their impact on its quality of life.

Method: 58 CIS and 54 healthy controls were analysed. All the subjects achieved a full neuropsychological assessment with tests from the BRB - N and other tests (TAP and BVMT). Self-completed tests of fatigue, depression and anxiety completed the assessment. All of the cognitive z-scores has been calculated with the help of two reference populations.

Results: Demographics' datas found no difference between the subjects and the control subjects. 36.84% of the SCI present cognitive impairment vs 18.52% for the healthy controls. Comparisons of distributions showed that the SCI suffered more from the VTI, 13.79% against 1.85%, p = 0.033 assessed by the CSCT, and from visual episodic memory: 8.62% against 0%, p < 0.01 by the BVMT. The Visual episodic impairment was correlated with the quality of life, 'partial r' = 0.273, p = 0, 05 after adjustments and the EDSS with the composite score PCS-SF36 (0.265, p=0.048)

Conclusion: Quality of life at the stage of SCI is affected by Visual episodic memory, which is with the VTI, the most impaired domain.

Key Words : Multiple slcerosis, Clinically isolated syndrom, cognitve impairement, fatigue, anxiety, depression, quality of life.