



**HAL**  
open science

**Vitesse de traitement de l'information dans la Sclérose  
en Plaques : effets de la réhabilitation  
cognitivo-linguistique sur des performances de temps de  
réaction et sur les phénomènes de plasticité cérébrale  
sous-jacents chez 25 patients**

Inès Dassy

► **To cite this version:**

Inès Dassy. Vitesse de traitement de l'information dans la Sclérose en Plaques : effets de la réhabilitation cognitivo-linguistique sur des performances de temps de réaction et sur les phénomènes de plasticité cérébrale sous-jacents chez 25 patients. Sciences cognitives. 2020. dumas-03085203

**HAL Id: dumas-03085203**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03085203>**

Submitted on 21 Dec 2020

**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.

Année universitaire 2019-2020

COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE  
Centre de Formation Universitaire d'Orthophonie

Mémoire (U.E. 7.5) pour l'obtention du

## **CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE**

### **Grade Master**

Présenté et soutenu en juin 2020

par Inès DASSY

née le 18 janvier 1997 à Bayonne

**Vitesse de traitement de l'information dans la Sclérose en Plaques :  
effets de la réhabilitation cognitivo-linguistique sur des  
performances de temps de réaction et sur les phénomènes de  
plasticité cérébrale sous-jacents chez 25 patients**

**Sous la direction de :  
Delphine LAMARGUE**

Membres du jury :

Mme Catherine Semal, Professeur des Universités de Bordeaux, INCIA UMR-5287-CNRS et  
Institut National Polytechnique de Bordeaux

Mme le Dr Cécile Dulau, Neurologue, Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux



Année universitaire 2019-2020

COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE  
Centre de Formation Universitaire d'Orthophonie

Mémoire (U.E. 7.5) pour l'obtention du

## **CERTIFICAT DE CAPACITE D'ORTHOPHONISTE**

### **Grade Master**

Présenté et soutenu en juin 2020

par Inès DASSY

née le 18 janvier 1997 à Bayonne

**Vitesse de traitement de l'information dans la Sclérose en Plaques :  
effets de la réhabilitation cognitivo-linguistique sur des  
performances de temps de réaction et sur les phénomènes de  
plasticité cérébrale sous-jacents chez 25 patients**

**Sous la direction de :  
Delphine LAMARGUE**

Membres du jury :

Mme Catherine Semal, Professeur des Universités de Bordeaux, INCIA UMR-5287-CNRS et  
Institut National Polytechnique de Bordeaux

Mme le Dr Cécile Dulau, Neurologue, Praticien hospitalier, CHU de Bordeaux

**Titre : Vitesse de traitement de l'information dans la SEP : effets de la réhabilitation cognitivo-linguistique sur des performances de temps de réaction et sur les phénomènes de plasticité cérébrale sous-jacents chez 25 patients**

**Résumé :** Les troubles cognitifs sont fréquents chez des personnes vivant avec une sclérose en plaques (PvSEP). Peu d'études évaluent l'efficacité d'une réhabilitation cognitivo-linguistique sur la VTI. L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) peut contribuer à comprendre les phénomènes de plasticité cérébrale liés aux performances de VTI ainsi qu'à leur évolution après une réhabilitation. Notre étude ancillaire réalisée à partir d'un essai clinique contrôlé, en aveugle et randomisé, vise à étudier l'impact d'un programme de réhabilitation cognitive sur les performances de VTI chez des PvSEP et à en comprendre le mode d'action en étudiant les phénomènes de plasticité. Les PvSEP dont nous disposions des données d'IRMf étaient sélectionnées et randomisées en 2 groupes de traitement de 50 séances individuelles, 3 fois par semaine : un groupe REACTIV bénéficiant d'une réhabilitation et un groupe de prise en charge globale. Deux tâches à temps de réaction (TR), en évaluation comportementale et en IRMf, ont été proposées, avant et après traitement, ainsi que des EDSS et auto-questionnaires de fatigue, de dépression et d'anxiété. Les analyses statistiques comparant les TR avant et après traitement étaient réalisées à partir des tests de Mann Whitney et Wilcoxon. Vingt-cinq patients, 13 dans le groupe REACTIV et 12 dans le groupe contrôle, et 22 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'éducation ont été inclus. Comparés aux témoins, les PvSEP présentaient des TR plus lents. Les scores de TR à l'évaluation comportementale et en IRMf s'amélioraient significativement uniquement au sein du groupe REACTIV après la réhabilitation. Les analyses d'IRMf n'ont pu être finalisées suite au Covid-19.

Les résultats pré- et post-réhabilitation cognitive aux tâches à TR simple montrent des possibilités d'amélioration de la VTI tout en maintenant la qualité des réponses chez les PvSEP ayant suivi une réhabilitation spécifique comparés à celles ayant suivi une prise en charge globale.

**Mots clés :** Cognition – Sclérose en Plaques – IRMf – Plasticité cérébrale – Vitesse de traitement de l'information – Réhabilitation cognitive

---

**Title : Information processing speed in multiple sclerosis : effects of cognitive rehabilitation on reaction time performance and on the underlying cerebral plasticity mechanisms in 25 patients**

**Abstract :** Cognitive problems are common in people living with multiple sclerosis (PwMS). Few studies evaluate the effectiveness of cognitive rehabilitation on IPS. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can help to understand the mechanisms of brain plasticity related to the performance of IPS and their evolution after rehabilitation. Our ancillary study, based on a randomized, blinded, controlled clinical trial, aims to study the impact of a cognitive rehabilitation program on the performance of IPS in PwMS and to understand its mode of action by studying the phenomena of plasticity. The PwMS for which we had fMRI data were selected and randomized into 2 treatment groups of 50 individual sessions, 3 times a week: a REACTIV group benefiting from rehabilitation and a global management group. Two reaction time (RT) tasks, behavioural assessment and fMRI, were offered, pre- and post-treatment, as well as EDSS and self-questionnaires for fatigue, depression and anxiety. Statistical analyses comparing pre- and post-treatment RT were performed using the Mann Whitney and Wilcoxon tests. Twenty-five patients, 13 in the REACTIV group and 12 in the control group, and 22 controls matched for age, gender, and education level were included. Compared to controls, patients in the PwMS group had slower RT. RT scores on behavioural assessment and fMRI improved significantly only in the REACTIV group after rehabilitation. The fMRI analyses could not be finalized following Covid-19. Pre- and post-rehabilitation cognitive results on single RT tasks show potential for improvement in IPS while maintaining the quality of responses in the PwMS who underwent specific rehabilitation compared to those who underwent global management.

**Keywords :** Cognition – Multiple sclerosis – fMRI – Brain plasticity – Processing speed of information – Cognitive rehabilitation

---

Nombre de pages : 110. Nombre de références : 163

Unités de recherche

# REMERCIEMENTS

---

Je tiens tout d'abord à remercier Delphine Lamargue, ma directrice de mémoire, pour sa disponibilité touchante, ses conseils précieux et son accompagnement de qualité qui m'a permis de me familiariser avec le domaine de la recherche. Sa gentillesse et son soutien tout au long de l'année ont été pour moi une aide très précieuse et je lui suis extrêmement reconnaissante.

Je remercie également le Dr Dulau et Mme Semal, qui ont accepté de faire partie du jury de ce mémoire, pour l'intérêt porté à ce travail.

Je tiens également à remercier le Professeur Brochet qui m'a permis d'assister à sa consultation SEP, ainsi que les membres du laboratoire U1215 dirigé par S. Oliet pour leur accueil, particulièrement Mme Panatier, et Mr Koubiyr pour le temps qu'il m'a accordé et ses conseils avisés pour le traitement des données d'imagerie cérébrale.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux orthophonistes m'ont accueillie dans leur cabinet, ont accepté de me confier leurs patients, ont su me transmettre leurs savoirs et leur expérience tout au long de ces cinq années : Mesdames Sylvie Laulan, Amélie Vignaud, Anne-Sophie Sarthou-Gauret, Emilie Durand, Laurence Larroque, Léa Leblond, Lucie Breil, Gaëlle Bénichou, Pauline Gaudry, Fanny Boucly, Pascale Célérier et Laure Tressens.

Merci à la direction de l'école d'orthophonie ainsi qu'à l'ensemble des professeurs.

Je remercie enfin mes parents, ainsi que tout particulièrement mon mari, Jean, qui m'accompagne depuis le début de mes études et a toujours cru en moi. Merci à son soutien qui m'a permis d'avancer sereinement et de traverser les moments difficiles. Merci enfin pour cette dernière merveilleuse année qui a vu naître notre petite Thaïs, début de notre nouvelle vie.

# TABLE DES MATIERES

---

Remerciements.....	3
Table des matières .....	4
Table des illustrations.....	6
Tableaux .....	6
Figures.....	6
Table des annexes .....	7
Table des abréviations.....	7
Préambule lié au COVID-19 .....	8
Introduction.....	9
Contexte théorique .....	12
Préambule.....	12
1    Cognition et SEP.....	12
1.1    Caractérisation des troubles cognitifs dans la SEP .....	13
1.2    Evolution et variabilité interindividuelle.....	19
1.3    Réserve cognitive .....	19
1.4    Impact dans la vie quotidienne .....	20
1.5    Prise en charge de l'atteinte cognitive des personnes vivant avec une SEP.....	20
2    Réhabilitation cognitive dans la SEP : bases de l'étude REACTIV.....	24
2.1    Réhabilitation cognitivo-linguistique adaptée aux troubles des PvSEP.....	25
2.2    Effets de la réhabilitation cognitive dans la SEP : données actuelles.....	26
2.3    Considérations sur la plasticité cérébrale comme base de la réhabilitation cognitive.....	27
3    Apport de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à la PEC cognitive dans la SEP .....	28
3.1    IRM et SEP : apport de l'imagerie cérébrale à la physiopathologie et à la compréhension des troubles cognitifs .....	28
3.2    Efficacité de la réhabilitation cognitive chez les PvSEP et neuroplasticité en IRMf : intérêt et mise à jour de la revue de la littérature.....	33
3.3    Focus : tâche à TRS et IRM fonctionnelle .....	34
4    Etude REACTIV (Lamargue, 2015) : apport de la complémentarité des données comportementales et d'imagerie cérébrale par IRM à l'étude de l'efficacité de la réhabilitation cognitivo-linguistique.....	35
4.1    Design de l'étude.....	35
4.2    Le programme de réhabilitation cognitive REACTIV .....	36
4.3    Les évaluations comportementales et en IRM.....	37
4.4    Le protocole d'IRM fonctionnelle.....	38
Objectifs et hypothèses de l'étude.....	39
Méthode .....	42
1    Population .....	42
1.1    PvSEP.....	42
1.2    Témoins.....	43

2	Procédures.....	44
2.1	Design expérimental.....	44
2.2	Evaluations cliniques et comportementales.....	44
2.3	Thérapies.....	45
3	Examen d'IRM fonctionnelle.....	46
3.1	IRM.....	46
3.2	Protocole.....	46
4	Analyses informatiques et statistiques des données.....	46
4.1	Les variables.....	46
4.2	Analyses statistiques des données comportementales.....	47
4.3	Analyses informatiques des images d'IRM fonctionnelle.....	50
4.4	Analyses complémentaires des scores à la tâche de TRS réalisée en IRMf à la baseline et de leur évolution entre V4 et V0.....	52
	Résultats.....	53
1	Sujets.....	53
2	Caractéristiques démographiques et cliniques.....	53
3	Performances cognitives à l'inclusion (V0) : VTI mesurée par les TR à la tâche d'alerte de la TAP des PvSEP et des témoins.....	54
4	Evolution de la VTI après la PEC : comparaison de l'évolution des TR entre V0 et V4 à la tâche d'alerte de la TAP au sein des groupes et comparaison des deltas d'évolution entre les 2 groupes....	55
5	Analyse des facteurs démographiques, thymiques et de la fatigue.....	56
5.1	Evolution des aspects thymiques et de fatigue au décours de la PEC : comparaison des scores des échelles thymiques et de fatigue entre V0 et V4 au sein de chacun des groupes pris en charge et entre les deux groupes de PvSEP.....	56
5.2	Liens entre les performances de VTI à la tâche d'alerte et les facteurs influant : relations entre les facteurs démographiques, thymiques et la fatigue, et les TR chez les PvSEP.....	57
5.3	Liens entre l'évolution de la VTI après la PEC et les facteurs influant et de confusion : relation entre les facteurs influant, démographiques et cliniques, les facteurs de confusion, évolution des états thymiques et la fatigue, et l'évolution des TR à chacune des conditions de la tâche d'alerte chez les PvSEP.....	57
6	Prédiction de la progression des performances cognitives de VTI entre V0 et V4.....	58
7	Analyses du protocole d'IRMf.....	59
7.1	Analyses IRMf effectuées.....	59
7.2	Tâche à TRS en IRMf : performances à l'inclusion.....	60
7.3	Comparaison de l'évolution des TR entre V0 et V4 à la tâche à TRS en IRMf au sein des groupes et comparaison des deltas d'évolution entre les 2 groupes.....	61
	Discussion.....	62
	Conclusion et perspectives.....	73
	Bibliographie.....	76
	Annexes.....	99

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

## Tableaux

Tableau 1. Liens entre localisations lésionnelles et cognition, adapté de Filippi et Rocca (2010) .....	30
Tableau 2. Description des populations PvSEP et témoins à l'inclusion .....	53
Tableau 3. Performances cognitives au test d'alerte de la TAP et comparaison des performances entre les PvSEP et les témoins à l'inclusion.....	54
Tableau 4. Comparaison des performances cognitives au sein de chaque groupe de patients entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des performances cognitives entre les groupes entre V0 et V4 à la tâche d'alerte de la TAP .....	55
Tableau 5. Comparaison des scores thymiques et de fatigue au sein de chaque groupe de PvSEP entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des scores thymiques et de fatigue entre les groupes entre V0 et V4.....	56
Tableau 6. Significativité des corrélations (valeurs de $p$ ) entre les facteurs démographiques, thymiques et de la fatigue, et les temps de réaction à l'inclusion chez 25 PvSEP .....	57
Tableau 7. Significativité des corrélations (valeurs de $p$ ) entre les facteurs influant et les facteurs de confusion et la progression des temps de réaction chez les 25 PvSEP .....	58
Tableau 8. Prédiction de la progression des performances cognitives de VTI entre V0 et V4. ....	59
Tableau 9. Analyses IRM effectuées. ....	60
Tableau 10. Performances cognitives à la tâche de TRS en IRMf et comparaison des performances entre les PvSEP et les témoins à l'inclusion.....	60
Tableau 11. Comparaison des résultats comportementaux de la tâche en IRMf au sein de chaque groupe de patients entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des performances cognitives entre les groupes entre V0 et V4.....	61

## Figures

Figure 1. Modèle explicatif du développement de l'atteinte cognitive d'après Shooheim et al (2015) ....	29
Figure 2. Design expérimental de l'étude REACTIV, adapté de Lamargue et al. (article accepté, mai 2020) .....	35
Figure 3. Design expérimental de l'étude préliminaire sur les liens entre les performances de VTI et l'activité cérébrale au décours d'une réhabilitation .....	44
Figure 4. Illustration du positionnement du sujet (image extraite du site <a href="https://www.senat.fr/rap/r11-476-1/r11-476-119.htm">https://www.senat.fr/rap/r11-476-1/r11-476-119.htm</a> ).....	46

# TABLE DES ANNEXES

---

**Annexe A :** Tests des batteries spécifiquement utilisées dans la SEP.

**Annexe B :** Extrait du « Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force » concernant les niveaux d'évidence des études scientifiques publiées.

**Annexe C :** Imagerie cérébrale dans la SEP (Collège des Enseignants de Neurologie, 2019).

**Annexe D :** Tableau sur les effets des principales études sur la réhabilitation cognitive en IRM fonctionnelle dans la SEP.

**Annexe E :** Tableau sur les principales régions cérébrales avec des changements de connectivité fonctionnelle observés en IRMf suite à une réhabilitation cognitive chez des PvSEP.

**Annexe F :** Essai réalisé à partir des examens IRM traités de patients des deux groupes : analyse soustractive des activations obtenues dans le groupe REACTIV et dans le groupe pris en charge globalement.

# TABLE DES ABREVIATIONS

---

BDI : Beck Depression Inventory

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

MDT : mémoire de travail

MFIS : Modified Fatigue Impact Scale

PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test

PvSEP : Personne vivant avec une SEP

RC : réserve cognitive

SEP : Sclérose en Plaques

SEP-RR : SEP rémittente récurrente

SB : substance blanche

SDMT : Symbol Digit Modalities Test.

SG : substance grise

SNC : Système Nerveux Central

STAI : State-trait Anxiety Inventory

TRC : Temps de Réaction à Choix

TRS : Temps de Réaction Simple

VTI : Vitesse de Traitement de l'Information

# PREAMBULE LIE AU COVID-19

---

L'objectif initial de ce travail de recherche était d'étudier en IRMf les phénomènes de plasticité cérébrale liés aux performances de vitesse de traitement de l'information (VTI) lors de tâches de temps de réaction avant et après une réhabilitation spécifique, afin de mieux comprendre les modes d'action permettant de guider ou non la plasticité cérébrale des PvSEP et présentant un déficit cognitif léger à modéré. Nous souhaitons réaliser notamment une interprétation intégrée des données comportementales et des modes d'action de la réhabilitation, étudiés en IRMf, afin de proposer un modèle et/ou des hypothèses de fonctionnement visant à guider de futurs programme de réhabilitation basés sur la plasticité cérébrale pour améliorer la VTI, in fine pour améliorer le confort des PvSEP dans leur vie quotidienne, notamment dans les situations de communication.

Les conditions sanitaires exceptionnelles liées au COVID 19 ayant imposé un confinement ne nous ont pas permis l'accès aux stations de traitement de l'équipe pour les traitements de l'IRMf. Il n'a donc pas été possible de finaliser les traitements d'imagerie qui étaient déjà très avancés mais dont la dernière phase de traitement n'était pas réalisable avec un ordinateur portable « standard ».

Nous avons donc choisi de recentrer le mémoire sur une problématique proche concernant la VTI, réalisable à partir des données comportementales avant et après réhabilitation dont nous disposions pour le même groupe de patients, utilisant une grande part du travail réalisé, notamment au niveau théorique et en prévoyant de finaliser les données IRMf les plus avancées et les plus rapides à traiter si un déconfinement nous le permettait à temps. Nous avons aussi inclus les traitements IRM réalisés bien que non finalisés, et optés pour une étude complémentaire des données de TR acquises lors d'une tâche en IRMf indépendamment des images, même si la tâche n'est pas conçue dans cet objectif.

# INTRODUCTION

---

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune du Système Nerveux Central (SNC). Si une description précise apparaît dès 1868 avec les travaux de Charcot et Vulpian (Charcot, 1868), le développement des prises en charges et des recherches évolue particulièrement depuis la fin des années 1990. Charcot (1825-1893) a été le premier neurologue à décrire des caractéristiques cliniques de la SEP et notamment les signes cognitifs : « Il y a un affaiblissement marqué de la mémoire ; les conceptions sont lentes ; les facultés intellectuelles et affectives émoussées dans leur ensemble ». Ces problèmes cognitifs peuvent affecter la vie des gens au-delà des contraintes imposées par un handicap physique et peuvent survenir en dehors de tout handicap physique. Considérée comme une maladie auto-immune et intégrée dans les maladies neurodégénératives et les plans nationaux ou internationaux qui y sont liés, la SEP représente, à ce jour, la première cause de handicap sévère non traumatique de l'adulte jeune et touche plus de 110 000 personnes en France et 2,3 millions dans le monde (sources : site de l'ARSEP). La compréhension de ses causes et mécanismes, de ses signes, tels que les troubles cognitifs, et de leur évolution, ainsi que la progression des traitements de fond et symptomatiques constituent ainsi des défis majeurs en neurosciences, et particulièrement en neurosciences cognitives.

Les troubles cognitifs sont en effet aujourd'hui considérés comme caractéristiques de la maladie. Ils concernent principalement les fonctions attentionnelles et exécutives, les mémoires (principalement mémoire de travail et mémoire épisodique), ainsi que les processus de vitesse de traitement de l'information (VTI). Les troubles cognitifs, y compris les processus de VTI, affectent la vie professionnelle, sociale, familiale ainsi que l'autonomie des personnes atteintes, et constituent donc un facteur d'altération important de la vie quotidienne. Ils sont le plus souvent légers à modérés et peuvent aussi évoluer dans le temps. Si certains auteurs (Berrigan et al., 2013) remettent en cause le modèle « Original Relative Consequence Model of cognition in multiple sclerosis » qui considère la VTI comme le déficit primaire altérant les fonctions cognitives plus complexes, le rôle de la VTI demeure considéré comme central dans les atteintes cognitives de la SEP (Costa et al., 2017; John DeLuca et al., 2004; van Geest et al., 2018) et le ralentissement de la VTI comme l'une des difficultés les plus fréquentes (Hamel, 2008).

La prise en charge de ces troubles est primordiale le plus tôt possible afin de limiter les gênes fonctionnelles, de maintenir les activités socioprofessionnelles et la qualité de vie des personnes vivant avec une SEP (PvSEP). De plus en plus d'études comportementales et physiopathologiques s'y intéressent afin d'identifier les processus cognitifs spécifiquement atteints dans la SEP, leurs

mécanismes et les facteurs les influençant. L'imagerie cérébrale, en particulier les techniques d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) morphologique et/ou fonctionnelle, contribue à ces connaissances car elle permet de comprendre le fonctionnement neurocognitif des PvSEP en investiguant les réseaux neuronaux atteints et leur réorganisation suite aux processus pathologiques de la maladie ou suite à un traitement. L'IRM fonctionnelle (IRMf) a notamment pu mettre en évidence des phénomènes de plasticité cérébrale survenant dès les stades précoces de la maladie permettant alors au sujet de s'adapter pour performer dans certaines tâches cognitives, mais a également pu mettre en évidence des limitations de compensation pour des tâches plus complexes. Aux stades précoces de la maladie ou en cas d'atteinte cognitive légère à modérée, ces compensations comportementales spontanées permises par la neuroplasticité peuvent déjà exister et rendre parfois les troubles cognitifs presque invisibles, ou du moins non détectables par des tests cognitifs classiques. Or ces troubles peuvent constituer un véritable handicap, par exemple en limitant la capacité à traiter efficacement et rapidement une information ou en demandant un effort supplémentaire pour réaliser une tâche quelle qu'elle soit (motrice, d'attention, de langage écrit ou oral, de réflexion...) correctement dans un temps imparti. Dans les situations de communication, par exemple participer à une conversation à plusieurs, une personne doit être capable de traiter rapidement ce qui vient de lui être indiqué ou ce qui a été indiqué par différentes sources et d'élaborer rapidement et efficacement une réponse ou une ouverture.

A ce jour, aucun traitement médicamenteux n'a réellement prouvé son efficacité sur les troubles cognitifs, rendant la réhabilitation cognitive indispensable à leur prise en charge. Depuis quelques années, plusieurs études combinant données comportementales et imagerie cérébrale ont ainsi tenté d'apporter des preuves à l'efficacité de la réhabilitation cognitive, notamment en ce qui concerne la mémoire, l'attention et la vitesse de traitement de l'information (VTI), et de comprendre une partie des mécanismes de neuroplasticité. Toutefois, les études contrôlées et randomisées, nécessaires face aux exigences de l'Evidence-Based Practice, restent peu nombreuses. Les dernières revues de la littérature (Chiaravalloti et al., 2015; Prosperini & Di Filippo, 2019) soulignent la nécessité d'études méthodologiquement plus rigoureuses pour déterminer l'efficacité, l'innocuité et les actions possibles des interventions de réhabilitation cognitive. Proposer un programme de réhabilitation cognitive efficace favorisant les phénomènes de plasticité cérébrale et limitant l'impact des troubles dans la vie quotidienne a ainsi été l'objet de l'étude bordelaise REACTIV. L'étude comprend un programme spécifique axé sur la vitesse de traitement de l'information, les fonctions attentionnelles, exécutives et de mémoire de travail.

Dans ce travail de recherche, nous nous intéresserons à l'effet de la réhabilitation sur les mécanismes de VTI à travers des tâches de temps de réaction comportementales et en IRMf. Dans un premier temps, nous décrirons les connaissances actuelles sur les troubles cognitifs dans la SEP, en particulier ceux de

la VII, puis nous nous intéresserons aux données sur la prise en charge cognitive des PvSEP avant d'aborder l'intérêt de l'utilisation de l'IRM morphologique et fonctionnelle pour l'optimisation des prises en charge. Enfin, nous présenterons l'essai clinique contrôlé randomisé REACTIV dans lequel s'inscrit notre étude ancillaire visant à étudier les effets de la réhabilitation sur la VII et leurs modes d'action sous-jacents au niveau cérébral.

# CONTEXTE THEORIQUE

---

## Préambule

L'origine de la SEP et sa physiopathologie restent encore incomplètement connues. C'est une maladie multifactorielle qui implique des facteurs génétiques et environnementaux. Une altération de la barrière hémato-encéphalique va permettre à des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes B et T) de pénétrer dans le système nerveux central (SNC). Une inflammation chronique est alors essentiellement dirigée contre les cellules synthétisant la gaine de myéline, reconnues par les cellules immunitaires comme un système antigène. Cela conduit à l'apparition de lésions inflammatoires (plaques de démyélinisation) disséminées dans différentes régions du SNC et visibles en imagerie cérébrale, mais aussi à des lésions axonales et neuronales comme ont pu le montrer les examens post-mortem et les progrès en imagerie cérébrale (Filippi et al., 2018; Zéphir, 2018). On observe une atrophie cérébrale qui peut apparaître dès le début de la maladie (Seilhean & Merkler, 2019; Zéphir, 2018). Rocca et al. (2017) indiquent, chez les patients cliniquement stables et non traités, une perte de volume cérébral d'environ 0,5%-1% par an, sans différenciation de type clinique, comparé à 0,1-0,3% chez les sujets sains. Des phénomènes de remyélinisation, liés à la récupération, sont possibles dans la SEP, notamment grâce à l'action des oligodendrocytes (cellules gliales). Toutefois ils peuvent devenir progressivement limités voire impossibles avec le temps et la répétition des épisodes de démyélinisation, d'où la nécessité d'optimisation des prises en charge précoces.

Les critères diagnostiques actuels de la maladie sont les critères révisés en 2010 (Polman et al., 2011), puis 2017 (Thompson et al., 2018) de Mc Donald. Ils reposent, en plus de la clinique, notamment sur la démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions du SNC visibles en imagerie. Du fait de cette dissémination, la symptomatologie clinique de la SEP est très variable ; les troubles peuvent apparaître isolément ou être associés entre eux, leur intensité est différente d'un patient à un autre, voire d'une période à une autre chez un même patient. Les troubles peuvent être des troubles moteurs, sensitifs, visuels, vésico-sphinctériens, génitaux, ou plus insidieux, ou du moins souvent décrits comme invisibles, tels que les troubles thymiques, la fatigue, la douleur ou encore les troubles cognitifs qui sont au centre de notre travail.

## 1 Cognition et SEP

Selon les études, les troubles cognitifs concernent 40 à 70% des patients (Prosiegel & Michael, 1993 ; Rao, 1995). Habituellement légers à modérés, ces troubles peuvent être présents quel que soit le mode d'évolution de la maladie, avec une atteinte généralement plus sévère dans les formes progressives

(Planche et al., 2016). Les atteintes sévères, ou démences, sont rares. Ils peuvent apparaître dès les stades précoces de la maladie. Dans ce travail, nous nous attacherons aux troubles de la cognition référant à l'ensemble des activités mentales telles que le traitement de l'information, l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, ou encore le langage. Il existe d'autres atteintes cognitives (visuo-constructives, visuo-spatiales, praxiques, gnosiques...) et notamment celles des domaines émotionnels ou encore de la cognition sociale que nous n'aborderons pas ici, bien qu'elles puissent être liées aux activités mentales précitées voire interférer avec elles. Dans la littérature de la SEP, la notion de VTI est assimilée à un domaine cognitif ; nous conserverons donc ce point de vue.

Les troubles cognitifs, ou du moins ceux communément appelés ainsi dans le cadre de la SEP, réfèrent alors principalement à la vitesse de traitement de l'information, aux fonctions attentionnelles et exécutives, et à la mémoire (Chiaravalloti et DeLuca, 2008).

## **1.1 Caractérisation des troubles cognitifs dans la SEP**

### **1.1.1 Vitesse de traitement de l'information**

#### **1.1.1.1 Données concernant les atteintes de la VTI dans la SEP**

Comme évoqué, le ralentissement de la VTI est un déficit cognitif majeur chez les personnes vivant avec une SEP (DeLuca et al., 2004 ; Bergendal et al., 2007) et est le plus fréquent (Hamel, 2008). Les atteintes physiopathologiques spécifiques de la SEP, (atteintes démyélinisantes et axonales) et leur progression expliquent notamment ce ralentissement du traitement de l'information. La VTI est atteinte dans les différentes formes de la maladie, rémittentes et progressives (Archibald & Fisk, 2000; Ruet, Deloire, Charré-Morin, et al., 2013) ; elle constitue un déficit impactant la qualité de vie des patients et entraîne des limitations d'activités (Costa et al., 2017).

L'étude AQUISEP a suggéré que cette atteinte spécifique est la plus importante des atteintes cognitives et ce dès le début de la maladie (diagnostic inférieur à 6 mois) (Deloire et al., 2005). Par ailleurs, Zakzanis (2000), à partir d'une méta-analyse de 34 études contrôlées réalisées entre 1983 et 1997 sur 1845 PvSEP, conclut que les troubles cognitifs dans la SEP sont dominés par un ralentissement de la VTI ainsi que des troubles de l'attention, les tests les plus perturbés étant ceux évaluant ces domaines.

Costa et al. (2017), à partir de 157 articles publiés entre 2004 et 2013, montrent un effet négatif du ralentissement de la VTI sur les autres aspects de la cognition, incluant la mémoire de travail (MDT), les fonctions exécutives ou encore l'attention, chez les PvSEP. En outre, l'atteinte de la VTI a un rôle prédominant dans les processus de traitement de l'information, impliquant également la mémoire de travail, et pourrait constituer leur déficit primaire et le plus fréquent (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

Toutefois, certains auteurs n'ont pas mis en évidence le rôle central de la VTI dans la SEP (Berrigan et al., 2013).

#### 1.1.1.2 Considérations et évaluation du déficit de VTI par des TRS et dans la SEP

La question est alors de savoir comment considérer le déficit de VTI dans la SEP. Certains auteurs comme Salthouse (1996) avancent que le ralentissement est crucial dans l'explication du vieillissement et pourrait expliquer la modification des performances dans de nombreuses et différentes tâches cognitives. Dans la SEP, il pourrait ainsi aussi constituer le mécanisme initial crucial qui engendre ou majore des difficultés dans les autres fonctions cognitives, comme décrit par DeLuca et al. (2004). Il peut également découler de l'atteinte légère d'une autre fonction cognitive et constituer un déficit secondaire. En effet, l'atteinte légère d'une fonction peut entraîner un ralentissement plutôt qu'un échec de cette fonction, d'où une augmentation nécessaire du temps de traitement pour effectuer correctement la tâche. Ce ralentissement secondaire est alors un signe de compensation effectué par la PvSEP. Lorsque l'atteinte de la fonction devient trop importante, le ralentissement du temps de traitement n'est plus suffisant pour obtenir un traitement efficace ; apparaissent alors des difficultés spécifiques aux fonctions touchées elles-mêmes.

Une explication possible pour expliquer les différentes interprétations du déficit de VTI dans la SEP est la manière d'évaluer ce déficit. Van Zomeren & Brouwer (1994) ont montré que la VTI dépendait de la complexité de la tâche à réaliser : plus une tâche est complexe, plus le ralentissement s'accroît. Costa et al. (2017) ont analysé les méthodes employées dans les études pour évaluer la VTI dans la SEP. Les tests les plus couramment utilisés pour cette évaluation dans les études étaient le SDMT (94 fois) et le PASAT (97 fois) ; les tâches à temps de réaction simples (TRS) ou complexes à choix (TRC) ont été utilisées 45 fois. Le PASAT met en jeu la VTI, mais également la mise à jour de la MDT, l'attention soutenue, l'inhibition, la flexibilité. Le SDMT ou les tâches de temps de réaction à choix multiples présentent aussi ce caractère multidimensionnel. Ces tests impliquent donc d'autres fonctions cognitives devant être synchronisées et en interaction pour une réponse efficace ; leurs résultats peuvent donc s'avérer difficiles à interpréter. Ainsi, bien que central dans la maladie, le déficit de VTI a été peu étudié spécifiquement par des tâches simples comme les temps de réaction et l'usage est majoritairement celui du SDMT ou du PASAT.

Lors d'une tâche à temps de réaction, le sujet doit réagir le plus rapidement et le plus précisément possible à un stimulus tout en évitant les erreurs. Le temps de réaction (TR) correspond alors au temps écoulé entre la présentation du stimulus, quelle que soit la modalité, et l'exécution du mouvement de réponse. Lorsque le stimulus est précédé d'un signal avertisseur, le temps entre le stimulus et l'avertisseur correspond à une période préparatoire, l'avertisseur informant de la survenue imminente

du stimulus et permettant au sujet d'augmenter son niveau de préparation. Le concept de chronométrie mentale trouve sa source dans les travaux de Donders (1969). Il correspond à la mesure des processus mentaux au moyen des temps de réaction. Bien que controversé et qualitativement difficile, l'objectif est d'essayer d'isoler le plus possible certains processus en prenant le TR d'une action complexe et en y soustrayant le TR d'une action simple. Donders s'est attaché dans un premier temps à mesurer la durée de l'événement le plus simple, à savoir réagir à une simple stimulation. Une des tâches de base serait notamment les TRS, ce qui renforce l'intérêt de l'étude de la tâche d'alerte dans la SEP pour rendre compte de la VTI le plus indépendamment possible d'autres processus cognitifs plus élaborés.

L'utilisation d'une tâche à TRS dans laquelle le sujet doit appuyer sur un boîtier réponse le plus rapidement possible lors de l'apparition d'une cible à l'écran, comme la tâche d'alerte de la batterie informatisée d'évaluation de l'attention (TAP) de Zimmermann et Fimm (2009), permet d'enregistrer les temps de réactions ainsi que l'exactitude des réponses. Cela offre la possibilité d'évaluer la VTI comme un déficit primaire et la cause potentielle d'autres déficits, en limitant la considération d'une résultante de l'atteinte d'un réseau cérébral sous-tendant d'autres processus. Même si la réaction à un stimulus implique toujours les processus attentionnels d'alerte et une réaction motrice pour appuyer sur le boîtier réponse, les TRS semblent ainsi être l'une des tâches les plus dépourvues d'interactions cognitives afin d'isoler au maximum les processus de vitesse de traitement les plus « simples ». Cela offre la possibilité d'effectuer une analyse quantitative et qualitative en nous renseignant sur l'efficacité dans le traitement attentionnel de l'information et sur la VTI, en réduisant l'interférence avec les autres fonctions cognitives.

Dans la SEP, De Sonneville et al. (2002) ont montré un allongement significatif des TRS parmi les PvSEP sans modification notable du nombre d'erreurs. Ils ont également montré un ralentissement qui se majorait significativement lors des tâches de TRC, suggérant que le ralentissement dans la SEP est global et majoré lors des tâches à grande charge cognitive.

### **1.1.2 Autres processus cognitifs altérés dans la SEP et liens avec la VTI**

Le ralentissement de la VTI et le déclin de la mémoire épisodique sont considérés comme les deux grands axes de déficits cognitifs les plus courants dans la SEP, avec des atteintes supplémentaires des fonctions exécutives, ou encore de la fluidité verbale et de l'analyse viso-spatiale (Rao et al., 1991; Sumowski et al., 2018). Les atteintes de l'attention ou encore de la mémoire de travail et dans une moindre mesure du langage sont aussi rapportées. Comme indiqué précédemment, des liens entre les « fonctions » cognitives classiquement décrites et la VTI existent et sont à prendre en compte tant pour

le diagnostic que pour les prises en charges, y compris de la mémoire épisodique (Litvan 1988) ou du langage dans les différentes situations de communication de la vie quotidienne ou professionnelle.

#### 1.1.2.1 Fonctions attentionnelles

L'attention est impliquée dans toute performance cognitive et dans toute tâche comportementale, elle est nécessaire dans la quasi-totalité des conduites et performances d'où la difficulté voire l'impossibilité de la séparer d'autres processus, y compris ceux de VTI. Il existe une diversité de modèles théoriques attentionnels ; celui de Van Zomeren et Brouwer (1994) est à la base, ces dernières années, des différentes recherches sur la prise en charge des déficits attentionnels et est une référence en pratique clinique. Dans ce modèle, deux dimensions articulent la conception de l'attention : la sélectivité (comprenant l'attention focale ou sélective et l'attention divisée) et l'intensité (comprenant la vigilance, l'alerte et l'attention soutenue) par laquelle le sujet peut être plus ou moins « attentif » à une tâche. Toutes deux sont modulées par le Système Superviseur Attentionnel (SAS), et très proches des processus exécutifs, responsables in fine de la stratégie et de la flexibilité. Plusieurs subtests de la TAP de Zimmermann sont basés sur ce modèle et utilisent des mesures qualitatives et quantitatives de type TR impliquant alors la VTI. Peu d'études font la distinction entre les différents « aspects » de l'attention et certains tests impliquant fortement des composantes attentionnelles sont décrits comme reflétant tels ou tels autres processus selon les auteurs (exemple du PASAT considéré selon les auteurs comme mesurant la VTI, l'attention soutenue ou encore la MDT). De Sonnevile et al. (2002) ont étudié ces aspects de l'attention à l'aide de 8 tâches informatisées chez 53 patients atteints de SEP et 58 sujets contrôles sains appariés, et ont montré une atteinte attentionnelle globale dans cette maladie puisque les patients avaient des scores déficitaires dans toutes les tâches. Parmi les déficits attentionnels, ont pu être soulignées plus spécifiquement une atteinte de l'attention soutenue dans une étude chez 29 patients atteints de SEP et 15 sujets sains (Cohen & Fisher, 1989), ou plus récemment une atteinte de l'attention sélective, légère mais significative, chez 531 patients comparés à 84 témoins (Adler & Lembach, 2015).

#### 1.1.2.2 Mémoire

Les troubles mnésiques chez les personnes souffrant de SEP se trouvent principalement au niveau de la mémoire de travail (MDT), dont les processus sont aussi très liés aux processus attentionnels et exécutifs et à la VTI (Drew et al., 2009), et au niveau de la mémoire épisodique (ME).

##### ❖ Mémoire de travail

La MDT est définie comme un système de stockage temporaire de l'information, impliqué dans différentes sortes de tâches cognitives, sous une forme facilement accessible pendant une courte période. Si la MDT intervient dans de nombreuses activités quotidiennes (ex : suivre ou participer à une

conversation...), elle est également en jeu dans le maintien de certaines consignes pour réaliser des tests, ou encore lors du maintien de cibles d'un test permettant la mise en place de stratégies facilitant les performances. Les troubles de la MDT sont fréquemment décrits dans la SEP. Ils sont présents dès les stades précoces de la maladie (Feuillet et al., 2007). Toutefois, leur nature exacte n'est pas encore tranchée puisqu'ils pourraient être là encore secondaires au ralentissement de la VTI (DeLuca et al., 2004) ou bien constituer une atteinte spécifique de la SEP (Berrigan et al., 2013). Leavitt et al. (2011) ont montré que les performances correctes dans une tâche de MDT des PvSEP présentant une altération de la VTI étaient améliorées de manière significative lorsque les PvSEP disposaient de plus de temps pour le traitement de l'information en mémoire de travail. Il semblerait donc que l'atteinte de la VTI puisse expliquer les difficultés observées lors de tâches de MDT quand la charge cognitive n'est pas trop importante (tâche de 1-back), mais dès lors qu'une tâche demande une capacité supérieure de MDT (tâche de 2-back), le ralentissement de la VTI n'est plus suffisant pour expliquer la baisse des performances des patients : les déficits de MDT ne seraient donc visibles que lors de tâches complexes (Lengenfelder et al., 2006).

#### ❖ Mémoire épisodique

La ME est la mémoire des événements inscrits dans un contexte spatial et temporel précis (Tulving, 1995). Trois processus y sont impliqués : l'encodage, le stockage, la récupération. Les troubles de la mémoire épisodique constituent une plainte fréquente des patients atteints de SEP. Ils ont longtemps été considérés comme la conséquence d'un déficit de récupération, mais les limites méthodologiques des études, ne proposant qu'une seule modalité de restitution ou ne contrôlant pas la phase d'encodage, exigent une certaine prudence dans leur interprétation. D'autres auteurs comme Mandler ou DeLuca et al. ont décrit les difficultés de mémoire épisodique comme un déficit de la phase d'encodage (Daniel & Defer, 2010). La nature des processus mnésiques altérés est donc controversée. Cependant, Defer et al. (2008) suggèrent que ces troubles seraient la conséquence des déficits exécutifs des patients qui auraient du mal à utiliser des stratégies efficaces d'encodage et de récupération et à inhiber les mauvaises réponses. D'autres auteurs à l'instar de Litvan et al. (1988) suggèrent qu'un ralentissement du traitement de l'information est un déficit qui contribue à une altération de la mémoire à long terme chez les PvSEP.

#### 1.1.2.3 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives correspondent à des processus cognitifs nécessaires au contrôle complexe du comportement de la personne et à son adaptation aux changements et demandes de l'environnement.

Elles comprennent les processus d'inhibition, de flexibilité mentale, de catégorisation, de déduction et identification de règles, de planification d'une action, d'autocorrection.

Des déficits des FE ont été décrits dans la SEP, bien que moins fréquemment que les atteintes de la VTI et de la MDT (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Une des rares études récentes évaluant de manière très complète les fonctions exécutives dans un échantillon de 100 patients avec une SEP a montré que les composantes les plus déficitaires sont la flexibilité, l'inhibition et les capacités d'abstraction ; par ailleurs les patients les plus déficitaires étaient ceux présentant une forme progressive (Cerezo García et al., 2015). Ces déficits étaient déjà décrits lors d'une étude précédente de Drew et al. portant sur 95 patients (2008).

Toutefois, il est important de se montrer prudent dans l'interprétation de ces déficits dans la mesure où la VTI est souvent impliquée dans les tests mesurant les fonctions exécutives (STROOP, TMT A-B, fluences verbales...), et qu'il peut être difficile de la dissocier du fonctionnement exécutif. Par ailleurs, le fonctionnement exécutif est particulièrement sensible aux effets de la dépression chez les patients avec une SEP, ce qui doit être pris en compte dans l'interprétation des difficultés rencontrées dans les épreuves testant les fonctions exécutives (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Si les fonctions exécutives sont ubiquitaires et que les modèles comportent des similarités avec les modèles attentionnels et de mémoire de travail, ces processus n'interviendraient toutefois pas ou très peu dans des tâches de type TRS.

#### 1.1.2.4 Langage

Les fonctions langagières dans la SEP ne sont étudiées que depuis quelques années, car elles étaient traditionnellement considérées comme relativement préservées. Si des patients se plaignent fréquemment d'un langage moins fluent ou de difficultés à trouver un mot précis, notamment lorsque la fatigue est importante, les bilans cliniques ne comportent le plus souvent qu'une tâche de dénomination et des fluences, d'où des descriptions d'atteintes limitées. Une revue récente de Renauld et al. (2016) s'est attaché à mieux définir la nature des troubles langagiers rencontrés chez les PvSEP. Ils ont identifié 30 études regroupant 1745 patients ; 25 d'entre elles ont décrit des déficits langagiers. Le symptôme le plus fréquemment rencontré dans les études est un déficit de la fluence verbale mettant en jeu des processus exécutifs, ce qui évoque plutôt un syndrome dysexécutif qu'une atteinte spécifique du langage. Peu d'études ont évalué le langage autrement que par des tests de fluence ou de dénomination, toutefois Lethlean & Murdoch (1997) ont montré que les PvSEP pouvaient avoir des difficultés pour exécuter des tâches linguistiques complexes (compréhension de métaphores, réorganisation syntaxique, réalisation d'inférences). Il est encore difficile de tirer des conclusions précises sur les spécificités langagières dans la SEP compte tenu de l'hétérogénéité des échantillons et des méthodes employées

dans les études. Cependant des atteintes des processus attentionnels, exécutifs, de mémoire de travail ou encore de VTI peuvent altérer la capacité d'une PvSEP à communiquer efficacement.

## 1.2 Evolution et variabilité interindividuelle

A long terme, l'évolution des troubles cognitifs semble être liée à la progression de la pathologie dans la substance blanche et grise. Les différentes procédures méthodologiques utilisées dans les études longitudinales concernant l'histoire naturelle des troubles cognitifs dans la SEP (taille de l'échantillon, durée du suivi, tests utilisés, variables cliniques des patients) rendent difficiles des comparaisons et une interprétation globale, tout comme les biais méthodologiques relevés (études sur une courte période de temps, sortie prématurée des patients les plus détériorés cognitivement). Les études réalisées sur un suivi long rapportent plutôt un déclin cognitif, retrouvé dans toutes les formes de la maladie (Amato et al., 2001; Bergendal et al., 2007; Denney et al., 2008). Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la manifestation mais aussi dans l'évolution des troubles cognitifs (G. Defer et Camus, 2010). La variabilité est liée à la localisation et au type des atteintes cérébrales, aux stades de la maladie, à des facteurs intrinsèques à la personne lui permettant la mise en place de phénomènes de compensation, mais également à des facteurs externes à la maladie comme la fatigue ou la dépression, les douleurs, les troubles du sommeil, les troubles vésico-sphinctériens (Lamargue, 2015). Des poussées dites « cognitives » ont été décrites par Pardini et al. (2014), durant lesquelles une aggravation très rapide et importante des troubles peut être observée et suite auxquelles une régression est possible durant la phase de rémission.

Par ailleurs, certains résultats observés dans la littérature montrent que la baisse des performances cognitives dans la SEP serait caractérisée par une altération des capacités d'attention soutenue, de la VTI et par une réduction des capacités en mémoire à court terme, dans toutes les formes de la maladie (G. Defer & Camus, 2010). Brochet et Ruet (2019) ont plus récemment remarqué que les déficits de la mémoire et des fonctions exécutives semblent être plus fréquents au fur et à mesure de la progression de la maladie, alors que le déficit de VTI semble apparaître plus tôt mais progresser plus lentement, ce qui suggère des mécanismes différents pour la VTI.

## 1.3 Réserve cognitive

Un concept, issu initialement des études sur le vieillissement et sur la maladie d'Alzheimer, a notamment été avancé pour expliquer la non-uniformité du déclin cognitif, la variabilité d'un individu à un autre, ainsi que pour rendre compte des phénomènes de compensation mis en œuvre en fonction du niveau d'éducation : la réserve cognitive (RC) (Stern, 2002, Le Carret et al., 2003). La RC est "la capacité à optimiser ou maximiser une performance à travers différents recrutements de réseaux cérébraux,

reflétant de l'utilisation de stratégies cognitives alternatives" (Stern, 2002). Elle apparaît être un facteur protecteur du déclin cognitif favorisant les phénomènes de compensation et permettant de limiter les effets de l'atteinte cérébrale. Stern (2007) distingue la RC passive (intelligence prémorbide, réserve cérébrale déterminée par la taille du cerveau, le nombre de neurones...) et la RC active (comportements et activités dans lesquelles le sujet est engagé : exposition ou conférence, mots fléchés...). Dans la SEP, Sumowski et al. (2009) ont montré un effet protecteur de la RC contre le déclin cognitif. Par ailleurs, les PvSEP ayant eu plus d'activités faisant intervenir la cognition semblent capables de maintenir leur état cognitif malgré une plus sévère atrophie cérébrale (Sumowski et al., 2010). Ces données suggèrent d'une part que le niveau socioculturel, souvent évalué par le niveau d'éducation en France, contribuerait à cette réserve, et d'autre part que le travail effectué en séance lors d'une réhabilitation cognitive contribuerait à la RC active chez les PvSEP et ainsi favoriserait les phénomènes de compensation.

#### **1.4 Impact dans la vie quotidienne**

Malgré des troubles cognitifs plutôt légers à modérés, les PvSEP rapportent fréquemment une gêne cognitive voire des limitations ou restrictions dans leurs activités professionnelles, sociales ou de loisirs (Bobholz & Rao, 2003 ; Lamargue, 2015 ; Rao et al., 1991). Différentes études ont montré la valeur pronostique des troubles cognitifs sur le statut professionnel (Benedict et al. 2006 ; Strober et al., 2014 ; Ruet et al., 2013). Par ailleurs, Chiaravalloti et DeLuca, (2008) ont indiqué qu'une faible qualité de vie est, entre autres, corrélée avec les troubles cognitifs. Cette qualité de vie apparaît même être associée aux performances cognitives dès les stades précoces de la SEP, indépendamment de la déficience physique, de la fatigue et de la dépression (Hamel et al., 2010).

Compte tenu des effets significatifs des dysfonctionnements cognitifs sur la vie quotidienne des PvSEP et de leur impact social, la réduction de ces déficits doit être un objectif majeur clinique et de recherche mais aussi de santé publique. Plusieurs études ont ainsi conclu à l'intérêt d'interventions thérapeutiques en vue de réduire les retentissements de ces troubles sur les activités étudiées (Lamargue, 2015).

#### **1.5 Prise en charge de l'atteinte cognitive des personnes vivant avec une SEP**

La première étape de la prise en charge consiste en l'évaluation des processus cognitifs atteints, à la suite de quoi un traitement parmi ceux présentés ci-après peut être envisagé en fonction de ce qui est le plus adapté pour le patient et en fonction de l'état actuel des connaissances, comme le précise la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. Ainsi les prises en charge cliniques doivent s'appuyer sur les données disponibles (Evidence Based Practice) afin de les optimiser, d'où l'intérêt grandissant pour les études méthodologiquement bien menées. Parmi les différents traitements symptomatiques, la réhabilitation a une place de choix.

### 1.5.1 Evaluation cognitive

Classiquement, l'évaluation initiale clinique a pour but de repérer, évaluer et caractériser les troubles cognitifs, mais aussi d'apprécier les processus préservés de la personne vivant avec une SEP. L'évaluation comprend un temps d'entretien, des tests cognitifs puis un temps de restitution et d'échange autour du bilan.

L'entretien va permettre de recueillir des éléments essentiels pour le choix des tests à proposer et leur interprétation en faisant la part de ce qui existait ou non avant la maladie et en réalisant des hypothèses de fonctionnement dans des situations quotidiennes, afin de proposer un diagnostic, si besoin un traitement, et le cas échéant des axes de réhabilitation : plainte, éléments concernant les gênes, signes évocateurs de troubles cognitifs et leur contexte de survenue, contexte socio-familial et professionnel, mise en place de stratégies de coping, activités familiales et socioprofessionnelles, éléments constitutifs d'une réserve cognitive, facteurs influant...

Plusieurs facteurs peuvent affecter la cognition comme la fatigue, l'anxiété, la dépression, les traitements médicamenteux, les troubles du sommeil... Ils nécessitent d'être pris en compte voire une prise en charge spécifique d'où une orientation vers un professionnel spécialisé (psychologue, psychologue spécialisé en neuropsychologie...) notamment lorsqu'une prise en charge cognitive doit être réalisée.

Dans la SEP, certains tests classiques et certaines batteries sont particulièrement utilisés par les cliniciens (voir pour revue Sumowski et al., 2018). En pratique, les tests sont choisis selon les besoins du patient, son âge, son contexte professionnel, son niveau socioculturel. Les plus courants sont le PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), souvent utilisé comme mesure de la VTI, mais mettant également en jeu la mise à jour de la MDT et l'attention soutenue, ou encore le SDMT (Symbol Digit Memory Test) là encore souvent utilisé comme mesure de la VTI et mettant en jeu les processus de flexibilité et d'inhibition ou encore la mémoire de travail. Les tests de mémoire épisodique tels que ceux impliquant des procédures « selective reminding » ou le CVLT-II sont parmi les plus pertinents dans la maladie et les plus utilisés. Si d'autres processus, notamment les fonctions attentionnelles et exécutives, la MDT, les capacités visuo-constructives ou encore succinctement le langage sont évalués par des tests courants, il existe également des batteries spécifiquement utilisées dans la SEP (tableau 1) dans les atteintes légères et modérées, particulièrement utilisées dans les protocoles de recherche et ayant fait l'objet de consensus de la communauté scientifique. Elles sont composées de tests évaluant les processus les plus fréquemment altérés dans la SEP et sont présentées dans l'Annexe A. La BICAMS constitue à ce jour une batterie de référence. Elle présente une sensibilité de 94% à la détection des troubles cognitifs présents dans la SEP (Dusankova et al., 2012) et est en cours de validation dans de

nombreux pays dont la France suite à des recommandations d'un comité international (Benedict et al., 2012) afin d'optimiser la procédure internationale d'évaluation cognitive brève dans la SEP.

La question de ce que reflètent les tests cognitifs quant à la vie quotidienne n'est pas consensuelle. Pour certains, les tests cognitifs classiques semblent avoir peu de lien avec les performances du sujet dans sa vie quotidienne (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003). Un argument clinique va dans ce sens : certains patients ont peu d'atteintes et une plainte importante, et inversement. Ce constat a contribué à au développement d'outils plus écologiques (Test of Everyday Attention (Robertson et al., 1996), Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (Norris & Tate, 2000)). Plus récemment, l'avènement de la technologie en réalité virtuelle a permis l'émergence de nouvelles évaluations visant à simuler des activités quotidiennes (Jollivet et al., 2018), comme l'UrbanDailyCog®, outil semi-écologique, évaluant les processus attentionnels et exécutifs dans un environnement virtuel urbain (Lamargue, 2015; Lamargue-Hamel et al., 2015). Les tests classiques évalueraient les processus cognitifs de manière plus isolée, tandis que les activités de la vie quotidienne requièrent des interactions plus complexes et encore peu connues des processus cognitifs entre eux ; l'UrbanDailyCog® pourrait refléter ces interactions (Lamargue-Hamel et al., 2015).

Plusieurs facteurs, tels que la fatigue, l'anxiété ou la dépression, ont été identifiés comme ayant un effet sur la cognition, voire comme recouvrant certains dysfonctionnements (Lamargue, 2015). Leurs effets sont dissociables (Leavitt et al., 2019). Ainsi, certains auto-questionnaires permettant d'apporter des informations complémentaires aux tests cognitifs sont principalement utilisés dans la SEP en ce qui concerne la dépression, l'anxiété, la fatigue, la gêne cognitive ou encore la qualité de vie : le BDI (Beck Depression Inventory, Beck et al., 1996), les échelles STAI A et B (State-trait Anxiety Inventory, Spielberger et al., 1983), le MFIS (Modified-fatigue impact scale, Fisk et al., 1994), le MSNQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire, R. H. Benedict et al., 2003) et le SEP-59 (Vernay et al., 2000).

Les objectifs des évaluations sont donc multiples et ont pour but d'identifier et caractériser les processus préservés ou fonctionnels, les processus altérés, les facteurs influant sur la cognition, mais également d'évaluer les conséquences des troubles dans la vie quotidienne du patient et le handicap fonctionnel qu'ils peuvent provoquer, afin de proposer une prise en charge adaptée aux troubles, à la personne et à son environnement.

## 1.5.2 Différents traitements

L'objectif est de prendre en charge les troubles cognitifs pouvant notamment perturber la communication dans différents contextes, à différents niveaux, afin de maintenir la qualité de vie professionnelle, personnelle et familiale.

### 1.5.2.1 Traitements médicamenteux

A l'heure actuelle, les effets des traitements médicamenteux sur la cognition ont été étudiés dans deux types d'approches pharmacologiques : les traitements de fond et les traitements symptomatiques et il n'y a pas de consensus. Il n'existe pas à ce jour un traitement qui ait montré une efficacité significative sur les processus cognitifs et qui puisse être prescrit (Amato et al., 2013), en grande partie du fait des limites méthodologiques d'un grand nombre d'études qui évaluent la cognition comme un résultat secondaire ou se basent uniquement sur les résultats au PASAT (Amato et al., 2013; Chiaravalloti & DeLuca, 2008) : effets négatifs de l'amantadine et du ginkgo biloba (stimulants) sur la cognition (Chiaravalloti & DeLuca, 2008) ; effets encourageants mais de courte durée de la L-amphétamine (Morrow et al., 2009; Sumowski et al., 2011) ; améliorations significatives de la mémoire chez des patients traités par un anticholinestérasique (Christodoulou et al., 2006; Krupp et al., 2004), toutefois ces résultats n'ont pas été répliqués (Krupp et al., 2011). Toutefois, certaines études ont pu mettre en évidence des effets positifs des traitements de fond sur la cognition, principalement dans la SEP-RR (Barak & Achiron, 2002; Comi et al., 2017; Fischer et al., 2000; Patti et al., 2010).

### 1.5.2.2 Prises en charges psycho-comportementales

Au cours de l'évolution de la SEP, les PvSEP peuvent mettre en place spontanément ou à l'aide d'un thérapeute des stratégies cognitives et comportementales pour gérer les difficultés de leur maladie. Un thérapeute (psychiatre, psychologue) peut alors accompagner un patient selon différents types de PEC et à différents niveaux (exemples : TCC, psychothérapie) en proposant différentes approches (systémique, psycho-éducative...) et/ou en mettant en place ou renforçant des stratégies de coping. Ces stratégies correspondent à « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu » (Lazarus et Folkman, 1984) et peuvent être centrées sur l'émotion, la situation ou le problème (Moreau, 2010, p. 5). Grech et al. (2019) soulignent l'importance du coping dans la relation entre la qualité de vie et les fonctions exécutives. Ils indiquent notamment que chez des PvSEP avec de faibles capacités exécutives, la compensation par des stratégies de coping adaptatives permet une amélioration de la qualité de vie.

### 1.5.2.3 Stimulation et réhabilitation cognitive

Selon les atteintes des PvSEP, peuvent être proposées une stimulation ou une réhabilitation cognitives. La stimulation cognitive se fait le plus souvent en groupe, à un rythme peu soutenu (mensuel, bimensuel voire hebdomadaire), avec des patients présentant une atteinte cognitive relativement importante. Dans le cadre des atteintes sévères, les PvSEP semblent davantage profiter d'une prise en charge plus globale et palliative (Solari et al., 2015). En revanche dans le cadre d'atteintes cognitives légères à modérées, les PvSEP peuvent bénéficier d'une réhabilitation cognitive dont les objectifs sont l'amélioration des performances dans les situations travaillées mais aussi la généralisation à la vie quotidienne.

Ces interventions peuvent être pluridisciplinaires (ergothérapeutes, médecins, orthophonistes, psychologues...) ou non, réalisées en groupe ou individuellement, en service hospitalier, en centre de rééducation ou en cabinet libéral, par exemple auprès de psychologues spécialisés en neuropsychologie ou auprès d'orthophonistes dans le cadre de la rééducation et/ou maintien et/ou adaptation des fonctions de communication, du langage, des troubles cognitivo-linguistiques et des fonctions oro-myo-faciales chez les patients atteints de pathologies neurodégénératives.

En parallèle, des entretiens avec les membres de la famille sont possibles pour les informer, leur permettre de mieux comprendre la nature des troubles spécifiques de la PvSEP et quelles peuvent être leurs adaptations. Une prise en charge pluridisciplinaire peut être nécessaire, avec la mise en place de thérapies psychologiques pour limiter l'impact de facteurs tels que l'anxiété, la dépression ou la baisse d'estime de soi, ou encore de mesures médico-sociales visant à optimiser le retour dans la vie en société (Lamargue, 2015).

## **2 Réhabilitation cognitive dans la SEP : bases de l'étude REACTIV**

La prise en charge cognitive proposée aux patients présentant une SEP est spécifique du fait de la spécificité des troubles et de leur évolution. Dans la SEP, la cognition ne connaît pas une dégradation aussi importante que dans certaines maladies neurodégénératives, la démence est rare, et tous les domaines cognitifs ne sont pas altérés. Contrairement à d'autres pathologies neurologiques comme les AVC, la SEP entraîne des atteintes plus diffuses. De plus, la maladie touche fréquemment des adultes jeunes, en pleine construction de vie personnelle et professionnelle. Dans la SEP, la réhabilitation va ainsi prendre en charge les domaines cognitifs atteints précités, soit les processus mnésiques d'une part et les processus attentionnels, exécutifs, de mémoire de travail d'autre part ainsi que la VTI.

## 2.1 Réhabilitation cognitivo-linguistique adaptée aux troubles des PvSEP

D'après la définition de « réhabilitation » figurant dans The Gale encyclopedia of medicine (Longe, 2015), celle-ci consiste en un ou des traitements ciblés pour faciliter les processus de récupération. Le degré de récupération est variable d'un patient et d'une fonction à l'autre, le but étant de parvenir au meilleur niveau de confort possible. La réhabilitation inclut le fait d'aider au sens large, d'accompagner le patient par différents moyens pour qu'il parvienne à compenser les déficits, y compris les déficits irréversibles. Ainsi, les stratégies de réhabilitation peuvent être entre autres de faciliter l'exécution d'une tâche quotidienne devenue difficile, par la mise en place d'outils pratiques pouvant être intégrés dans les activités de la vie quotidienne, et peuvent comprendre un niveau technique dans lequel la PvSEP est entraînée à utiliser des moyens pratiques de compensation pour pallier ses gênes dans une activité (alarmes d'un agenda électronique, moyens mnémotechniques, post-it stratégiquement disposés, gestion des courses sur internet, procédure pour une tâche professionnelle). Cela implique aussi le cas échéant de prendre en charge les différentes dimensions cognitives et les facteurs influant.

La réhabilitation telle que développée dans REACTIV a pour objectif la récupération de la fonction en favorisant et guidant la plasticité cérébrale. Elle vise la restauration totale ou partielle des pertes, en guidant le cerveau dans la réutilisation de processus, l'utilisation d'autres processus déjà en place, ou la production de nouveaux processus pour parvenir à recouvrir la fonction. Cela pose clairement deux voies essentielles pour la réhabilitation qui nous intéresse : la restauration des capacités atteintes et la compensation des déficits en vue d'une récupération pour atteindre ou conserver des niveaux fonctionnels. La théorie sous-jacente est que l'entraînement permet à la fois :

- des modifications fonctionnelles et observables sur le plan comportemental (mise en place de stratégies efficaces, augmentation de la VTI, généralisation des acquis...) liées à l'automatisation ou à la mise en place de nouvelles stratégies,
- et des modifications sous-jacentes correspondantes, visibles en imagerie cérébrale (restauration structurelle et/ou fonctionnelle, réorganisation fonctionnelle). Il semble en effet possible d'agir sur les structures anatomo-fonctionnelles, par un entraînement spécifique et personnalisé, associé à un accompagnement plus global de la PvSEP afin de la rendre actrice de sa prise en charge, l'enjeu étant le transfert dans la vie quotidienne. Il s'agit de proposer différents types d'apprentissages, de viser une automatisation lors d'exercices ciblés, de mettre en place un travail métacognitif qui peut aider la PvSEP à repérer et résoudre un problème, anticiper et planifier les étapes d'un travail à effectuer ou encore l'aider à transférer les acquis efficaces en séance à des situations de vie quotidienne, ce qui constitue un des objectifs ultimes de la prise en charge.

## 2.2 Effets de la réhabilitation cognitive dans la SEP : données actuelles

Bien qu'il y ait un besoin important d'études concernant la réhabilitation cognitive dans la SEP, Solari (2010) a décrit une faible qualité méthodologique des études publiées ; les limites principales étant la sélection inadéquate de la population ciblée et la petite taille des échantillons.

Dans une revue systématique de la littérature sur la réhabilitation cognitive dans la SEP, Mitolo et al. (2015) ont analysé 33 études, parmi lesquelles ils n'ont trouvé que 7 essais contrôlés et randomisés correctement conçus (études de classe I, selon les critères de l'U. S. Preventive Services Task Force, (1996) (Annexe B)). La longueur des études variait de 1 à 6 mois, et la fréquence de 2 fois par mois à 5 fois par semaine. Sur l'ensemble des études, 31 ont montré des améliorations suite à une réhabilitation cognitive, malgré des limites méthodologiques. Par ailleurs, ils ont remarqué que les études les plus anciennes étaient focalisées sur la mémoire et les apprentissages, tandis que les études plus récentes ont pour objectif d'améliorer les fonctions exécutives, l'attention et la VTI. Ces dernières ont montré des résultats plus consistants et des effets de traitement plus importants, mais les résultats sont encore préliminaires. Parmi les études de classe I, seules deux concernaient la réhabilitation de l'attention. Dans un essai contrôlé en double aveugle, Solari et al. (2004) ont proposé un programme informatisé sur l'attention et la mémoire durant 8 semaines consécutives, à raison de 45 minutes 2 fois par semaine. Ils n'ont pas montré d'efficacité du programme, mais une amélioration chez plus de plus de 40% des patients des deux groupes (rééduqué spécifiquement vs pris en charge non spécifiquement). Ces résultats pourraient être expliqués par le programme informatisé proposé au groupe contrôle portant sur les aptitudes visuo-motrices et visuo-constructives qui mettent aussi en jeu l'attention ; ce programme a donc pu influencer sur les résultats de l'étude. Seul le test de fluence était significativement amélioré dans le groupe rééduqué spécifiquement comparé au groupe contrôle, suggérant une possible amélioration des fonctions exécutives (Lamargue, 2015). Dans une autre étude randomisée en double aveugle, Amato et al. (2014) ont proposé un programme informatisé dédié à l'attention durant 12 semaines, 2 fois par semaine. Ils ont montré une amélioration significative de l'attention soutenue (mesurée par le PASAT) suite à cette réhabilitation dans le groupe rééduqué spécifiquement comparé au groupe contrôle.

Concernant l'entraînement spécifique de l'attention, Plohmann et al. (1998) ont montré des améliorations significatives de l'alerte, l'attention soutenue, l'attention sélective mais aussi de la flexibilité et des capacités de raisonnement et d'abstraction chez des PvSEP suite à une réhabilitation spécifique de l'attention de 12 sessions de 40 minutes durant 3 semaines. Les participants ont également rapporté des améliorations de leur fonctionnement cognitif dans leur vie quotidienne. Cela constitue un argument supplémentaire pour l'utilisation d'entraînements spécifiques de l'attention chez les PvSEP.

Dans une autre revue de Rosti-Otajärvi & Hämäläinen (2014) incluant 20 études, 18 ont montré sur l'ensemble des résultats certains effets positifs de la réhabilitation: amélioration de l'empan mnésique, de la mémoire de travail, de l'attention, de la mémoire verbale et différée. Les auteurs ont proposé des recommandations (utilisation de critères d'évaluation de qualité (examinateur en aveugle), report des détails de la méthode, échantillons de patients suffisamment importants, évaluation des effets du traitement réalisée dans des groupes relativement homogènes) afin de renforcer le niveau de preuve des études.

Si des études méthodologiquement plus rigoureuses, notamment des essais randomisés et contrôlés, sont encore nécessaires pour prouver l'efficacité des interventions de réhabilitation cognitive, les données de la littérature montrent des résultats prometteurs et suggèrent que l'entraînement cognitif peut induire une réorganisation cérébrale. Des phénomènes de plasticité liés à la réhabilitation ont ainsi pu être mis en évidence comme nous l'aborderons plus loin.

### **2.3 Considérations sur la plasticité cérébrale comme base de la réhabilitation cognitive**

Aujourd'hui, il existe une nouvelle manière de comprendre et d'évaluer les effets de la réhabilitation cognitive : l'imagerie cérébrale qui permet d'observer les différentes modifications cérébrales induites par la réhabilitation. Ces modifications peuvent être fonctionnelles et même structurales. En effet, la récupération de la fonction passe par une réorganisation cérébrale grâce à la plasticité permettant une récupération par restauration des substrats anatomo-fonctionnels ou par compensation.

Plusieurs études ont montré qu'un entraînement intensif pouvait entraîner une réorganisation cérébrale, certaines mettant ainsi en évidence des phénomènes de plasticité cérébrale chez des sujets sains grâce à un entraînement spécifique. Woollett & Maguire (2011) ont notamment montré des modifications structurales de l'hippocampe chez des chauffeurs de taxi londoniens corrélées avec le temps passé à conduire comme taxi. Après avoir proposé un entraînement de jonglage intensif, Draganski et al. (2004) ont pu mettre en évidence des modifications structurales dans la SG, avec une augmentation significative du volume au niveau des régions responsables des processus et du stockage des mouvements visuels complexes (cortex pariétal-postérieur et latéral des deux hémisphères).

Dans la SEP, Penner et al. (2006) ont été les premiers à comparer des résultats en IRM fonctionnelle dans un petit groupe de patients, avant et après 4 semaines de réhabilitation cognitive par un programme informatisé dédié à la vitesse de traitement et l'attention. Ils ont montré un recrutement cérébral supplémentaire au niveau du cortex cingulaire postérieur, du précuneus et du cortex dorsal frontal uniquement après l'entraînement et ainsi suggéré que ce recrutement supplémentaire soit à

L'origine de l'amélioration des performances en permettant un meilleur contrôle attentionnel focal et inhibiteur. Cette étude suggère que la réhabilitation cognitive peut améliorer les performances des PvSEP en facilitant la compensation cérébrale.

Ces données princeps en post-apprentissage et post-réhabilitation soulignent l'intérêt de l'IRM pour observer et étudier les phénomènes de plasticité cérébrale liés à la prise en charge cognitive des PvSEP.

### **3 Apport de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à la PEC cognitive dans la SEP**

Si les lésions de la substance blanche (SB) sont considérées comme la caractéristique principale de la maladie, elles ne représentent pas son seul mécanisme. En effet, la SEP est une maladie complexe, impliquant différents phénomènes physiopathologiques à différents niveaux : au niveau des lymphocytes, de la glie, de la barrière hémato-encéphalique, de la SB où des lésions myéliniques ralentissent le traitement de l'information et peuvent aller jusqu'à la section de l'axone voire de faisceaux (mise en évidence en IRM de diffusion) et engendrer une dégénérescence vallérienne, ou encore de la substance grise (SG) où des lésions, plus nettement mises en évidence par les IRM à haut champ (7T), voire une atrophie, peuvent être constatées. Nous avons évoqué précédemment que les différentes localisations et sévérités possibles sont à l'origine de l'hétérogénéité des déficits cliniques observés d'un patient à un autre et de leur évolution dans le temps. Toutefois, bien que les lésions de la SB soient impliquées dans des manifestations cliniques, plusieurs auteurs indiquent que le volume lésionnel total de la substance blanche n'est que modérément corrélé avec le handicap clinique global du fait de la complexité et de la variabilité des différents processus physiopathologiques en œuvre dans la maladie (Filippi et al., 2018). Des modifications fonctionnelles pouvant aussi survenir et être visualisées suite aux atteintes ou à une thérapie doivent aussi être prises en compte. Pour le diagnostic et le suivi des patients ou pour mieux comprendre ces phénomènes et optimiser les traitements, l'IRM a une place de choix. Différentes séquences IRM peuvent alors être utilisées, notamment celles d'imagerie fonctionnelle.

#### **3.1 IRM et SEP : apport de l'imagerie cérébrale à la physiopathologie et à la compréhension des troubles cognitifs**

L'IRM permet d'obtenir des images numériques tridimensionnelles représentant la morphologie du cerveau grâce aux propriétés magnétiques de l'atome d'hydrogène qui a la particularité de pouvoir entrer en résonance en présence d'un champ magnétique.

L'IRM cérébrale et médullaire dite « conventionnelle » ou morphologique permet en effet de visualiser de manière non invasive les modifications tissulaires, notamment celles d'origine inflammatoire, au

niveau de la SB du SNC, ainsi qu'au niveau de la SG. Différents types de séquences, présentées en Annexe C, peuvent être utilisés : imagerie pondérée T1, T2, sans et avec injection de produit de contraste, comme le gadolinium qui permet d'observer les lésions actives et récentes (Tourdias et al., 2009).

### 3.1.1 Dommages structuraux visibles à l'IRM morphologique en lien avec les troubles cognitifs

Récemment Schoonheim et al. (2015) ont proposé une hypothèse du développement du déficit cognitif dans la SEP en intégrant des données issues de l'imagerie. Dans les premiers stades de la maladie, les dommages structurels sont faibles, ce qui laisse l'efficacité du réseau fonctionnel relativement élevée. Puis les dommages structurels s'accumulent avec le temps, différents niveaux d'efficacité du réseau sont altérés, cela induit alors un effondrement du réseau après le dépassement d'un seuil critique (indiqué par la ligne pointillée). Le réseau est alors incapable de fonctionner normalement et une altération cognitive se développe.

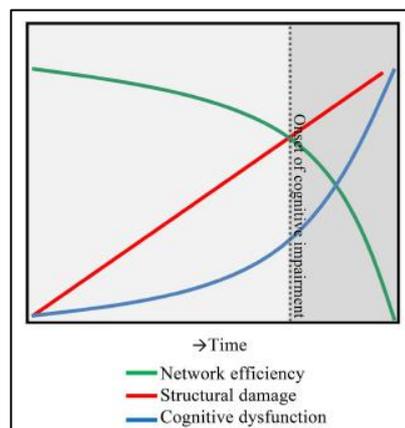


Figure 1. Modèle explicatif du développement de l'atteinte cognitive d'après Shooheim et al (2015)

Par ailleurs, la dissémination spatiale et temporelle des lésions dans le SNC peut expliquer la grande variabilité des troubles cognitifs observés dans la SEP. Les résultats des études concernant le volume lésionnel total de la substance blanche mesuré en IRM et le dysfonctionnement cognitif des PvSEP sont toutefois controversés. Si des recherches ont mis en évidence des corrélations à l'instar d'une recherche fondamentale de Rao et al. (1989), Filippi et al. (2018) soutiennent que le volume seul des lésions ne permet pas d'expliquer le handicap clinique. Les lésions de la SB, notamment lorsqu'elles sont étendues, pourraient entraîner des disconnexions fonctionnelles entre différentes aires corticales et des structures profondes de la substance grise, comme le thalamus, et ainsi causer le développement de déficits cognitifs (Filippi et Rocca, 2010). L'atrophie de certaines aires cérébrales a également été mise

en lien avec les troubles cognitifs dans la SEP : l'atrophie du corps calleux a été significativement corrélée avec la performance dans des tests de VTI et de résolution de problèmes (Rao et al., 1989), l'atrophie cérébrale centrale (mesurée par la largeur du 3<sup>e</sup> ventricule) fortement associée avec les troubles cognitifs (Benedict et al., 2004), ou encore l'atrophie thalamique (noyaux gris central) liée aux difficultés cognitives de la SEP (Houtchens et al., 2007). Les lésions et l'atrophie de la substance grise corticale et profonde contribuent aux déficits cognitifs dans la SEP (Filippi et Rocca, 2010). Différentes études ont analysé les corrélations entre la localisation des lésions de la substance blanche et les domaines cognitifs spécifiquement altérés, que nous avons résumées dans un tableau à partir de la revue de Filippi et Rocca (2010).

Localisations des lésions de la SB	Domaines cognitifs altérés
Lobes frontaux	Fonctions exécutives
Lobes pariéto-occipitaux	Apprentissage verbal Habilités complexes visuo-spatiales
Fibres en U (associant des territoires corticaux adjacents)	Contrôle exécutif Mémoire
Fosse postérieure (cervelet, 4 <sup>e</sup> ventricule, segment ponto-bulbaire du tronc cérébral)	Vitesse de la mémoire

**Tableau 1. Liens entre localisations lésionnelles et cognition, adapté de Filippi et Rocca (2010)**

Toutefois, la prudence est de rigueur quant à une forme de localisationnisme qui peut permettre de cerner des régions d'intérêt utilisables, par exemple dans les analyses fonctionnelles, mais qui a aussi ses limites et ne représente que des tendances. Le cerveau comprend de nombreux réseaux et une lésion à un endroit d'un réseau peut engendrer un déficit du processus sous-tendu par ce réseau. Par ailleurs, certains patients présentant des lésions de certaines régions citées n'auront pas systématiquement de déficit, probablement grâce à leur capacité de compensation, d'où l'intérêt d'étudier les phénomènes de neuroplasticité avant et après traitement. Certains facteurs, comme l'enrichissement de l'environnement, influent aussi sur les paramètres cérébraux, notamment au niveau de l'augmentation de la volumétrie corticale après un entraînement. Ces modifications volumétriques chez l'humain sont aussi sous tendues par des modifications de la plasticité cellulaire et synaptique (Anderson, 2011).

Ainsi, il existe des corrélations entre les performances cognitives dans la SEP et l'étendue et la sévérité des modifications cérébrales observées en IRM structurale, mais ces corrélations ne tiennent encore une fois pas compte du rôle de la neuroplasticité. Elles ne sont donc pas à elles seules suffisantes pour expliquer la variabilité des troubles cognitifs dans la SEP ou pour prédire la gêne fonctionnelle dans la

vie quotidienne ou même pour rendre compte des effets ou non d'une réhabilitation. Ainsi l'IRMf apparaît être non seulement un outil complémentaire mais plus encore un outil nécessaire en recherche.

### **3.1.2 IRM fonctionnelle (IRMf) et neuroplasticité dans la SEP**

#### 3.1.2.1 Principe et intérêt de l'IRMf

L'IRMf permet de rendre compte de l'activité cérébrale au cours d'une tâche ou au repos. Elle est une technique non invasive permettant de visualiser l'activité cérébrale par la mesure des variations du débit sanguin liées à l'activité mentale. Le signal BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) est à la base de l'IRMf. L'effet BOLD est basé sur la différence de réaction à un champ magnétique du sang oxygéné (zones activées) et non-oxygéné (zones au repos) : l'activité neuronale nécessite de l'énergie, il en résulte une augmentation du débit sanguin cérébral à proximité des groupes de neurones activés. Il y a donc une augmentation relative de la quantité d'oxyhémoglobine par rapport à la déoxyhémoglobine, déterminant le signal IRM dans la région active. L'IRMf est donc une mesure indirecte de l'activité cérébrale au niveau des neurones et elle nécessite des analyses réalisées après les examens. Ces analyses des données en post-traitement permettent d'obtenir des informations sur la localisation et l'étendue des activations ainsi que sur la connectivité fonctionnelle, c'est-à-dire les relations fonctionnelles entre différents groupes de neurones au niveau cortical et sous-cortical. Cette approche peut être utilisée lors d'une tâche donnée ou au repos. L'IRMf permet ainsi l'étude des mécanismes de plasticité cérébrale au début mais aussi tout au long de l'évolution de la maladie, ou encore l'évaluation et la compréhension de l'effet d'un traitement, en explorant les modifications de l'activité cérébrale chez les PvSEP liées à la nécessité de s'adapter : réorganisation de l'organisation topologique, réorganisation de la connectivité (augmentation, diminution, perte ou nouveaux liens) des régions cérébrales sous-tendant un processus.

En IRMf, les tâches peuvent être perceptives, motrices ou encore cognitives. Ces dernières favorisent la compréhension des ressources cérébrales impliquées dans une tâche cognitive spécifique (Chiaravalloti et al., 2015), reflétant des processus intervenant dans différentes situations de notre vie et/ou dans les mécanismes de plasticité.

#### 3.1.2.2 Plasticité cérébrale et IRM fonctionnelle dans la SEP : mises en évidence de phénomènes de compensation

La neuroplasticité (ou plasticité cérébrale) est définie par Cramer et al. (2011) comme « la capacité du SNC à répondre aux stimuli intrinsèques et extrinsèques en réorganisant sa structure, sa fonction et ses connexions ». Cela signifie que le cerveau est capable de réorganiser ses connexions structurelles et fonctionnelles afin de limiter les conséquences des dommages structuraux liés à la SEP, aux différents stades de la maladie (Chiaravalloti et al., 2015; Filippi et Rocca, 2010). Diverses études ont ainsi montré

des changements dans l'organisation fonctionnelle cérébrale des PvSEP comparé à des sujets sains lors de l'exécution de tâches cognitives en IRM fonctionnelle (Caramia et al., 2010). Plusieurs études ont montré des activations cérébrales supplémentaires, parfois corrélées avec des performances cognitives intactes en évaluation classique. Par exemple, Audoin et al. (2005) ont montré des performances similaires chez des sujets sains et des PvSEP à un stade précoce de la maladie, alors que ces derniers recrutaient plus de régions cérébrales pour parvenir à réaliser efficacement la tâche (PASAT).

Cela a permis de conforter l'hypothèse d'une réorganisation cérébrale compensatoire sous-jacente : le cerveau de la PvSEP recrute des aires cérébrales ou réseaux corticaux supplémentaires afin de maintenir un niveau de performance cognitif normal malgré les dommages structuraux (Caramia et al., 2010; Chiaravalloti et al., 2015; Filippi et Rocca, 2010). Ces phénomènes de compensation ont aussi été mis en évidence lors d'une tâche attentionnelle (Staffen et al., 2002), ainsi que dans une tâche de mise à jour de la mémoire de travail (Forn et al., 2007). Ces changements fonctionnels corticaux surviennent dès les stades précoces de la maladie (après un premier épisode clinique isolé) (Audoin et al., 2003), corroborant le rôle de la neuroplasticité dans la limitation de l'impact des troubles chez les PvSEP avec pas ou peu de handicap. Le handicap n'est donc pas corrélé avec l'atteinte cognitive : les troubles cognitifs peuvent par exemple être à peine perceptibles du fait de la mise en œuvre de compensations alors que le patient a paradoxalement un handicap physique élevé.

Nous avons évoqué qu'il existe toutefois des différences interindividuelles importantes face à la maladie à différents niveaux (atteintes, impact des atteintes dans la vie quotidienne, compensations des atteintes cérébrales mises en évidence en imagerie...), liées à différents facteurs et notamment à la RC dont Sumowski et al. (2009) ont montré un effet protecteur contre le déclin cognitif dans la SEP, suggérant la possible contribution de la réhabilitation à la RC active et ainsi à des phénomènes de compensation.

Si la majorité des études visent à montrer les phénomènes de compensation, l'utilisation de tâches de complexité croissante en IRMf a pour objectif de révéler les limites de compensation des PvSEP. Ces tâches réalisées à l'inclusion et en post-réhabilitation peuvent alors montrer non seulement la réorganisation nécessaire pour réaliser la tâche à l'inclusion mais aussi permettre de savoir si la réhabilitation cognitive facilite le dépassement des limites de compensation en améliorant les capacités à compenser par une réorganisation fonctionnelle cérébrale (Lamargue, 2015). L'équipe bordelaise dirigée par le Pr. Brochet a utilisé plusieurs tâches cognitives attentionnelles de type Go-No go de complexité croissante en IRMf afin d'étudier les activités cérébrales employées chez 15 PvSEP-RR. Les résultats de l'étude menée chez 15 PvSEP et 20 sujets sains ont montré que les PvSEP recrutaient des aires cérébrales supplémentaires comparé aux sujets sains dans toutes les tâches cognitives, sauf dans la condition la plus complexe (Go – No go de 2 cibles et 5 distracteurs) dans laquelle ils ont observé un

effondrement du recrutement supplémentaire et un temps de réponse significativement plus élevé que les sujets sains. Cette étude a ainsi mis en évidence l'effet de saturation lié à la charge cognitive, et ainsi la limitation des mécanismes cérébraux compensatoires dans une tâche complexe chez des PvSEP-RR, conduisant à un déficit cognitif.

Les études montrent des possibilités de réorganisation pour pallier les difficultés et leurs limites. Ainsi, les troubles cognitifs et les lésions structurelles du SNC mis en évidence chez une PvSEP reflètent le niveau de performance à un instant T, mais ne déterminent pas la récupération fonctionnelle (Prosperini et Di Filippo, 2019). La prudence reste de rigueur car il existe également une neuroplasticité inadaptée puisque les activations supplémentaires peuvent parfois être associées à des conséquences fonctionnelles négatives comme les troubles cognitifs (Chiaravalloti et al., 2015; Cramer et al., 2011). Cela pose aussi la question de l'innocuité et de l'efficacité des traitements, y compris comportementaux, et nous impose d'étudier l'évolution des patients tant sur le plan comportemental qu'en IRMf après tout type de réhabilitation.

Toutes ces données supportent l'hypothèse selon laquelle la neuroplasticité pourrait être guidée par la réhabilitation cognitive en exploitant le potentiel individuel pour restaurer les capacités cognitives fonctionnelles, et que des recherches sont nécessaires pour optimiser les prises en charges afin de guider cette réorganisation cérébrale et d'optimiser les réhabilitations.

### **3.2 Efficacité de la réhabilitation cognitive chez les PvSEP et neuroplasticité en IRMf : intérêt et mise à jour de la revue de la littérature**

Nous avons vu que les techniques d'IRMf peuvent être utilisées pour étudier la neuroplasticité en réponse à l'atteinte liée à la maladie, elles peuvent l'être également pour observer la neuroplasticité induite par une réhabilitation cognitive. L'avantage d'utiliser des techniques de neuroimagerie en parallèle des évaluations cognitives classiques est la possibilité pour les chercheurs d'observer à la fois les améliorations comportementales lors d'une tâche cognitive suite à une réhabilitation cognitive, mais également les changements dans l'architecture cérébrale fonctionnelle sous-tendant ces améliorations cognitives en comparant l'activité fonctionnelle cérébrale avant et après la réhabilitation cognitive (Chiaravalloti et al., 2015).

Nous avons répertorié les principales études sur la réhabilitation cognitive utilisant l'IRMf réalisées jusqu'en 2019. Ces études sont présentées dans le tableau de l'Annexe D. Ce document permet de souligner les mécanismes de plasticité cérébrale induits par une réhabilitation cognitive. S'il constitue aussi une base de travail pour l'étude de la réorganisation cérébrale en post-réhabilitation et les choix

inhérents aux post-traitements à réaliser en imagerie, il met aussi en exergue que la VTI n'a pas été spécifiquement étudiée.

La plupart des études ont en effet proposé un entraînement ciblé des fonctions attentionnelles et/ou de la mémoire de travail, notamment avec des programmes informatisés. Les réhabilitations informatisées de l'attention sont associées à une augmentation de l'activité cérébrale liée aux tâches en IRMf du cortex cingulaire, du précunéus, des régions préfrontales, du cervelet et du cortex associatif temporo-pariétal. Celles concernant la mémoire de travail ont plutôt montré des activations liées aux tâches des aires pariétales et préfrontales, du précunéus et du cervelet. Ces régions cérébrales sont présentées en annexe (Annexe E).

Il faut noter que ces études présentent des limites méthodologiques, principalement caractérisées par des petits échantillons de patients (entre 8 et 38 patients), et par une absence de randomisation et/ou de groupe contrôle pour certaines études. Par ailleurs, peu sont les études à avoir proposé une intervention pour le groupe contrôle et une évaluation des effets à long terme de la réhabilitation sur la plasticité cérébrale et les changements cliniques observés. D'autres études méthodologiquement plus rigoureuses sont encore nécessaires pour déterminer l'efficacité des réhabilitations, notamment sur des processus qui peuvent entraver la communication, tels que le ralentissement du traitement de l'information, les déficits attentionnels, exécutifs et de mémoire de travail dans la SEP.

### **3.3 Focus : tâche à TRS et IRM fonctionnelle**

Nous avons évoqué le fait que l'atteinte de la VTI est le déficit cognitif le plus courant dans la SEP et semble avoir un impact important sur les autres aspects de la cognition, pourtant il n'est que très peu étudié isolément et par des tâches de type TR. Les tâches à temps de réaction (TR) constituent une mesure spécifique de la VTI. Quelques études seulement ont analysé les corrélations entre la vitesse de traitement de l'information et l'activité cérébrale en IRMf de PvSEP lors d'une tâche d'alerte.

Penner et al. (2003), dans une étude princeps chez 14 PvSEP avec des troubles cognitifs modérés à sévères, ont utilisé une tâche à TRS dans une batterie informatisée et dans une analyse en IRMf. Ils ont montré un recrutement cérébral supplémentaire chez les PvSEP avec une atteinte cognitive modérée comparés aux sujets sains, dans le cortex frontal dorso-latéral droit, le cervelet droit, le gyrus temporal supérieur droit, le gyrus angulaire gauche et le cortex pariétal inférieur bilatéral. Ces activations supplémentaires n'étaient pas présentes chez les PvSEP avec une atteinte cognitive sévère. Bonnet et al. (2009), dans l'une tâche qui était similaire à celle de Penner, tâche à TRS, ont montré des corrélations positives entre les TR et l'activité cérébrale du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, du lobe pariétal supérieur droit, du lobe pariétal inférieur gauche et du pôle temporal inférieur droit. Enfin, dans une

étude sur 15 PvSEP et 13 sujets contrôles d'Amann et al. (2011), les patients avaient des TR significativement plus longs que les sujets contrôles lors d'une tâche à TRS (48 cibles) en IRMf. Lors de cette tâche, les PvSEP et les sujets contrôles avaient des patterns d'activation très similaires : changements de signal positifs dans les aires frontales médiales droites et pariétales inférieures bilatérales, changements de signal négatifs dans le cortex cingulaire postérieur, le cunéus et le cortex cingulaire antérieur ventral. Les activations différentes entre les groupes étaient mineures.

Cette tâche à TRS a été intégrée dans l'étude REACTIV que nous présentons ci-après.

#### 4 Etude REACTIV (Lamargue, 2015) : apport de la complémentarité des données comportementales et d'imagerie cérébrale par IRM à l'étude de l'efficacité de la réhabilitation cognitivo-linguistique

L'étude REACTIV est un essai clinique contrôlé et randomisé en aveugle concernant la réhabilitation cognitive des PvSEP. Elle a pour objectif principal de démontrer l'efficacité clinique d'un programme de réhabilitation cognitive centrée sur la vitesse de traitement de l'information et les fonctions attentionnelles et exécutives par rapport à une prise en charge non-spécifique, chez des PvSEP présentant une maladie récente et une atteinte cognitive légère à modérée, après 4 mois de réhabilitation. Son objectif secondaire est l'étude des phénomènes de neuroplasticité au décours de la réhabilitation.

##### 4.1 Design de l'étude

Le design de cette étude est présenté dans la figure 2.

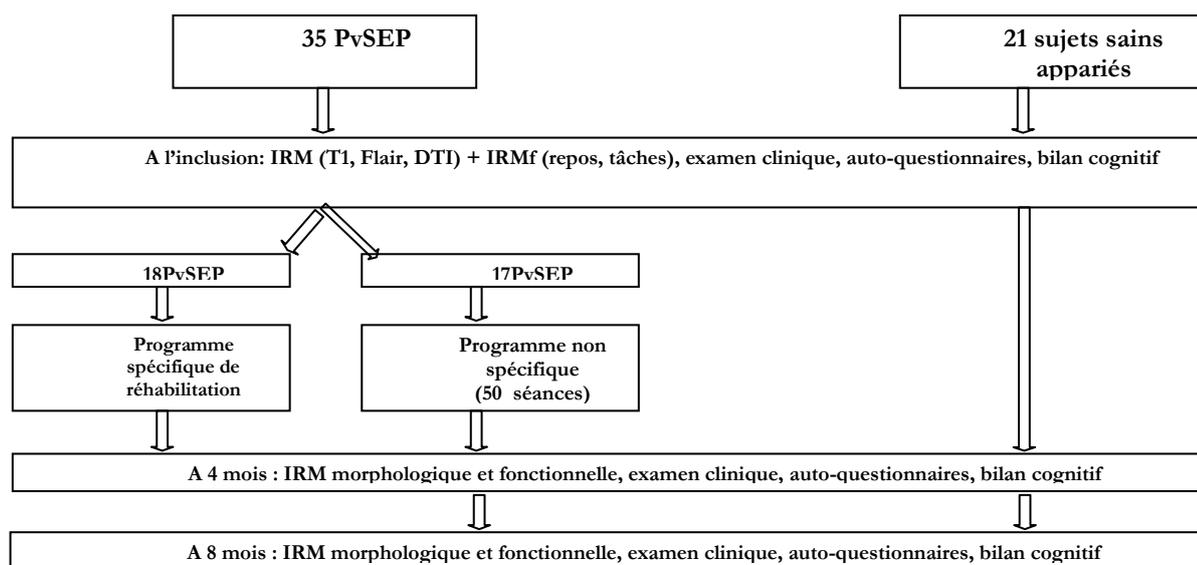


Figure 2. Design expérimental de l'étude REACTIV, adapté de Lamargue et al. (article accepté, mai 2020)

## 4.2 Le programme de réhabilitation cognitive REACTIV

### 4.2.1 Cadre théorique du programme de réadaptation (voir Lamargue, 2015)

Selon Lezak (2004), l'attention et des fonctions exécutives seraient au service des autres fonctions cognitives. Les relations étroites entre la mémoire de travail, l'attention et les fonctions exécutives ont été soulignées par de nombreux auteurs (Speth & Ivanoiu, 2007). Ces fonctions sont impliquées dans presque toutes les activités quotidiennes et semblent être un pré-requis à un fonctionnement cognitif efficace. Le programme REACTIV vise à réhabiliter spécifiquement l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire de travail en mettant l'accent sur la vitesse de traitement de l'information. Il est basé sur les conceptions communes aux modèles attentionnels de Norman & Shallice (1980) et Van Zomeren & Brouwer (1994), aux modèles des fonctions exécutives de Rabbitt (1997) et de Miyake et al. (2000), ainsi qu'aux modèles de mémoire de travail de (Baddeley, 1998, 2000). Parallèlement, une place importante est accordée à la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'à la métacognition, aux aspects motivationnels et au contexte de vie du patient afin de favoriser le transfert des acquis. Ainsi, concernant la VTI, le patient est encouragé dès que les résultats qualitatifs seront satisfaisants à augmenter sa vitesse de traitement de la tâche. Des exercices de temps de réaction informatisés et des exercices papier-crayon chronométrés permettent un contrôle des améliorations en termes de vitesse de traitement.

### 4.2.2 Spécificités du programme

En tenant compte des limites méthodologiques des études antérieures dans ce domaine, les choix méthodologiques pour l'étude présente sont les suivants :

- Il s'agit d'un essai clinique randomisé pour assurer la comparabilité des groupes ;
- L'étude inclut des patients SEP avec une maladie récente.
- L'étude est contrôlée, les deux groupes de patients ont une prise en charge selon les mêmes modalités : un programme non spécifique est proposé aux patients dans le groupe témoin. Ceci vise à différencier les effets d'une prise en charge non-spécifique des effets spécifiques du programme de réhabilitation. Ceci est probablement préférable à la comparaison avec un groupe en liste d'attente, qui n'a aucune prise en charge.
- Un réseau d'orthophonistes libérales de Gironde a réalisé les réhabilitations, afin de montrer que le programme REACTIV est réalisable en pratique clinique.
- Le neuropsychologue réalisant les évaluations initiales et de suivi est en aveugle. Évidemment, l'orthophoniste ne peut pas être en aveugle et aura accès à l'évaluation initiale.

Le programme REACTIV de réhabilitation présente les spécificités suivantes :

- Le programme est axé sur la vitesse de traitement de l'information, les fonctions attentionnelles et exécutives et de mémoire de travail. Il s'appuie sur du matériel élaboré par Delphine Lamargue ainsi que sur des exercices informatisés et du matériel courant en pratique clinique utilisé de manière spécifique. Il comprend également une partie consacrée à la métacognition pour faciliter les transferts en vie quotidienne.
- Les procédures de réhabilitation utilisent des tâches classiques et informatisées, différentes des tâches impliquées dans la batterie de tests cognitifs utilisés pour l'évaluation, pour établir que les améliorations obtenues sont transférables à différentes tâches. Des épreuves semi-écologiques, notamment en environnement virtuel (Lamargue Hamel et al., 2015) ont été proposées.
- La prise en charge est progressive, évolutive, individuelle et intensive ; elle comprend 50 séances d'une durée d'une heure à raison de 3 séances par semaine sur environ 4 mois.
- Le programme est adapté à chaque patient en fonction des déficits identifiés lors des évaluations initiales tout en maintenant un travail spécifique sur la VTI, l'attention et les fonctions exécutives. Les déficits sont hétérogènes entre les PvSEP, même à ce stade de la maladie. Il est important d'adapter le programme aux déficits de chaque patient. Cependant, la variabilité est limitée à un certain nombre d'exercices afin de maintenir un travail minimum commun. La fréquence et la durée d'un exercice donné pourra changer en fonction des besoins du patient.
- Tous les patients ont eu des séances individuelles quel que soit le groupe.

La prise en charge spécifique, réalisée par un neuropsychologue, consiste en 50 séances, qui sont des sessions d'information, d'accompagnement dans la mise en place de certaines stratégies (coping) et dans le vécu du diagnostic et de la maladie, de discussions autour des thèmes de la maladie, de l'actualité ainsi que de gestion de la fatigue ou encore de conseils d'activités sociales et physiques. Des exercices cognitifs de type stimulation, concernant les mémoires sémantique, biographique ou encore épisodique, ont été réalisés. Il n'y avait pas d'entraînement cognitif spécifique durant ces séances.

### **4.3 Les évaluations comportementales et en IRM**

Un bilan complet évaluant les fonctions attentionnelles, exécutives, de mémoire de travail, de mémoire épisodique verbale et visuelle ainsi que de la vitesse de traitement de l'information a été proposé. Les tests utilisés ont été les suivants : épreuves de la batterie d'évaluation des fonctions exécutives du protocole du GREFEX (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives) (test de Stroop, trail-making test, double tâche de Baddeley, fluences verbales phonémique et catégorielle) (Godefroy, 2008) , épreuves informatisées de la batterie d'évaluation de l'attention TAP (Zimmermann P. et Fimm B., 2009), SDMT (Smith A., 1982), CVLT (Delis DC et al., 2000), , épreuve de

dénomination orale de la DO 80 (Deloche & Hannequin, 1997), épreuve d'empans envers de Lezak (Lezak, 2004), ainsi que pour les critères de non-inclusion, la Figure Complexe de Rey (Rey, A, 1959) et le MMS. Des évaluations en environnement semi-écologique telles qu'un simulateur de conduite et des épreuves en environnement virtuel (UrbanDailyCog®) ont été proposées.

Des auto-questionnaires évaluant la dépression (BDI), la fatigue (M-FIS), l'anxiété (STAI), la qualité de vie (SF-36 ; Lépège, 2001) et la gêne fonctionnelle ressentie dans des activités « cognitives » de la vie quotidienne (DailyCog-PRO ; Lamargue-Hamel et al., 2015) ont également été proposés.

Un examen par IRM comprenant des séquences morphologiques (T1, T2, diffusion) et fonctionnelles a été réalisé.

L'ensemble des évaluations comportementales et en IRM ont été réalisées avant et après la réhabilitation (4 mois) pour étudier l'efficacité du programme, mais également à distance (8 mois) afin d'observer le maintien de ces effets.

#### 4.4 Le protocole d'IRM fonctionnelle

Afin d'étudier les effets du programme de réhabilitation sur les modifications de l'activité cérébrale, des tâches de complexité croissante, suite aux premiers travaux de Bonnet et al. (2009), ont été proposées en IRMf. Il s'agissait de tâches de TR et faisant notamment intervenir les processus d'inhibition. Quatre tâches en IRMf et une session d'IRMf de repos ont été proposées, avec des cibles à détecter le plus rapidement possible, et des distracteurs ne devant pas susciter de réaction.

Les tâches dans l'ordre sont les suivantes :

- tâche de temps de réaction simple : appui sur le boîtier réponse quand la cible apparaît à l'écran.
- tâche de type go/no-go avec 2 stimuli : une cible et un distracteur.
- tâche de temps de réaction à choix multiples : 2 cibles et 5 distracteurs.
- tâche de même type que la précédente mais avec une consigne inversée (les cibles deviennent distracteurs et inversement). Cette dernière tâche demande un effort d'inhibition supplémentaire et n'a jamais été étudiée dans la SEP.

Pour chaque sujet, les tâches sont proposées selon un ordre pseudo-aléatoire.

Au cours de la période de repos, les sujets étaient invités à être les plus passifs possible, à ne penser à rien, à laisser passer les idées.

# OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE L'ETUDE

---

L'objectif ultime de notre travail est de contribuer aux recherches et aux connaissances des neurosciences cognitives et de l'orthophonie pour améliorer les PEC et in fine la qualité de vie des patients. Le ralentissement de la VTI constitue un déficit central dans la SEP. La VTI demeure toutefois encore peu réhabilitée spécifiquement et très peu étudiée dans la SEP par la mesure de choix que constituent les temps de réaction (TR) en comportemental et en IRMf. Notre étude ancillaire s'inscrit ainsi dans le cadre de l'étude REACTIV (Lamargue et al., 2020). L'étude REACTIV est un essai randomisé contrôlé en aveugle dont l'objectif principal concerne l'efficacité clinique et dont l'un des objectifs secondaires est l'analyse du mode d'action de la réhabilitation sur la plasticité cérébrale par IRMf. Dans cet essai, les PvSEP étaient randomisées en deux groupes : un qui suivait une réhabilitation spécifique avec un orthophoniste (groupe REACTIV) et l'autre suivait une prise en charge globale (groupe aspécifique) selon les mêmes modalités (50 séances individuelles 3 fois par semaine). Les évaluations étaient réalisées à l'inclusion (V0) puis immédiatement après la fin de la PEC (V4).

Notre étude vise à étudier l'impact de la réhabilitation spécifique comparé à une prise en charge globale sur les processus de VTI, mesurée par des TR (en ms) lors de la tâche d'alerte de la TAP, avec et sans avertisseur, et à en comprendre le mode d'action grâce à l'étude des phénomènes de plasticité cérébrale liée à l'évolution des performances lors d'une tâche de TRS réalisée en IRMf. Il s'agit aussi dans un second temps de prendre en compte les facteurs pouvant affecter la VTI et intervenir dans l'évolution des TR.

Nos hypothèses de travail principales sont les suivantes :

- Le groupe de PvSEP présentera une atteinte spécifique de la VTI comparé aux sujets sains à l'inclusion.

Les temps de réaction (TR) en ms, à la tâche d'alerte de la TAP, seront alors significativement inférieurs au groupe des témoins appariés, mais sans différence significative dans la qualité des réponses (nombre de réponses correctes).

- Après les 50 séances de PEC, la VTI sera significativement améliorée chez les PvSEP ayant suivi la réhabilitation spécifique de l'étude REACTIV sans nuire à la qualité des réponses.

Les TR de la tâche d'alerte, avec et sans avertisseur, seront alors significativement améliorés au sein du groupe REACTIV tandis qu'ils ne le seront pas au sein du groupe aspécifique. Cette évolution des performances sera significativement différente entre les deux groupes de PvSEP. La réhabilitation cognitive spécifique devrait en effet permettre au groupe REACTIV d'améliorer significativement sa VTI, comparé au groupe aspécifique, suggérant une efficacité de cette réhabilitation.

- Des phénomènes de plasticité cérébrale liés à la réhabilitation spécifique seront mis en évidence en IRMf après la prise en charge.

En comparant les données d'IRMf des 2 groupes et en prenant en compte le facteur temps entre l'avant et l'après prise en charge ainsi que l'EDSS en facteur d'ajustement, une amélioration des résultats comportementaux dans le groupe REACTIV sera ainsi liée à des modifications de l'activité cérébrale mesurée par IRMf : une différence des clusters activés sera observée entre les deux groupes de PvSEP, ainsi que des différences de connectivité à partir de ces clusters et à partir de régions d'intérêt prédéfinies suite à la mise à jour des données de la littérature effectuée. En effet, une amélioration de la VTI devrait être sous-tendue par des mécanismes de plasticité cérébrale dans le groupe REACTIV.

Nos hypothèses secondaires sont les suivantes :

- Les PvSEP bénéficieront d'un signal avertisseur permettant d'optimiser la préparation à répondre rapidement à un stimulus.

Les scores de TR avec avertisseur seront supérieurs aux scores de TR sans avertisseur à l'inclusion dans les deux groupes de PvSEP.

- La réhabilitation travaillant la VTI à partir d'exercices variés et de temps de métacognition améliorera la VTI quelle que soit la condition.

Il n'existera pas de différence des scores de TR avec et sans avertisseur au sein du groupe REACTIV, tandis que cette différence, si elle est vérifiée à l'inclusion, sera maintenue dans le groupe aspécifique.

- A l'inclusion, les PvSEP seront plus atteints aux auto-questionnaires de dépression, fatigue et anxiété que les témoins.
- Après 50 séances de PEC, les scores des échelles de dépression, fatigue et anxiété seront améliorés du fait de l'effet prise en charge dans les 2 groupes de PvSEP, sans montrer d'amélioration significative spécifique dans ces domaines.

Il n'y aura pas de différence significative de ces scores au sein des groupes entre V0 et V4, ni de la progression de ces scores V0V4 durant la période de prise en charge entre les groupes.

Certains facteurs démographiques et cliniques influencent la VTI. A titre exploratoire, les liens entre les variables démographiques et cliniques (âge, sexe, niveau d'éducation, durée de la maladie, scores BDI, STAI A et B, MFIS) et la VTI mesurée par les TR de l'alerte seront analysés par des corrélations. Les corrélations mises en évidence permettront de déterminer les variables indépendantes d'un modèle explicatif en plus des variables forcées suite aux connaissances exposées dans la littérature.

- Le groupe de prise en charge sera la principale explication de l'amélioration des performances de TR à l'alerte entre V0 et V4.

Les variables liées à l'évolution des performances cognitives des PvSEP entre V0 et V4 seront moins explicatives de la progression des scores de TR que le facteur groupe de prise en charge.

Comme expliqué en préambule, du fait des mesures de confinement liées au Covid-19, nous avons dû mettre l'accent particulièrement sur les données comportementales et n'avons pu obtenir les résultats finaux des analyses d'imagerie bien qu'elles étaient déjà à un stade avancé. Nous avons ainsi choisi de compléter notre étude par des objectifs secondaire et une hypothèse complémentaire et ainsi d'aborder les données « comportementales » acquises lors de l'IRMF indépendamment des analyses d'imagerie, bien que ce ne soit pas une tâche conçue dans cet objectif. Nous avons choisi d'étudier ces résultats afin d'avoir une idée plus précise des processus étudiés en IRMF, et de les discuter en tenant compte des données de la TAP, la comparaison avec des données comportementales de même type n'ayant pas été réalisée dans la SEP pour des tâches de type TR :

De façon similaire à la tâche d'alerte de la TAP :

- Le groupe de PvSEP présentera une atteinte spécifique de la VTI comparé aux témoins à l'inclusion à la première condition du paradigme de l'IRMF (tâche de TR simple).

Les TR à la tâche de TRS réalisée en IRMF seront significativement inférieurs à ceux du groupe des témoins appariés, mais sans différence significative dans la qualité des réponses (pas de différence significative des omissions entre les PvSEP et les témoins).

- Après les 50 séances de PEC, la VTI sera améliorée chez les PvSEP ayant suivi une prise en charge spécifique.

Les TR de la tâche de TRS seront significativement améliorés uniquement au sein du groupe REACTIV et il existera une différence significative entre les 2 groupes de PvSEP.

# METHODE

---

## 1 Population

L'étude REACTIV a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (Sud-Ouest, Bordeaux). Tous les témoins et PvSEP participant ont signé un consentement éclairé.

Parmi les PvSEP participant à l'étude REACTIV, nous avons inclus dans notre étude ancillaire toutes les PvSEP et témoins sains dont nous disposons des examens d'IRMf.

### 1.1 PvSEP

Les PvSEP incluses dans l'étude REACTIV étaient issues des consultations de la Clinique de la SEP au CHU de Bordeaux ou de neurologues membres du réseau AQUISEP. Les PvSEP étaient adressées pour l'étude REACTIV lorsque durant leur consultation de suivi, elles rapportaient auprès de leur neurologue une gêne dans leur vie quotidienne due aux problèmes cognitifs.

#### 1.1.1 Critères d'inclusion

- Patients avec une SEP rémittente, de forme secondairement progressive et primaire progressive
- Homme ou femme, âgé de 18 à 55 ans
- Durée de la maladie comprise entre 6 mois et 15 ans
- Sujet droitier
- Etre affilié à la Sécurité Sociale
- Critères cognitifs d'inclusion
  - Soit 2 scores  $< 1$  déviation standard (DS) parmi les scores de vitesse de traitement de l'information et d'attention (VTI/FA) et 1 score  $< 1$ DS à un autre test parmi les tests évaluant les autres fonctions, les fonctions exécutives (FE) et la mémoire de travail (MDT).
  - Soit 2 scores  $< 1$  DS parmi les 5 tests de vitesse de traitement, d'attention et de fonctions exécutives (SDMT, Stroop et TMT de la batterie GREFEX, subtests balayage et attention divisée du logiciel TAP) et 1 score  $< 1$  DS à un autre test parmi les tests évaluant la vitesse de traitement de l'information, les fonctions attentionnelles et exécutives (VTI/FAE) et la mémoire de travail (MDT).

#### 1.1.2 Critères de non inclusion

- Existence d'un autre trouble neurologique ou psychiatrique

- Déficit visuel, oculomoteur, auditif et/ou moteur excluant l'aptitude à accomplir des tâches informatisées et des tâches de stimulation de conduite
- Une poussée de SEP dans les 2 mois précédant la visite de pré-inclusion
- Un traitement par corticothérapie intraveineuse dans les 2 mois précédant la pré-inclusion
- Un changement de posologie ou de type de traitement de fond de la maladie inférieur à 2 mois
- Un changement de posologie, arrêt ou instauration d'un traitement psychotrope (anxiolytique, antispastique, antidépresseur, antiépileptique) depuis moins de 2 mois
- Un patient suivant un traitement interdit pendant l'étude
- Un score au Mini Mental State Examination < 27
- Une altération des capacités visuo-constructives (Figure de Rey type V ou score < 28)
- Dépression modérée à sévère déterminée par un score au Beck Depression Inventory (BDI) > 27,
- Grossesse et autres contre-indications à l'IRM, y compris la claustrophobie,
- Avoir eu des séances de rééducation orthophonique dans le cadre de troubles du développement et des apprentissages,
- Avoir eu une réhabilitation cognitive spécifique dans le cadre de la SEP au cours de l'année écoulée.
- Pratique régulière d'exercices cognitifs sur console de jeux au cours des 6 derniers mois
- N'ayant pas le permis de conduire

## 1.2 Témoins

Parmi les témoins de l'étude REACTIV, tous les sujets volontaires sains dont nous disposons des examens par IRMf ont donc été inclus selon les critères ci-après.

### 1.2.1 Critères d'inclusion

Hommes/femmes, appariés aux patients en âge, sexe et niveau d'éducation.

### 1.2.2 Critères de non inclusion

- Existence ou antécédent de trouble neurologique ou psychiatrique,
- Existence ou antécédent de comportement addictif,
- Altération globale et sévère des fonctions cognitives (MMS < 27)
- Altération des capacités visuo-constructives (type V figure de Rey ou score < 28)
- Dépression modérée à sévère (BDI > 27)
- Grossesse et autres contre-indications à l'IRM (claustrophobie...)

- Avoir eu des séances d'orthophonie (excepté concernant la voix et la déglutition) ou de réhabilitation cognitive de toute nature, ou avoir été soumis à des tests neuropsychologiques identiques à ceux utilisés dans l'étude
- Pratique régulière d'exercices cognitifs sur console de jeux au cours des 6 derniers mois
- N'ayant pas le permis de conduire

## 2 Procédures

Notre travail de recherche s'inscrit phase de post-réhabilitation, c'est-à-dire dans la sélection des groupes de sujets, du traitement des données comportementales et du post-traitement des données IRMf de cette étude : nous avons réalisé l'analyse des performances cognitives et de l'activité cérébrale lors de la tâche à TRS, à V0 et V4. La dernière partie (traitement de second niveau) de l'analyse post-traitement des données IRMf, en raison des restrictions exceptionnelles de cette année 2020 liées à la pandémie du Covid-19, n'a pu être achevée faute d'accès aux outils de traitement.

### 2.1 Design expérimental

Le design expérimental de notre étude ancillaire est présenté figure 3.

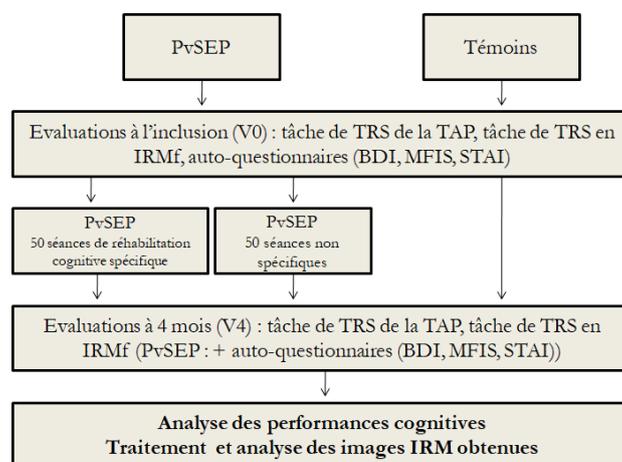


Figure 3. Design expérimental de l'étude préliminaire sur les liens entre les performances de VTI et l'activité cérébrale au décours d'une réhabilitation

### 2.2 Evaluations cliniques et comportementales

#### 2.2.1 Evaluation cognitive

Les sujets ont réalisé l'épreuve d'Alerte de la TAP, qui est une batterie informatisée d'évaluation de l'attention (Zimmermann P. & Fimm B., 2009), issus des évaluations de l'étude REACTIV. Basée sur le modèle de Van Zomeren et Brouwer (1994), cette épreuve a pour but de mesurer les temps de réaction du sujet à la survenue d'une cible visuelle (une croix) apparaissant au centre de l'écran,

précédée ou non d'un signal avertisseur sonore (bip). Cette tâche évalue l'alerte phasique pour le subtest avec avertisseur et l'alerte intrinsèque pour celui sans avertisseur. Les variables sont les temps de réaction en millisecondes (TR) et les réponses correctes (RC). Cette tâche est construite avec une succession des deux conditions (avec et sans avertisseur) selon un schéma ABBA (A condition sans signal avertisseur et B condition avec signal avertisseur) pour un total de 40 cibles pour chaque condition (A ou B), soit 80 stimuli au total pour les subtests correspondant aux conditions A et B.

Nous avons analysé les résultats à l'épreuve d'Alerte de la TAP, issus des évaluations de l'étude REACTIV. Cette épreuve a pour but de mesurer les temps de réaction du sujet à la survenue d'une cible visuelle (une croix) apparaissant au centre de l'écran, précédée ou non d'un signal avertisseur sonore. Cette tâche évalue l'alerte phasique pour le subtest avec avertisseur et l'alerte intrinsèque pour celui sans avertisseur. Elle comprend 40 stimuli pour chacun des subtests. Les variables sont les temps de réaction en millisecondes (TR) et les réponses correctes (RC).

### **2.2.2 Autres évaluations**

Un examen neurologique standardisé avait été effectué par un neurologue durant afin d'établir les scores de l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). Des auto-questionnaires étaient proposés pour l'inclusion et pour évaluer les éventuels facteurs influant dans les domaines suivants :

- Dépression : le Beck Depression Inventory (BDI) : score de 0 à 39
- Anxiété : le State-Trait Anxiety Inventory (STAI) :
  - o Forme A (Anxiété Etat, anxiété sur le moment) : score de 20 à 80
  - o Forme B (Anxiété Trait, anxiété en général) : score de 20 à 80
- Fatigue : le Modified-fatigue impact Scale (MFIS) : score total de 0 à 84, avec les sous-composantes suivantes :
  - o Physique : score de 0 à 36
  - o Cognitif : score de 0 à 40
  - o Social : score de 0 à 8

## **2.3 Thérapies**

Les PvSEP étaient randomisées en 2 groupes : l'un suivait une réhabilitation spécifique (groupe S), l'autre une thérapie globale non spécifique (groupe AS) (comme détaillé paragraphe 4.2.2.2).

### 3 Examen d'IRM fonctionnelle

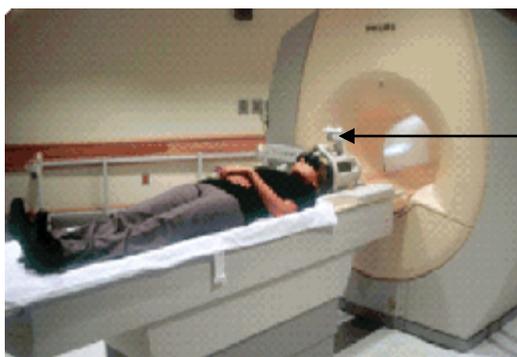
#### 3.1 IRM

Les acquisitions ont été réalisées avec une IRM 3T (Philips Medical System, Pays Bas) avec une antenne multicanaux pour imagerie parallèle (SENSE), avec une épaisseur des coupes de 3 mm positionnées à partir du repère commissure antérieure-commissure postérieure. L'étude IRM a été réalisée avec l'équipe du Pr Allard.

#### 3.2 Protocole

La tâche à TRS en IRM fonctionnelle comprend une cible (losange) : le sujet doit appuyer sur le boîtier réponse (bouton type souris) avec l'index de la main droite à chaque fois que la cible apparaît à l'écran. Les contours des cibles apparaissent en noir sur un fond d'écran gris clair. Les stimuli sont affichés via un système de vidéo-projection et peuvent être perçus par le sujet, qui est allongé dans l'aimant, au moyen d'un miroir situé sur la bobine de tête dans l'IRM.

Les instructions pré-enregistrées sont présentées visuellement sur l'écran et auditivement avant que la tâche ne soit effectuée par les sujets. Les TR (délais de réponse) et le nombre d'omissions sont enregistrés parallèlement aux images fonctionnelles. Les 240 cibles nécessaires à l'obtention d'un rapport signal/bruit de qualité (protocole MethIRM réalisé avec Bixente Dilharreguy) sont présentées durant 750 ms avec des intervalles inter-stimuli variables. La durée des intervalles (240 intervalles) varie de 300 ms à 1500 msec (10 durées d'intervalles **300/350/400/450/500/550/600/700/1000/ET 1500 MS**).



Miroir sur l'antenne tête reflétant ce qui est vidéoprojeté dans la salle IRM

Figure 4. Illustration du positionnement du sujet (image extraite du site <https://www.senat.fr/rap/r11-476-1/r11-476-119.html>)

### 4 Analyses informatiques et statistiques des données

#### 4.1 Les variables

- les variables dépendantes :

- Pour les tâches comportementales (test d'alerte de la TAP) : nous prendrons en compte les scores moyens des TR (en ms) à la tâche d'Alerte sans avertisseur et le score moyen des TR à la tâche d'alerte avec avertisseur.
- Pour la partie comportementale de la tâche de TRS réalisée dans l'IRM : nous prendrons en compte le score moyen des TR (en ms) à la tâche de TRS.
- Pour l'IRMf : lors de la phase de moyennage puis lors des phases soustractives V4V0 entre les groupes avec le logiciel Conn, les variables observées seront le nombre de voxels activés ainsi que les poids de connectivité entre les clusters de voxels activés.

- les variables indépendantes :

Comportementalement, nous avons pris en compte :

- la variable « groupe » : un groupe ayant suivi le programme de réhabilitation spécifique REACTIV et un groupe ayant suivi une prise en charge globale, non spécifique.
- les variables démographiques, variables connues comme susceptibles d'influencer la plasticité cérébrale : âge, sexe, durée de maladie et niveau d'éducation (nombre d'année d'étude) ;
- les variables correspondant à d'éventuels facteurs influant, dont la possible influence sur la mise en place des phénomènes de plasticité au cours de la thérapie et l'impact sur la cognition a été montré dans la littérature, comme indiqué précédemment : les scores aux auto-questionnaires de dépression (BDI) d'anxiété (STAI A et B), de fatigue (MFIS)
- les variables de confusion : la progression de la dépression et de la fatigue (respectivement les deltas entre V4 et V0 des scores de BDI et de MFIS) que pourrait engendrer une prise en charge de ces types et à ce rythme.

En IRMf, nous avons pris en compte :

- la variable « groupe » : un groupe ayant suivi le programme de réhabilitation spécifique REACTIV et un groupe ayant suivi une prise en charge globale, non spécifique.
- les variables cliniques et démographiques, connues comme susceptibles d'influencer la plasticité cérébrale : âge, sexe, et niveau d'éducation (inférieur ou égal au bac et strictement supérieur au bac) ainsi que l'EDSS, score de handicap, en tant que variable d'ajustement.

## 4.2 Analyses statistiques des données comportementales

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics 23). Pour toutes les analyses, la différence était considérée comme significative lorsque la valeur de  $p$  était inférieure à 0,05 et très significative lorsque la valeur de  $p$  était inférieure à 0.001.

Nous avons réalisé :

- une analyse statistique descriptive ainsi que des analyses de comparaisons à l'inclusion entre les PvSEP et les sujets sains ;
- des analyses de comparaisons avant/après thérapie au sein de chaque groupe de PvSEP et entre les groupes de PvSEP pris en charge spécifiquement et non pris en charge spécifiquement ;
- des analyses univariées et multivariées (corrélations et régression) afin de rechercher les liens entre les variables dépendantes et indépendantes ainsi que les variables les plus prédictives de la progression des performances en VTI de l'ensemble des PvSEP.

#### **4.2.1 Statistiques descriptives et comparaison des données démographiques et cliniques à l'inclusion des PvSEP et des sujets sains**

Les données démographiques et cliniques des PvSEP et des témoins (sujets sains), dont les moyennes et écart-types ont été obtenus à partir d'une analyse statistique descriptive, ont été comparées en utilisant le test approprié selon les variables, à savoir le test U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et le test du Chi-2 pour les variables qualitatives.

Les performances cognitives de la tâche d'alerte de la TAP et les résultats comportementaux de la tâche de TRS en IRMf des PvSEP et des témoins à l'inclusion ont été comparées avec le test U de Mann-Whitney.

#### **4.2.2 Evolution des PvSEP au sein des groupes et entre les groupes de prise en charge spécifique (groupe REACTIV) et aspécifique (groupe de PEC globale) entre V0 et V4**

Une analyse statistique descriptive a été réalisée afin d'obtenir les moyennes et écart-types des scores à l'inclusion avant la thérapie (V0) et en post-thérapie (V4). Les scores des tâches cognitifs à V0 et à V4 ont été comparés avec le test de Wilcoxon au sein de chacun des 2 groupes : groupe des PvSEP ayant bénéficié d'une réhabilitation cognitive spécifique (groupe REACTIV) et groupe des PvSEP pris en charge plus globalement c'est-à-dire non spécifiquement (groupe aspécifique).

Afin de comparer les différences d'évolution entre les groupes, un delta d'évolution des performances cognitives entre V0 et V4 pour chaque groupe a été calculé (score à V4 - score à V0) pour chaque condition (avec et sans avertisseur) de la tâche d'alerte de la TAP. Une comparaison des deltas de chacune des variables cognitives entre les deux groupes de patients a alors été effectuée avec le test U de Mann-Whitney.

### 4.2.3 Facteurs influant et de confusion

#### 4.2.3.1 Comparaison des facteurs influant à V0 et de leur progression entre V0 et V4 : fatigue, dépression, anxiété des deux groupes de PvSEP

Les scores des auto-questionnaires thymiques et de fatigue (BDI, STAI A et B, MFIS) à l'inclusion et après la thérapie ont été analysés de façon descriptive puis ont été comparés avec le test de Wilcoxon au sein de chaque groupe de patients : PvSEP pris en charge non spécifiquement (groupe aspécifique) et PvSEP ayant bénéficié d'une réhabilitation cognitive spécifique (groupe spécifique).

Pour chacun des 4 scores, un delta d'évolution des scores a été calculé ( $V4 - V0$ ) et la différence de chaque delta entre les groupes de patients a été comparée avec le test U de Mann-Whitney.

#### 4.2.3.2 Liens entre la VTI mesurée par les TR de la tâche d'alerte de la TAP et les facteurs influant et de confusion à V0, ainsi qu'entre l'évolution de la VTI après la PEC et ces facteurs : analyse de corrélations et prédiction de la progression des performances cognitives de VTI entre V0 et V4

Des analyses univariées puis multivariées ont été réalisées.

Dans un premier temps, des analyses de corrélation ont été réalisées avec le test de Spearman pour chacune des conditions (avec et sans avertisseur) de la tâche d'alerte de la TAP. Les scores puis les deltas des scores de TR des tâches d'alerte ont été corrélés aux données démographiques et cliniques (âge, sexe, niveau d'éducation, durée de maladie, scores aux auto-questionnaires) à l'inclusion ainsi que, uniquement pour les deltas, aux données d'évolution des facteurs de confusion (deltas des scores aux auto-questionnaires) au sein de groupe total de PvSEP. Compte tenu du nombre de variables et de corrélations, la correction de Bonferroni a été appliquée.

Afin de déterminer quels paramètres étaient les meilleurs prédicteurs des changements cognitifs entre V0 et V4 en terme de VTI évaluée par les TR aux tâches d'alerte avec et sans avertisseur dans l'ensemble du groupe de PvSEP, 2 modèles de régression linéaire multiple ont été réalisés : le premier modèle pour la prédiction de la progression de la VTI entre V0 et V4 évaluée par les TR d'alerte avec avertisseur, et sans avertisseur pour le second modèle.

Compte tenu du nombre de paramètres et du nombre de sujets, nous avons réalisé un modèle de prédiction pour les pourcentages de progression aux scores de VTI pour lesquels des corrélations avec des marqueurs cliniques et démographiques avaient une valeur de  $p$  inférieure à 0.25. Pour chaque analyse, le delta des scores entre V4 et V0 reflétant la progression du score au test cognitif considéré était la variable dépendante.

Du fait du nombre d'observations supérieur à 10 mais restant limité, de l'indépendance des variables (excepté entre le MFIS à l'inclusion et le delta MFIS), de la distribution des résidus, la régression a été réalisée sur le minimum de variables possibles, en cohérence avec notre étude.

Les variables indépendantes étaient :

- Le groupe de thérapie
- Les marqueurs démographiques et cliniques (âge, niveau d'éducation (en nombre d'années d'étude), sexe et durée de maladie), constituant de potentiels facteurs influant ont été forcés
- Les variables sélectionnées de façon conservatrice avec un  $p < 0,25$  parmi des facteurs influant tels que la fatigue, la dépression et l'anxiété à la baseline et parmi les facteurs de confusion tels que la progression de la dépression, de l'anxiété et de la fatigue.

Les différences ont été jugées significatives pour toutes ces analyses lorsque les valeurs de  $p$  étaient inférieures à 5%.

### 4.3 Analyses informatiques des images d'IRM fonctionnelle

Les analyses d'IRMf ont été réalisées avec le logiciel CONN qui est un logiciel d'imagerie multiplateforme basé sur MATLAB pour le calcul, l'affichage et l'analyse de la connectivité en IRMf à l'état de repos et pendant la tâche (MATLAB est une plateforme très utilisée en imagerie, incluant de nombreuses toolbox pour le traitement des données et offrant la possibilité de tester des algorithmes selon un langage de programmation spécifique : <https://fr.mathworks.com/products/matlab.html>).

Les images acquises à l'IRM à la baseline (V0) et post-réhabilitation (V4) de chaque sujet pour la tâche de TRS de REACTIV ont été entrées dans le logiciel, ainsi que les conditions du paradigme : temps de réaction et omissions.

#### 4.3.1 Prétraitement des images

L'objectif des prétraitements est de faire en sorte qu'un voxel de coordonnées  $(x, y, z)$  corresponde à la même zone cérébrale quelle que soit l'image et le sujet considérés. Cela permet donc d'obtenir des images fonctionnelles dans le même espace orthonormé. Les étapes de prétraitement réalisées par le logiciel CONN sont détaillées ci-dessous :

- **Réalignement fonctionnel (functional realignment and unwrap)**

Tous les scans sont co-enregistrés et rééchantillonnés (modification des dimensions) dans une image de référence (premier scan de la première session). Cette étape corrige également les artefacts de

mouvement du sujet et les artefacts de susceptibilité magnétique (distorsions du champ magnétique à l'interface entre deux tissus entraînant une perte de signal).

- **Correction de synchronisation de coupes (functional slice timing correction)**

Le mauvais alignement temporel entre différentes coupes des données fonctionnelles, introduit par la nature séquentielle du protocole d'acquisition d'IRMf, est corrigé à l'aide d'une procédure de correction de synchronisation de coupes.

- **Identification des anomalies (functional outlier detection)**

Les anomalies (signaux d'intensité et/ou de mouvements très différents de la moyenne) sont identifiées à partir du signal BOLD global observé et de la quantité de mouvements du sujet, puis recalées ou supprimées.

- **Segmentation et normalisation des images (functional direct segmentation and normalization)**

Cette étape a pour but de corriger les variations morphologiques individuelles. Les données fonctionnelles sont normalisées dans le référentiel orthonormé Montreal National Institute (MNI) avec comme origine la commissure antérieure et l'axe des  $y$  passant par la commissure postérieure. Les données sont ensuite segmentées en matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien.

- **Lissage spatial (functional smoothing)**

Le lissage spatial appliqué aux images fonctionnelles permet d'obtenir une meilleure correspondance anatomo-fonctionnelle entre les sujets en étendant spatialement les activations de chaque sujet et en favorisant ainsi le recouvrement des activations à travers les sujets.

#### 4.3.2 Débruitage

Les facteurs identifiés comme des effets de confusion potentiels pour le signal BOLD (bruit de la substance blanche et du liquide céphalo-rachidien, mouvements du sujet) sont estimés et supprimés séparément pour chaque voxel, pour chaque sujet et pour chaque session fonctionnelle.

#### 4.3.3 Analyse de premier niveau

L'analyse de premier niveau s'applique aux données prétraitées et prend en compte la variabilité intra-individuelle. Elle renseigne sur les régions activées « en moyenne » dans le groupe de sujets et donne des résultats significatifs dans une région dès qu'un sujet (ou quelques sujets) présente des activations très fortes dans cette région, même si les autres sujets n'en présentent pas.

#### **4.3.4 Analyse de second niveau**

On effectue une analyse de groupe à partir des cartes obtenues dans les analyses de premier niveau, en intégrant des variables caractérisant tous les sujets : groupe, âge, sexe, niveau d'éducation. Cette analyse prend en compte à la fois la variabilité intra-individuelle et la variabilité intrer-individuelle. Elle permet ainsi en théorie d'inférer des conclusions généralisables à l'ensemble de la population de laquelle est tiré le groupe de sujets sur lequel est conduite l'étude. Elle renseigne sur les régions qui sont activées de la même manière chez tous les sujets.

#### **4.4 Analyses complémentaires des scores à la tâche de TRS réalisée en IRMf à la baseline et de leur évolution entre V4 et V0**

Du fait du contexte sanitaire et de la non possibilité de finaliser les traitements en imagerie, nous avons opté pour un objectif secondaire indiqué précédemment et donc une analyse complémentaire. Le traitement comportemental des scores de TRS du protocole d'IRMf a été réalisé, de façon similaire au traitement de la tâche d'alerte : des comparaisons entre les groupes (données à V0 et delta V4V0) et au sein des groupes de PvSEP, respectivement par les tests de U Mann Whitney et de Wilcoxon ont été réalisées à partir des résultats extraits du logiciel E-prime utilisé en IRMf, résultats qui seront intégrés dans les analyses de second niveau des images et qui ont ici exceptionnellement été traités statistiquement avec SPSS.

Nous avons ensuite comparé descriptivement les 2 tâches de VTI considérées, à savoir la tâche d'Alerte de la TAP, avec et sans avertisseur, réalisées lors des évaluations comportementales et la tâche de TRS réalisée lors des examens d'IRMf.

# RESULTATS

Comme indiqué précédemment, du fait des mesures de confinement liées au Covid-19, nous avons dû mettre l'accent particulièrement sur les données comportementales et n'avons pu obtenir les résultats finaux des analyses d'imagerie, bien qu'elles aient en partie été réalisées.

## 1 Sujets

25 PvSEP et 22 témoins qui avaient complété les épreuves comportementales et dont nous disposions des examens IRMf ont été sélectionnés. Parmi les PvSEP, 13 ont fait partie du groupe aspécifique et 12 ont fait partie du groupe spécifique.

## 2 Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques de notre population sont présentées dans le tableau 2.

	PvSEP (N = 25)	Témoins (N=22)	Comparaison PvSEP et Témoins Valeur de <i>p</i>
Age (années)	40,19 ± 7,6	37,45 ± 8,45	ns
Sexe (H / F)	32 / 68	27 / 73	ns
Niveau d'éducation (> BAC / ≤ BAC))	56 / 44	68 / 32	ns
Durée de la maladie (années)	7,9 ± 4,8	NA	NA
EDSS	3 (0 – 8)	NA	NA
STAI A	30 (20 – 55)	29 (20 – 44)	ns
STAI B	49 (30 – 64)	33 (20 – 51)	< 0,0001
BDI	14 (0 – 26)	5,5 (0 – 13)	< 0,0001
MFIS Total	55 (31 – 81)	12,5 (1 – 32)	< 0,0001

ns : non significatif; NA : non applicable ; âge et durée de maladie exprimés en moyenne ± DS (déviation standard); sexe et niveau d'éducation sont exprimés en pourcentage ; EDSS, STAI, BDI, MFIS sont exprimés en médiane (minimum – maximum).

EDSS : Expanded Disability Status Scale ; STAI A et B : State Trait Anxiety Inventory ; BDI : Beck Depression Inventory ; MFIS : Modified Fatigue Scale ; MMSE : Mini Mental State Examination.

**Tableau 2. Description des populations PvSEP et témoins à l'inclusion**

Les données à l'inclusion montrent que les groupes patients et sujets sains sont appariés en termes d'âge, sexe et niveau d'éducation (nombre d'années d'études classé selon inférieur ou égal au BAC et supérieur au BAC). Toutefois, des différences hautement significatives entre ces groupes sont relevées

concernant les scores aux échelles STAI-B (anxiété générale), BDI et MFIS, les PvSEP ayant des scores plus élevés que les sujets sains.

### 3 Performances cognitives à l'inclusion (V0) : VTI mesurée par les TR à la tâche d'alerte de la TAP des PvSEP et des témoins

Les scores cognitifs, leurs variables et leurs scores à la tâche d'alerte des PvSEP et des témoins sains sont rapportés dans le tableau 3.

Tests	Subtests	Variables	PvSEP (N = 25)	Témoins (N = 22)	Comparaison PvSEP et Témoins Valeur de <i>p</i> (test U de Mann-Whitney)
Alerte (TAP)	Alerte Intrinsèque sans avertisseur	TR	314,24 ± 180,04	245,36 ± 34,8	<b>0,002</b>
		RC	40,00 ± 0	40,00 ± 0	ns
	Alerte Phasique avec avertisseur	TR	304,32 ± 206,38	240,82 ± 39,1	<b>0,025</b>
		RC	40,00 ± 0	40,00 ± 0	ns

ns : non significatif ; TR : temps de réponse ; RC : réponses correctes. Les TR sont exprimés en msec.

**Tableau 3. Performances cognitives au test d'alerte de la TAP et comparaison des performances entre les PvSEP et les témoins à l'inclusion**

A l'inclusion, il n'y a pas de différence significative entre les PvSEP et les sujets sains dans les réponses correctes d'alerte de la TAP, les scores étant saturés avec 40 réponses correctes sur les 40 attendues dans les deux groupes. Tous les TR sont significativement différents entre les PvSEP et les témoins. La différence significative entre les groupes est plus importante pour le TR de l'alerte phasique sans avertisseur ( $p = 0,002$ ) que pour le TR de l'alerte phasique avec avertisseur ( $p = 0,025$ ) avec presque 70ms de moins pour les témoins. Les écarts-types sont bien plus faibles chez les témoins : 145,24 ms en moins que l'écart-type des PvSEP pour tâche sans avertisseur, 167,28ms en moins que les PvSEP pour la tâche avec avertisseur. Notons que le test étant saturé en termes de nombre de RC, les écart-types sont égal à 0.

#### 4 Evolution de la VTI après la PEC : comparaison de l'évolution des TR entre V0 et V4 à la tâche d'alerte de la TAP au sein des groupes et comparaison des deltas d'évolution entre les 2 groupes

Les performances cognitives à la tâche d'alerte des PvSEP rééduqués spécifiquement et des PvSEP pris en charge non spécifiquement sont présentées dans le tableau 4, ainsi que la comparaison de l'évolution des scores entre V0 et V4 au sein de chacun des deux groupes de PvSEP puis entre ces 2 groupes. Les scores étant saturés à l'inclusion puis à V4, il n'y a pas de comparaison possible entre V0 et V4 concernant les réponses qualitatives, les RC ne sont donc pas présentées ici.

Tests	Subtests	Groupe AS (N = 13)			Groupe S (N = 12)			Comparaison de l'évolution des scores (V4 – V0) entre les groupes
		V0	V4	Valeur de <i>p</i> (test de Wilcoxon)	V0	V4	Valeur de <i>p</i> (test de Wilcoxon)	Valeur de <i>p</i> (test U de Mann- Whitney)
Alerte (TAP)	TR sans avertisseur	274,4± 40,7	272,2 ± 41,1	ns ( <i>p</i> =0,784)	357,4 ± 255,0	253,2 ± 49,5	<b>0,003</b>	<b>0,018</b>
	TR avec avertisseur	247,5 ± 24,0	256,2 ± 41,9	ns ( <i>p</i> =0,402)	365,8 ± 290,5	249,1 ± 43,5	<b>0,023</b>	<b>0,028</b>

TR : temps de réponse. Les TR sont exprimés en msec.

**Tableau 4. Comparaison des performances cognitives au sein de chaque groupe de patients entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des performances cognitives entre les groupes entre V0 et V4 à la tâche d'alerte de la TAP**

A la baseline, il n'y a pas de différence significative des scores de TR à la tâche d'alerte avec (*p* = 0,11) et sans (*p* = 0,50) avertisseur entre les deux groupes de patients.

Les PvSEP du groupe spécifique ont des TR avec et sans avertisseur significativement inférieurs à V4 comparé à V0, tandis que les TR des PvSEP du groupe aspécifique ne sont pas significativement différents entre V0 et V4. Par ailleurs, le delta d'évolution du TR (V4-V0) est significativement différent entre les groupes de PvSEP dans les deux subtests de la tâche.

Concernant la tâche sans avertisseur, dans le groupe spécifique, 11 patients sur les 12, soit 92%, se sont améliorés ; seul 1 patient sur les 12 passait de 317 ms à 329 ms. Dans le groupe aspécifique, seuls 6

patients sur les 13, soit 46%, avaient des scores moyens plus rapides, sans que cela ne soit significatif, comme déjà indiqué.

Concernant la tâche avec avertisseur, 2 patients du groupe spécifique, soit 17%, étaient légèrement moins rapides à V4, dont le patient précité pour la tâche sans avertisseur, tandis que 9 des 13 patients du groupe non spécifique, soit 69%, avaient de moins bons résultats au score moyen des TR à V4 comparé à V0.

## 5 Analyse des facteurs démographiques, thymiques et de la fatigue

### 5.1 Evolution des aspects thymiques et de fatigue au décours de la PEC : comparaison des scores des échelles thymiques et de fatigue entre V0 et V4 au sein de chacun des groupes pris en charge et entre les deux groupes de PvSEP

Les scores des échelles thymiques et de fatigue des PvSEP rééduqués spécifiquement et des PvSEP pris en charge non spécifiquement sont présentés dans le tableau 5, ainsi que la comparaison de l'évolution de ces scores entre V0 et V4 entre les deux groupes de patients.

Domaine	Auto-questionnaire	Groupe AS			Groupe S (N = 12)			Comparaison de l'évolution des scores (V4 - V0) entre les groupes
		V0 (N=13)	V4 (N=12)	Valeur de p (test de Wilcoxon)	V0	V4	Valeur de p (test de Wilcoxon)	Valeur de p (test U de Mann-Whitney)
Dépression	BDI	14,2	8,7	0,059	17,3	11,5	0,062	1,000
Anxiété	STAI-A	32,2	31,8	0,919	34,4	35,7	0,969	0.786
	STAI-B	45,2	39,2	0,075	47,8	41,3	0,109	0.643
Fatigue	MFIS	55,3	43,5	<b>0,031</b>	56,8	41,6	<b>0,015</b>	0,862

BDI : Beck Depression Inventory ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; MFIS : Modified Fatigue Scale. Les scores sont exprimés en moyenne.

Tableau 5. Comparaison des scores thymiques et de fatigue au sein de chaque groupe de PvSEP entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des scores thymiques et de fatigue entre les groupes entre V0 et V4

## 5.2 Liens entre les performances de VTI à la tâche d’alerte et les facteurs influant : relations entre les facteurs démographiques, thymiques et la fatigue, et les TR chez les PvSEP

Les corrélations des TR, avec et sans avertisseur, avec les facteurs démographiques et les scores aux échelles de dépression, fatigue et anxiété des 25 PvSEP à l’inclusion sont présentées dans le tableau 6.

	TR sans avertisseur	TR avec avertisseur
<b>Age</b>	<b>0,04</b> <sup>a, b</sup>	<b>0,000484</b> <sup>a, b</sup>
<b>Sexe</b>	0,21 <sup>b</sup>	0,36
<b>Niveau d’éducation</b>	0,89	0,45
<b>Durée de la maladie</b>	0,13 <sup>b</sup>	<b>0,04</b> <sup>a, b</sup>
<b>BDI V0</b>	0,89	0,91
<b>STAI A V0</b>	0,86	0,46
<b>STAI B V0</b>	0,99	0,98
<b>MFIS V0</b>	0,99	0,34

BDI : Beck Depression Inventory ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; MFIS : Modified Fatigue Scale.

<sup>a</sup> :valeur de p significative après correction de Bonferroni ; <sup>b</sup> valeur <0.25

**Tableau 6. Significativité des corrélations (valeurs de p) entre les facteurs démographiques, thymiques et de la fatigue, et les temps de réaction à l’inclusion chez 25 PvSEP**

Après application des corrections de Bonferroni, seuls l’âge et la durée de la maladie sont significativement corrélés avec les TR avec avertisseur et seul l’âge est significativement corrélé avec les TR sans avertisseur, à l’inclusion.

## 5.3 Liens entre l’évolution de la VTI après la PEC et les facteurs influant et de confusion : relation entre les facteurs influant, démographiques et cliniques, les facteurs de confusion, évolution des états thymiques et la fatigue, et l’évolution des TR à chacune des conditions de la tâche d’alerte chez les PvSEP

Les corrélations de la progression des TR avec et sans avertisseur entre V0 et V4 avec les facteurs influant (facteurs démographiques et cliniques de la baseline V0) et avec des facteurs de confusion tels que la progression entre V0 et V4 des scores aux échelles de dépression, fatigue et anxiété, des 25 PvSEP sont présentées dans le tableau 7.

	Delta VOV4 TR sans avertisseur	Delta VOV4 TR avec avertisseur
Age	0,64	0,97
Sexe	0,65	0,18
Niveau d'éducation	0,61	0,32
Durée de la maladie	0,35	0,68
BDI V0	0,17 <sup>b</sup>	0,19 <sup>b</sup>
STAI A V0	0,51	0,72
STAI B V0	0,38	0,54
MFIS V0	0,90	<b>0,000491<sup>a, b</sup></b>
Progression BDI	0,75	0,81
Progression STAI A	0,80	0,52
Progression STAI B	0,83	0,31
Progression MFIS	0,49	0,12 <sup>b</sup>

BDI : Beck Depression Inventory ; STAI : State Trait Anxiety Inventory ; MFIS : Modified Fatigue Scale.

<sup>a</sup>:valeur de  $p$  significative après correction de Bonferroni ; <sup>b</sup> valeur  $<0.25$ .

**Tableau 7. Significativité des corrélations (valeurs de  $p$ ) entre les facteurs influant et les facteurs de confusion et la progression des temps de réaction chez les 25 PvSEP**

Après application des corrections de Bonferroni, les deltas calculés pour la progression des TR dans les conditions avec et sans avertisseur ne sont pas corrélés avec les variables démographiques, thymiques, excepté le delta V4V0 des TR avec avertisseur avec le score de l'échelle de fatigue MFIS à V0. Il n'y avait pas non plus de corrélation significative entre la progression des scores thymiques et de fatigue et la progression de la VTI reflétée par les deltas V4V0 des TR au test d'alerte.

## 6 Prédiction de la progression des performances cognitives de VTI entre V0 et V4

Suite aux analyses univariées et malgré les limites des données, deux modèles de régression ont été réalisés à partir des variables retenues selon une méthode conservatrice : les variables significativement corrélées à la progression de la VTI, les variables corrélées avec un  $p < 0.25$  et les variables cliniques et démographiques forcées pour chacune des 2 conditions.

Les valeurs  $p$  des modèles ne sont pas significatives et ne permettent donc pas d'interpréter la significativité des résultats ; la seule tendance suggérée pour expliquer la progression des scores de TR à l'Alerte de la TAP concerne ainsi la variable indépendante groupe.

	Variables indépendantes du modèle	Variables indépendantes significatives retenues	R2 modèle	Valeur de $p$ Analyses multivariées
<b>Progression des performances des TR au test d'alerte sans avertisseur</b>	Groupe Age Sexe Durée de maladie Niveau d'étude BDI V0 MFIS V0 Progression de la MFIS V4V0	Groupe ( $p = 0,039$ )	,346	,208
<b>Progression des performances des TR au test d'alerte sans avertisseur</b>	Groupe Age Sexe Durée de maladie Niveau d'étude BDI V0 MFIS V0 Progression de la MFIS V4V0	Groupe ( $p = 0,048$ )	,422	,286

Tableau 8. Prédiction de la progression des performances cognitives de VTI entre V0 et V4.

## 7 Analyses du protocole d'IRMf

Nous avons ainsi choisi d'analyser de façon complémentaire les données « comportementales » acquises lors de l'IRMf indépendamment des analyses d'imagerie, bien que ce ne soit pas une tâche conçue pour, afin d'avoir une idée plus précise des processus étudiés en IRMf, la comparaison avec des données comportementales de même type n'ayant pas été réalisée dans la SEP pour des tâches de type TR.

### 7.1 Analyses IRMf effectuées

Le travail d'analyse post-traitement a été majoritairement réalisé mais n'a pu être finalisé.

Les analyses ayant été effectuées sont présentées dans le tableau 9. Un exemple d'essai sur un échantillon réalisé est présenté (Annexe F) et nous a permis de vérifier la qualité des post-traitements mis en place en terme de clusters activés et de réseaux activés ainsi qu'en terme de compatibilité avec les ROI que nous avons prédéterminées suite à la mise à jour de la littérature présentée (Annexe D).

Phases		V0		V4	
		Groupe S (N=12)	Groupe AS (N=13)	Groupe S (N=12)	Groupe AS (N=13)
Prétraitement des images	Réalignement fonctionnel	X	X	X	X
	Correction de synchronisation de coupes	X	X	X	X
	Identification des anomalies	X	X	X	X
	Segmentation et normalisation des images	X	X	X	X
	Lissage spatial	X	X	X	X
Débruitage		X	X	X	X
Analyses de premier niveau		X	X	X	X
Analyses de second niveau	Essai sur un échantillon	X	X	X	X
	Introduction des données comportementales				

Tableau 9. Analyses IRM effectuées.

## 7.2 Tâche à TRS en IRMf : performances à l'inclusion

Les scores cognitifs, leurs variables et leurs scores à la tâche à TRS en IRMf des PvSEP et des témoins sains sont rapportés dans le tableau 10.

Tests	Variables	PvSEP (N = 25)	Témoins (N = 22)	Comparaison PvSEP et Témoins Valeur de $p$ (test U de Mann-Whitney)
Tâche à TRS en IRMf	TR	361,47 ± 31,92	341,67 ± 34,23	ns ( $p=0,055$ )
	Omissions	18,04 ± 31,31	23,27 ± 54,07	ns ( $p=0,480$ )

ns : non significatif ; TR : temps de réponse. Les TR sont exprimés en msec.

Tableau 10. Performances cognitives à la tâche de TRS en IRMf et comparaison des performances entre les PvSEP et les témoins à l'inclusion

A l'inclusion, il n'y a pas de différence significative entre les PvSEP et les sujets sains dans les résultats comportementaux de la tâche en IRMf (TR et omissions). Une tendance des TR des sujets sains à être moins élevés que ceux des PvSEP est toutefois relevée.

### 7.3 Comparaison de l'évolution des TR entre V0 et V4 à la tâche à TRS en IRMf au sein des groupes et comparaison des deltas d'évolution entre les 2 groupes

Les résultats comportementaux à la tâche en IRMf des PvSEP rééduqués spécifiquement et des PvSEP pris en charge non spécifiquement sont présentés dans le tableau 11, ainsi que la comparaison de l'évolution des scores entre V0 et V4 entre ces deux groupes de patients.

Tests	Variables	Groupe AS			Groupe S (N = 12)			Comparaison de l'évolution des scores (V4 - V0) entre les groupes
		V0 (N=13)	V4 (N=12)	Valeur de <i>p</i> (test de Wilcoxon)	V0	V4	Valeur de <i>p</i> (test de Wilcoxon)	Valeur de <i>p</i> (test U de Mann-Whitney)
Tâche à TRS en IRMf	TR	378,0 ± 28,2	372,8 ± 24,5	0,814	343,6 ± 26,1	326,1 ± 23,7	<b>0,028</b>	0,128
	Omissions	18,7 ± 34,4	8,4 ± 5,8	0,413	17,3 ± 29,1	6,8 ± 8,1	0,235	0,932

TR : temps de réponse. Les TR sont exprimés en msec.

Tableau 11. Comparaison des résultats comportementaux de la tâche en IRMf au sein de chaque groupe de patients entre V0 et V4 et comparaison de l'évolution des performances cognitives entre les groupes entre V0 et V4

Dans le groupe spécifique de PvSEP, le TR de la tâche en IRMf est significativement inférieur à V4 comparé à V0, mais pas dans le groupe aspécifique de PvSEP. Dans les deux groupes de PvSEP, les omissions ne sont pas significativement moins nombreuses à V4 qu'à V0 ; on remarque toutefois une tendance des omissions à diminuer au sein des groupes. Enfin, les deltas d'évolution (V4-V0) des résultats comportementaux de la tâche ne sont pas significativement différents entre les groupes de PvSEP.

# DISCUSSION

---

Notre objectif principal était d'étudier si l'évolution des performances de VTI était, après 4 mois de prise en charge, plus importante chez des PvSEP pris en charge spécifiquement, que dans le groupe de patients pris en charge non spécifiquement, de savoir si cette évolution était sous-tendue par des changements de l'activité cérébrale mesurée par IRM fonctionnelle et, le cas échéant, d'en étudier les mécanismes en termes de réorganisation cérébrale à deux niveaux : localisation de régions activées et connectivité de ces régions ainsi que de régions d'intérêt prédéterminées.

Vingt-cinq PvSEP et 22 sujets témoins « sains » appariés en âge, sexe et niveau d'éducation ont été inclus dans notre étude ancillaire. Le programme REACTIV a été proposé aux PvSEP randomisées et intégrées au groupe spécifique REACTIV dont la prise en charge réalisée par des orthophonistes exerçant à proximité du lieu de vie des PvSEP, était axée sur la VTI, les fonctions attentionnelles et exécutives et la mémoire de travail, processus permettant in fine d'améliorer l'efficacité ainsi que le confort de communication à partir d'exercices informatisés, de matériel papier-crayon et d'un travail métacognitif pour faciliter les transferts en vie quotidienne. La VTI était travaillée dans un second temps, c'est-à-dire après avoir amélioré la qualité des tâches spécifiques aux processus attentionnels, exécutifs et de mémoire de travail : les patients avaient alors pour consigne d'aller le plus vite possible sans faire d'erreur et/ou étaient encouragés à améliorer leur VTI tout en maintenant la qualité de leurs réponses. Par ailleurs, le travail métacognitif s'orientait autour de questionnements par rapport à différentes situations, exercices réalisés inclus ou à réaliser, sur comment aller plus vite sans dégrader la qualité des réponses. Le groupe de PEC aspécifique a également bénéficié d'une prise en charge (discussions, exercices de stimulation, gestion de la fatigue, du diagnostic, conseils d'exercices physiques...) selon les mêmes modalités afin de contrôler les effets positifs du programme REACTIV. Ainsi, les deux types de prises en charge ont été proposés de manière intensive, individuellement, à raison de 3 séances par semaine pendant 4 mois (50 séances au total).

Nous avons proposé d'étudier la VTI à travers une tâche à TRS informatisée de la TAP, avec ou sans avertisseur.

Dès l'inclusion, **les PvSEP, tout comme les sujets sains, saturent la tâche en termes de réponses correctes**. Nous nous attendions à ce que les résultats à la tâche d'alerte avec et sans avertisseur soient performants et ne comportent pas d'omissions chez les PvSEP, nous permettant ainsi de cibler notre recherche sur les TR. En effet, les PvSEP étaient recrutés à partir de 2 scores inférieurs à 1 écart-type parmi les scores de VTI et d'attention ou 2 scores inférieurs à 1 écart-type parmi les 5 tests de VTI,

d'attention et de fonctions exécutives, et présentaient donc des atteintes légères à modérées. Cela explique probablement que les sujets performant correctement en termes de qualité de réponse dans la tâche d'alerte sans avertisseur ainsi que dans celle avec avertisseur, et qu'il n'y ait pas de différence entre les témoins et les PvSEP. La tâche de TR de l'alerte de la TAP est simple comme le suggérait déjà Donders (1969). Contrairement à des tâches plus élaborées, elle nécessite peu de mise en jeu de processus attentionnels complexes ou d'intervention d'autres processus, tels qu'une prise de décision en fonction de différents paramètres, ou même d'interactions avec d'autres processus comme cela peut être le cas dans des tâches ou environnements plus complexes, tels qu'une tâche de PASAT ou une situation virtuelle proche de la vie quotidienne (Lamargue-Hamel et al., 2015). **Les processus mis en jeu dans cette tâche de TR relèvent d'aspects intensifs de l'attention** (Van Zomeren & Brouwer, 1994) **élémentaires** qui semblent essentiels, comme indiqué entre autres par Salthouse (1996), pour performer dans d'autres tâches puisqu'il s'agit de pouvoir détecter un stimuli, toujours le même, dans un environnement stable et neutre, de le traiter rapidement en vue d'une réponse efficace et rapide, d'où son intérêt pour étudier spécifiquement la VTI chez des PvSEP atteints de troubles cognitifs légers à modérés. Si le coût décisionnel, requérant notamment des processus exécutifs élaborés, d'une telle tâche est faible (environnement neutre et stable, pas de distracteurs), la consigne de détection la plus rapide possible implique toutefois une efficacité de certains processus, le cerveau devant traiter l'information de façon rapide et synchronisée, qui font intervenir la VTI : perception, reconnaissance de la cible, prise de décision de répondre et le geste moteur nécessaire à l'enregistrement de la réponse. Les PvSEP ne présentaient pas de difficultés perceptives, le losange étant une cible facilement reconnue par les PvSEP, la compréhension de la consigne et l'appui sur le boîtier ne constituaient pas non plus une réponse motrice pouvant présenter une difficulté chez ces PvSEP avec un EDSS moyen de 3 et ayant satisfait le critère de conduite pour l'inclusion. Ainsi, même si les RC ne diffèrent pas entre les PvSEP et les sujets sains à l'inclusion, suggérant des processus attentionnels préservés, **le groupe des PvSEP s'est avéré atteint dans cette tâche comparativement aux sujets sains à l'inclusion, avec un allongement significatif des TR, que ce soit dans les conditions avec et sans avertisseur, suggérant ainsi une atteinte plus spécifique de la VTI chez les PvSEP, atteinte inhérente à la maladie comme indiqué par un grand nombre d'auteurs** (DeLoire et al., 2005; DeLuca et al., 2004) **et comme nous en avons fait l'hypothèse**. Nos résultats sont notamment similaires avec ceux de De Sonneville et al. (2002) qui avaient montré un ralentissement des TR des PvSEP comparés à des sujets sains dans une tâche simple de détection d'un stimulus.

Par ailleurs, **les TR sans avertisseur ( $p=0,002$ ) sont significativement plus différents et plus longs que les TR avec avertisseur ( $p=0,025$ ) chez les PvSEP comparé aux sujets témoins**. Cela suggère à la première lecture que **l'avertisseur précédant la cible à détecter constitue bien une aide**

**permettant aux PvSEP de mobiliser davantage de ressources pour être prêts à réagir et pour améliorer ainsi leur VTI**, comme cela est attendu, même si cette amélioration liée au signal avertisseur reste inférieure à celle des sujets sains. Toutefois les scores avec et sans avertisseur des deux groupes de PvSEP ont montré une différence bien que non significative à la baseline, les PvSEP du groupe spécifique n'ont pas leur score moyen des TR amélioré par l'avertisseur et ont des écart-types importants. Il semble cependant que cela ne reflète pas l'ensemble des PvSEP, puisqu'en regardant individuellement les résultats aux tests, tous les PvSEP du groupe excepté un étaient plus performants avec avertisseur.

Les scores des PvSEP aux questionnaires thymiques et de fatigue à la baseline reflétant de potentiels facteurs influant étaient significativement différents de ceux des témoins en ce qui concerne l'anxiété générale, la dépression et la fatigue. Si ces états peuvent impacter les processus et particulièrement la VTI (Arnett et al., 1999 ; Neumann et al., 2014), **aucun n'était toutefois significativement corrélé aux scores de VTI mesurée par les TR de l'alerte à la baseline.**

**L'analyse de l'évolution des performances des TR à la tâche d'alerte de la TAP pré- et post-traitement ne met pas en évidence d'évolution significative du groupe aspécifique, le score de TR moyen étant même légèrement allongé dans la condition avec avertisseur, alors que le groupe spécifique voit ses performances améliorées significativement dans les deux conditions.** En effet, chez les 12 PvSEP ayant bénéficié de la réhabilitation spécifique, la progression entre V0 et V4 est significative en ce qui concerne les TR avec avertisseur ( $p=0,023$ ) et, de façon surprenante, encore plus dans la situation la moins contrôlée, c'est-à-dire la réaction à des stimuli sans préparation, TR sans avertisseur ( $p=0,003$ ) avec un gain de rapidité de plus de 100 ms (vs un peu plus de 80 ms pour la condition avec avertisseur). De plus, la comparaison entre les deux groupes de PvSEP de l'évolution des TR durant les quatre mois de prise en charge met en évidence une différence significative de l'évolution des scores de TR sans avertisseur ( $p=0,018$ ) et avec avertisseur ( $p=0,028$ ). A l'échelle individuelle, 83% des PvSEP du groupe spécifique se sont améliorés à la tâche avec avertisseur et 92% à celle sans avertisseur, tandis que seulement 31% du groupe aspécifique avait de meilleurs résultats à la tâche avec avertisseur et 46% à la tâche sans avertisseur. Ces résultats prometteurs suggèrent **l'efficacité d'un programme intensif tel que REACTIV, axé spécifiquement sur les fonctions attentionnelles et exécutives et la mémoire de travail, sur les performances de VTI, y compris les moins contrôlées, chez des PvSEP comparé à une prise en charge plus globale, mesurée par des TR dans une tâche simple, avec ou sans aide.** Non seulement la différence entre

les deux groupes pris en charge en faveur du groupe REACTIV pour les scores des 2 conditions est significative, d'autant que les sujets de ce groupe avaient des performances plus ralenties, bien que significativement non différentes, de celles du groupe aspécifique, à la baseline (environ 100 ms d'écart à la baseline entre les deux groupes, et le groupe REACTIV était nettement plus lent dans la condition avec avertisseur), mais aussi les scores obtenus après la réhabilitation spécifique sont alors bien plus proches de ceux des témoins à la baseline, et les écart-types qui étaient très importants dans le groupe de réhabilitation spécifique sont considérablement réduits.

Nos résultats s'inscrivent dans ceux d'études récentes supportant l'idée d'une efficacité de la réhabilitation cognitive, y compris sur la VTI, chez des PvSEP avec des troubles cognitifs légers à modérés. Shatil et al. (2010) en comparant les résultats d'un groupe de 59 PvSEP ayant suivi un programme cognitif informatisé à domicile et individualisé (CogniFit Personal Coach®) durant 24 sessions de 20 à 30 minutes 3 fois par semaine à ceux d'un groupe contrôle de 48 PvSEP n'ayant pas bénéficié de prise en charge, ont montré une association entre le programme cognitif et une amélioration de la vitesse de dénomination et de la vitesse de rappel de l'information. Ces résultats montrent le lien entre la VTI et les productions nécessitant des recherches en mémoire sémantique ou épisodique qui sont souvent sollicitées dans les situations de communication. Toutefois peu d'études portent spécifiquement sur la VTI. Dans le cadre de PEC de la mémoire de travail, des améliorations significatives des performances de VTI ont été rapportées par Vogt et al. (2009) chez 30 PvSEP ayant suivi un programme cognitif informatisé de la mémoire de travail (BrainStim®) et, plus récemment, par Pedullà et al. (2016). Ces derniers ont étudié l'efficacité d'un programme délivrant des exercices personnalisés de mémoire de travail (COGNI-TRACK®) en comparant deux groupes homogènes de 14 PvSEP ayant suivi ce programme de réhabilitation cognitive durant 8 semaines de manière ajustée à leurs performances (groupe étudié) ou à un niveau constant de difficulté (groupe contrôle). Ils ont montré une amélioration significative de la VTI dans le groupe étudié, cette amélioration se maintenant 6 mois post-traitement, et ont permis de souligner l'efficacité d'un entraînement cognitif personnalisé aux PvSEP. Notre programme offrait cette dimension puisqu'il permettait de proposer un socle de travail commun avec des niveaux adaptés à chacun et des exercices de difficultés moindres si besoin afin de parvenir à réaliser in fine la tâche demandée initialement. Chiaravalloti et al. (2018) ont comparé un groupe de 12 PvSEP ayant suivi un programme cognitif axé sur les fonctions attentionnelles, informatisé et personnalisé, de 10 sessions durant 5 semaines, et un groupe contrôle de 9 PvSEP sans traitement. Ils ont montré une amélioration significative de la VTI dans le groupe traité, ainsi qu'un impact significatif du traitement sur des mesures de la VTI dans la vie quotidienne (trouver un numéro de téléphone dans un annuaire, lire des aliments sur un emballage). Ces études, dont la nôtre, ont aussi

en commun l'inclusion dans leurs programmes d'exercices informatisés permettant un travail à un niveau plus fin de la rapidité de réponse.

Il faut toutefois noter des différences méthodologiques avec le programme REACTIV. Tout d'abord, les études citées ont utilisé des programmes de réhabilitation cognitive informatisés. Durant le programme REACTIV, les PvSEP ont été entraînées par des orthophonistes à la fois avec des tâches papier-crayon et des exercices informatisés de difficulté croissante et très variés. Les exercices informatisés n'étaient pas présents dans la dernière partie du protocole. Par ailleurs, le programme REACTIV proposait un entraînement de 3 sessions individuelles de 45 minutes par semaine durant 4 mois, ce qui est plus intensif que les études précitées et est en accord avec les premiers résultats de Penner et al. (2006), suggérant l'intérêt des exercices informatisés et des prises en charge intensives. Enfin, il est important de préciser un point clé, à savoir que le groupe contrôle du programme REACTIV ne constituait pas un groupe « placebo » n'ayant pas de traitement durant la durée du programme puisque ce groupe a pu bénéficier d'une intervention globale non spécifique de stimulation, y inclus une stimulation cognitive, dans les mêmes modalités (individuelle, mêmes intensité et durée) que le groupe spécifique. Ce groupe n'a très nettement pas montré d'amélioration significative, ce qui renforce l'idée de la nécessité d'un entraînement spécifique au-delà de coaching global ou de stratégies globales de coping.

De façon intéressante, l'intervention spécifique, comme l'as spécifique, n'ont pas généré d'évolution significative des scores de dépression et d'anxiété, soutenant encore le caractère spécifique de la prise en charge, et, d'après nos premiers résultats, son innocuité sur ces domaines, et limitant l'éventuelle intervention interférente des facteurs influant sur la progression des performances de VTI en parallèle de la réhabilitation. En revanche, le score de fatigue était amélioré significativement dans les deux groupes de patients. Cela peut probablement s'expliquer par l'intensité de l'entraînement pour le groupe spécifique et par les discussions sur la gestion de la fatigue dans le groupe pris en charge globalement. De légères améliorations aux scores BDI, STAI B sont aussi notées, avec une évolution des scores des deux groupes de PvSEP comparable, suggérant que toute prise en charge pourrait avoir des effets bénéfiques sur les facteurs thymiques et sur la fatigue. Un bémol sur l'anxiété état puisqu'il semblerait que dans les deux groupes elle soit augmentée, ce qui pourrait être lié à une prise de conscience ou un souhait de mieux performer.

Nous avons cherché à savoir si la part d'évolution des performances cognitives observée était liée spécifiquement au groupe de prise en charge ou si d'autres facteurs intervenaient, et le cas échéant, dans quelle mesure. Pour ce faire, des facteurs influant sur la cognition tels que la dépression et la fatigue, mais aussi des données démographiques et cliniques (âge, sexe, durée de maladie) et le niveau

d'éducation participant à la réserve cognitive des sujets ont été inclus dans un modèle de régression, ainsi que des facteurs de confusion tels que l'évolution de l'échelle de fatigue. Les résultats du modèle obtenus n'étaient pas significatifs du fait des limites des données. Seule une tendance non significative est relevée suggérant le groupe de prise en charge comme seul facteur prédicteur de l'amélioration de la VTI.

Du fait des impératifs de confinement liés au Covid-19, bien qu'étant très avancés dans les post-traitements des examens d'imagerie, nous n'avons pu finaliser les analyses de second niveau. Exceptionnellement, nous avons opté pour un traitement des résultats comportementaux obtenus avec E-prime lors de l'examen d'imagerie. Dans cette étude ancillaire, nous avons ainsi prévu d'étudier la VTI à travers une tâche à TRS, réalisée en IRM fonctionnelle, pour analyser les processus cérébraux sous-jacents et leur évolution post-traitement. Cette tâche de TRS a donc été réalisée dans un environnement bruyant et potentiellement déstabilisant, selon des conditions et modalités spécifiques notamment quant au nombre important de stimuli (240 vs 80 dans la tâche de la TAP), utilisé classiquement en IRMf de façon à obtenir un bon rapport signal/bruit. La majorité des étapes de traitement a été réalisée avec le logiciel CONN, comme précisé dans les résultats. Il nous faudra intégrer les variables démographiques et clinique (EDSS) ainsi que les résultats à la tâche de TRS, recueillis avec E-prime et déjà préparés sous un format compatible avec l'entrée des données dans CONN, afin de pouvoir réaliser des comparaisons avant et après-traitement en prenant en compte le facteur temps V4-V0 et en utilisant une méthode soustractive entre les groupes de prise en charge afin d'obtenir les activations des régions et réseaux.

Lors de la tâche de TRS réalisée en IRMf, la détection de cible utilisée était semblable à celle de la tâche d'alerte de la TAP : une cible à détecter apparaissant sur un écran reflété sur le miroir de l'antenne tête et une réponse à l'aide d'un boîtier manuel avec une mesure des TR ainsi que des omissions des sujets pour effectuer cette tâche. Aucune étude dans la SEP n'a fait de parallèle entre les résultats obtenus en IRMf lors d'une tâche de TRS à ceux obtenus en comportemental. L'analyse des TR et omissions lors de cette tâche nous a ainsi conduits dans un second temps à une réflexion sur les différences de résultats avec la tâche d'alerte de la TAP.

A l'inclusion, on note une **tendance d'un ralentissement de la VTI des PvSEP comparé aux sujets sains, sans qu'une différence significative entre les PvSEP et les sujets sains concernant les TR ne soit relevée malgré la tendance** ( $p=0,055$ ). Une tendance est en effet observée, avec une moyenne de TR chez les PvSEP de 20 secondes plus élevée que celle des sujets sains (respectivement 361,47ms et 341,67ms). Cette absence de significativité est probablement en partie due à la taille de

l'échantillon. Il est aussi possible qu'elle soit due au nombre important de stimuli rendant la tâche plus répétitive et plus longue que la tâche de la TAP. Cela peut induire une fatigabilité ou même une forme de monotonie pouvant alors mettre en jeu d'autres processus plus proches de la vigilance. Ziino & Ponsford (2006) ont rapporté une corrélation entre la fatigue subjective des patients traumatisés crâniens et leurs performances à des épreuves d'attention telle que l'attention sélective ou encore la vigilance. Une des conséquences possibles de l'allongement de la tâche et des conditions de passation pourrait aussi être une diminution de la motivation des sujets sains à la traiter de manière efficace jusqu'à la fin d'où des résultats plus proches de ceux des PvSEP et une variabilité un peu plus importante reflétée par un écart-type supérieur à celui des PvSEP chez les sujets sains à la baseline.

A l'inclusion, **les PvSEP et les témoins effectuent moins de 10 % d'omissions toutefois ils effectuent respectivement 18,04 et 23,27 omissions de la cible sur 240 stimuli.** Or, lors de la tâche d'alerte de la TAP, les deux groupes saturaient la tâche en effectuant 100% de réponses correctes (c'est-à-dire sans aucune omission de la cible). Il est possible que cette différence des réponses qualitatives des sujets soit en partie liée là aussi au fait que la tâche en IRMf se compose de 240 cibles à détecter, contrairement à la tâche d'alerte de la TAP qui n'en comporte que 80, rendant la tâche en IRMf plus longue. Cette tâche nécessite alors un maintien prolongé de l'état d'alerte attentionnelle pour effectuer la même réponse préprogrammée de la manière la plus rapide et la plus constante possible tout au long de l'épreuve. Cela peut être envisagé sous deux points de vue : l'un la considérant comme assez monotone et la rendant proche de tâche de vigilance, l'autre prenant en compte l'importante variabilité des durées inter-stimuli et le fait que cette variabilité puisse permettre voire contraigne le sujet à rester très attentif, en éveil, en préparation à la détection de l'apparition soudaine d'une cible de façon soutenue et référant ainsi plus à l'attention soutenue (maintien d'un niveau d'efficacité adapté et constant au cours d'une activité d'une certaine durée et sollicitant un contrôle attentionnel continu). Un dernier angle est celui du contrôle attentionnel mis en jeu. Une partie de la tâche d'alerte est rendue encore plus contrôlée du fait du signal avertisseur. Ici un effort de contrôle conscient doit s'effectuer de façon plus intense du fait des apparitions plus aléatoires et de la durée, ce qui peut aussi demander un peu plus de temps. La quantité de cibles et la durée de la tâche dans les conditions de l'IRM peut induire plus de fatigabilité comme nous l'avons vu précédemment, d'autant que le bruit des bobines peut être pénible malgré les bouchons d'oreille, et cela peut aussi induire une baisse de motivation quant aux performances en terme qualitatif de détection des cibles. Les omissions relevées peuvent aussi refléter des lapsus attentionnels, définis par Van Zomeren & Brouwer (1994) comme des relâchements transitoires de courte durée de l'attention en cours d'activité, notamment dans une telle tâche longue et monotone, ce qui nécessiterait des analyses complémentaires pour rendre compte du nombre d'écarts dans les réponses, de leur grandeur, de leur succession ou non. Cependant, il n'y a pas

de différence significative entre les PvSEP et les sujets sains concernant le nombre d'omissions réalisées durant la tâche ( $p=0,48$ ), ce qui tend à confirmer que les PvSEP ne présentent pas de déficit attentionnel à proprement parler lors de ce type de tâche, ou s'ils en ont un, qu'ils compensent déjà un éventuel déficit, comme cela avait par exemple été étudié par Audoin et al (2005). On touche alors à la limite d'interprétation et d'émission d'hypothèses de fonctionnement à partir des tâches comportementales, particulièrement pour les PvSEP présentant des déficits légers à modérés. Cela nous renvoie à l'intérêt d'intégrer, dans nos études, l'analyse des processus cérébraux mis en jeu pour mieux comprendre des processus tels que la VTI mais aussi les effets de la réhabilitation sur ces processus et leur mode d'action, ce que nous proposons de réaliser initialement dans ce travail.

**L'analyse de l'évolution des performances pré et post traitement montre une évolution significative des TR au sein du groupe des PvSEP ayant bénéficié d'une réhabilitation spécifique** ( $p=0,028$ ), contrairement au groupe de PvSEP contrôle dont les TR n'ont pas significativement diminué ( $p=0,814$ ). De plus, cette amélioration des TR s'est accompagnée d'une **amélioration de la qualité des réponses** puisque les omissions diminuent de 17,3 à 6,8 dans le groupe spécifique.

Dans le groupe non spécifique, des améliorations non significatives de la qualité des réponses ainsi que de leur vitesse de traitement ont pu être observées dans la tâche en IRMf ce qui met en évidence le fait que toute PEC puisse avoir des effets bénéfiques sur les PvSEP. Toutefois, la significativité des résultats de l'amélioration de la VTI est en faveur d'une réhabilitation spécifique, axée d'abord sur la qualité des réponses puis sur la VTI, associée à un travail métacognitif.

Cette tâche de TRS en IRMf a ainsi montré des résultats similaires à celle de la TAP. Cela nous permet de **valider l'hypothèse d'une amélioration de la VTI évaluée par des TR au cours d'une tâche d'alerte et de TRS après une réhabilitation spécifique**. Notre étude a conforté les données de l'une des études attentionnelles de référence en réhabilitation, l'étude de Sturm et al. (1997) réalisée chez des patients traumatisés crâniens, indiquant la priorité de l'intensité sur la sélectivité au risque sinon de détériorer certains processus chez des patients. Cela implique que l'alerte soit rééduquée en premier lorsque cette composante est touchée. Cela impose d'évaluer et d'étudier en première intention les processus attentionnels et de VTI comme cela était le cas dans notre étude ayant permis une amélioration de la VTI sans détérioration des qualités de réponse et sans perturbation d'autres fonctions (Lamargue et al., accepté, mai 2020).

La tâche de TRS, partageant des similarités avec la tâche d'alerte de la TAP, est toutefois plus longue et fait intervenir encore plus d'aspect intensif de l'attention et de possibilités de fatigabilité ou de lapsus

attentionnels, d'où des TR un peu plus longs, y compris chez les témoins, et plus d'omissions, que ce soit chez les témoins ou les PvSEP, qu'en situation d'évaluation comportementale de détection de cibles comme proposée dans le subtest d'alerte sans avertisseur de la TAP. Les TRS avec un nombre important de stimuli semblent aussi pouvoir constituer un paradigme intéressant en IRMf tâche pour étudier spécifiquement les réseaux sous-jacents à la VTI dans le cadre de processus d'automatisation, en réduisant par exemple les durées inter-stimuli, l'automatisation des traitement et de la réponse motrice permettant de minimiser le coût de ce dernier, ce qui est une caractéristique forte de l'expertise et ce qui diminue le besoin de ressources et devrait permettre sur un temps maîtrisé et selon la consigne de rapidité de réaliser plus rapidement une tâche de détection. Cela pourrait notamment impliquer le cervelet qui a été mis en avant dans les études de (Moroso et al., 2017; Sastre-Garriga et al., 2011).

Même si les résultats comportementaux ne sont pas significativement différents entre les PvSEP et les sujets contrôles à l'inclusion lors de la tâche en IRMf, la tendance observée de TR plus longs des PvSEP pourrait signifier que celles-ci ont un ralentissement de la VTI par rapport aux sujets contrôles, mais aussi être la conséquence de la nécessité pour les PvSEP de compenser, y compris pour réaliser une tâche aussi simple, pour parvenir à des résultats similaires aux sujets contrôles en termes de réponses correctes. L'amélioration des PvSEP ayant suivi une réhabilitation spécifique en termes de TR suggère une compensation pour parvenir à être plus rapide lors de cette tâche. On s'attend ainsi à une modification de l'activité cérébrale sur deux plans : en termes de localisation des activations cérébrales observées, et en termes de connectivité fonctionnelle au sein des réseaux.

L'ensemble des résultats suggère la mise en place de mécanismes de plasticité cérébrale sous-jacents aux améliorations comportementales observées. La dernière hypothèse principale de notre étude était que l'amélioration des résultats comportementaux dans le groupe de PvSEP pris en charge spécifiquement devrait être corrélée à une modification de l'activité cérébrale mesurée par IRMf – en termes de régions activées et d'augmentation de la connectivité de certaines régions – et qu'une différence des clusters activés devrait être observée après les 4 mois de PEC dans le groupe de PEC spécifique comparé au groupe de PEC globale. Du fait de la situation sanitaire (COVID-19), le traitement et l'analyse des images réalisées en IRM, qui nous auraient permis d'analyser les modifications structurelles et/ou fonctionnelles de l'activité cérébrale chez les PvSEP, n'ont pu être finalisés.

La mise à jour de la revue de la littérature que nous avons réalisée (annexe D) concernant les études ayant analysé l'activité cérébrale en IRMf en lien avec des réhabilitations cognitives nous invite à attendre à des activations cérébrales supplémentaires post-réhabilitation, notamment dans le cervelet, le

précuneus, le cortex préfrontal dorsolatéral, qui constitueront des régions d'intérêt de choix, d'autant que (Moroso et al., 2017, 2018) ont mis en évidence des liens entre la VTI et le cervelet et qu'une part de la réhabilitation vise l'automatisation de certains processus pour les rendre plus efficaces. Une autre région de choix est le thalamus qui reçoit et émet toutes les informations et dont le rôle dans l'attention et le traitement des informations perçues est central (Bergsland et al., 2016; Bisecco et al., 2018, 2019)

Plusieurs études constituent des supports pour conforter nos hypothèses quant aux différentes régions cérébrales qui pourraient être le siège de modifications lors d'une tâche de VTI en IRM fonctionnelle suite à une réhabilitation cognitive spécifique des fonctions attentionnelles, exécutives et de la mémoire de travail. Penner et al. (2006) ont montré un recrutement cérébral supplémentaire au niveau du cortex cingulaire postérieur, et aussi des régions du précuneus et du cortex dorsal frontal après 4 semaines de réhabilitation cognitive par un programme informatisé dédié à la vitesse de traitement et l'attention. Sastre-Garriga et al. (2011) ont montré une augmentation de l'activité cérébrale en particulier dans deux principales régions cérébelleuses (lobes cérébelleux antérieur gauche et postérieurs bilatéraux) chez les PvSEP comparé à un groupe de sujets sains n'ayant pas suivi de session. Dans leur essai contrôlé non randomisé, ils ont étudié l'effet d'un programme de réhabilitation cognitive informatisé de 20 sessions durant 5 semaines, sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf chez 15 patients SEP ayant une atteinte cognitive. Néanmoins, aucune corrélation directe n'a été relevée entre l'augmentation de l'activité cérébrale et l'amélioration des scores cognitifs, notamment de VTI. Cerasa et al. (2013) ont étudié aussi l'effet d'un programme de réhabilitation cognitive informatisé de 2 sessions par semaine de 60 minutes durant 6 semaines pour améliorer ou restaurer les fonctions attentionnelles altérées chez des patients SEP-RR avec déficits attentionnels prédominants. Ils ont montré une augmentation de l'activité cérébrale du lobule cérébelleux postérieur droit et du lobule pariétal supérieur gauche, ainsi que des corrélations positives significatives entre les scores au test de Stroop et l'activation du lobule cérébelleux postérieur droit, du lobule pariétal supérieur gauche, du précuneus, du cortex préfrontal dorsolatéral. On retrouve là encore les régions d'intérêt sélectionnées. Dans ces deux dernières études, la tâche proposée en IRMf était le PASAT (ou une adaptation du PASAT pour l'IRMf, le PvSAT), qui n'est pas comparable à une tâche à TRS comme proposé dans notre étude car plus complexe et impliquant plus d'interactions cognitives avec d'autres processus, mais considérée dans la littérature de la SEP comme une mesure de la VTI. Cela soulève toutefois de nouveau la question de la définition du concept de VTI et de ce qui est reflété par les tests, puisque l'utilisation de tâches différentes peut conduire à des différences significatives dans les activations cérébrales rapportées et à des interprétations différentes de fonctionnement.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, les analyses de l'imagerie cérébrale n'ont pu être effectuées, ne nous permettant pas de répondre à nos hypothèses de travail initiales et d'observer d'éventuels changements dans l'activité cérébrale sous-jacents aux améliorations comportementales liées à la réhabilitation.

Ensuite, cette étude comporte un échantillon limité ce qui réduit les possibilités d'analyse statistiques. Cependant, il faut noter que malgré la taille de l'échantillon de patients, des effets significatifs ont été notés sur les performances lors d'une tâche d'alerte, et qu'individuellement 83% (avec avertisseur) et 92% (sans avertisseur) du groupe de PEC spécifique montrait une amélioration post-réhabilitation. On pourrait donc s'attendre à ce qu'un échantillon de sujets plus large puisse permettre d'obtenir une plus grande puissance statistique, de montrer des différences encore plus importantes entre les groupes et permettre d'analyser plus finement les variables explicatives de la progression des résultats.

Enfin après réflexion et analyses des données des tâches d'alerte et de TRS en IRMf, il nous paraîtrait pertinent de réaliser les mêmes tâches en comportemental et en IRMf mais aussi d'inclure des tâches de VTI plus proches de la vie quotidienne pour étudier le fonctionnement des PvSEP, leurs possibilités de compensation et de réorganisation cérébrale spontanée et suite à une réhabilitation dans des situations de VTI les plus simples vs les plus complexes.

Cette étude a aussi ses forces : étude randomisé et contrôlée, l'évaluation des sujets en aveugle, des groupes comparables en termes de données cliniques, l'utilisation d'un groupe contrôle non « placebo » avec une prise en charge globale de même intensité pour mettre en évidence la spécificité des résultats obtenus.

Ce travail a donc permis de valider notre hypothèse principale d'impact positif de la réhabilitation spécifique comparé à une prise en charge globale sur les processus de VTI, mesurée par des TR (en ms) lors de la tâche d'alerte de la TAP, avec et sans avertisseur, ainsi que lors d'une tâche à TRS en IRMf, tout en améliorant sensiblement la qualité des réponses. Il n'y a pas d'amélioration significative sur d'autres paramètres thymiques, même si une tendance à l'amélioration est notée, ce qui est en faveur de la spécificité des prises en charge. Par ailleurs, la réhabilitation améliore le score de fatigue, qui inclut notamment une dimension cognitive, ce qui peut notamment être lié au travail de la fatigabilité cognitive réalisé par l'allongement progressif des durées des exercices. La finalisation ultérieure des analyses en IRMf nous permettra d'interpréter nos résultats en lien avec les modifications cérébrales liées à la réhabilitation de façon à accéder à une vue intégrée, alliant comportement et activité cérébrale fonctionnelle, qui permettra de guider la réhabilitation basée sur les phénomènes de plasticité, en vue d'améliorer le confort des PvSEP dans leur vie quotidienne, familiale et socioprofessionnelle.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Les dysfonctionnements cognitifs dans le cadre de la SEP sont majoritairement légers à modérés, ils peuvent apparaître dès les stades précoces de la maladie et touchent plus de la moitié des PvSEP, souvent en pleine construction de vie personnelle et professionnelle. Les prendre en charge constitue donc un enjeu important en termes de qualité de vie et de santé publique. Par ailleurs, étudier ces troubles cognitifs en imagerie cérébrale contribue aux recherches menées en neurosciences sur les mécanismes cérébraux en œuvre dans la maladie et sur la plasticité cérébrale sous-jacente aux déficits cognitifs.

L'intérêt de notre étude était double. Le premier but visait à déterminer si les processus de VTI, évalués par deux tâches de TR, tâche d'alerte en comportemental et tâche de TRS en IRMf, pouvaient être améliorés par une réhabilitation spécifique comme celle du programme REACTIV en comparaison avec une prise en charge globale selon les mêmes modalités, et si certains facteurs influençaient la progression des TR entre V0 et V4. Le second objectif visait à étudier les réseaux cérébraux et la connectivité fonctionnelle impliqués dans l'évolution des performances de TRS en IRMf pour mieux comprendre les modes d'action de la réhabilitation sur les processus de VTI.

Dans notre population de PvSEP, nous avons pu objectiver un ralentissement de la VTI dans les tâches proposées à la baseline, et de manière significative dans la tâche d'alerte, quelle que soit la condition avec ou sans avertisseur. L'analyse pré- et post-réhabilitation cognitive de tâches à TRS nous permet d'observer qu'il est possible de maintenir la qualité des réponses tout en améliorant la VTI. Ces résultats sont encourageants puisqu'ils mettent en évidence qu'il est possible d'avoir une action sur des processus qui peuvent sembler plus difficiles à travailler car moins spécifiques ou circonscrits (comme peuvent l'être à priori les mémoires sémantique ou autobiographique par exemple) intervenant dans les différents processus cognitifs, et dans leurs interactions. Les processus de VTI sont mis en jeu dans quasiment toutes les activités de la vie quotidienne et peuvent ainsi être travaillés à travers différents exercices et lors de temps de métacognition durant lesquels conscientisation et émergence de nouvelles stratégies favoriseront notamment le transfert des acquis de la vie quotidienne. Les déficits de la VTI pouvant apparaître dès les stades précoces de la maladie et pouvant être à l'origine d'autres troubles cognitifs, ces processus doivent être évalués le plus tôt possible, notamment à travers des TR permettant une quantification précise, afin de mettre en place si besoin une réhabilitation précoce dont l'un des axes sera justement la VTI. Ces résultats prometteurs d'amélioration de la VTI lors de tâches d'alerte et de TRS dans le groupe spécifiquement réhabilité avec le programme REACTIV encouragent à réaliser des études méthodologiquement rigoureuses sur une plus grande population, ainsi qu'à

poursuivre le développement et la validation d'outils pour optimiser la prise en charge des processus de VTI.

L'un des axes de notre travail était la compréhension du mode d'action de la réhabilitation sur les processus de VTI. A la suite de ce travail, il serait intéressant d'étudier l'activité cérébrale, notamment les modifications des régions activées et la connectivité fonctionnelle, au sein de la tâche en IRMf, mais également d'étudier l'activité cérébrale au sein des autres tâches de complexité croissante proposées dans l'étude REACTIV afin d'observer les possibles limites de compensation et l'effet de la réhabilitation cognitive sur ces limites. Il serait également intéressant de coupler les données d'imagerie fonctionnelle avec les données d'imagerie anatomique (IRM morphologique) afin d'étudier les potentiels facteurs limitant les effets de la réhabilitation chez les PvSEP comme suggéré par Lamargue (2015). Enfin, une interprétation globale des résultats avec l'ensemble des résultats comportementaux, de qualité de vie, des données d'imagerie cérébrale, des facteurs influant sur la cognition devra être menée pour aboutir à des conclusions plus précises sur l'efficacité du programme REACTIV et obtenir une vision plus globale de la VTI et des pistes pour agir sur celle-ci.

### **Perspectives en orthophonie**

Ce travail nous ouvre des perspectives par rapport aux prises en charge orthophoniques des PvSEP présentant des déficits cognitifs légers à modérés puisqu'il a montré des améliorations de la VTI suite à une réhabilitation menée en cabinet libéral selon la nomenclature en vigueur de rééducation des troubles cognitivo-linguistiques (AMO 15,6). Les prises en charge devraient se montrer intensives en choisissant des périodes plus courtes de réhabilitation mais avec une fréquence importante de plusieurs séances par semaine (3 à 4). Les exercices proposés se doivent d'être individualisés avec un ajustement sur la progression de la PvSEP, axés sur les fonctions cognitives ciblées en amont de la réhabilitation et fréquemment décrites comme déficitaires dans la SEP (VTI, fonctions attentionnelles et exécutives, mémoire, fluidité du langage). Il s'agit de proposer un travail qualitatif avant d'insister sur la VTI dans tous les domaines travaillés. Sous ces modalités, elle permet d'obtenir une amélioration de la VTI, indispensable pour de nombreuses activités de la vie quotidienne comme répondre et échanger au téléphone, suivre une conversation avec plusieurs personnes ou réaliser rapidement des tâches.

A l'heure de l'Evidence Based Practice, les PEC doivent pouvoir prouver leur innocuité et leur bénéfice. Il faut pouvoir guider les PEC en s'appuyant sur les données cliniques mais aussi des neurosciences sans toutefois négliger l'enjeu de l'alliance thérapeutique et de l'intérêt du travail transversal voire pluridisciplinaire.

De futures recherches pourraient être menées sur un travail de la VTI qui se montrerait plus global et transdisciplinaire, faisant intervenir différents professionnels (orthophonistes, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes) dans un projet d'équipe où chacun chercherait à obtenir une amélioration de la VTI via un travail spécifique à son domaine d'expertise.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- Adler, G., & Lembach, Y. (2015). Memory and selective attention in multiple sclerosis : Cross-sectional computer-based assessment in a large outpatient sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 265(5), 439-443. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0574-4>
- Amato, M. P., Goretti, B., Viterbo, R. G., Portaccio, E., Niccolai, C., Hakiki, B., Iaffaldano, P., & Trojano, M. (2014). Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis : Results of a randomized, double-blind trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(1), 91-98. <https://doi.org/10.1177/1352458513501571>
- Amato, Maria Pia, Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H. B., DeLuca, J., Krupp, L. B., Thompson, A. J., & Comi, G. (2013). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis : Position paper. *Journal of Neurology*, 260(6), 1452-1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
- Amato, Maria Pia, Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis : A Reappraisal After 10 Years. *Archives of Neurology*, 58(10), 1602. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>
- Anderson, B. J. (2011). Plasticity of gray matter volume : The cellular and synaptic plasticity that underlies volumetric change. *Developmental Psychobiology*, 53(5), 456-465. <https://doi.org/10.1002/dev.20563>
- Archibald, C. J., & Fisk, J. D. (2000). Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(5), 686-701. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200010\)22:5;1-9;FT686](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200010)22:5;1-9;FT686)
- Arnett, P. A., Higginson, C. I., Voss, W. D., Wright, B., Bender, W. I., Wurst, J. M., & Tippin, J. M. (1999). Depressed mood in multiple sclerosis : Relationship to capacity-demanding memory and

attentional functioning. *Neuropsychology*, 13(3), 434-446. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.13.3.434>

ARSEP. (s. d.). *Définition et chiffres—Fondation Sclérose en plaques*. Consulté 28 décembre 2019, à l'adresse <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition-et-chiffres.html>

Audoin, B., Au Duong, M. V., Ranjeva, J.-P., Ibarrola, D., Malikova, I., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Viout, P., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzzone, P. J. (2005). Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*, 24(3), 216-228. <https://doi.org/10.1002/hbm.20083>

Audoin, B., Ibarrola, D., Ranjeva, J.-P., Confort-Gouny, S., Malikova, I., Ali-Chérif, A., Pelletier, J., & Cozzzone, P. (2003). Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Human Brain Mapping*, 20(2), 51-58. <https://doi.org/10.1002/hbm.10128>

Baddeley, A. (1998). The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(5), 523-526. <https://doi.org/10.1017/S135561779800513X>

Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)

Barak, Y., & Achiron, A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *European Neurology*, 47(1), 11-14. <https://doi.org/10.1159/000047940>

Beck, A., Brown, G., & Steer, R. (1996). *Beck Depression Inventory II Manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Benedict, R. H. B., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple

sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(4), 549-558.  
<https://doi.org/10.1017/s1355617706060723>

Benedict, R. H. B., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., Chelune, G. J., Fisk, J. D., Langdon, D. W., Caruso, L., Foley, F., LaRocca, N. G., Vowels, L., Weinstein, A., DeLuca, J., Rao, S. M., & Munschauer, F. (2002). Minimal Neuropsychological Assessment of MS Patients: A Consensus Approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 381-397.  
<https://doi.org/10.1076/clin.16.3.381.13859>

Benedict, R. H. B., Weinstock-Guttman, B., Fishman, I., Sharma, J., Tjoa, C. W., & Bakshi, R. (2004). Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: Comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Archives of Neurology*, 61(2), 226-230. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.2.226>

Benedict, R. H. B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis Journal*, 9(1), 95-101.  
<https://doi.org/10.1191/1352458503ms861oa>

Benedict, R. H. B., Amato, M. P., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hamalainen, P., Hartung, H. P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A. T., & Langdon, D. (2012). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): International standards for validation. *BMC Neurology*, 12, 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-55>

Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: An 8-year longitudinal study. *European Neurology*, 57(4), 193-202. <https://doi.org/10.1159/000099158>

- Bergsland, N., Zivadinov, R., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2016). Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(10), 1327-1336. <https://doi.org/10.1177/1352458515616204>
- Berrigan, L. I., Lefevre, J.-A., Rees, L. M., Berard, J., Freedman, M. S., & Walker, L. A. S. (2013). Cognition in early relapsing-remitting multiple sclerosis: Consequences may be relative to working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 19(8), 938-949. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000696>
- Biscecco, A., Capuano, R., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Cirillo, M., Russo, A., Altieri, M., Bonavita, S., Rocca, M. A., Filippi, M., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2019). Regional changes in thalamic shape and volume are related to cognitive performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851989255. <https://doi.org/10.1177/1352458519892552>
- Biscecco, A., Stamenova, S., Caiazzo, G., d'Ambrosio, A., Sacco, R., Docimo, R., Esposito, S., Cirillo, M., Esposito, F., Bonavita, S., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2018). Attention and processing speed performance in multiple sclerosis is mostly related to thalamic volume. *Brain Imaging and Behavior*, 12(1), 20-28. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9667-6>
- Bobholz, J. A., & Rao, S. M. (2003). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A review of recent developments. *Current Opinion in Neurology*, 16(3), 283-288. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000073928.19076.84>
- Bonavita, S., Sacco, R., Della Corte, M., Esposito, S., Sparaco, M., d'Ambrosio, A., Docimo, R., Biscecco, A., Lavorgna, L., Corbo, D., Cirillo, S., Gallo, A., Esposito, F., & Tedeschi, G. (2015). Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: An exploratory study. *Journal of Neurology*, 262(1), 91-100. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7528-z>

- Bonnet, M. C., Dilharreguy, B., Allard, M., Deloire, M. S. A., Petry, K. G., & Brochet, B. (2009). Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load : Role of educational level. *Human Brain Mapping, 30*(4), 1133-1143. <https://doi.org/10.1002/hbm.20575>
- Bonzano, L., Pedullà, L., Pardini, M., Tacchino, A., Zaratin, P., Battaglia, M. A., Bricchetto, G., & Bove, M. (2018). Brain activity pattern changes after adaptive working memory training in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior, 14*(1), 142-154. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9984-z>
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis With Regards to Disease Duration and Clinical Phenotypes. *Frontiers in Neurology, 10*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>
- Campbell, J., Langdon, D., Cercignani, M., & Rashid, W. (2016). A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis : A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plasticity, 2016*, 4292585. <https://doi.org/10.1155/2016/4292585>
- Caramia, F., Tinelli, E., Francia, A., & Pozzilli, C. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis : A review of functional MRI studies. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 31*(Suppl 2), S239-243. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0379-1>
- Cerasa, A., Gioia, M. C., Valentino, P., Nisticò, R., Chiriaco, C., Pirritano, D., Tomaiuolo, F., Mangone, G., Trotta, M., Talarico, T., Bilotti, G., & Quattrone, A. (2013). Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation of Attention Deficits for Multiple Sclerosis : A Randomized Trial With fMRI Correlates. *Neurorehabilitation and Neural Repair, 27*(4), 284-295. <https://doi.org/10.1177/1545968312465194>
- Cerezo García, M., Martín Plasencia, P., & Aladro Benito, Y. (2015). Alteration profile of executive functions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica, 131*(5), 313-320. <https://doi.org/10.1111/ane.12345>

- Charcot, J.-M. (1868). *Histologie de la sclérose en plaques*. s.n.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The Ecological Validity of Neuropsychological Tests: A Review of the Literature on Everyday Cognitive Skills. *Neuropsychology Review*, *13*(4), 181-197. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000009483.91468.fb>
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *7*(12), 1139-1151. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70259-X)
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2015). Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: The Role of Plasticity. *Frontiers in Neurology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00067>
- Chiaravalloti, N. D., Goverover, Y., Costa, S. L., & DeLuca, J. (2018). A Pilot Study Examining Speed of Processing Training (SPT) to Improve Processing Speed in Persons With Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *9*, 685. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00685>
- Chiaravalloti, N. D., Wylie, G., Leavitt, V., & DeLuca, J. (2012). Increased cerebral activation after behavioral treatment for memory deficits in MS. *Journal of Neurology*, *259*(7), 1337-1346. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6353-x>
- Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., Macallister, W. S., Elkins, L. E., & Krupp, L. B. (2006). Effects of donepezil on memory and cognition in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*(1-2), 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.08.021>
- Cohen, R. A., & Fisher, M. (1989). Amantadine Treatment of Fatigue Associated With Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, *46*(6), 676-680. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520420096030>
- Comi, G., Patti, F., Rocca, M. A., Mattioli, F. C., Amato, M. P., Gallo, P., Centonze, D., Pozzilli, C., Saccà, F., Bergh, F. T., Bartezaghi, M., Turrini, R., & Filippi, M. (2017). Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing–remitting multiple

sclerosis: An 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *Journal of Neurology*, 264(12), 2436-2449. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8642-5>

Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(6), 772-789. <https://doi.org/10.1177/1352458516645869>

Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., Rumsey, J. M., Hicks, R., Cameron, J., Chen, D., Chen, W. G., Cohen, L. G., deCharms, C., Duffy, C. J., Eden, G. F., Fetz, E. E., Filart, R., Freund, M., Grant, S. J., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 6), 1591-1609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr039>

Daniel, F., & Defer, G. (2010). Chapitre 11—Mémoire épisodique. In *Neuropsychologie de la sclérose en plaques* (p. 115-121). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70469-7.00011-3>

De Giglio, L., Tona, F., De Luca, F., Petsas, N., Prosperini, L., Bianchi, V., Pozzilli, C., & Pantano, P. (2016). Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program. *Radiology*, 280(1), 202-211. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016150710>

De Sonneville, L. M. J., Boringa, J. B., Reuling, I. E. W., Lazeron, R. H. C., Adèr, H. J., & Polman, C. H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 40(11), 1751-1765. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00041-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00041-6)

Defer, G., & Camus, M. (2010). Évolution des capacités cognitives. In *Neuropsychologie de la sclérose en plaques* (p. 71-80). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70469-7.00007-1>

Defer, G. L., Daniel, F., & Marié, R. M. (2008). Étude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test: Données en faveur d'une altération de

l'encodage. </data/revues/00353787/016208-9/852/>. <https://www.em-consulte.com/en/article/105748>

Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, & Ober BA. (2000). *California verbal learning test manual : Second edition, adult version*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'image : DO 80*. ECPA, Les éditions du Centre de psychologie appliquée.

Deloire, M. S. A., Salort, E., Bonnet, M., Arimone, Y., Boudineau, M., Amieva, H., Barroso, B., Ouallet, J.-C., Pachai, C., Galliaud, E., Petry, K. G., Dousset, V., Fabrigoule, C., & Brochet, B. (2005). Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(4), 519-526. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045872>

DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis : Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 183-189. <https://doi.org/10.1080/01688639408402629>

DeLuca, John, Chelune, G. J., Tulskey, D. S., Lengenfelder, J., & Chiaravalloti, N. D. (2004). Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(4), 550-562. <https://doi.org/10.1080/13803390490496641>

Denney, D. R., Lynch, S. G., & Parmenter, B. A. (2008). A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis : Speed matters. *Journal of the Neurological Sciences*, 267(1-2), 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.007>

Dobryakova, E., Wylie, G. R., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2014). A pilot study examining functional brain activity 6 months after memory retraining in MS : The MEMREHAB trial. *Brain Imaging and Behavior*, 8(3), 403-406. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9309-9>

- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, *30*, 412-431.  
[https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, *427*(6972), 311-312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Drew, M. A., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2009). Examining the link between information processing speed and executive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *24*(1), 47-58.  
<https://doi.org/10.1093/arclin/acp007>
- Drew, M., Tippett, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand : A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *23*(1), 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.09.005>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., De Sèze, J., & Vermersch, P. (2004). La BCcogSEP : Une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, *160*(1), 51-62. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(04\)70847-4](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(04)70847-4)
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. B. (2012). Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist*, *26*(7), 1186-1200. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>
- Ernst, A., Botzung, A., Gounot, D., Sellal, F., Blanc, F., de Seze, J., & Manning, L. (2012). Induced Brain Plasticity after a Facilitation Programme for Autobiographical Memory in Multiple Sclerosis : A Preliminary Study. *Multiple Sclerosis International*, *2012*, 1-12.  
<https://doi.org/10.1155/2012/820240>

- Ernst, A., Sourty, M., Roquet, D., Noblet, V., Gounot, D., Blanc, F., de Seze, J., & Manning, L. (2016). Benefits from an autobiographical memory facilitation programme in relapsing-remitting multiple sclerosis patients : A clinical and neuroimaging study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 28(7), 1110-1130. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1240697>
- Feuillet, L., Reuter, F., Audoin, B., Malikova, I., Barrau, K., Cherif, A. A., & Pelletier, J. (2007). Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 13(1), 124-127. <https://doi.org/10.1177/1352458506071196>
- Filippi, M., & Rocca, M. A. (2010). MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31(S2), 231-234. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0367-5>
- Filippi, Massimo, Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Filippi, Massimo, Riccitelli, G., Mattioli, F., Capra, R., Stampatori, C., Pagani, E., Valsasina, P., Copetti, M., Falini, A., Comi, G., & Rocca, M. A. (2012). Multiple sclerosis : Effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures--an explorative study. *Radiology*, 262(3), 932-940. <https://doi.org/10.1148/radiol.11111299>
- Fischer, J. S., Priore, R. L., Jacobs, L. D., Cookfair, D. L., Rudick, R. A., Herndon, R. M., Richert, J. R., Salazar, A. M., Goodkin, D. E., Granger, C. V., Simon, J. H., Grafman, J. H., Lezak, M. D., O'Reilly Hovey, K. M., Perkins, K. K., Barilla-Clark, D., Schacter, M., Shucard, D. W., Davidson, A. L., ... Kooijmans-Coutinho, M. F. (2000). Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Annals of Neurology*, 48(6), 885-892.

- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 18 Suppl 1, S79-83. [https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement\\_1.s79](https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_1.s79)
- Forn, C., Barros-Loscertales, A., Escudero, J., Benlloch, V., Campos, S., Antònia Parcet, M., & Avila, C. (2007). Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory N-back task. *Human Brain Mapping*, 28(5), 424-430. <https://doi.org/10.1002/hbm.20284>
- Godefroy, O. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychia : Évaluation en pratique clinique*. Ed. Solal.
- Grech, L. B., Kiropoulos, L. A., Kirby, K. M., Butler, E., Paine, M., & Hester, R. (2019). Importance of Coping in the Relationship Between Executive Function and Quality of Life in People with Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 21(5), 201-206. <https://doi.org/10.7224/1537-2073.2018-029>
- Hamel, D. (2008). Prise en charge cognitive dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*, XII(1-2), 2.
- Hamel, D., Ruet, A., Deloire, M. S. A., Ouallet, J.-C., & Brochet, B. (2010). *Quality of life and cognition in early multiple sclerosis—Published abstract*. Multiple Sclerosis.
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H. B., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., Weinstock-Guttman, B., Guttman, C. R. G., & Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213-1223. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5>

- Hubacher, M., Kappos, L., Weier, K., Stöcklin, M., Opwis, K., & Penner, I.-K. (2015). Case-Based fMRI Analysis after Cognitive Rehabilitation in MS : A Novel Approach. *Frontiers in Neurology*, *6*, 78. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00078>
- Huiskamp, M., Dobryakova, E., Wylie, G. D., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2016). A pilot study of changes in functional brain activity during a working memory task after mSMT treatment : The MEMREHAB trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *7*, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.03.012>
- Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D. L., & Allain, P. (2018). Neuropsychologie et technologies numériques. *Revue de neuropsychologie, Volume 10(1)*, 69-81.
- Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., MacAllister, W. S., & Elkins, L. E. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, *63(9)*, 1579-1585. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142989.09633.5a>
- Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W. F., Pai, L.-Y., Muenz, L. R., He, D., Benedict, R. H. B., Goodman, A., Rizvi, S., Schwid, S. R., Weinstock-Guttman, B., Westervelt, H. J., & Wishart, H. (2011). Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, *76(17)*, 1500-1507. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318218107a>
- Lamargue, D. (2015). *Cognition et sclérose en plaques : Développement de nouveaux outils d'évaluation « écologique » en réalité virtuelle et d'un programme spécifique de réhabilitation, caractérisation de l'humeur dépressive, évaluation de la qualité de vie et apport de l'imagerie cérébrale à l'étude de la réhabilitation*. [Phdthesis, Université de Bordeaux]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01246418/document>
- Lamargue, D., Koubiyr, I., Deloire, M., Saubusse, A., Charre-Morin, J., Moroso, A., Coupé, P., Brochet, B., & Ruet, A. (2020). Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and

semiecolological testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis : The REACTIV randomized controlled study. Article accepté. *Journal of Neurological Sciences*.

- Lamargue-Hamel, D., Deloire, M., Saubusse, A., Ruet, A., Taillard, J., Philip, P., & Brochet, B. (2015). Cognitive evaluation by tasks in a virtual reality environment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 359(1-2), 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.039>
- Langdon, D., Amato, M., Boringa, J., Brochet, B., Foley, F., Fredrikson, S., Hämäläinen, P., Hartung, H.-P., Krupp, L., Penner, I., Reder, A., & Benedict, R. (2012). Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*, 18(6), 891-898. <https://doi.org/10.1177/1352458511431076>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping* (11. [print.]). Springer.
- Le Carret, N., Lafont, S., Mayo, W., & Fabrigoule, C. (2003). The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Developmental Neuropsychology*, 23(3), 317-337. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN2303\\_1](https://doi.org/10.1207/S15326942DN2303_1)
- Leavitt, V. M., Brandstadter, R., Fabian, M., Katz Sand, I., Klineova, S., Krieger, S., Lewis, C., Lublin, F., Miller, A., Pelle, G., Buyukturkoglu, K., De Jager, P. L., Li, P., Riley, C. S., Tsapanou, A., & Sumowski, J. F. (2019). Dissociable cognitive patterns related to depression and anxiety in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 135245851986031. <https://doi.org/10.1177/1352458519860319>
- Leavitt, V. M., Wylie, G. R., Girgis, P. A., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2012). Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging and Behavior*, 8(3), 394-402. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9183-2>
- Leavitt, VictoriaM., Lengenfelder, J., Moore, NancyB., Chiaravalloti, NancyD., & DeLuca, J. (2011). The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy

- in multiple sclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 33(5), 580-586.  
<https://doi.org/10.1080/13803395.2010.541427>
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B., Kalmar, J., Moore, N., & Deluca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.001>
- Leplège, A. (2001). *Le questionnaire MOS SF-36 : Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores*. Editions ESTEM.
- Lethlean, J. B., & Murdoch, B. E. (1997). Performance of subjects with multiple sclerosis on tests of high-level language. *Aphasiology*, 11(1), 39-57. Scopus.  
<https://doi.org/10.1080/02687039708248454>
- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed). Oxford University Press.
- Litvan, I., Grafman, J., Vendrell, P., & Martinez, J. M. (1988). Slowed Information Processing in Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 45(3), 281-285.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520270059021>
- Longe, J. L. (Éd.). (2015). *The Gale encyclopedia of medicine* (Fifth edition). Gale/Cengage Learning.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87(3), 252-271. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.3.252>
- Mitolo, M., Venneri, A., Wilkinson, I. D., & Sharrack, B. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 354(1-2), 1-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.05.004>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.  
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

- Moreau, T. (2010). Chapitre 5—Coping et sclérose en plaques. In G. Defer, B. Brochet, & J. Pelletier (Éds.), *Neuropsychologie de la sclérose en plaques* (p. 47-54). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-70469-7.00005-8>
- Moroso, A., Ruet, A., Lamargue-Hamel, D., Munsch, F., Deloire, M., Coupé, P., Ouallet, J.-C., Planche, V., Moscufo, N., Meier, D. S., Tourdias, T., Guttmann, C. R. G., Dousset, V., & Brochet, B. (2017). Posterior lobules of the cerebellum and information processing speed at various stages of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(2), 146-151. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313867>
- Moroso, A., Ruet, A., Lamargue-Hamel, D., Munsch, F., Deloire, M., Ouallet, J.-C., Cubizolle, S., Charré-Morin, J., Saubusse, A., Tourdias, T., Dousset, V., & Brochet, B. (2018). Preliminary evidence of the cerebellar role on cognitive performances in clinically isolated syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 385, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.037>
- Morrow, S. A., Kaushik, T., Zarevics, P., Erlanger, D., Bear, M. F., Munschauer, F. E., & Benedict, R. H. B. (2009). The effects of L-amphetamine sulfate on cognition in MS patients : Results of a randomized controlled trial. *Journal of Neurology*, 256(7), 1095-1102. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5074-x>
- Neumann, M., Sterr, A., Claros-Salinas, D., Güttler, R., Ulrich, R., & Dettmers, C. (2014). Modulation of alertness by sustained cognitive demand in MS as surrogate measure of fatigue and fatigability. *Journal of the Neurological Sciences*, 340(1-2), 178-182. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.024>
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1980). *Attention to Action : Willed and Automatic Control of Behavior Technical Report No. 8006*.
- Norris, G., & Tate, R. L. (2000). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) : Ecological, Concurrent and Construct Validity. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10(1), 33-45. <https://doi.org/10.1080/096020100389282>

- Pareto, D., Sastre-Garriga, J., Alonso, J., Galán, I., Arévalo, M. J., Renom, M., Montalban, X., & Rovira, À. (2018). Classic Block Design “Pseudo”-Resting-State fMRI Changes After a Neurorehabilitation Program in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, *28*(3), 313-319. <https://doi.org/10.1111/jon.12500>
- Parisi, L., Rocca, M. A., Mattioli, F., Copetti, M., Capra, R., Valsasina, P., Stampatori, C., & Filippi, M. (2014). Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *20*(6), 686-694. <https://doi.org/10.1177/1352458513505692>
- Patti, F., Amato, M. P., Bastianello, S., Caniatti, L., Di Monte, E., Ferrazza, P., Goretti, B., Gallo, P., Morra, V. B., Lo Fermo, S., Picconi, O., Tola, M. R., Trojano, M., & COGIMUS Study Group. (2010). Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(1), 68-77. <https://doi.org/10.1177/1352458509350309>
- Pedullà, L., Bricchetto, G., Tacchino, A., Vassallo, C., Zaratini, P., Battaglia, M. A., Bonzano, L., & Bove, M. (2016). Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized App: A randomized trial in people with multiple sclerosis. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *13*(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0193-y>
- Penner, I.-K., & Kappos, L. (2006). Retraining attention in MS. *Journal of the Neurological Sciences*, *245*(1-2), 147-151. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.07.015>
- Penner, I.-K., Kappos, L., Rausch, M., Opwis, K., & Radü, E. W. (2006). Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insights from fMRI. *Journal of Physiology, Paris*, *99*(4-6), 455-462. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.008>

- Planche, V., Gibelin, M., Cregut, D., Pereira, B., & Clavelou, P. (2016). Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: Differences between late relapsing–remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *23*(2), 282-289. <https://doi.org/10.1111/ene.12715>
- Plohmann, A. M., Kappos, L., Ammann, W., Thordai, A., Wittwer, A., Huber, S., Bellaiche, Y., & Lechner-Scott, J. (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64*(4), 455-462. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.455>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*, *69*(2), 292-302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Prosiegel, M., & Michael, C. (1993). Neuropsychology and multiple sclerosis: Diagnostic and rehabilitative approaches. *Journal of the Neurological Sciences*, *115 Suppl*, S51-54. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(93\)90209-h](https://doi.org/10.1016/0022-510x(93)90209-h)
- Prosperini, L., & Di Filippo, M. (2019). Beyond clinical changes : Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, *25*(10), 1348-1362. <https://doi.org/10.1177/1352458519846096>
- Prosperini, L., Piattella, M. C., Gianni, C., & Pantano, P. (2015). Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plasticity*, *2015*, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/481574>
- Rabbitt, P. (Éd.). (1997). *Methodology of frontal and executive function*. Psychology Press.
- Rao, S. M. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, *8*(3), 216-220. <https://doi.org/10.1097/00019052-199506000-00010>

- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685-691. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.5.685>
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, *39*(2 Pt 1), 161-166. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.2.161>
- Rao, S. M., & the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990). *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*.
- Renauld, S., Mohamed-Säïd, L., & Macoir, J. (2016). Language disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *10*, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.09.005>
- Rey, A. (1959). *Manuel du test de copie et de reproduction de mémoire de figures géométriques complexes* (Editions Centres de Psychologie Appliquée).
- Robertson, I. H., Ward, T., Ridgeway, V., & Nimmo-Smith, I. (1996). The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *2*(6), 525-534.
- Rocca, M. A., Battaglini, M., Benedict, R. H. B., De Stefano, N., Geurts, J. J. G., Henry, R. G., Horsfield, M. A., Jenkinson, M., Pagani, E., & Filippi, M. (2017). Brain MRI atrophy quantification in MS: From methods to clinical application. *Neurology*, *88*(4), 403-413. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003542>
- Rosti-Otajärvi, E. M., & Hämäläinen, P. I. (2014). Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*, CD009131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009131.pub3>

- Ruet, A., Deloire, M., Charré-Morin, J., Hamel, D., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*, *80*(16), 1501-1508. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf82f>
- Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., & Brochet, B. (2013). Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis : A 7-year longitudinal study. *Journal of Neurology*, *260*(3), 776-784. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403-428. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.103.3.403>
- Sastre-Garriga, J., Alonso, J., Renom, M., Arévalo, M., González, I., Galán, I., Montalban, X., & Rovira, A. (2011). A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(4), 457-467. <https://doi.org/10.1177/1352458510389219>
- Schoonheim, M. M., Meijer, K. A., & Geurts, J. J. G. (2015). Network Collapse and Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00082>
- Seilhean, D., & Merkler, D. (2019). Anatomie pathologique de la sclérose en plaques et des maladies apparentées. In *La Sclérose en Plaques—Historique, épidémiologie et Pathogénie* (p. 139-150). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-71420-7.00004-5>
- Shatil, E., Metzger, A., Horvitz, O., & Miller, A. (2010). Home-based personalized cognitive training in MS patients : A study of adherence and cognitive performance. *NeuroRehabilitation*, *26*(2), 143-153. <https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0546>
- Smith A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test* (Western Psychological Services).

- Solari, A. (2010). Methodological aspects of randomized controlled trials on cognitive interventions. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 31(Suppl 2), S279-282. <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0375-5>
- Solari, A., Giordano, A., Grasso, M. G., Confalonieri, P., Patti, F., Lugaresi, A., Palmisano, L., Amadeo, R., Martino, G., Ponzio, M., Casale, G., Borreani, C., Causarano, R., Veronese, S., Zaratini, P., Battaglia, M. A., & PeNSAMI Project. (2015). Home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis and their carers: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16, 184. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0695-0>
- Solari, A., Motta, A., Mendozzi, L., Pucci, E., Forni, M., Mancardi, G., Pozzilli, C., & CRIMS Trial. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: A randomized, double-blind controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 222(1-2), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.027>
- Speth A, & Ivanoiu A. (2007). Mémoire de travail et contrôle exécutif. In Aubin G, Coyette F, Pradat-Diehl P, & Vallat-Azouvi C, *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (Solal, p. 115-134).
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Staffen, W., Mair, A., Zauner, H., Unterrainer, J., Niederhofer, H., Kutzelnigg, A., Ritter, S., Golaszewski, S., Iglseder, B., & Ladurner, G. (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: Evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 6), 1275-1282. <https://doi.org/10.1093/brain/awf125>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 448-460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2007). *Cognitive Reserve: Theory and Applications*. Psychology Press.

- Strober, L. B., Rao, S. M., Lee, J.-C., Fischer, E., & Rudick, R. (2014). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *3*(4), 473-481. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.03.004>
- Sturm, W., Willmes, K., Orgass, B., & Hartje, W. (1997). Do Specific Attention Deficits Need Specific Training? *Neuropsychological Rehabilitation*, *7*(2), 81-103. <https://doi.org/10.1080/713755526>
- Sumowski, J. F., Benedict, R., Enzinger, C., Filippi, M., Geurts, J. J., Hamalainen, P., Hulst, H., Inglese, M., Leavitt, V. M., Rocca, M. A., Rosti-Otajarvi, E. M., & Rao, S. (2018). Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*, *90*(6), 278-288. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Erlanger, D., Kaushik, T., Benedict, R. H. B., & DeLuca, J. (2011). L-amphetamine improves memory in MS patients with objective memory impairment. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *17*(9), 1141-1145. <https://doi.org/10.1177/1352458511404585>
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Wylie, G., & Deluca, J. (2009). Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *15*(4), 606-612. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090912>
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., Deluca, J., & Chiaravalloti, N. (2010). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: Functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(Pt 2), 362-374. <https://doi.org/10.1093/brain/awp307>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A.

- (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, 17(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Tourdias, T., Brochet, B., Petry, K. G., & Dousset, V. (2009). [Magnetic resonance imaging of central nervous system inflammation]. *Revue Neurologique*, 165 Suppl 3, S77-87. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(09\)73952-9](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(09)73952-9)
- Tulving, E. (1995). Organization of memory: Quo vadis? *Journal of Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/null>
- U. S. Preventive Services Task Force. (1996). *Guide to Clinical Preventive Services : Report of the U.S. Preventive Services Task Force*. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Public Health and Science, Office of Disease Prevention and Health Promotion.
- van Geest, Q., Douw, L., van 't Klooster, S., Leurs, C. E., Genova, H. M., Wylie, G. R., Steenwijk, M. D., Killestein, J., Geurts, J. J. G., & Hulst, H. E. (2018). Information processing speed in multiple sclerosis: Relevance of default mode network dynamics. *NeuroImage: Clinical*, 19, 507-515. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.05.015>
- Van Zomeren, A. H., & Brouwer, W. H. (1994). *Theories and concepts of attention*. Oxford University Press.
- Vernay, D., Gerbaud, L., Biolay, S., Coste, J., Debourse, J., Aufauvre, D., Beneton, C., Colamarino, R., Glanddier, P. Y., Dordain, G., & Clavelou, P. (2000). Quality of life and multiple sclerosis: Validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59). *Revue Neurologique*, 156(3), 247-263.
- Vogt, A., Kappos, L., Calabrese, P., Stöcklin, M., Gschwind, L., Opwis, K., & Penner, I.-K. (2009). Working memory training in patients with multiple sclerosis—Comparison of two different training schedules. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(3), 225-235. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0473>

- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring “the Knowledge” of London’s Layout Drives Structural Brain Changes. *Current Biology*, 21(24-2), 2109-2114. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.11.018>
- Zakzanis, K. K. (2000). Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 15(2), 115-136.
- Zéphir, H. (2018). Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 174(6), 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.006>
- Ziino, C., & Ponsford, J. (2006). Selective attention deficits and subjective fatigue following traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 20(3), 383-390. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.3.383>
- Zimmermann P., & Fimm B. (2009). *Tests d'évaluation de l'attention* (Würzelen : Psytest).

# ANNEXES

## Annexe A : Tests des batteries spécifiquement utilisées dans la SEP.

Batterie (durée de passation)	Tests inclus	Domaines cognitifs testés
<b>BRB-N (45 min)</b> <i>(Rao, 1990)</i>	SDMT	Vitesse de traitement de l'information
	PASAT	Mémoire de travail
	SRT	Mémoire épisodique verbale
	10/36 SpaRT	Mémoire épisodique visuelle
	WLG	Fonctions exécutives / langage
<b>BCcogSEP (90 min)</b> <i>(Dujardin et al., 2004)</i>	Test de code (WAIS-R)	Vitesse de traitement de l'information
	PASAT	Mémoire de travail
	Empans chiffrés	Mémoire de travail
	RL/RI 16 items	Mémoire épisodique verbale
	10/36 SpaRT	Mémoire épisodique visuelle
	Fluence verbale	Fonctions exécutives / langage
	Ordres contraires	Fonctions exécutives
	Go - No go	Fonctions exécutives
<b>MACFIMS (90 min)</b> <i>(R. H. B. Benedict et al., 2002)</i>	SDMT	Vitesse de traitement de l'information
	PASAT	Mémoire de travail
	CVLT-2	Mémoire épisodique verbale
	BVMT-r	Mémoire visuo-spatiale
	COWAT	Fonctions exécutives / langage
	D-KEFS sorting test	Fonctions exécutives
	JLO	Capacités visuo-spatiales
<b>BICAMS (15 min)</b> <i>(Langdon et al., 2012)</i>	SDMT	Vitesse de traitement de l'information
	CVLT-2	Mémoire épisodique verbale
	BVMT-r	Mémoire visuo-spatiale

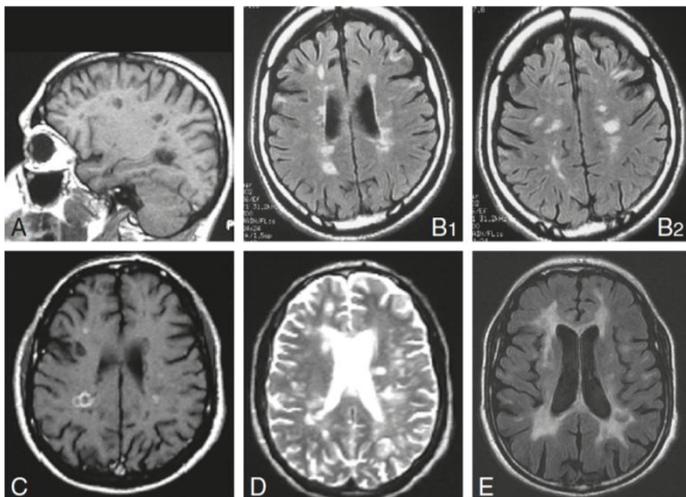
BRB-N: *Brief Repeatable Battery for Neuropsychological Examination*; BCcogSEP : *Batterie courte d'évaluation des fonctions Cognitives destinée aux patients souffrant de sclérose en plaques*; MACFIMS: *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS*; BICAMS: *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*; SDMT: *Symbol Digit Modalities Test*. Pasat: *Paced Auditory Serial Addition Test*; SRT : *Selective Reminding Test*, CVLT: *California Verbal Learning Test*, RL/RI 16 items: *Rappel libre et rappel indicé 16 items*, 10/36 SpaRT: *10/36 Spatial Reminding Test*; BVMT-r: *Brief Visuospatial Memory Test- revised*, WLG : *Word List Generation*, COWAT/ *controlled oral word association test*, D-KEFS : *Delis-Kaplan Executive Function System*; WAIS-R : *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*; JLO: *Judgement of Line Orientation Test*.

Annexe B : Extrait du « Guide to Clinical Preventive Services: Report of the U.S. Preventive Services Task Force » concernant les niveaux d'évidence des études scientifiques publiées.

### Quality of Evidence

- I:** Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial.
- II-1:** Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
- II-2:** Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.
- II-3:** Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence.
- III:** Opinions of respected authorities, based on clinical experience; descriptive studies and case reports; or reports of expert committees.

Annexe C : Imagerie cérébrale dans la SEP (Collège des Enseignants de Neurologie, 2019)



*A. IRM en séquence T1 : « trous noirs » dans la substance blanche. B. IRM en séquence FLAIR : hypersignaux à prédominance périventriculaire. C. IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium : lésions périventriculaires. D. IRM en séquence T2 : hypersignaux à prédominance périventriculaire. E. IRM en séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée : hypersignaux confluent de la substance blanche associés à une atrophie corticale.*

Annexe D :

Tableau sur les effets des principales études sur la réhabilitation cognitive en IRM fonctionnelle dans la SEP.

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
Penner & Kappos (2006)	Vitesse de traitement de l'information de Attention sélective	Effet de l'entraînement de l'attention sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf chez des patients SEP légèrement et sévèrement atteints cognitivement.	Programme informatisé AIXTENT d'entraînement de l'attention (alerte, vigilance, attention divisée, attention sélective)	Patients : 11	Non randomisé Non contrôlé Comparaison pré et post-entraînement	Non renseigné Non renseigné 3 - 4 semaines	IRMf de tâche	Non renseignés.	Augmentation de l'activité cérébrale dans le gyrus cingulaire, le précuneus, et le cortex frontal.	Non reportées
Sastre-Garriga et al. (2011)	Vitesse de traitement de l'information de Attention Fonctions exécutives Mémoire à court terme / mémoire de travail	Effet d'un programme de réhabilitation cognitive informatisé sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf chez des patients SEP ayant une atteinte cognitive.	Groupe A : Intervention mixte basée sur un entraînement cognitif informatisé avec le même thérapeute (sessions B, C, D) et des activités ludiques cognitives basées sur des situations de la vie quotidienne à pratiquer en groupe avec un thérapeute (session A) ; progression dans la difficulté individualisée dans un cadre reproductible.	Patients : 15 Sujets sains : 5	Non randomisé Contrôlé Comparaison pré et post-entraînement	60 minutes 4 fois par semaine 5 semaines d'entraînement puis 5 semaines de traitement	IRMf de tâche (PASAT)	Patients : amélioration significative des performances à des tâches de VTI et d'attention, de fonctions exécutives, de MDT.	Augmentation de l'activité cérébrale des patients comparés aux contrôles dans deux principales régions cérébelleuses (lobes cérébelleux antérieur gauche et postérieurs bilatéraux).	Pas de corrélations observées entre amélioration des performances cognitives et augmentation régionale de l'activité cérébrale.
Pareto et al. (2018)	Fonctions langagières de haut niveau	<b>Analyse rétrospective d'une étude pilote</b> Caractériser le réseau de l'état de repos dans un groupe de PvSEP. Evaluer les changements du réseau de l'état de repos après un programme de réhabilitation cognitive.	Groupe B : pas d'intervention				IRMf de repos		Augmentation de la synchronisation dans les réseaux médian visuel, cérébelleux, et exécutif frontal. Diminution de la synchronisation dans les réseaux auditif et médian visuel.	Corrélation positive significative entre le Z score composite des tests (SDMT, TMT, empan) et la synchronisation dans le réseau exécutif frontal.

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM			
Chiaravalloti et al. (2012)	Mémoire	Effet d'un traitement de la mémoire sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf chez des patients atteints de SEP.		16 [8 / 8]			IRMf de tâche (apprentissage d'une liste de mots puis tâche de reconnaissance)	Groupe A : amélioration significative des performances à une tâche de mémoire épisodique (rappel libre).	Augmentation de l'activité cérébrale dans plusieurs aires des cortex frontal, pariétal, temporal et occipital, et du cervelet.	Corrélation positive entre l'activation du gyrus frontal médian droit et toutes les réponses du rappel libre dans le groupe traité.			
Dobryakova et al. (2014)		Etude pilote examinant l'activité fonctionnelle 6 mois après un entraînement de la mémoire dans la SEP (Chiaravalloti et al.)		Groupe A : protocole de traitement avec la mSMT (modified Story Memory Technique) utilisant l'imagerie mentale et le contexte pour favoriser l'apprentissage.  Groupe B : lecture d'histoire et réponse à des questions.				8 [4 / 4]	Double-aveugle Randomisé Contrôlé	45-60 minutes 2 fois par semaine 5 semaines	IRMf de tâche (encodage de mots)	Groupe A : effet du traitement sur les résultats au rappel libre maintenus 6 mois après.  <u>Analyse ROI</u> : augmentation de l'activité cérébrale dans le gyrus occipital médian, le cervelet, le cortex préfrontal médian et lobule pariétal inférieur. <u>Analyse cerveau entier</u> : augmentation de l'activité cérébrale dans le lobule pariétal inférieur, le lobe temporal médian, le gyrus occipital inférieur.	Non reportées
Leavitt et al. (2012)		Etude des changements de la connectivité fonctionnelle de l'état de repos suite à un entraînement de la mémoire (Chiaravalloti et al.) dans les réseaux de la mémoire : réseau hippocampique et réseau par défaut.						14 [7 / 7]			IRMf de repos		Augmentation de la connectivité entre l'hippocampe gauche, l'insula et le vermis cérébelleux ; entre l'hippocampe droit et le gyrus postcentral ; entre le cingulum postérieur et le thalamus.

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
Ernst et al. (2012)	Mémoire	Effet du traitement de la mémoire autobiographique basé sur l'imagerie mentale sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf, chez des patients atteints de SEP-RR.	Groupe A : entraînement par imagerie visuelle mentale de la mémoire autobiographique avec un programme de complexité croissante. Groupe B : pas d'intervention.	8 [4 / 4]	Non randomisé Contrôlé Groupes parallèles	120 minutes 1 fois par semaine 6 semaines	IRMf de tâche (évoquant de souvenirs personnels et construction de phrases)	Groupe A : mémoire autobiographique améliorée	Augmentation de l'activité cérébrale de certaines aires localisées dans les régions postérieures (cuneus droit, précuneus gauche, gyrus occipital inférieur et supérieur gauche, cortex temporal latéral gauche). Diminution de l'activité cérébrale d'aires localisées dans les régions antérieures (cortex préfrontal dorsolatéral et médial).	Non reportées
Ernst et al. (2016)	Mémoire	Etudier les changements cérébraux structuraux et fonctionnels associés avec une amélioration de la mémoire autobiographique chez des patients SEP-RR	Groupe A : programme d'imagerie visuelle mentale basé sur la capacité mentale à construire des scènes et à faire attention aux détails. Groupe B : programme verbal (discussions autour de textes)	20 [10 / 10]	Randomisé Contrôlé Groupes parallèles	120 minutes 1 ou 2 fois par semaine 3 - 6 semaines	IRMf de tâche (évoquant de souvenirs personnels et construction de phrases) IRMf de repos	Groupe A : amélioration significative des performances de mémoire autobiographique (mesurées par une interview autobiographique).	Augmentation de l'activité du gyrus frontal médian et du thalamus droit. Diminution de la connectivité du précuneus et du cortex cingulaire.	Corrélation entre l'augmentation des performances de mémoire autobiographique et l'augmentation de volume du gyrus parahippocampal gauche.

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
Filippi et al. (2012)	Attention de Traitement de l'information Fonctions exécutives	Evaluation des changements cérébraux (IRM morphologique et fonctionnelle) après réhabilitation cognitive assistée par ordinateur du traitement de l'information, de l'attention, des fonctions exécutives	Groupe A : entraînement ambulatoire avec le programme RehaCom sous la supervision d'un neuropsychologue.	20 [10 / 10]	Randomisé Contrôlé Groupes parallèles	60 minutes 3 fois par semaine 12 semaines	IRMf de tâche (STROOP)	Groupe A : améliorations significatives aux tests de traitement de l'information, des fonctions exécutives.	Pas de modifications structurelles à l'IRM. Recrutement accru du cortex préfrontal bilatéral durant la tâche de Stroop dans le groupe A comparé au groupe B.	Corrélations significatives entre changements d'activation en IRMf lors de la tâche de Stroop et les améliorations de performance dans les tests cognitifs d'attention et de fonctions exécutives.
Parisi et al. (2014)		Analyse rétrospective de l'étude de Filippi et al. (2012) Etude des corrélations entre l'état de repos du cortex cingulaire antérieur et la réhabilitation cognitive chez des PvSEP.	Groupe B : pas d'intervention						IRMf de repos (centrée sur le cortex cingulaire antérieur)	

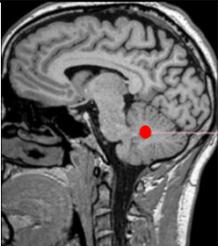
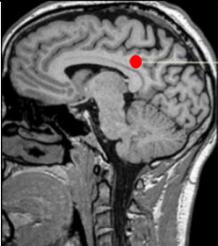
Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
Cerasa et al. (2013)	Attention de Traitement de l'information	Evaluation de l'impact d'une intervention spécifique pour améliorer ou restaurer les fonctions attentionnelles altérées chez des patients SEP-RR avec déficits attentionnels prédominants, grâce à des tests cognitifs et à de l'IRMf.	Groupe A : entraînement cognitif avec le logiciel RehaCom, chez soi. Groupe B : intervention placebo (tâche de coordination visuomotrice simple)	23 [12 / 11]	Randomisé Contrôlé Double aveugle Groupes parallèles	60 minutes 2 fois par semaine 6 semaines	IRMf de tâche (PVSAT : Paced Visual Serial Addition Test = alternative du PASAT)	Groupe A : amélioration significative du test de Stroop par rapport au groupe contrôle.	Groupe A : augmentation de l'activité cérébrale du lobule cérébelleux postérieur droit et du lobule pariétal supérieur gauche.	Corrélation positive significative entre les scores au test de Stroop et l'activation du lobule cérébelleux postérieur droit, du lobule pariétal supérieur gauche, du précuneus, du cortex préfrontal dorsolatéral.
Bonavita et al. (2015)	Attention de Traitement de l'information	Evaluer les effets d'une réhabilitation cognitive informatisée à court terme sur les performances cognitives et la connectivité fonctionnelle du réseau par défaut (DMN), chez des patients SEP-RR avec une atteinte cognitive.	Groupe A : entraînement cognitif avec le logiciel RehaCom sous la supervision d'un neuropsychologue. Groupe B : lecture de journaux pendant 30 minutes, puis explication du contenu.	32 [18 / 14]	Non randomisé Contrôlé Groupes parallèles	50 minutes 2 fois par semaine 8 semaines	IRMf de repos (centrée sur le réseau par défaut DMN).	Groupe A : amélioration des scores aux tests d'attention, de mémoire épisodique visuelle.	Groupe A : augmentation de la connectivité fonctionnelle du cortex postérieur cingulaire et du cortex pariétal inférieur (régions du DMN).	Corrélation positive significative entre les scores au test de Stroop et la connectivité du cortex cingulaire postérieur.
Hubacher et al. (2015)	Mémoire de travail	Evaluer l'activation cérébrale suite à un entraînement cognitif de la MDT chez des PVSEP et leurs liens avec les performances cognitives.	Groupe A : entraînement informatisé de la mémoire de travail (BrainStim). Groupe B : pas d'intervention.	10 [6 / 4]	Randomisé Contrôlé Groupes parallèles	45 minutes 4 fois par semaine 4 semaines	IRMf de tâche (n-back) IRMf de repos	Pas de différence entre le groupe contrôle et le groupe traité après l'entraînement.	Groupe A : changements individuels distincts au regard des patterns d'activation après l'entraînement.	Non reportées

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
<b>Campbell et al. (2016)</b>	Mémoire de travail Mémoire visuo-spatiale Attention divisée	Evaluer les effets d'une réhabilitation cognitive informatisée sur les performances cognitives, les changements en IRMf, la fatigue et la qualité de vie.	Groupe A : entraînement cognitif avec le logiciel RehaCom, chez soi.  Groupe B : regarder une série de DVD d'histoire.	38 [19 / 19]	Randomisé Contrôlé Groupes parallèles	45 minutes 3 fois par semaine 6 semaines	IRMf de tâche (n-back)	Groupe A : amélioration des scores du SDMT comparé au groupe contrôle immédiatement après réhabilitation	Groupe A : augmentation de l'activité des régions temporo-pariétales droites (gyrus supra-marginal et gyrus angulaire) immédiatement après l'entraînement. 12 semaines post-réhabilitation : augmentation de l'activation dans les régions temporo-pariétales et frontal droites (tâche 1-back) ; augmentation de l'activation dans les régions frontales bilatérales et temporo-pariétales droites (tâche 2-back).	Non reportées
<b>De Giglio et al. (2016)</b>	Mémoire Attention Processus visuo-spatiaux Calcul	Evaluer l'effet d'une réhabilitation cognitive basée sur un jeu vidéo, sur les changements de connectivité fonctionnelle du thalamus en IRMf de repos.	Groupe A : entraînement cognitif avec un jeu vidéo d'entraînement cérébral à la maison (Entraînement cérébral du Dr Kawashima, Nintendo).  Groupe B : pas d'intervention.	24 [12 / 12]	Randomisé Contrôlé Groupes parallèles	30 minutes 5 fois par semaine 8 semaines	IRMf de repos	Groupe A : amélioration des performances aux tests d'attention, de VTI et fonctions exécutives.	Groupe A : augmentation de la connectivité dans le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le cortex pariétal latéral ; diminution de la connectivité dans le vermis, les hémisphères cérébelleux, le cortex préfrontal dorsolatéral gauche.	Corrélation entre l'augmentation des scores du SDMT et : - l'augmentation de la connectivité dans le cortex pariétal bilatéral ; - l'augmentation de la connectivité dans le cortex pariétal latéral droit. Corrélation entre l'augmentation des scores de la PASAT et la diminution de la connectivité dans le vermis et l'hémisphère cérébelleux droit.

Références	Domaine cognitif entraîné	Objectif principal et type d'intervention(s)	Type d'intervention selon le groupe	Taille de l'échantillon (Groupe A / Groupe B)	Design de l'étude	Intensité Fréquence Durée	Technique IRM utilisée	Résultats cognitifs	Résultats IRM	Corrélations entre changements comportementaux et IRM
Huiskamp et al. (2016)	Mémoire	Effet d'un traitement de la mémoire sur l'activité cérébrale mesurée par IRMf chez des patients atteints de SEP.	Groupe A : protocole de traitement avec la mSMT (modified Story Memory Technique) utilisant l'imagerie mentale et le contexte pour favoriser l'apprentissage.  Groupe B : lecture d'histoire et réponse à des questions.	16 [7 / 9]	Randomisé Contrôlé En aveugle Groupes parallèles	45 à 60 minutes 2 fois par semaine 5 semaines	IRMf de tâche (n-back)	Pas de différence de performance entre les groupes sur la tâche de MDT après l'entraînement.	Groupe A : augmentation de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral, du lobule pariétal inférieur, de l'aire motrice supplémentaire.	Non renseigné
Bonzano et al. (2018)	Mémoire de travail	Effet d'une réhabilitation adaptative de la mémoire de travail sur l'activité fonctionnelle cérébrale chez des PvSEP.	Groupe A : entraînement autonome sur le logiciel COGNITRAcK, avec algorithmes adaptatifs ajustant automatiquement la progression de la difficulté de la tâche en fonction des performances de l'individu.  Groupe B : entraînement cognitif non adaptatif	Patients : 18 Sujets sains : 18	Randomisé Contrôlé En aveugle Groupes parallèles (PvSEP VS sujets sains)	30 minutes 5 fois par semaine 8 semaines	IRMf de tâche (PVSAT : Paced Visual Serial Addition Test)	Patients : augmentation significative des performances pour tous les scores de la BRB-NT.	Groupe A : augmentation de l'activation du précuneus gauche, du lobule pariétal supérieur, du gyrus précentral, du gyrus frontal supérieur, du lobule pariétal inférieur et du cervelet droit	Corrélation significative entre l'augmentation des scores de la PASAT et l'augmentation de l'activation du lobule pariétal inférieur droit.

Annexe E :

Tableau sur les principales régions cérébrales avec des changements de connectivité fonctionnelle observés en IRMf suite à une réhabilitation cognitive chez des PvSEP (ce tableau ne tient pas compte du côté impliqué).

Aires cérébrales		Domaine cognitif entraîné	Références
	Précunéus	Entraînement de l'attention	Penner et Kappos (2006) Filippi et al. (2012) De Giglio (2016)
		Entraînement de la mémoire de travail	Hubacher et al. (2015) Bonzano et al. (2018)
		mSMT (modified Story Memory Technique)	Chiravalotti et al. (2012)
		Imagerie visuelle mentale (mémoire)	Ernst et al. (2012) Ernst et al. (2016)
	Cervelet	Entraînement de l'attention	Sastre-Garriga et al. (2011) Pareto et al. (2018) Cerasa et al. (2013)
		Entraînement de la mémoire de travail	Bonzano et al. (2018)
		mSMT	Chiaravalotti et al. (2012) Dobryakova et al. (2014) Leavitt et al. (2012)
	Cingulum	Entraînement de l'attention	Filippi et al. (2012) Parisi et al. (2014) Bonavita et al. (2015) De Giglio et al. (2016)
		mSMT	Leavitt et al. (2012)
	Gyrus frontal moyen	Entraînement de l'attention	Penner et Kappos (2006) Parisi et al. (2014)
		mSMT	Chiaravalotti et al. (2012) Dobryakova et al. (2014) Huiskamp et al. (2016)
		Imagerie visuelle mentale (mémoire)	Ernst et al. (2016)
	Lobule pariétal inférieur	Entraînement de l'attention	Filippi et al. (2012) Parisi et al. (2014) Bonavita et al. (2015) Campbell et al. (2016)
		Entraînement de la mémoire de travail	Bonzano et al. (2018)

		mSMT	Chiaravalotti et al. (2012) Dobryakova et al. (2014) Huiskamp et al. (2016)
	Lobule pariétal supérieur	Entraînement de l'attention	Cerasa et al. (2013)
		Entraînement de la mémoire de travail	Bonzano et al. (2018)

Annexe F : Essai réalisé à partir des examens IRM traités de patients des deux groupes : analyse soustractive des activations obtenues dans le groupe REACTIV et dans le groupe pris en charge globalement

*Image non disponible et envoyée ultérieurement*

**Titre : Vitesse de traitement de l'information dans la SEP : effets de la réhabilitation cognitivo-linguistique sur des performances de temps de réaction et sur les phénomènes de plasticité cérébrale sous-jacents chez 25 patients**

**Résumé :** Les troubles cognitifs sont fréquents chez des personnes vivant avec une sclérose en plaques (PvSEP). Peu d'études évaluent l'efficacité d'une réhabilitation cognitivo-linguistique sur la VTI. L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) peut contribuer à comprendre les phénomènes de plasticité cérébrale liés aux performances de VTI ainsi qu'à leur évolution après une réhabilitation. Notre étude ancillaire réalisée à partir d'un essai clinique contrôlé, en aveugle et randomisé, vise à étudier l'impact d'un programme de réhabilitation cognitive sur les performances de VTI chez des PvSEP et à en comprendre le mode d'action en étudiant les phénomènes de plasticité. Les PvSEP dont nous disposons des données d'IRMf étaient sélectionnées et randomisées en 2 groupes de traitement de 50 séances individuelles, 3 fois par semaine : un groupe REACTIV bénéficiant d'une réhabilitation et un groupe de prise en charge globale. Deux tâches à temps de réaction (TR), en évaluation comportementale et en IRMf, ont été proposées, avant et après traitement, ainsi que des EDSS et auto-questionnaires de fatigue, de dépression et d'anxiété. Les analyses statistiques comparant les TR avant et après traitement étaient réalisées à partir des tests de Mann Whitney et Wilcoxon. Vingt-cinq patients, 13 dans le groupe REACTIV et 12 dans le groupe contrôle, et 22 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'éducation ont été inclus. Comparés aux témoins, les PvSEP présentaient des TR plus lents. Les scores de TR à l'évaluation comportementale et en IRMf s'amélioraient significativement uniquement au sein du groupe REACTIV après la réhabilitation. Les analyses d'IRMf n'ont pu être finalisées suite au Covid-19.

Les résultats pré- et post-réhabilitation cognitive aux tâches à TR simple montrent des possibilités d'amélioration de la VTI tout en maintenant la qualité des réponses chez les PvSEP ayant suivi une réhabilitation spécifique comparés à celles ayant suivi une prise en charge globale.

**Mots clés :** Cognition – Sclérose en Plaques – IRMf – Plasticité cérébrale – Vitesse de traitement de l'information – Réhabilitation cognitive

---

**Title : Information processing speed in multiple sclerosis : effects of cognitive rehabilitation on reaction time performance and on the underlying cerebral plasticity mechanisms in 25 patients**

**Abstract :** Cognitive problems are common in people living with multiple sclerosis (PwMS). Few studies evaluate the effectiveness of cognitive rehabilitation on IPS. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) can help to understand the mechanisms of brain plasticity related to the performance of IPS and their evolution after rehabilitation. Our ancillary study, based on a randomized, blinded, controlled clinical trial, aims to study the impact of a cognitive rehabilitation program on the performance of IPS in PwMS and to understand its mode of action by studying the phenomena of plasticity. The PwMS for which we had fMRI data were selected and randomized into 2 treatment groups of 50 individual sessions, 3 times a week: a REACTIV group benefiting from rehabilitation and a global management group. Two reaction time (RT) tasks, behavioural assessment and fMRI, were offered, pre- and post-treatment, as well as EDSS and self-questionnaires for fatigue, depression and anxiety. Statistical analyses comparing pre- and post-treatment RT were performed using the Mann Whitney and Wilcoxon tests. Twenty-five patients, 13 in the REACTIV group and 12 in the control group, and 22 controls matched for age, gender, and education level were included. Compared to controls, patients in the PwMS group had slower RT. RT scores on behavioural assessment and fMRI improved significantly only in the REACTIV group after rehabilitation. The fMRI analyses could not be finalized following Covid-19. Pre- and post-rehabilitation cognitive results on single RT tasks show potential for improvement in IPS while maintaining the quality of responses in the PwMS who underwent specific rehabilitation compared to those who underwent global management.

**Keywords :** Cognition – Multiple sclerosis – fMRI – Brain plasticity – Processing speed of information – Cognitive rehabilitation