REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة باجي مختار عنابة

FACULTE DE MEDECINE

كلية الطب

DEPARTEMENT DE MEDECINE

قسم الطب

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Thème

Troubles cognitifs et sclérose en plaques

Encadré par :

• Dr BOUROKBA.S

Etabli par :

• Dr. LABIDI RANIA

• DR MESSAOUN MERIEM

• Dr. MESSAOUDI NESRINE

• Dr. MEZERRI KHAOULA

Année universitaire :2025/2026

Dédicace et remerciement

Nous adressons nos sincères remerciements au Dr Bourokba pour son encadrement, sa disponibilité et ses précieux conseils, qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et notre profond respect

Dédicace et remerciement

À Dieu, Qui m'a donné la force lorsque le chemin semblait difficile, la patience lorsque les épreuves se multipliaient, et la lumière nécessaire pour avancer jusqu'à l'aboutissement de ce long parcours.

À mes très chers parents, Larbi djedjega et Messaoun Ramdane

Aucune dédicace ne saurait être à la hauteur de tout ce que vous avez fait pour moi.Vous avez été mes premiers enseignants, mes piliers et ma source de courage. Derrière chaque réussite qui est la mienne se cachent vos sacrifices, vos prières, et votre amour inconditionnel.

À mes frères, Assia , Abderrahmane, et Sarah .À ceux qui ont qui ont cru en moi même lorsque je doutais de moi-même.Votre présence a rendu ce long parcours plus doux et cette réussite plus belle.

À mes chères amis Khaoula , Rania et Nesrine.. à tous ceux qui ont partagé avec moi ces années de médecine,À nos longues journées, nos nuits de révision, nos gardes, nos examens, nos fous rires ،nos inquiétudes que nous avons franchi ensemble, et tous ces souvenirs que le temps n'effacera pas.Nous avons commencé ce chemin avec des rêves et nous arrivons aujourd'hui a sa fin heureuse .

À tous les médecins qui ont contribué à ma formation.

Merci de m'avoir appris chaque information que je connais aujourd'hui .Votre aide, vos encouragements et votre bienveillance ont compté, parfois plus que vous ne l'imaginez.

Enfin, a la jeune étudiante qui, il y a quelques années, a franchi pour la première fois les portes de la faculté avec des rêves plein la tête…

Je lui répète aujourd'hui la phrase que je lui avais dit avant le début de ce long chemin : « Si Dieu a fait naître en toi le désir d'atteindre un objectif, c'est qu'Il sait bien que tu es capable de l'atteindre . »

A la fin , ces années de travail, de sacrifices, de doutes et de persévérance trouvent leur aboutissement.

Ce mémoire marque la fin d'un chapitre, mais surtout le commencement d'une nouvelle histoire.

Du rêve de devenir médecin à la responsabilité de le devenir réellement.

Dr. Meriem Messaoun

Remerciements

Au terme de ce long parcours, je mesure combien cette réussite est le fruit de nombreuses présences, de sacrifices et de précieux soutiens.

À mes chers parents Mezerri Sedik et Bouagal samia ,mes premiers piliers et ma plus grande source de force, merci pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux et votre confiance qui ne m'a jamais fait défaut. Si je suis arrivée jusqu'ici, c'est aussi grâce à vous.

À mes frères et sœurs, Iman, Aymen et Adam, merci d'avoir été là, chacun à votre manière, et d'avoir accompagné ce chemin de votre affection et de votre soutien.

À Nesrine, Meriem et Rania, mes chères amies, merci pour votre présence, votre bienveillance, les rires, les doutes partagés et tous ces souvenirs qui resteront parmi les plus précieux de ces années.

À toutes celles et ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'accomplissement de ce travail, je vous adresse ma sincère reconnaissance.

Ce mémoire clôt un chapitre, mais il porte en lui l'empreinte de toutes les personnes qui ont rendu ce chemin possible. À vous tous, merci du fond du cœur.

DR. Mezerri Khaoula □

Dédicace

À ceux qui ont été, sont et resteront ma plus belle source de force…

À mon cher père, Messaoudi Bachir, et à ma chère mère, Nacer Fatiha,

Pour votre amour, vos sacrifices, vos prières et votre soutien qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici.

Cette réussite est avant tout la vôtre. Que Dieu vous protège et vous comble de bonheur.

À ma chère sœur Manel,

Pour ton amour, ta présence et ton soutien précieux.

À mes chers frères Abderrahim, Abdelkarim, Abdeljalil et Moumen Abderraouf

Pour votre affection, votre présence et tous les moments partagés.

À mes chères amies Khaoula, Rania et Meriem,

Mes compagnes dans cette belle aventure, avec qui j'ai partagé les efforts, les moments de doute, les rires et les réussites. Merci d'avoir rendu ce parcours plus beau et inoubliable.

À vous tous,

Je dédie ce travail avec tout mon amour et ma profonde gratitude.

Cette réussite est aussi la vôtre. ❤

Dr . Messaoudi Nesrine □

Remerciements

Au terme de ce parcours, je tiens à adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire et à l'aboutissement de ces années d'études.

À mes parents, Labidi Lazhar et Labidi Aïcha,

Mes premiers repères et mes piliers. À ceux pour qui j'ai avancé pas après pas, et grâce auxquels j'ai trouvé la force de poursuivre lorsque le chemin devenait difficile. Vos prières, votre confiance et vos sacrifices ont accompagné chacune de mes étapes. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir été présents, chacun à votre manière, dans cette aventure.

Cette réussite est aussi la vôtre.

À mes frères et sœurs, Rabah, Slimane, Mourad, Zahra, Yamina et Souria,

Merci pour votre affection, vos encouragements et pour tous ces moments qui ont accompagné ces années. Vous avez chacun contribué, à votre manière, à rendre ce parcours plus léger et plus beau.

À mes chères amies de mémoire, Nesrine, Khaoula et Meriem, Merci pour cette aventure partagée, pour les heures de travail, les échanges, les moments de doute comme les éclats de rire. Au-delà de ce mémoire, je garde de cette période de précieux souvenirs et une belle complicité.

À mes chères amies de Moussalla Fatima Zahra, merci pour votre présence, votre bienveillance, vos encouragements et tous les moments précieux partagés. Merci également à ce lieu qui a été bien plus qu'un simple endroit : mon deuxième chez-moi, un espace où j'ai trouvé paix, réconfort et force lorsque j'en avais le plus besoin. Une partie de mes plus beaux souvenirs de ces années y restera à jamais.

Enfin, à moi-même.

À cette petite fille qui a grandi avec des rêves plein les yeux et qui, malgré les détours et les difficultés, n'a jamais cessé d'avancer.

À celle qui a douté parfois, mais qui a toujours fini par se relever. À celle qui est allée jusqu'au bout, pas à pas, jusqu'à atteindre ce jour.

À cette petite fille qui n'a jamais abandonné : je suis fière de toi.

Dr. Labidi Rania

Table des matières

I. Introduction- problematique 1

Chapitre I : Partie théorique

I.Généralités sur la sclérose en plaque **.....4**

1. Définition.....4
2. Épidémiologie de la sclérose en plaques.....4
3. Les facteurs de risque 6

II.Manifestations cliniques de la Sclérose en plaques **.....9**

1. Manifestations motrices de la sclérose en plaques.....9
2. Manifestations sensitives au cours de la sclérose en plaques(15).....10
3. Manifistations visuelles de la sep(16) 11
4. Manifestations cérébelleuses, vestibulaires et du tronc cérébral dans la sclérose en plaques.....12
5. Troubles sphinctériens et dysautonimiques.....14
6. Manifestations psychiatriques et émotionnelles.....16
7. Manifestations rares de la sclérose en plaques.....17

III.Diagnostic positif de la sclérose en plaques **.....18**

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....18
   1.1. Dissémination dans l'espace (DIS) 19
   1.2. Dissémination dans le temps (DIT) 21
   1.3. Nouveaux critères radiologiques de McDonald 2024.....22
2. Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR).....23
3. Critères diagnostiques de McDonald (annexe 1) 24

IV.Formes cliniques de la sclérose en plaques **.....24**
1. Phénotypes cliniques fondamentaux 24
1.1. Forme rémittente (Relapsing MS).....24
1.2. Formes progressives (Progressive MS).....25
2. Syndromes du spectre de la SEP 25
2.1. Syndrome cliniquement isolé (CIS).....25
2.2. Syndrome radiologiquement isolé (RIS).....26
3. Modificateurs de phénotype : activité et progression.....26
3.1. Activité de la maladie.....26
3.3. Combinaison des modificateurs 27
V.Prise en charge thérapeutique de la Sclérose en Plaques (SEP) **.....27**
1. Traitement de Fond (Disease-Modifying Therapies - DMT).....27
2. Traitement Symptomatique 31
3. Rééducation Fonctionnelle et Approche Globale.....33
4. Les troubles cognitifs dans la SEP 36
4.1. Définition et classification 36
4.2. Fonctions cognitives concernées.....37
4.3. Épidémiologie 39
4.4. Mécanismes physiopathologique 39
4.5. Outils d'évaluation des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques ...41
4.6. Évaluation fonctionnelle et retentissement des troubles cognitifs.....42
4.7. Facteurs de risque et facteurs associés.....44
5. Corrélations entre neuro-imagerie et cognition dans la sclérose en plaques .45
5.1. Introduction 45
5.2. Charge lésionnelle de la substance blanche et cognition 46
5.3. Atteinte microstructurale de la substance blanche et connectivité structurale.....47
5.4. Atteinte de la substance grise et impact cognitif.....48

5.5. IRM fonctionnelle et connectivité cérébrale 49
5.6. Connectivité structurelle et approche en réseau 49
5.7. Biomarkers IRM du déclin cognitif 50
5.8. Limites des corrélations neuro-imagerie et cognition 50
6. Prise en charge des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : approches détaillées 51
6.1. Rééducation cognitive dans la SEP 51
6.2. Approche multidisciplinaire dans la prise en charge des troubles cognitifs de la SEP 55
6.3. Moyens thérapeutiques dans la prise en charge des troubles cognitifs de la SEP 62
7. Évolution et pronostic des troubles cognitifs dans la SEP 68
7.2. Facteurs prédictifs de l'évolution cognitive 71

Chapitre II :Partie Pratique

MATÉRIEL ET MÉTHODES **.....73**
I. Objectifs de l'étude **.....73**
I.1. Objectif principal 73
I.2. Objectifs secondaires 73
III. Population de l'étude **.....73**
III.1. Critères d'inclusion 74
III.2. Population témoin 74
IV. Données recueillies **.....74**
V. Évaluation neuropsychologique **.....75**
V.1. California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II) 75
V.2. Symbol Digit Modalities Test (SDMT) 75
V.3. Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) 76

VI. Déroulement de l'évaluation **.....76**
VII. Validation de la version algérienne du CVLT-II **.....76**
VIII. Analyse statistique **.....77**
IX. Considérations éthiques **.....78**
RESULTAT **.....78**
A-PARTIE DESCRIPTIVE **.....78**
B-PARTIE ANALYTIQUE **.....84**
1. Analyse bivariée stratifiée 84
1.1. Comparaison entre patients atteints de sclérose en plaques et sujets témoins 104
1.2. Analyse par Courbes ROC 109
1.3. Étude des relations entre les différents tests cognitifs 111
DISCUSSION **.....120**
A) Partie descriptive 120
1. Caractéristiques sociodémographiques 120
2. Répartition géographique 120
3. Signes inauguraux de la SEP 121
4. Formes cliniques 121
5. Traitement de fond 122
6. IRM cérébrale 122
7. Symptômes psychiatriques et associés 123
8. Handicap neurologique : le score EDSS 123
B) Partie analytique 124
1. Performances en mémoire verbale 124
2. Vitesse de traitement de l'information 125
3. Mémoire visuo-spatiale 126
4. Influence de l'âge 126
5. Influence du niveau d'instruction 127

6. Influence du sexe 127
7. Relations entre les différents domaines cognitifs 127
8. Comparaison globale avec les études de référence 128
Conclusion.....129
Bibliographie 129
Annexes 129

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Prévalence de la SEP dans le monde - Atlas 2023	**05**
02	Lésions périventriculaires de SEP avec aspect en « doigts de Dawson ».	**19**
03	Lésions corticales et juxtacorticales observées à l'IRM chez des patients atteints de SEP.	**19**
04	Caractéristiques des lésions infratentorielles de la sclérose en plaques typiques (« Green flags ») et atypiques (« Red flags »).	**20**
05	Caractéristiques des lésions médullaires de la sclérose en plaques : signes typiques (« Green flags », en vert), signes atypiques (« Red flags », en rouge).	**20**
06	Atteinte du nerf optique en IRM dans le contexte d'une névrite optique associée à la SEP.	**21**
07	Coexistence de lésions rehaussées et non rehaussées après injection de gadolinium.	**21**
08	Images représentatives de la veine centrale chez un participant à une étude atteint de sclérose en plaques.	**22**
09	Paramagnetic Rim Lesion (PRL) : lésion de SEP présentant un anneau périphérique paramagnétique.	**23**
10	répartition selon le sexe	**77**
11	répartition selon l'age des patients	**78**
12	répartition géographique	**78**
13	répartition des patients selon les signes de début.	**79**
14	répartition selon les formes cliniques	**80**
15	répartition selon les anomalies de l'IRM cérébrale	**82**
16	répartition selon le score EDSS	**83**

17	distribution des scores au CVLT total selon le sexe dans l'échantillon global	**84**
18	dispersion de l'âge et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).	**86**
19	Distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez la population total	**88**
20	distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez les patients	**89**
21	distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez les témoins	**89**
22	distribution du score SDMT total selon le sexe dans l'échantillon global	**91**
23	distribution du score SDMT total selon l'âge chez population globale	**92**
24	distribution du score SDMT total selon l'âge chez les patients	**92**
25	distribution du score SDMT total selon l'âge chez les témoins	**93**
26	distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez la population globale	**95**
27	distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez les patients	**95**
28	distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez les témoins	**96**
29	distribution des scores BVMT-R selon le sexe dans l'échantillon global	**97**
30	distribution du score BMRT total selon l'âge chez population globale	**99**

31	distribution du score BVMT-R total selon l'âge chez les patients	**99**
32	distribution du score BMRT total selon l'âge chez les témoins	**100**
33	distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez la population globale	**102**
34	distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez les patients	**102**
35	distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez les témoins	**103**
36	comparaison des scores au SDMT total entre les patients SEP et les sujets témoins	**107**
37	comparaison des scores au BMRT total entre les patients SEP et les sujets témoins	**108**
38	courbe ROC du CLVT-II total	**109**
39	courbe ROC du SDMT total	**110**
40	courbe ROC du BVMT-R total	**110**
41	dispersion du SDMT total en fonction du CLVT-II total	**111**
42	dispersion du BMTR total en fonction du CLVT-II total	**112**
43	dispersion SDMT total en fonction du BVMT-R total	**113**
44	dispersion du BVMT-R total en fonction du SDMT total	**114**
45	dispersion du SDMT total en fonction du CVLT-II total	**115**
46	dispersion du BVMT-R total en fonction du CVLT-II total	**116**
47	dispersion du BVMT-R total en fonction du SDMT total	**117**

Liste des tableaux

TABL N°	Titre	Page
01	répartition selon le traitement de fond	**80**
02	répartition selon les symptômes psychiatriques	**82**
03	Comparaison des performances au CVLT-II total selon le sexe chez les patients atteints de SEP et les sujets témoins.	**84**
04	Corrélation entre l'âge et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).	**85**
05	corrélation entre le niveau d'étude et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).	**87**
06	scores SDMT total selon le sexe dans l'échantillon global	**90**
07	corrélation entre l'âge et le score total du SDMT dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).	**91**
08	répartition du score SDMT total selon le niveau d'étude chez la population globale	**94**
09	scores BVMT-R selon le sexe dans l'échantillon global	**97**
10	score BMRT total selon l'âge chez population globale	**99**
11	score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez la population globale	**101**
12	comparaison des performances de mémoire verbale (CVLT-II) entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins	**104**
13	comparaison des performances cognitive (SDMT et BVMT- R) entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins.	**106**
14	Seuils décisionnels optimaux, indices de Youden et performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des tests neuropsychologiques.	**109**
15	corrélation entre les performances au CVLT-II et à l'SDMT dans l'ensemble de la population étudiée (n = 160).	**112**
16	distribution du BVMT-R total en fonction du CLVT-II total	**113**
17	relation entre BVMT-R et SDMT dans le groupe total	**114**

18	distribution du BVMT-R total en fonction du SDMT total	**115**
19	relation entre le SDMT et le CVLT-II chez les patients atteints de SEP	**116**
20	Corrélation entre les performances au CVLT-II et au BVMT-R chez les patients atteints de SEP	**117**
21	Corrélation entre les performances au SDMT et au BVMT-R chez les patients atteints de SEP	**118**

Liste des abreviations

AAN : American Academy of Neurology

ADN : Acide désoxyribonucléique

AHSCT : Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

AIVQ : Activités instrumentales de la vie quotidienne

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APA : Activité physique adaptée

ApoE : Apolipoprotéine E

AVQ : Activités de la vie quotidienne

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BICAMS : Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

BRB-N : Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests

BTK : Bruton's Tyrosine Kinase

BVMT-R : Brief Visuospatial Memory Test – Revised

CD20 : Cluster of Differentiation 20

CD24 : Cluster of Differentiation 24

CD40 : Cluster of Differentiation 40

CD52 : Cluster of Differentiation 52

CD58 : Cluster of Differentiation 58

CFQ : Cognitive Failures Questionnaire

CIF : Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé

CIS : Clinically Isolated Syndrome

CNS : Central Nervous System

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CSF : Cerebrospinal Fluid

CVLT-II : California Verbal Learning Test – Second Edition

CVS : Central Vein Sign

CYP27B1 : Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1

D-KEFS : Delis-Kaplan Executive Function System

DIR : Double Inversion Recovery

DIS : Dissemination in Space

DIT : Dissemination in Time

DMN : Default Mode Network

DMT : Disease-Modifying Therapy

DPP6 : Dipeptidyl Peptidase Like 6

DTI : Diffusion Tensor Imaging

EBV : Epstein-Barr Virus

ECTRIMS : European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EAN : European Academy of Neurology

EMBASE : Excerpta Medica Database

EQ-5D : EuroQol 5-Dimension

ETP : Éducation thérapeutique du patient

EVI5 : Ecotropic Viral Integration Site 5

FA : Fraction d'anisotropie

FAQ : Functional Activities Questionnaire

FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery

FREX : Frexalimab

HC : Hippocampe

HE-DMT : High-Efficacy Disease-Modifying Therapy

HLA-DR : Human Leukocyte Antigen – DR

HLA-DRB1 : Human Leukocyte Antigen – DRB1

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1

IL2RA : Interleukin-2 Receptor Alpha

IL4 : Interleukin-4

IL6 : Interleukin-6

IL12B : Interleukin-12 Subunit Beta

IL17R : Interleukin-17 Receptor

IRF5 : Interferon Regulatory Factor 5

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

JC : John Cunningham (virus JC)

LB : Lymphocytes B

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LT : Lymphocytes T

MACFIMS : Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis

MAGNIMS : Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

MBP : Myelin Basic Protein

MFIS : Modified Fatigue Impact Scale

MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

MP2RAGE : Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echoes

MS : Multiple Sclerosis

MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite

MSQoL-54 : Multiple Sclerosis Quality of Life-54

NAWM : Normal-Appearing White Matter

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NODDI : Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging

OIN : Ophtalmoplégie internucléaire

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test

PLP : Proteolipid Protein

PP : Primaire progressive

PPMS : Primary Progressive Multiple Sclerosis

PRL : Paramagnetic Rim Lesions

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RIS : Radiologically Isolated Syndrome

RR : Rémittente-récurrente

RRMS : Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

S1P : Sphingosine-1-Phosphate

SCI : Syndrome cliniquement isolé

SDMT : Symbol Digit Modalities Test

SEP : Sclérose en plaques

SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive

SEP-RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente

SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SF-36 : Short Form-36 Health Survey

SFSEP : Société Francophone de la Sclérose en Plaques

SMART : Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Time-bound

SNC : Système nerveux central

SP : Secondairement progressive

SPMS : Secondary Progressive Multiple Sclerosis

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

T1 : Séquence pondérée T1

T2 : Séquence pondérée T2

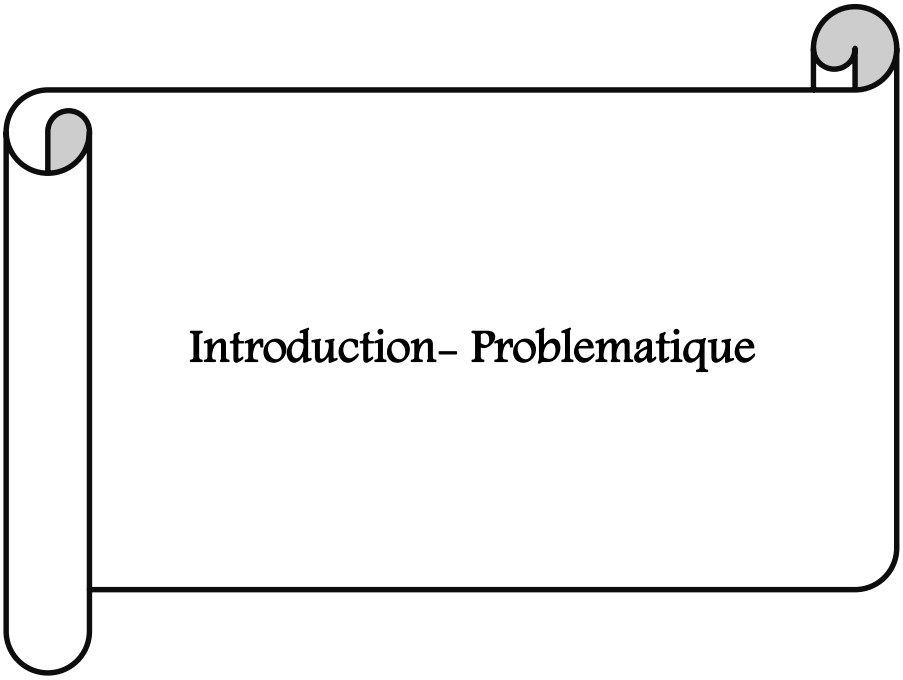
T2-FLAIR : T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TMT : Trail Making Test

VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VDR : Vitamin D Receptor


Introduction- Problematique

I. Introduction- problematique :

La sclérose en plaques est une maladie chronique auto-immune démyélinisante touchant le système nerveux central ; Elle évolue sur un profil à la fois inflammatoire et dégénératif. Elle reste la plus fréquente des maladies handicapantes non traumatiques de l'adulte jeune

C'est une pathologie connue depuis déjà plusieurs décennies, mais ce n'est qu'au cours de ces 30 dernières années qu'on est en train de mieux la connaitre sur le plan physiopathologique, permettant ainsi une meilleure orientation des objectifs thérapeutiques. Les recherches se poursuivent afin de proposer un moyen de guérison.

La SEP est connue comme une pathologie multifactorielle, incluant les facteurs génétiques et environnementaux qui constituent les principaux acteurs dans le déclenchement de la maladie et aussi leur impact sur son profil évolutif.

Les symptômes cliniques de la maladie diffèrent d'un patient à l'autre, surtout au stade de début ; allant des troubles moteurs et sensitifs aux perturbations sensorielles et cognitives handicapantes confirmant la dissémination dans l'espace.

Elle évolue dans 80 à 85 % des cas selon un profil de poussées-rémissions correspondant à la forme rémittente récurrente (SEP RR) pouvant évoluer en second temps vers une progression de la maladie dans sa forme secondairement progressive (SEP SP) ou d'emblée sur un mode progressif primaire (SEP PP) dans 15 à 20% des cas.

L'établissement des critères diagnostiques depuis plusieurs années a permis de cerner la pathologie et de la différencier des autres maladies qui peuvent la mimer aussi bien sur le plan clinique que radiologique.

Pour cela deux points cardinaux sont obligatoires pour retenir le diagnostic à savoir la dissémination dans le temps et la dissémination dans l'espace

Une fois le diagnostic positif établi, la prise en charge thérapeutique doit être précoce aussi bien devant la poussée clinique, que les symptômes gênants, en plus d'un traitement de fond afin de pour réduire le handicap et offrir au patient une meilleure qualité de vie.

Problématique :

- En pratique la prise en charge des patients SEP est basée sur l'évaluation clinique par le score EDSS (Expended Disability Status Scale) qui contient plusieurs items dont la fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive, fonction du tronc cérébral, fonction sphinctérienne, fonction visuelle et fonction cérébrale ou mentale
- La fonction mentale contient les paramètres suivants : l'humeur, l'idéation et la démence ; ceci reste limité et incomplet car les patients SEP souffrent fréquemment des troubles cognitifs plus profonds et pouvant être précoces dès les premiers stades de la maladie
- Les domaines les plus souvent atteints sont la vitesse de traitement de l'information, les troubles de la concentration, altération de la mémoire verbale et visio-spatiale ce qui constitue un handicap dans la vie des patients qui sont jeunes actifs sur le plan social et professionnel
- De ce fait, on a lancé cette étude, une première en Algérie ; en établissant dans un premier temps la version Algérienne du CVLT-II et dans un second temps décrire les différents troubles cognitifs des patients atteints de SEP en les comparant à des sujets témoins

Chapitre I :

Partie théorique

I. Généralités sur la sclérose en plaque

1. Définition

Le terme « sclérose en plaques » a été introduit au XIXe siècle par le neurologue français Jean-Martin Charcot, à la suite de ses travaux cliniques et anatomopathologiques ayant permis d'individualiser la maladie et d'en décrire les principales caractéristiques morphologiques. Cette dénomination repose sur deux éléments descriptifs : le terme « sclérose », issu du grec sklêros signifiant « dur », qui fait référence au durcissement du tissu nerveux secondaire à la gliose cicatricielle, et l'expression « en plaques », qui décrit la présence de lésions multiples, bien circonscrites et disséminées au sein du système nerveux central, correspondant aux zones de démyélinisation observées en anatomopathologie et en imagerie(1).

Ainsi, la sclérose en plaques est définie comme une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central, d'origine auto-immune, caractérisée par une réponse immunitaire inappropriée dirigée contre la myéline. Cette agression entraîne une démyélinisation multifocale touchant principalement le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques, associée à un degré variable d'atteinte axonale et de neurodégénérescence secondaire. Sur le plan physiopathologique, elle associe une inflammation périvasculaire, une destruction de la gaine de myéline et une altération progressive de l'axone, responsables d'une perturbation de la conduction de l'influx nerveux(2).

Cliniquement, cette atteinte se traduit par une grande hétérogénéité de manifestations neurologiques, dont l'expression dépend de la localisation des lésions, avec une évolution le plus souvent marquée par des poussées inflammatoires ou une progression insidieuse du handicap.

2. Épidémiologie de la sclérose en plaques

1) Dans le monde

En 2021, environ 1,89 million de personnes vivaient avec une sclérose en plaques (SEP), soit une prévalence mondiale de 23,9 cas pour 100 000 habitants. Plus de 62 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, traduisant une augmentation progressive de la maladie à l'échelle mondiale. Les pays d'Europe du Nord et d'Amérique du Nord présentent les prévalences les plus élevées, avec 219 cas/100 000 habitants en Suède, 182/100 000 au Canada et 176/100 000 en Norvège, ce qui confirme l'influence de facteurs géographiques et environnementaux.

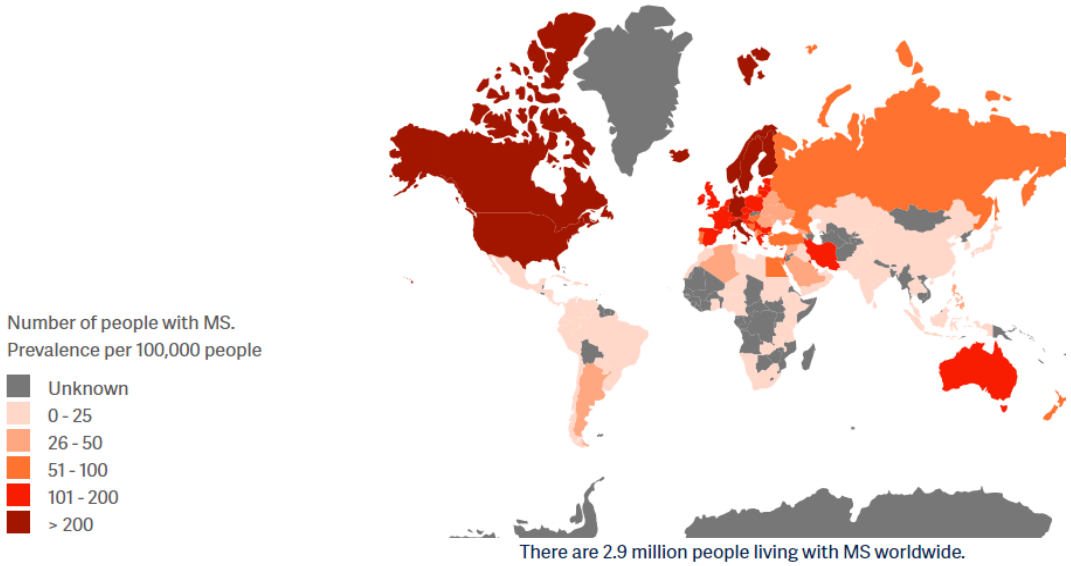


Figure 1 . Prévalence de la SEP dans le monde - Atlas 2023

2) Dans la région méditerranéenne

Dans la région méditerranéenne, la prévalence de la SEP varie considérablement. Les pays du nord du bassin méditerranéen présentent des taux plus élevés (124/100 000 en Italie, 118/100 000 en France et 105/100 000 en Espagne) que ceux du sud, comme l'Égypte (31/100 000). Cette différence reflète probablement l'influence combinée de facteurs génétiques, environnementaux et de l'accès aux soins.

3) En Algérie

- De nombreuses études ont été publié, dont la 1ère à Alger en 1984 où la prévalence était de 8.9 cas pour 100 000.(3)
- La 2ème de Tlemcen en 2013 qui était d'environ 26.3 pour 100 000 habitants(4), ce chiffre était proche de celui retrouvé à Blida en 2013(25.6 cas/100000 habitants)(5), basculant l'Algérie vers une zone de moyenne prévalence.
- Cependant la dernière estimation à Blida en 2018 a retrouvé une nette augmentation de la prévalence avec 39.7 cas /100000 Habitants, confirmée en 2022 par l'étude réalisée à Batna avec 32.65 cas /100000 H(6).

3. Les facteurs de risque

Bien que l'étiologie exacte de la sclérose en plaques soit inconnue, les facteurs impliqués dans sa pathogenèse sont globalement regroupés en deux catégories : les facteurs environnementaux et les prédispositions génétiques.

1) Les facteurs environnementaux

Les données issues de la littérature indiquent que la sclérose en plaques est une maladie multifactorielle résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ces derniers, une faible exposition solaire et la carence en vitamine D sont fortement associées à une augmentation du risque de SEP, en raison de leur rôle immunomodulateur. Le tabagisme constitue un facteur de risque indépendant, associé non seulement à une augmentation de l'incidence mais également à une progression plus rapide de la maladie. Par ailleurs, l'obésité, en particulier à l'adolescence, est corrélée à un risque accru de développer la SEP, probablement via un état inflammatoire chronique de bas grade(7).

L'infection par le Epstein-Barr virus est actuellement considérée comme un facteur environnemental majeur impliqué dans la pathogenèse de la sclérose en plaques. Une étude longitudinale de grande envergure, incluant plus de 10 millions de sujets, a mis en évidence une augmentation significative du risque de développer la maladie, estimée à environ 32 fois après une infection par EBV. Par ailleurs, une élévation des marqueurs de neurodégénérescence, notamment la chaîne légère des neurofilaments, a été observée après l'infection, suggérant un lien temporel entre celle-ci et le début des lésions neurologiques. Ces données soutiennent fortement l'hypothèse d'un rôle causal de l'EBV dans la survenue de la sclérose en plaques.(8)

2) Les facteurs génétiques

les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la susceptibilité à la sclérose en plaques, sans mode de transmission mendélien clairement établi, ce qui confirme le caractère polygénique de la maladie. Le risque de développer la SEP est augmenté chez les individus ayant des apparentés atteints, notamment du premier degré, avec une prévalence estimée entre 2 % et 4 %, contre environ 0,1 % dans la population générale. Les études de concordance montrent des taux plus élevés chez les jumeaux monozygotes (20 % à 30 %) par rapport aux jumeaux dizygotes

(environ 5 %). Une concordance d'environ 2 % est également observée entre parents et enfants, traduisant un risque nettement supérieur à celui de la population générale.

- L'allèle HLA-DRB1*1501 constitue le principal facteur génétique associé à la maladie et reste le marqueur le plus étudié dans la susceptibilité à la SEP. L'absence de transmission mendélienne unique suggère l'implication de multiples gènes à effet modéré.
- Les polymorphismes génétiques impliqués dans l'augmentation du risque incluent :
- Immunité : HLA-DR, IL2RA, IL4, IL6, IL12B, IL17R, IRF5, CD24, CD58, EVI5
- Métabolisme de la vitamine D : VDR, CYP27B1
- ADN mitochondrial : variants mitochondriaux
- Fibrinolyse : PAI-1
- Fonction et réparation du système nerveux central : ApoE, DPP6(9)

4. Physiopathologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC), caractérisée par une réponse auto-immune dirigée contre les constituants de la myéline et des neurones. Elle atteint préférentiellement la substance blanche périventriculaire et juxtacorticale, mais également la substance grise corticale, le nerf optique, la moelle épinière, le cervelet et les méninges (9).

1) Activation immunitaire périphérique

La physiopathologie débute par une perte de tolérance immunitaire conduisant à l'activation de lymphocytes T autoréactifs (Th1, Th17) et de lymphocytes B en périphérie. Ces cellules reconnaissent des antigènes de la myéline (MBP, MOG, PLP) et produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron-γ et l'interleukine-17(10) .

2) Passage de la barrière hémato-encéphalique

Les lymphocytes activés migrent vers le SNC en traversant la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à l'expression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1) et d'intégrines. Cette migration s'accompagne d'une altération de la BHE, facilitant l'infiltration d'autres cellules immunitaires(10)

3) Inflammation centrale et rôle des cellules immunitaires

Dans le SNC, les lymphocytes T et B déclenchent une cascade inflammatoire. Les macrophages et monocytes amplifient cette réponse en favorisant l'entrée cellulaire et en participant à la destruction de la myéline. Les cellules microgliales, principales cellules présentatrices d'antigènes du SNC, libèrent des médiateurs cytotoxiques tels que le monoxyde d'azote et les espèces réactives de l'oxygène, induisant un stress oxydatif et des lésions tissulaires(11).

4) Formation des plaques démyélinisantes

Les lésions caractéristiques de la SEP, appelées plaques, se développent préférentiellement autour des petites veines (distribution périveineuse) et évoluent par poussées. Elles sont constituées de démyélinisation, d'œdème, d'infiltrats inflammatoires mononucléés et de lésions axonales. Lors des phases actives, la rupture de la BHE se traduit par un rehaussement après injection de gadolinium à l'IRM (11,11)

5) Neurodégénérescence et atteinte axonale

Parallèlement à l'inflammation focale, un processus de neurodégénérescence diffuse s'installe, caractérisé par une atteinte des axones, des neurones et des synapses. Cette atteinte est le principal déterminant du handicap irréversible observé chez les patients [2,4].

6) Rôle des lymphocytes B et réponse humorale

Des études récentes ont mis en évidence le rôle majeur des lymphocytes B dans la physiopathologie de la SEP. Ceux-ci participent à la production intrathécale d'immunoglobulines et à la formation de follicules lymphoïdes ectopiques dans les méninges, particulièrement dans les formes précoces et progressives (12).

7) Évolution des lésions et gliose

Avec le temps, la diminution de l'inflammation conduit à la formation de cicatrices astrocytaires (gliose). Bien qu'une remyélinisation partielle puisse survenir au début de la maladie, elle devient insuffisante au cours de l'évolution, entraînant une perte progressive de la fonction neurologique.

.

II. Manifestations cliniques de la Sclérose en plaques

1. Manifestations motrices de la sclérose en plaques

- Le syndrome pyramidal représente une manifestation clinique majeure de la sclérose en plaques. Il est secondaire à l'atteinte des voies corticospinales par les lésions démyélinisantes du système nerveux central. Cliniquement, il associe une faiblesse musculaire, une hyperréflexie ostéo-tendineuse, une spasticité et parfois un signe de Babinski. Ce syndrome constitue un élément central du handicap moteur observé chez les patients atteints de SEP.
- Selon Compston et Coles, l'atteinte des voies motrices centrales est directement responsable des déficits moteurs progressifs observés au cours de l'évolution de la maladie[1].
- Déficit moteur : est une manifestation fréquente de la SEP. Il peut être focal ou diffus et se présenter sous forme de monoplégie, hémiplégie ou surtout de paraparésie. Il résulte de la démyélinisation et de la perte axonale entraînant une diminution de la conduction nerveuse. Ce déficit peut être transitoire lors des poussées ou devenir permanent dans les formes progressives.
- Thompson et al. soulignent que la progression du déficit moteur est un déterminant majeur de l'évolution du handicap neurologique.
- Spasticité est définie comme une augmentation du tonus musculaire dépendante de la vitesse d'étirement, associée à une hyperexcitabilité du réflexe myotatique. Elle est très fréquente dans la SEP et constitue une cause importante de limitation fonctionnelle, de douleurs et de contractures musculaires.
- Oreja-Guevara et al. montrent que la spasticité représente un fardeau clinique majeur et contribue significativement à la réduction de la qualité de vie des patients(13).
- Troubles de la marche sont multifactoriels dans la SEP. Ils résultent de l'association du syndrome pyramidal, des atteintes cérébelleuses, sensitives et de la spasticité. Ils se traduisent par une diminution de la vitesse de marche, une instabilité posturale et une fatigabilité importante. Ces troubles constituent un marqueur clinique essentiel du handicap fonctionnel. Bethoux décrit la marche comme l'une des fonctions les plus précocement altérées dans la SEP et un indicateur clé de la progression de la maladie(14).

2. Manifestations sensitives au cours de la sclérose en plaques(15)

- Les troubles sensitifs représentent l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes au cours de la Sclérose en plaques. Ils résultent principalement de la démyélinisation des voies sensitives du système nerveux central, notamment les voies spinothalamiques et les cordons postérieurs. Ces manifestations peuvent être inaugurales ou apparaître au cours de l'évolution de la maladie, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients.
- Paresthésies correspondent à des sensations anormales non douloureuses survenant spontanément ou provoquées par des stimuli minimes. Elles constituent souvent le premier symptôme révélateur de la sclérose en plaques. Cliniquement, les patients décrivent des fourmillements, des picotements, des sensations d'engourdissement ou encore une impression de décharge électrique. Ces manifestations touchent préférentiellement les membres, le visage ou le tronc et peuvent être intermittentes ou permanentes.
- Sur le plan physiopathologique, les paresthésies résultent d'une altération de la conduction nerveuse secondaire à la démyélinisation des fibres sensitives. Cette atteinte entraîne une transmission anarchique des influx nerveux, responsable des sensations anormales perçues par le patient.
- Dysesthésies : sont définies comme des sensations anormales désagréables ou douloureuses. Contrairement aux paresthésies, elles possèdent un caractère pénible et parfois invalidant. Les patients rapportent des sensations de brûlure, de froid douloureux, de chaleur intense ou encore une impression d'étau thoracique connue sous le nom de « MS hug ». Ces douleurs peuvent être spontanées ou déclenchées par le contact. Le mécanisme physiopathologique repose sur une hyperexcitabilité neuronale secondaire à la démyélinisation et à la sensibilisation centrale. Les lésions inflammatoires perturbent les circuits inhibiteurs normaux de la douleur, favorisant l'apparition de sensations douloureuses inappropriées.
- Douleurs neuropathiques constituent une complication fréquente de la sclérose en plaques. Elles résultent directement d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système nerveux central. Ces douleurs sont généralement décrites comme brûlantes, lancinantes ou à type de décharges électriques. Elles peuvent être continues ou paroxystiques et s'accompagnent souvent d'allodynie ou d'hyperalgésie.
- La physiopathologie implique plusieurs mécanismes :

° la démyélinisation des voies sensitives,

° l'hyperactivité des neurones sensitifs,

° la sensibilisation centrale,

° ainsi qu'une dysfonction des voies spinothalamiques.

- Ces douleurs ont un impact majeur sur la qualité de vie, entraînant troubles du sommeil, fatigue chronique, anxiété et dépression.
- Signe de Lhermitte : est une manifestation sensitive caractéristique de la sclérose en plaques. Il se manifeste par une sensation brève de décharge électrique irradiant le long du rachis, parfois jusqu'aux membres, lors de la flexion antérieure du cou. Ce signe est lié à une atteinte des cordons postérieurs de la moelle cervicale. La flexion cervicale provoque un étirement des fibres démyélinisées, entraînant une décharge ectopique responsable de la sensation électrique ressentie par le patient. Bien qu'il soit fortement évocateur de sclérose en plaques, le signe de Lhermitte n'est pas spécifique et peut être observé dans d'autres atteintes médullaires cervicales.
- Névralgie du trijumeau : représente une forme particulière de douleur neuropathique observée au cours de la sclérose en plaques. Elle se caractérise par des douleurs faciales intenses, brèves et unilatérales, décrites comme des décharges électriques. Les douleurs intéressent le territoire du nerf trijumeau, principalement la joue, la mâchoire ou la région péri-orbitaire. Elles peuvent être déclenchées par la mastication, la parole, le brossage des dents ou le simple contact cutané. Dans la sclérose en plaques, cette atteinte est généralement liée à une plaque de démyélinisation localisée au niveau de la zone d'entrée du nerf trijumeau dans le pont. Cette démyélinisation favorise l'apparition d'influx nerveux ectopiques responsables des accès douloureux.

3. Manifistations visuelles de la sep(16)

- Névrite optique rétrobulbaire

La névrite optique rétrobulbaire constitue la manifestation neuro-ophtalmologique la plus fréquente de la sclérose en plaques. Elle peut représenter le signe inaugural de la maladie chez de nombreux patients. Cliniquement, elle se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle, des

douleurs rétro-orbitaires aggravées par les mouvements oculaires ainsi qu'une dyschromatopsie. Cette atteinte est liée à une démyélinisation inflammatoire du nerf optique.

❖ Diplopie

La diplopie est une manifestation fréquente au cours de la sclérose en plaques et résulte le plus souvent d'une atteinte des voies oculomotrices du tronc cérébral. Elle est principalement liée à une ophtalmoplégie internucléaire secondaire à une lésion du faisceau longitudinal médian. Elle se traduit par une difficulté d'adduction d'un œil associée à un nystagmus de l'œil controlatéral abducteur lors du regard latéral.

❖ Nystagmus

Le nystagmus correspond à des mouvements oculaires involontaires et rythmiques observés chez certains patients atteints de sclérose en plaques. Il traduit généralement une atteinte du cervelet ou du tronc cérébral. Cette anomalie peut entraîner une oscillopsie, responsable d'une sensation de mouvement permanent de l'environnement visuel et d'une gêne fonctionnelle importante.

❖ Troubles oculomoteurs

Les troubles oculomoteurs sont fréquents dans la sclérose en plaques mais demeurent souvent sous-diagnostiqués en raison de manifestations parfois discrètes. Ils témoignent le plus souvent d'atteintes démyélinisantes du tronc cérébral et du cervelet. Ces troubles peuvent apparaître de manière aiguë lors des poussées ou évoluer progressivement dans les formes chroniques de la maladie, constituant ainsi un élément de gravité et de pronostic.

4. Manifestations cérébelleuses, vestibulaires et du tronc cérébral dans la sclérose en plaques

❖ Atteintes cérébelleuses: sont responsables d'un syndrome cérébelleux caractéristique, dont la sémiologie est dominée par des troubles de la coordination et de l'équilibre. On retrouve principalement une ataxie cérébelleuse, qui peut être :

- Statique, se manifestant par une instabilité en position debout avec élargissement du polygone de sustentation Cinétique, caractérisée par une mauvaise coordination des mouvements volontaires

- Cette ataxie se traduit cliniquement par une démarche ébrieuse, instable et non coordonnée, entraînant un handicap fonctionnel important dans les activités quotidiennes.
- Le tremblement intentionnel est un signe typique de l'atteinte cérébelleuse dans la SEP. Il apparaît ou s'aggrave lors de l'exécution d'un mouvement dirigé vers une cible et disparaît au repos. Ce tremblement est souvent invalidant et peut gêner les gestes fins (écriture, manipulation d'objets).

D'autres signes cérébelleux peuvent être associés :

- Dysmétrie : difficulté à estimer correctement l'amplitude des mouvements
- Adiadococinésie : incapacité à effectuer des mouvements alternatifs rapides
- Hypotonie cérébelleuse portant sur la passivité
- Troubles de la coordination oculo-motrice
- Ces manifestations traduisent une atteinte du contrôle moteur fin et de l'intégration sensorimotrice. (17)

❖ Atteintes vestibulaires centrales : sont liées à l'atteinte des voies vestibulaires centrales, souvent en relation avec le cervelet ou le tronc cérébral. Le symptôme principal est le vertige central, qui peut être spontané ou déclenché par les mouvements. Contrairement aux vertiges périphériques, il est souvent moins rotatoire mais plus persistant et associé à d'autres signes neurologiques. Les patients présentent fréquemment des troubles de l'équilibre, avec une instabilité à la marche et un risque accru de chutes, surtout en cas de fatigue ou de changement de position. Le nystagmus est un signe très fréquent et important. Il peut être : horizontal, vertical ou multidirectionnel

❖ Il résulte d'une perturbation des circuits vestibulo-oculaires et peut s'associer à une oscillopsie (sensation de mouvement visuel de l'environnement). Le nystagmus est un élément clé de l'examen neurologique dans la SEP.

❖ Atteintes du tronc cérébral : les lésions du tronc cérébral sont particulièrement évocatrices de la SEP en raison de la richesse des structures nerveuses présentes dans cette région. Elles entraînent une grande variété de symptômes selon la localisation des plaques démyélinisantes. La dysarthrie est fréquente et correspond à un trouble de l'articulation de la parole. Elle est généralement de type cérébelleux ou bulbaire, avec une parole scandée, lente et mal articulée.

- La dysphagie peut également être observée, traduisant une atteinte des centres bulbaires impliqués dans la déglutition. Elle expose à un risque de fausses routes et de complications respiratoires.
- L'atteinte des nerfs crâniens est très fréquente et constitue un élément diagnostique important :
  - Diplopie due à une atteinte des nerfs oculomoteurs (III, IV, VI)
  - Ophtalmoplégie internucléaire (OIN), signe très spécifique de la SEP, liée à une atteinte du faisceau longitudinal médian
  - Névralgie du trijumeau, responsable de douleurs faciales paroxystiques, souvent très intenses
  - Paralysie faciale, pouvant être périphérique ou centrale
  - Troubles sensitifs de la face (hypoesthésie, paresthésies)
  - Plus rarement, des troubles auditifs (acouphènes, hypoacousie)
  - Ces atteintes peuvent être isolées ou associées à d'autres signes neurologiques, et leur présence doit toujours faire évoquer une atteinte infratentorielle dans la SEP.(18)

5. Troubles sphinctériens et dysautonimiques

- Troubles urinaires : représentent les manifestations sphinctériennes les plus fréquentes de la SEP et résultent de l'atteinte démyélinisante des voies nerveuses impliquées dans le contrôle de la miction. Ils associent des troubles du stockage vésical et des troubles de la vidange. Les symptômes de stockage comprennent principalement l'impériosité mictionnelle, la pollakiurie et l'incontinence urinaire par urgenturie, généralement en rapport avec une hyperactivité neurogène du détrusor. Les troubles de la vidange se manifestent par une dysurie, une diminution du débit urinaire, une rétention vésicale ou un résidu post-mictionnel élevé, souvent liés à une dyssynergie vésico-sphinctérienne. Ces dysfonctionnements exposent à un risque accru d'infections urinaires récidivantes, de complications du haut appareil urinaire et d'altération significative de la qualité de vie.
- Troubles anorectaux : sont fréquents au cours de la SEP et résultent de l'atteinte des voies neurologiques assurant le contrôle de la continence et de la défécation. La constipation chronique constitue la manifestation la plus fréquente. Elle est favorisée par les anomalies de la motricité colique, la dysfonction du plancher pelvien, la réduction de l'activité physique

ainsi que certains traitements médicamenteux. Des troubles de l'évacuation rectale peuvent également être observés, notamment une dyschésie, une sensation d'exonération incomplète ou une nécessité de manœuvres facilitatrices. L'incontinence anale, secondaire à une altération de la sensibilité rectale ou du contrôle sphinctérien, peut survenir dans les formes évoluées. Ces manifestations sont responsables d'un retentissement fonctionnel et psychosocial important.

- Troubles sexuels : les dysfonctions sexuelles constituent une complication fréquente de la SEP et résultent de mécanismes multifactoriels associant des facteurs neurologiques primaires, des facteurs physiques secondaires et des facteurs psychosociaux tertiaires. L'atteinte des voies nerveuses impliquées dans la réponse sexuelle peut entraîner une diminution de la libido, une altération de la sensibilité génitale et des troubles de l'orgasme. Chez l'homme, les troubles érectiles et éjaculatoires représentent les manifestations les plus fréquentes. Chez la femme, une diminution de la lubrification vaginale, une réduction de l'excitation sexuelle et des difficultés orgasmique sont souvent rapportées. La fatigue, la spasticité, les douleurs chroniques, les troubles urinaires ainsi que l'anxiété et la dépression contribuent également à l'aggravation de ces dysfonctions. L'impact sur la qualité de vie et le bien-être psychologique justifie une évaluation systématique au cours du suivi des patients atteints de SEP.(19)
- Dysautonomie au cours de la SEP correspond à une atteinte du système nerveux autonome liée aux lésions démyélinisantes du système nerveux central. Elle résulte de l'atteinte des voies sympathiques et parasympathiques impliquées dans la régulation des fonctions cardiovasculaires, digestives, sudorales et sexuelles.
- Sur le plan cardiovasculaire, elle peut se manifester par une hypotension orthostatique, une intolérance à l'effort et des anomalies de la variabilité de la fréquence cardiaque. Ces troubles traduisent une altération du contrôle autonome de la pression artérielle et de la régulation du rythme cardiaque.
- Les troubles thermorégulateurs sont également fréquents, avec une intolérance à la chaleur liée à un dysfonctionnement des mécanismes de sudation, pouvant se traduire par une hypo- ou une hyperhidrose.

- Sur le plan digestif, la dysautonomie peut entraîner un ralentissement du transit intestinal responsable de constipation chronique, parfois associée à des troubles de la continence dans les formes évoluées.
- Les troubles sexuels sont également fréquents et concernent la libido, la fonction érectile chez l'homme et la lubrification chez la femme, en lien avec l'atteinte neurovégétative et les facteurs associés.
- Ainsi, la dysautonomie dans la sclérose en plaques est polymorphe et reflète la diffusion des lésions neurologiques, nécessitant une évaluation clinique globale et parfois des explorations spécialisées du système nerveux autonome .(20)

6. Manifestations psychiatriques et émotionnelles

- Dépression : est l'un des troubles psychiatriques les plus fréquents chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP), avec une prévalence estimée entre 25 % et 50 %. Les symptômes les plus courants comprennent l'irritabilité, le découragement, les troubles de la mémoire et de la concentration, la fatigue, l'insomnie et la diminution de l'appétit. La dépression peut survenir à n'importe quel stade de la maladie et résulte de l'interaction entre des facteurs neurobiologiques, tels que les lésions cérébrales et les modifications neuroendocriniennes, et des facteurs psychosociaux liés au handicap et à l'évolution imprévisible de la maladie. Elle est associée à une diminution de la qualité de vie, à une moins bonne adhésion au traitement et à une augmentation du risque suicidaire.
- Anxiété : les troubles anxieux sont également fréquents dans la SEP, avec une prévalence supérieure à celle observée dans la population générale. L'anxiété se manifeste par une inquiétude excessive, une tension psychique, une irritabilité et des troubles du sommeil. Le trouble anxieux généralisé est la forme la plus fréquente, suivi du trouble panique et du trouble obsessionnel-compulsif. L'anxiété est souvent associée à la dépression et contribue à l'altération du fonctionnement social, professionnel et de la qualité de vie.
- Troubles de l'humeur : regroupent diverses perturbations affectives, notamment l'irritabilité, l'euphorie pathologique, la labilité émotionnelle et, plus rarement, les épisodes maniaques ou bipolaires. Certaines études suggèrent que ces manifestations pourraient être liées à des lésions localisées dans les régions frontales et temporales du cerveau. Les traitements par

corticostéroïdes peuvent également favoriser l'apparition d'épisodes maniaques ou dépressifs chez certains patients.

- Apathie : correspond à une diminution de la motivation, de l'initiative et de l'intérêt pour les activités habituelles. Elle peut s'accompagner d'un comportement indifférent et d'une réduction de l'engagement émotionnel. Cette manifestation est souvent liée à une atteinte des circuits fronto-sous-corticaux et peut exister indépendamment d'un syndrome dépressif.
- Troubles émotionnels : incluent principalement la labilité émotionnelle et le syndrome pseudobulbaire. Ce dernier se caractérise par des épisodes involontaires et incontrôlables de rire ou de pleurs, sans rapport avec l'état émotionnel réel du patient. Ces manifestations résultent d'une altération des mécanismes neurologiques contrôlant l'expression des émotions et peuvent avoir un impact important sur les relations sociales et la qualité de vie.(21)

7. Manifestations rares de la sclérose en plaques

- Crises épileptiques

Les crises épileptiques constituent une manifestation neurologique rare de la sclérose en plaques (SEP), avec une fréquence estimée entre 1,5 % et 7,8 % des patients. Elles sont plus fréquentes que dans la population générale et sont principalement attribuées à l'atteinte corticale et sous-corticale provoquée par les lésions démyélinisantes. Les crises peuvent être focales ou généralisées et survenir à n'importe quel stade de la maladie. Dans certains cas, elles peuvent même représenter le premier signe clinique révélateur de la SEP. Leur prise en charge repose sur l'utilisation des traitements antiépileptiques habituels associés au traitement de fond de la maladie.(22)

- Troubles respiratoires

Les troubles respiratoires sont rares mais potentiellement graves. Ils apparaissent généralement dans les formes avancées de la maladie lorsque les lésions touchent le tronc cérébral ou les voies nerveuses impliquées dans le contrôle de la respiration. Ces atteintes peuvent entraîner une faiblesse des muscles respiratoires, une diminution de l'efficacité de la toux ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections pulmonaires. Dans les situations les plus sévères, une insuffisance respiratoire peut survenir et nécessiter une prise en charge spécialisée.

❖ Syndrome pseudobulbaire

Le syndrome pseudobulbaire résulte d'une atteinte bilatérale des voies corticobulbaires. Il se caractérise par une dysarthrie, une dysphagie et surtout par une labilité émotionnelle marquée. Les patients présentent des épisodes involontaires et incontrôlables de rire ou de pleurs, souvent disproportionnés par rapport au contexte émotionnel réel. Cette manifestation est généralement observée dans les formes évoluées de la SEP et peut avoir un impact important sur la qualité de vie et les interactions sociales des patients.

❖ Troubles auditifs centraux

Les troubles auditifs centraux représentent une manifestation peu fréquente de la SEP. Ils sont liés à l'atteinte démyélinisante des voies auditives situées au niveau du tronc cérébral. Les patients peuvent présenter une hypoacousie brusque, des acouphènes ou des difficultés de compréhension des sons malgré une audition périphérique conservée. Ces symptômes sont souvent transitoires et peuvent s'améliorer après le traitement d'une poussée inflammatoire. Les potentiels évoqués auditifs peuvent contribuer au diagnostic en mettant en évidence un ralentissement de la conduction dans les voies auditives centrales.(23)

III. Diagnostic positif de la sclérose en plaques

Le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) repose actuellement sur les critères de McDonald révisés en 2017, qui constituent la référence internationale pour l'identification précoce et fiable de la maladie. Ces critères associent des données cliniques, radiologiques et biologiques, et visent à démontrer la dissémination des lésions inflammatoires du système nerveux central dans l'espace et dans le temps, tout en excluant les diagnostics différentiels plausibles .

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM cérébrale et médullaire constitue l'outil paraclinique central dans la démarche diagnostique de la SEP, permettant de mettre en évidence des lésions démyélinisantes caractéristiques.

L'IRM permet également de préciser la topographie, la morphologie et l'activité des lésions. Les séquences pondérées T2 et FLAIR sont particulièrement sensibles à la détection des lésions de

SEP, tandis que les séquences T1 après injection de gadolinium permettent d'identifier certaines lésions actives. Les séquences sensibles à la susceptibilité magnétique, notamment T2* et SWI, prennent une importance particulière avec les critères révisés de McDonald 2024 pour l'identification du signe de la veine centrale et des lésions à anneau paramagnétique. Les recommandations IRM récentes préconisent ainsi une exploration du cerveau et de la moelle épinière, avec des séquences adaptées à la recherche de ces nouveaux biomarqueurs

1.1. Dissémination dans l'espace (DIS)

La dissémination spatiale est définie par la présence d'au moins une lésion en hypersignal T2 dans au moins deux des quatre territoires typiques du système nerveux central, à savoir : les régions périventriculaires, juxtacorticales ou corticales, infratentorielles, ainsi que la moelle épinière. Cette distribution multifocale reflète le caractère diffus de l'atteinte inflammatoire démyélinisante.(24)

- Les lésions périventriculaires sont généralement ovalaires et orientées perpendiculairement aux ventricules latéraux, donnant l'aspect caractéristique en « doigts de Dawson ».

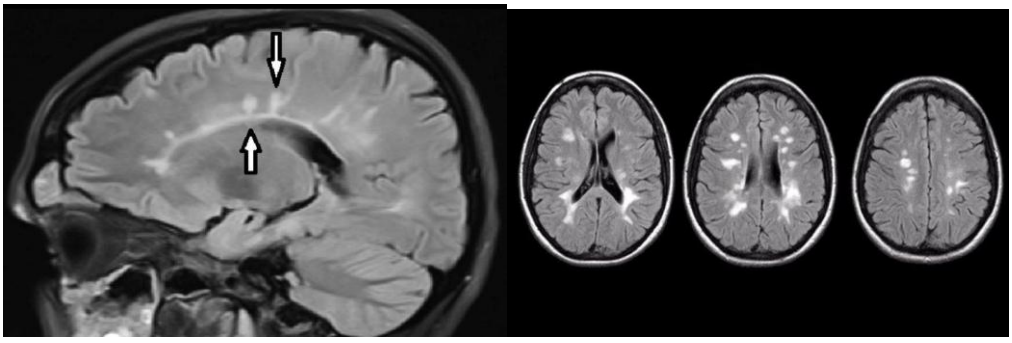


Figure 2. Lésions périventriculaires de SEP avec aspect en « doigts de Dawson ».

- Les lésions corticales et juxtacorticales constituent également des localisations caractéristiques de la SEP. Les lésions juxtacorticales sont situées au contact du cortex, tandis que les lésions corticales intéressent directement la substance grise.

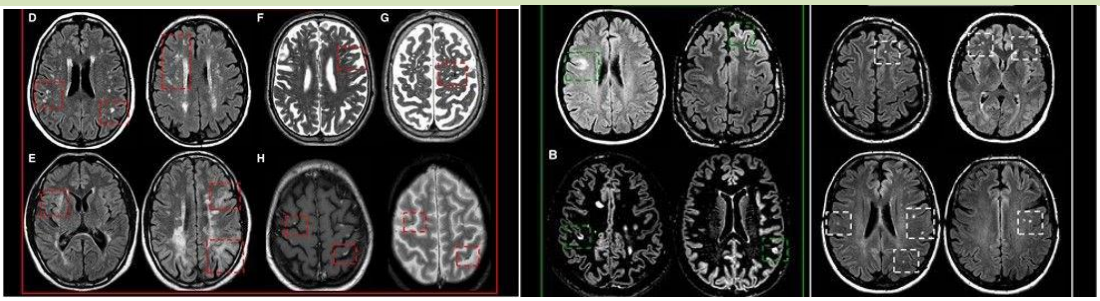


Figure 3. Lésions corticales et juxtacorticales observées à l'IRM chez des patients atteints de SEP.

- Les lésions infratentorielles intéressent principalement le tronc cérébral, le cervelet et les pédoncules cérébelleux.

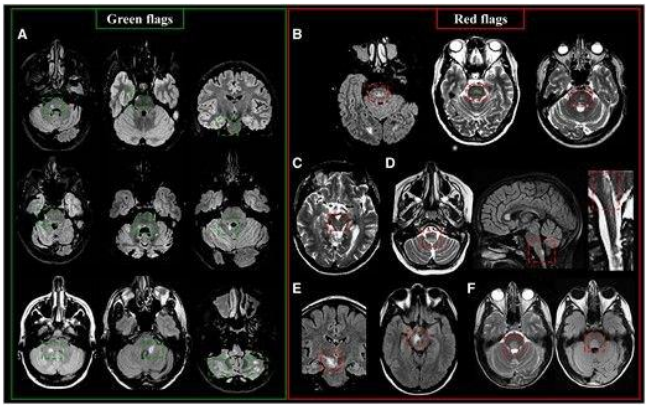


Figure 4. Caractéristiques des lésions infratentorielles de la sclérose en plaques typiques (« Green flags ») et atypiques (« Red flags »).

- Les lésions médullaires sont généralement visibles en hypersignal T2, principalement au niveau cervical ou dorsal, et sont habituellement de courte étendue.

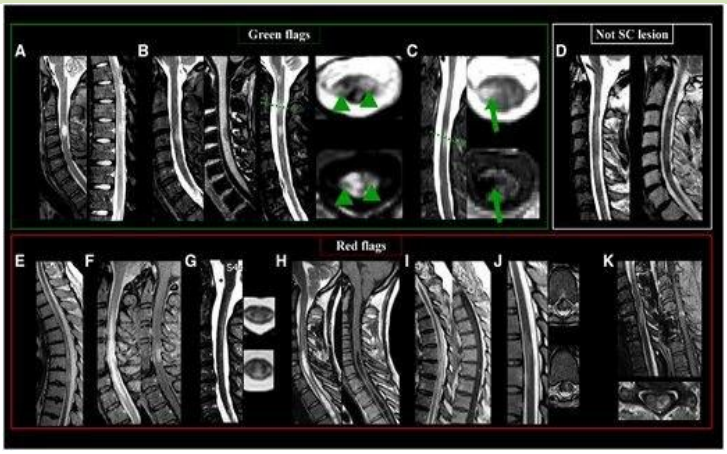


Figure 5. Caractéristiques des lésions médullaires de la sclérose en plaques : signes typiques (« Green flags », en vert), signes atypiques (« Red flags », en rouge).

- Les critères de McDonald révisés en 2024 ont intégré le nerf optique comme cinquième localisation anatomique dans l'évaluation de la dissémination dans l'espace. L'atteinte du nerf optique peut notamment être recherchée par une IRM orbitaire adaptée.



Figure 6. Atteinte du nerf optique en IRM dans le contexte d'une névrite optique associée à la SEP.

1.2. Dissémination dans le temps (DIT)

La dissémination temporelle peut être établie soit par la coexistence de lésions rehaussées et non rehaussées après injection de gadolinium sur une même IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 et/ou rehaussées lors d'un examen de suivi comparatif(25). Ces éléments traduisent l'activité inflammatoire évolutive de la maladie.(26)

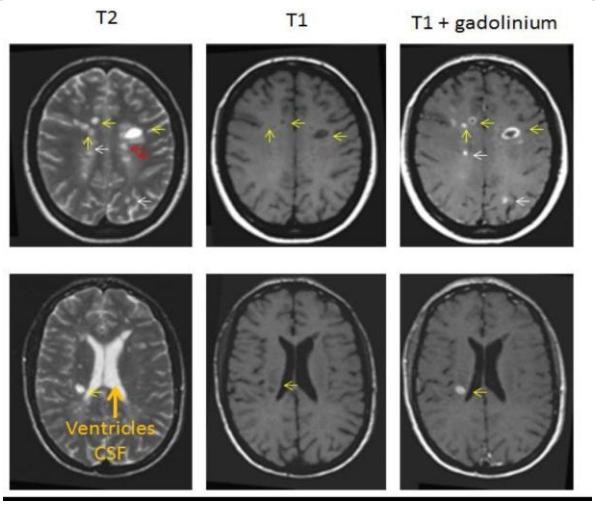


Figure 7. Coexistence de lésions rehaussées et non rehaussées après injection de gadolinium.

1.3. Nouveaux critères radiologiques de McDonald 2024

La révision de 2024 a également introduit de nouveaux biomarqueurs radiologiques, notamment le Central Vein Sign (CVS) et les Paramagnetic Rim Lesions (PRL). Leur recherche repose principalement sur des séquences IRM sensibles à la susceptibilité magnétique.

1.3.1. Signe de la veine centrale (Central Vein Sign, CVS)

Le signe de la veine centrale correspond à la visualisation d'une petite veine traversant le centre d'une lésion de substance blanche. Il traduit le caractère périveineux de l'inflammation et de la démyélinisation dans la SEP.

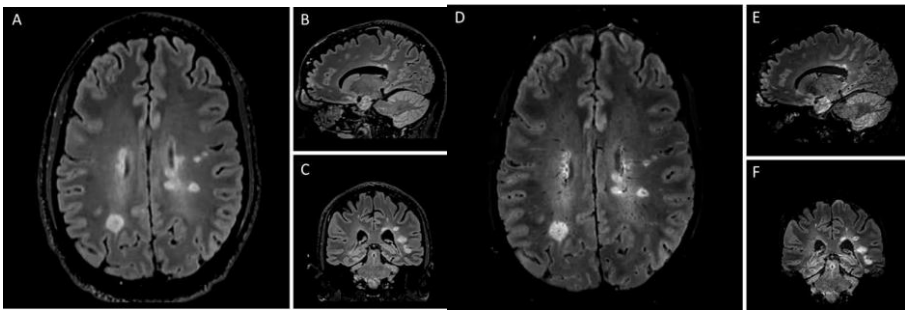


Figure 8. Images représentatives de la veine centrale chez un participant à une étude atteint de sclérose en plaques.

Des lésions hyperintenses sont visualisées sur les séquences T2-FLAIR en coupes axiale (A), sagittale (B) et coronale (C). Les veines centrales sont observées au sein de la majorité des

lésions sur les images fusionnées FLAIR et T2* pondérées, en coupes axiale (D), sagittale (E) et coronale (F).

1.3.2. Lésions à anneau paramagnétique (Paramagnetic Rim Lesions, PRL)

Les Paramagnetic Rim Lesions (PRL), ou lésions à anneau paramagnétique, correspondent à des lésions chroniques actives caractérisées par un anneau périphérique paramagnétique autour d'un centre lésionnel généralement hyperintense sur les séquences T2/FLAIR.

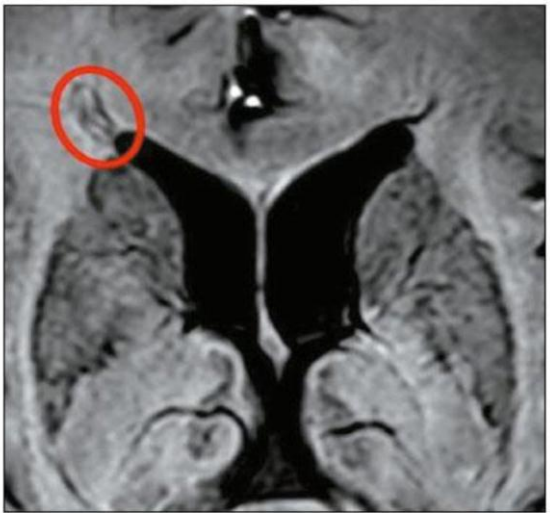


Figure 9. Paramagnetic Rim Lesion (PRL) : lésion de SEP présentant un anneau périphérique paramagnétique.

2. Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'examen du LCR occupe une place importante dans la confirmation diagnostique, notamment par la mise en évidence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG restreintes au LCR, témoignant d'une synthèse intrathécale.

Selon les critères de McDonald 2017, chez un patient présentant un syndrome cliniquement isolé typique avec démonstration d'une dissémination spatiale, la positivité des bandes oligoclonales permet de poser le diagnostic de SEP en substituant la démonstration de la dissémination temporelle radiologique(25) . Ce paramètre augmente ainsi la sensibilité diagnostique sans altérer significativement la spécificité.

3. Critères diagnostiques de McDonald (annexe 1)

Les critères de McDonald 2017 reposent sur la combinaison de données cliniques et paracliniques permettant d'objectiver la dissémination spatiale et temporelle.

Chez un patient présentant un premier événement clinique évocateur, le diagnostic de SEP peut être retenu en présence d'au moins deux poussées cliniques et de lésions objectivées sans investigations supplémentaires. En cas de premier épisode unique, la dissémination spatiale démontrée par l'IRM doit être associée soit à une dissémination temporelle mise en évidence par l'IRM, soit à la présence de bandes oligoclonales du LCR (1).

Ainsi, les critères de 2017 permettent une réduction du délai diagnostique tout en maintenant un haut niveau de spécificité, facilitant ainsi une prise en charge thérapeutique précoce .

Ces critères ont été révisés en 2024 par le groupe d'experts du comité pour la recherche et les traitements de la SEP, afin de mettre à la disposition de tous une mise à jour des critères de McDonald . Cette nouvelle révision avait pour mission d'être plus inclusive permettant l'application de ces critères pour tous les âges et toutes les formes, du début pédiatrique aux formes tardives, d'inclure de nouveaux marqueurs biologiques ou d'imagerie et de considérer la possibilité de poser le diagnostic chez des patients présentant un syndrome radiologique isolé (RIS) .

IV. Formes cliniques de la sclérose en plaques

Une classification des phénotypes cliniques a été proposée en 1996 puis révisée en 2013 par le MS Phenotype Group. Cette révision introduit une approche plus dynamique intégrant l'activité de la maladie et la progression du handicap.

1. Phénotypes cliniques fondamentaux

1.1.Forme rémittente (Relapsing MS)

La forme rémittente constitue le mode évolutif initial le plus fréquent de la SEP. Elle est caractérisée par la survenue de poussées aiguës correspondant à des épisodes de dysfonction neurologique focale ou multifocale, d'installation subaiguë, suivies d'une récupération complète ou partielle.

Ce phénotype correspond essentiellement à la SEP rémittente-récurrente (RRMS). Entre les poussées, l'état neurologique est stable, sans progression continue du handicap. Toutefois, la répétition des poussées et la récupération incomplète peuvent entraîner une accumulation progressive de déficits.

1.2.Formes progressives (Progressive MS)

Les formes progressives se définissent par une aggravation progressive du handicap neurologique, indépendante de la survenue de poussées. Cette progression reflète des mécanismes neurodégénératifs sous-jacents.

On distingue deux sous-types principaux :

▪ SEP primitive progressive (PPMS)

Elle se caractérise par :

- une progression du handicap dès le début de la maladie,
- l'absence d'épisodes rémittents initiaux.
- Bien que longtemps considérée comme distincte, la PPMS est intégrée dans le spectre des formes progressives, les différences avec les autres formes étant quantitatives plutôt que qualitatives.

▪ SEP secondairement progressive (SPMS)

Elle correspond à :

- ✓ une phase d'évolution progressive survenant après une phase rémittente initiale,
- ✓ une aggravation continue du handicap, avec ou sans activité inflammatoire associée.
- ✓ La transition entre RRMS et SPMS est progressive, insidieuse et difficile à dater, en l'absence de critères objectifs précis

2. Syndromes du spectre de la SEP

2.1.Syndrome cliniquement isolé (CIS)

- Le CIS correspond au premier épisode clinique suggestif de démyélinisation du système nerveux central.

- Il ne remplit pas encore les critères diagnostiques de SEP en raison de l'absence de dissémination dans le temps. Cependant : la présence de lésions typiques à l'IRM augmente fortement le risque d'évolution vers une SEP,il est intégré dans le spectre des phénotypes de la SEP.(27)

2.2.Syndrome radiologiquement isolé (RIS)

- Le RIS se définit par la découverte fortuite de lésions démyélinisantes à l'IRM en l'absence de symptômes cliniques.
- Il ne constitue pas un phénotype de SEP,mais représente une situation à risque nécessitant une surveillance.
- Son inclusion dans la classification reste limitée en raison de l'absence de manifestations cliniques.

3. Modificateurs de phénotype : activité et progression

La principale innovation de la révision de 2013 réside dans l'introduction de modificateurs dynamiques, permettant une description plus précise de l'état évolutif du patient.

3.1.Activité de la maladie

L'activité est définie par :

La survenue de poussées cliniques, et/ou la présence de lésions actives à l'IRM (lésions prenant le contraste ou nouvelles lésions T2).

Ainsi, un patient peut être classé comme :

- Actif

-Non actif

-Ou activité indéterminée en cas de données insuffisantes

3.2.Progression du handicap

Objective et continue du déficit neurologique, indépendante des poussées.

Elle doit être :

- Évaluée cliniquement (souvent annuellement),
- Confirmée dans le temps (notion de progression confirmée plutôt que «soutenue»).

3.3.Combinaison des modificateurs

Ces deux paramètres permettent de décrire précisément chaque phénotype :

- Exemples :
- SEP rémittente active
- SEP secondairement progressive active avec progression
- SEP primaire progressive non active sans progression

- Cette approche permet de mieux refléter la réalité évolutive de la maladie et d'orienter les décisions thérapeutiques

V. Prise en charge thérapeutique de la Sclérose en Plaques (SEP)

La stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques repose sur une approche globale, articulée autour de trois piliers complémentaires et interdépendants : le traitement de fond qui cible l'évolution de la maladie, le traitement symptomatique qui améliore le quotidien, et la rééducation qui agit sur les conséquences fonctionnelles. (28,29)

1. Traitement de Fond (Disease-Modifying Therapies - DMT)

L'objectif principal des DMT est de modifier l'histoire naturelle de la maladie en réduisant la fréquence des poussées, en limitant l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM et en ralentissant la progression du handicap. (28)

a. Objectifs et Principes Fondamentaux

La SEP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC) où les lymphocytes B et T activés, recrutés depuis la périphérie, contribuent à l'inflammation, à la démyélinisation et aux lésions tissulaires. Les DMT agissent sur ces mécanismes immunopathologiques en ciblant des processus génériques d'activation et de recrutement lymphocytaire, ou en déplétant certaines

fractions de lymphocytes de la circulation. Un traitement précoce, idéalement par des DMT de haute efficacité, est désormais reconnu comme essentiel pour améliorer les résultats à long terme. Le risque de handicap à long terme peut être réduit par une initiation précoce du traitement, en particulier avec les thérapies de haute efficacité. (28,31,32)

b. Classification des Traitements de Fond

Le paysage thérapeutique a connu une évolution considérable, passant d'immunomodulateurs à large spectre à des thérapies biologiques ciblées. On distingue principalement deux grandes catégories :

- Traitements de première génération / d'efficacité modérée : Souvent utilisés comme première ligne, ils incluent les interférons-bêta, le dimethyl fumarate , l'acétate de glatiramère et le tériflunomide. L'acétate de glatiramère, un copolymère d'acides aminés, agit en induisant une déviation de la réponse immune pro-inflammatoire vers une réponse anti-inflammatoire, et favorise également des processus de neuroprotection et de réparation. (29,32,36)
- Traitements de haute efficacité (HE-DMT) : De plus en plus recommandés en première ligne, en particulier chez les patients présentant une forme agressive de SEP. On distingue plusieurs sous-catégories : (29,31)
  - Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (déplétion lymphocytaire B) : Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab (hors AMM). Ces anticorps ciblent la molécule CD20 exprimée à la surface des lymphocytes B, entraînant leur déplétion rapide et quasi-complète dans le sang.

  - Ocrelizumab : Anticorps humanisé administré par voie intraveineuse tous les 6 mois. Seul DMT ayant démontré une efficacité modérée dans le ralentissement de la progression de la SEP primaire progressive. (29,32)
  - Ofatumumab : Anticorps entièrement humain administré par voie sous-cutanée mensuelle. Présente une faible immunogénicité.
  - Rituximab : Anticorps chimérique, utilisé hors AMM en pratique clinique.

- Les agents de reconstitution immunitaire (induction) : Alemtuzumab, Cladribine. Ces traitements visent à "réinitialiser" le système immunitaire par une administration pulsée, suivie d'une période sans traitement prolongée.

  - Alemtuzumab : Anticorps monoclonal dirigé contre le CD52, exprimé par les lymphocytes B et T. Administré par voie intraveineuse sur 5 jours la première année et 3 jours la deuxième année. Associé à un risque de maladies auto-immunes secondaires.
  - Cladribine : Antimétabolite purique administré par voie orale sur deux cycles annuels de 14 jours. Entraîne une lymphopénie sélective.

- Les inhibiteurs de la migration cellulaire : Natalizumab. Anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine α4, bloquant la migration des lymphocytes vers le SNC. Administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associé à une infection par le virus JC.
- Les modulateurs des récepteurs S1P (séquestration lymphocytaire) : Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod. Administrés par voie orale. Ils agissent en séquestrant les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, réduisant leur recirculation vers le SNC. (29)

- Nouvelles thérapeutiques :
  - Frexalimab (FREX): c'est un anti CD40, le 1er anti CD40 de 2ème génération testé dans la SEP, il pourrait modifier l'activation des LT et LB et les fonctions immunitaires innées et adaptatives. Il a un haut potentiel sans déplétion lymphocytaire. L'étude est en phase 2 dans la SEP-RR, montre des résultats prometteurs.
  - Evobrutinib : c'est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK),qui a démontré une efficacité clinique dans le traitement de la SEP-RR avec une très bonne tolérance .

- Transplantation des cellules souches hématopoïétiques (AHSCT)

- Elle est utilisée depuis 2017 et constitue une alternative thérapeutique, dont l'indication est désormais validée en 3ème ligne dans la SEP agressive, en cas de résistance d'un ou de plusieurs traitements de fond de haute efficacité .

c. Stratégies de Choix et Indications selon les Formes de SEP

Le choix du DMT doit être personnalisé en fonction du profil pronostique du patient, de son acceptation des risques, de la voie d'administration, des comorbidités et de son mode de vie. Les nouvelles directives soulignent l'importance d'un dialogue continu entre le clinicien et le patient. L'approche précoce par HE-DMT vise à réduire l'activité inflammatoire clinique et infraclinique qui entraîne la perte neuronale et l'atrophie cérébrale, afin de préserver le tissu cérébral et la réserve neurologique. (31,32)

- Syndrome Cliniquement Isolé (SCI) et SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) : Les HE-DMT (Ofatumumab, Ocrelizumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribine) ont montré une supériorité par rapport aux traitements de moindre efficacité dans la réduction des poussées, des lésions IRM et de la progression du handicap.
- SEP secondairement progressive (SEP-SP) : Les HE-DMT peuvent être utiles chez les patients qui présentent encore des poussées ou des lésions actives à l'IRM. (
- SEP primaire progressive (SEP-PP) : L'Ocrelizumab est le seul DMT ayant démontré une efficacité modérée pour ralentir la progression chez les patients ambulatoires. (29,32)

d. Suivi, Adaptation et Sécurité

Un suivi rigoureux est indispensable pour évaluer la réponse au traitement, la tolérance, l'observance et la sécurité. Cela inclut la surveillance IRM et la détection des effets indésirables graves, comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) avec le Natalizumab, ou les infections et les cytopénies avec les autres HE-DMT. Une stratégie de changement de DMT est recommandée en cas de réponse sous-optimale. (31,32)

2. Traitement Symptomatique

La prise en charge symptomatique est un pilier essentiel, visant à améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'impact des symptômes qui peuvent être très invalidants.

a. Traitement des Poussées (Rechutes)

Les poussées, manifestations d'une inflammation aiguë, sont généralement traitées par des cures courtes de corticostéroïdes pour réduire l'inflammation et accélérer la récupération.

❖ **Indications du traitement**

Toutes les poussées ne nécessitent pas un traitement par corticoïdes. Le traitement est généralement réservé aux poussées entraînant des symptômes invalidants ou limitant les activités habituelles du patient. Il est recommandé de discuter de l'opportunité du traitement avec un clinicien expérimenté en SEP, car toute aggravation symptomatique n'est pas forcément une véritable poussée et ne nécessite pas toujours une corticothérapie. (28,33)

Avant d'instaurer le traitement, il est impératif d'éliminer une infection (notamment urinaire ou respiratoire) qui pourrait mimer ou déclencher une poussée. Si une infection est présente, la prise en charge doit d'abord cibler cette dernière, et les corticoïdes ne doivent pas être administrés dans ce contexte. (29,33)

❖ **Posologies recommandées**

Les schémas posologiques sont désormais bien établis par les recommandations internationales

- Traitement de première intention : La posologie standard recommandée est la méthylprednisolone orale à la dose de 500 mg une fois par jour pendant 5 jours. Ce traitement doit être débuté le plus précocement possible, idéalement dans les 14 jours suivant le début des symptoms.
- Alternative par voie intraveineuse : La méthylprednisolone intraveineuse à la dose de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours est une option à envisager :
  - En cas d'échec, d'intolérance ou de difficultés à prendre le traitement oral. (28,29,32)

- Si l'hospitalisation est nécessaire en raison de la sévérité de la poussée ou de comorbidités.

Remarques importantes concernant les corticoïdes :

- Les doses inférieures de corticoïdes ne sont pas recommandées pour le traitement d'une poussée.
- L'efficacité des corticoïdes est principalement d'accélérer la récupération ; ils ne modifient pas le devenir à long terme (au-delà de 6 mois) de la poussée. (29,33)
- Un second traitement par corticoïdes pour une même poussée ne doit être administré qu'après avis du neurologue référent.
- L'administration de plus de trois cures de corticoïdes par an est à éviter en raison du risque d'ostéoporose et d'effets secondaires à long terme. (33)
- Il est important d'informer le neurologue référent de toute poussée ayant nécessité un traitement, car cela peut influencer la stratégie thérapeutique de fond. (29)

b. Prise en Charge des Symptômes Spécifiques

Une approche multidisciplinaire et individualisée est nécessaire pour chaque symptôme : (29,33)

Symptôme	Approches Thérapeutiques
Fatigue (affectant jusqu'à 80% des patients)	Gestion de l'énergie, programmes d'exercices adaptés, parfois traitement médicamenteux (amantadine...). (29,33)
Spasticité	Baclofène, tizanidine, toxine botulique, associés à des séances de kinésithérapie.
Troubles de la marche	Fampridine peut être prescrite pour améliorer la vitesse de marche.
Troubles sphinctériens (vessie, intestin)	Médicaments anticholinergiques, rééducation périnéale, autosondages.
Douleurs neuropathiques	Gabapentine, prégabaline, antidépresseurs.
Troubles cognitifs	Remédiation cognitive, exercices physiques, gestion des facteurs aggravants. (

Dépression et Anxiété	Psychothérapie (notamment TCC), exercices, et si nécessaire, traitement pharmacologique.

3. Rééducation Fonctionnelle et Approche Globale

La rééducation est un pilier incontournable, souvent sous-estimé, qui vise à maintenir ou améliorer les capacités fonctionnelles, l'autonomie et la participation sociale des patients.

a. Principes et Bénéfices de la Rééducation

La rééducation agit sur les conséquences des lésions neurologiques en exploitant les mécanismes de plasticité cérébrale et de récupération fonctionnelle. Un programme de réadaptation pluridisciplinaire standardisé et précoce est recommandé dès l'apparition des premiers déficits fonctionnels

Des études randomisées contrôlées ont démontré qu'un programme de rééducation intensif et interdisciplinaire en unité spécialisée (incluant équilibre, étirements, marche, renforcement musculaire et endurance) améliorait significativement la force musculaire, la puissance et la qualité de vie physique des patients par rapport à une kinésithérapie classique en ville, avec des bénéfices maintenus à 6 mois

Les principaux objectifs de la rééducation sont : (30,31)

- Maintenir ou améliorer les capacités fonctionnelles (marche, équilibre, transferts)
- Prévenir les complications secondaires (chutes, escarres, rétractions tendineuses, ostéoporose)
- Réduire la fatigabilité et améliorer l'endurance à l'effort
- Optimiser l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne
- Favoriser la participation sociale et le retour à l'emploi
- Améliorer la qualité de vie globale

La rééducation agit également sur les troubles de la marche, qui constituent l'un des symptômes les plus invalidants de la SEP. Des programmes spécifiques d'entraînement à la marche, associés

ou non à des aides techniques (cannes, déambulateurs, orthèses), permettent d'améliorer la vitesse, l'endurance et la sécurité des déplacements. (30,34)

b. Approches Multidisciplinaires et Interdisciplinaires

La prise en charge rééducative repose sur une équipe de professionnels travaillant en synergie (approche interdisciplinaire) pour atteindre des objectifs communs. Cette approche coordonnée est essentielle car les déficits dans la SEP sont multiples et intriqués.

L'évaluation initiale est réalisée par l'ensemble de l'équipe pour définir un projet personnalisé de rééducation, avec des objectifs à court, moyen et long terme, réévalués régulièrement.

Les différents intervenants et leurs rôles spécifiques sont : (30,31,35)

- Kinésithérapie (masso-kinésithérapie) : Exercices d'endurance, de renforcement musculaire, d'équilibre et de marche. Programmes de stretching pour prévenir les rétractions tendineuses. Travail de la spasticité par des techniques de mobilisation. Entraînement à l'utilisation d'aides techniques à la marche.
- Ergothérapie : Aide à la gestion des activités de la vie quotidienne (AVQ) : toilette, habillage, repas, ménage. Adaptation du domicile et du poste de travail (aménagements, aides techniques). Évaluation et fourniture de fauteuils roulants et d'équipements spécialisés. Enseignement de stratégies de compensation et d'économie d'énergie.
- Orthophonie : Prise en charge des troubles de la parole (dysarthrie) et de la déglutition (dysphagie). Rééducation des troubles cognitivo-linguistiques. Mise en place de stratégies de communication alternative.
- Neuropsychologie : Évaluation approfondie des troubles cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, vitesse de traitement). Remédiation cognitive par des exercices spécifiques. Aide à la gestion des troubles métacognitifs et à la compensation des déficits dans la vie quotidienne.
- Psychologie : Soutien pour gérer l'anxiété, la dépression, le stress et l'acceptation de la maladie. Accompagnement dans les processus d'adaptation et de deuil des capacités perdues. Thérapies cognitivo-comportementales pour la gestion des émotions et des pensées négatives.

- Assistance sociale : Aide à l'obtention des droits sociaux et des aides financières. Orientation vers les structures adaptées. Soutien dans les démarches administratives et professionnelles.
- Conseils en activité physique et nutrition : L'adoption d'un mode de vie sain (exercice régulier, alimentation équilibrée) est désormais reconnue comme un facteur clé de la "santé cérébrale". Des programmes d'activité physique adaptée en dehors des séances de rééducation sont encouragés. Le conseil nutritionnel vise à promouvoir une alimentation anti-inflammatoire et à prévenir les comorbidités. (

L'intensité et la durée de la rééducation sont adaptées à chaque patient, en fonction de son niveau de handicap, de sa fatigabilité et de ses objectifs personnels. Une rééducation précoce et continue, même à faible intensité, est préférable à des programmes intensifs ponctuels.

L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage fait partie intégrante de la rééducation, permettant d'optimiser les bénéfices des séances et d'assurer la poursuite des exercices à domicile. (30,36,37)

Évolution et pronostic

L'évolution de la sclérose en plaques est marquée par une grande variabilité interindividuelle, tant sur le plan clinique que radiologique. La forme rémittente-récurrente constitue la présentation initiale la plus fréquente, représentant environ 85 % des cas. Elle se caractérise par la succession de poussées neurologiques, séparées par des périodes de rémission au cours desquelles la récupération peut être complète ou incomplète. Avec le temps, une proportion importante des patients évolue vers une forme secondairement progressive, caractérisée par une aggravation progressive du handicap neurologique, indépendamment de la survenue de nouvelles poussées. À l'inverse, la forme primitivement progressive, observée chez 10 à 15 % des patients, se manifeste dès le début par une progression lente et continue du déficit neurologique, sans véritables épisodes de rémission. L'avènement des traitements de fond a profondément modifié l'histoire naturelle de la maladie en diminuant l'activité inflammatoire, la fréquence des poussées et le risque d'accumulation du handicap à long terme. Pronostic Le pronostic de la sclérose en plaques est influencé par de nombreux facteurs cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Un début précoce de la maladie, le sexe féminin, une symptomatologie inaugurale sensitive ou une

névrite optique, une récupération satisfaisante après les premières poussées ainsi qu'une faible charge lésionnelle à l'IRM sont généralement associés à une évolution plus favorable. En revanche, un âge plus avancé au diagnostic, le sexe masculin, une atteinte motrice, cérébelleuse ou médullaire initiale, une récupération incomplète après les poussées, une charge lésionnelle élevée ou la présence d'une atrophie cérébrale sont des facteurs de mauvais pronostic, traduisant un risque accru de progression du handicap. L'instauration précoce d'un traitement de fond à haute efficacité, associée à une surveillance clinique et radiologique régulière, constitue aujourd'hui un élément essentiel pour ralentir l'évolution de la maladie et améliorer le pronostic fonctionnel à long terme(38,39)

4. Les troubles cognitifs dans la SEP

4.1.Définition et classification

Les troubles cognitifs observés au cours de la Sclérose en plaques correspondent à une altération acquise des fonctions mentales supérieures, résultant des processus inflammatoires, démyélinisants et neurodégénératifs affectant le système nerveux central. Ils constituent une manifestation fréquente de la maladie, longtemps sous-estimée, et peuvent apparaître dès les stades précoces, y compris au moment d'un syndrome cliniquement isolé. Leur expression clinique est variable, allant de troubles discrets, uniquement détectables par des tests neuropsychologiques, à des atteintes plus marquées susceptibles d'impacter significativement la vie quotidienne et l'autonomie du patient.,

Sur le plan nosologique, les troubles cognitifs de la SEP ne font pas l'objet d'une classification universelle spécifique, mais ils peuvent être décrits selon plusieurs axes complémentaires. D'une part, ils peuvent être classés en fonction du nombre de domaines cognitifs atteints. On distingue ainsi des formes unidomaines, où une seule fonction est altérée — le plus souvent la vitesse de traitement de l'information — et des formes multidomaines, qui représentent la situation la plus fréquente, associant plusieurs déficits touchant la mémoire, l'attention ou les fonctions exécutives.

D'autre part, une classification basée sur la sévérité permet de distinguer des troubles cognitifs légers, généralement asymptomatiques sur le plan fonctionnel et mis en évidence uniquement par des explorations spécialisées, des troubles modérés, responsables d'une gêne dans les activités

complexes telles que les performances professionnelles ou académiques, et des formes sévères, plus rares, pouvant aller jusqu'à une altération significative de l'autonomie et parfois assimilées à un tableau de démence liée à la SEP.

Par ailleurs, le profil neuropsychologique des troubles cognitifs dans la SEP est classiquement décrit comme sous-cortical. Il se caractérise principalement par un ralentissement du traitement de l'information, associé à des troubles attentionnels et exécutifs, ainsi qu'à des difficultés de récupération mnésique. Ce profil s'oppose à celui observé dans des affections corticales telles que la Maladie d'Alzheimer, où prédominent des troubles du stockage de l'information avec atteinte précoce de la mémoire épisodique. Cette distinction est essentielle sur le plan physiopathologique et diagnostique.

Enfin, l'évolution des troubles cognitifs dans la SEP est hétérogène. Ils peuvent rester stables pendant de longues périodes, s'aggraver progressivement, en particulier dans les formes progressives de la maladie, ou encore fluctuer en fonction de facteurs intercurrents tels que la fatigue, les troubles de l'humeur ou l'activité inflammatoire de la maladie. Cette variabilité souligne l'importance d'une évaluation régulière et multidimensionnelle des fonctions cognitives chez les patients atteints de SEP(40,41).

4.2.Fonctions cognitives concernées

Les troubles cognitifs observés au cours de la Sclérose en plaques touchent de manière préférentielle certaines fonctions cognitives, avec un profil caractéristique dominé par un ralentissement global du traitement de l'information. Cette atteinte, souvent précoce, constitue l'un des marqueurs les plus sensibles de la dysfonction cognitive dans la SEP et peut être objectivée notamment par des tests spécifiques tels que le Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

La vitesse de traitement de l'information représente la fonction la plus fréquemment et précocement altérée. Elle correspond à la capacité du cerveau à analyser, intégrer et répondre rapidement à des stimuli. Son ralentissement entraîne une diminution globale des performances cognitives, affectant indirectement d'autres fonctions telles que la mémoire et l'attention. Ce déficit explique en grande partie les difficultés rencontrées par les patients dans les situations nécessitant une réactivité ou une multitâche.

Les troubles de la mémoire, en particulier de la mémoire épisodique, sont également fréquents. Contrairement aux pathologies corticales comme la Maladie d'Alzheimer, l'atteinte mnésique dans la SEP concerne davantage les processus de récupération de l'information que son encodage ou son stockage. Ainsi, les patients présentent souvent une amélioration des performances lors d'épreuves de reconnaissance, traduisant une difficulté d'accès aux informations plutôt qu'une perte de celles-ci.

L'attention constitue un autre domaine fréquemment altéré, notamment dans ses composantes soutenue et divisée. Les patients peuvent éprouver des difficultés à maintenir leur concentration sur une tâche prolongée ou à gérer simultanément plusieurs sources d'information. Ces troubles attentionnels participent largement au retentissement fonctionnel des déficits cognitifs, en particulier dans les activités quotidiennes complexes.

Les fonctions exécutives, qui regroupent les capacités de planification, d'organisation, de flexibilité mentale et de résolution de problèmes, peuvent également être atteintes. Ces troubles se traduisent par une difficulté à s'adapter à des situations nouvelles, à élaborer des stratégies efficaces ou à inhiber des réponses inappropriées. Ils reflètent l'atteinte des circuits fronto-sous-corticaux impliqués dans le contrôle cognitif.

Le langage est généralement relativement préservé dans la SEP, mais des troubles discrets peuvent être observés, notamment une diminution de la fluence verbale. Cette atteinte est souvent secondaire au ralentissement cognitif plutôt qu'à un déficit linguistique primaire. De même, les fonctions visuospatiales sont moins fréquemment touchées, mais peuvent être altérées dans les formes avancées ou en cas d'atteinte corticale associée.

Ainsi, le profil cognitif de la SEP est dominé par un syndrome sous-cortical, caractérisé par un ralentissement du traitement de l'information et une atteinte des fonctions attentionnelles et exécutives. Ce profil spécifique permet de distinguer la SEP d'autres affections neurodégénératives et souligne l'importance d'une évaluation neuropsychologique adaptée(42,43).

4.3. Épidémiologie

Les troubles cognitifs constituent une manifestation fréquente et précoce de la Sclérose en plaques, touchant environ 45 % à 70 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. Leur fréquence varie en fonction du phénotype clinique, étant estimée à 19 % à 35 % dans le syndrome cliniquement isolé, à 30 % à 45 % dans les formes rémittentes-récurrentes, et pouvant atteindre 50 % à 80 % dans les formes secondaires progressives, voire jusqu'à 90 % dans les formes primaires progressives. Ces troubles peuvent apparaître dès les stades précoces et évoluer indépendamment du handicap moteur. Sur le plan neuropsychologique, les atteintes concernent principalement la vitesse de traitement de l'information, considérée comme le déficit le plus sensible et souvent évaluée par le Symbol Digit Modalities Test, ainsi que la mémoire épisodique, l'attention, la mémoire de travail et les fonctions exécutives. L'atteinte cognitive est étroitement liée à des facteurs neuropathologiques tels que la charge lésionnelle cérébrale et l'atrophie, notamment au niveau de la substance grise profonde et du thalamus, plutôt qu'au degré de handicap physique .

Chez l'enfant, environ un tiers des patients présentent des troubles cognitifs susceptibles d'altérer le développement intellectuel et les performances scolaires. Les études longitudinales montrent par ailleurs que près de 45 % des patients présentent un déclin cognitif significatif dans les années suivant les premiers symptômes, avec une augmentation progressive de la proportion de patients atteints au cours du temps.

Enfin, ces troubles ont un impact majeur sur la qualité de vie, l'autonomie et l'insertion socio-professionnelle, constituant ainsi un élément central du fardeau global de la maladie (44)

4.4.Mécanismes physiopathologique

Les troubles cognitifs observés au cours de la Sclérose en plaques résultent d'une atteinte diffuse et multifactorielle du système nerveux central, impliquant à la fois des mécanismes inflammatoires, démyélinisants et neurodégénératifs. Contrairement aux manifestations motrices, ces troubles sont principalement liés à une désorganisation des réseaux neuronaux et à une altération de la connectivité cérébrale plutôt qu'à des lésions focales isolées.

Sur le plan physiopathologique, la démyélinisation de la substance blanche joue un rôle central en perturbant la conduction de l'influx nerveux, ce qui entraîne un ralentissement de la

transmission des informations entre les différentes régions cérébrales. Cette désynchronisation fonctionnelle est particulièrement impliquée dans l'altération de la vitesse de traitement de l'information, qui constitue le déficit cognitif le plus fréquent dans la SEP. Les lésions siègent préférentiellement dans les régions périventriculaires, le corps calleux et les voies de connexion interhémisphériques, entraînant un véritable syndrome de déconnexion.

Par ailleurs, l'atteinte de la substance grise, longtemps sous-estimée, joue un rôle déterminant dans la genèse des troubles cognitifs. L'atrophie corticale diffuse ainsi que les lésions de la substance grise profonde, notamment au niveau du thalamus, de l'hippocampe et des noyaux gris centraux, sont fortement corrélées aux performances cognitives. L'atteinte hippocampique est associée aux troubles de la mémoire épisodique, tandis que les lésions thalamiques perturbent les fonctions attentionnelles et la vitesse de traitement de l'information.

Les mécanismes inflammatoires chroniques contribuent également à la dysfonction cognitive par la libération de cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale, entraînant une altération du métabolisme neuronal et une perte axonale progressive. Cette neurodégénérescence diffuse conduit à une diminution de la densité synaptique et à une altération de la plasticité cérébrale.

Un autre mécanisme clé est la désorganisation des réseaux fonctionnels cérébraux, en particulier des circuits fronto-sous-corticaux. La déconnexion entre le cortex préfrontal et les structures sous-corticales explique les troubles exécutifs, attentionnels et le ralentissement cognitif caractéristiques de la SEP. L'imagerie fonctionnelle a montré des phénomènes de réorganisation cérébrale compensatoire aux stades précoces, permettant de maintenir des performances cognitives relativement préservées malgré les lésions. Cependant, avec la progression de la maladie, ces mécanismes compensatoires deviennent insuffisants.

Enfin, la réserve cognitive, influencée par le niveau d'éducation et les activités intellectuelles, module l'expression clinique des troubles cognitifs. Les patients disposant d'une réserve cognitive élevée présentent une meilleure tolérance aux lésions cérébrales, retardant ainsi l'apparition des symptômes.

Ainsi, les troubles cognitifs dans la Sclérose en plaques résultent d'une interaction complexe entre démyélinisation, atteinte de la substance grise, neurodégénérescence et désorganisation des réseaux neuronaux, expliquant leur caractère précoce, diffus et évolutif (41).

4.5.Outils d'évaluation des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

L'évaluation des troubles cognitifs dans la Sclérose en plaques repose principalement sur des outils neuropsychologiques standardisés, dont l'objectif est de détecter précocement les déficits cognitifs, même en l'absence de plainte clinique ou de handicap moteur significatif. Parmi ces outils, la batterie BICAMS est actuellement la plus recommandée en pratique clinique et en recherche, en raison de sa simplicité, de sa rapidité et de sa forte sensibilité aux troubles cognitifs fréquents dans la SEP.

La BICAMS comprend trois tests principaux permettant une évaluation ciblée des fonctions cognitives les plus fréquemment atteintes. Le premier est le Symbol Digit Modalities Test, considéré comme le test le plus sensible pour détecter le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, qui constitue le déficit cognitif le plus constant dans la SEP. Sa rapidité d'exécution et sa forte corrélation avec les performances fonctionnelles en font un outil de référence pour le dépistage et le suivi évolutif.

Le second test est le California Verbal Learning Test II, qui explore l'apprentissage verbal et la mémoire épisodique. Il permet d'évaluer la capacité d'encodage, de stockage et de récupération des informations verbales, fonctions fréquemment altérées dans la SEP, notamment en lien avec l'atteinte des circuits hippocampiques et frontaux.

Le troisième test est le Brief Visuospatial Memory Test Revised, qui évalue la mémoire visuo-spatiale et l'apprentissage visuel. Il permet de détecter les troubles liés à l'atteinte des réseaux pariéto-occipitaux et sous-corticaux, également impliqués dans les déficits cognitifs de la SEP.

L'association de ces trois tests au sein de la BICAMS permet une évaluation rapide mais complète des principaux domaines cognitifs affectés, à savoir la vitesse de traitement de l'information, la mémoire verbale et la mémoire visuelle. Cette approche standardisée facilite également la comparaison des résultats entre les études et le suivi longitudinal des patients.

Cependant, bien que la BICAMS constitue un outil de dépistage essentiel, elle s'intègre dans une approche plus globale de l'évaluation cognitive. En pratique, elle peut être complétée par des batteries plus étendues telles que la BRB-N ou la MACFIMS, permettant une exploration plus fine des fonctions exécutives, de la fluence verbale et des capacités visuospatiales. Cette évaluation est parfois enrichie par des outils fonctionnels et écologiques, ainsi que par des corrélations radiologiques en imagerie par résonance magnétique, mettant en évidence les liens entre performances cognitives, atteinte de la substance blanche, lésions corticales et atrophie cérébrale.

Ainsi, l'évaluation cognitive dans la SEP repose sur une hiérarchisation des outils allant du dépistage rapide par la BICAMS à des explorations neuropsychologiques approfondies, permettant une analyse complète, sensible et cliniquement pertinente du profil cognitif des patients (48).

4.6.Évaluation fonctionnelle et retentissement des troubles cognitifs

L'évaluation fonctionnelle dans la sclérose en plaques (SEP) vise à mesurer l'impact réel des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne, l'autonomie du patient et sa qualité de vie. Contrairement aux tests neuropsychologiques qui explorent les fonctions cognitives de manière objective, l'évaluation fonctionnelle s'intéresse au retentissement clinique global, intégrant les dimensions physiques, psychologiques et sociales de la maladie.

Dans ce cadre, plusieurs outils cliniques sont utilisés pour apprécier le niveau de handicap global. L'échelle la plus connue est l'Expanded Disability Status Scale (EDSS), qui reste la référence en SEP. Bien qu'elle soit principalement centrée sur le handicap moteur et neurologique, elle permet indirectement d'apprécier l'impact global de la maladie sur l'autonomie. Cependant, son manque de sensibilité aux troubles cognitifs constitue une limite importante, car un patient peut présenter des déficits cognitifs significatifs avec un EDSS relativement bas.

Pour une évaluation plus complète, le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) est souvent utilisé. Il s'agit d'un outil multidimensionnel qui combine la mesure de la vitesse de marche, de la fonction des membres supérieurs et de la vitesse de traitement cognitif (via le

SDMT). Cette inclusion d'un paramètre cognitif en fait un outil particulièrement pertinent pour relier cognition et fonctionnement global dans la SEP.

L'approche fonctionnelle peut également s'appuyer sur le modèle de la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF), qui permet d'analyser les conséquences des déficits cognitifs à trois niveaux : les fonctions et structures corporelles, les activités (ce que la personne est capable de faire) et la participation (implication dans les situations de vie réelle). Ce modèle est particulièrement utile pour comprendre le décalage entre les performances en test et les difficultés concrètes rencontrées au quotidien.

Sur le plan psychosocial, les troubles cognitifs dans la SEP ont un retentissement majeur sur l'autonomie professionnelle, la gestion des tâches domestiques et les interactions sociales. Ils peuvent entraîner des difficultés de concentration, une baisse de la productivité, une fatigabilité cognitive importante, ainsi qu'une diminution de la capacité à maintenir un emploi stable. Ces conséquences sont souvent sous-estimées mais constituent un facteur majeur de handicap invisible.

L'évaluation de la qualité de vie est donc essentielle. Des échelles spécifiques comme le MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) ou des outils génériques comme le SF-36 permettent de mesurer l'impact global de la maladie sur le bien-être physique et mental. Ces questionnaires mettent en évidence l'influence des troubles cognitifs sur la perception de la santé, l'énergie, la vie émotionnelle et les relations sociales.

Enfin, le retentissement fonctionnel doit aussi être évalué à travers des questionnaires rapportés par le patient et son entourage, car les troubles cognitifs dans la SEP sont souvent plus visibles dans les situations écologiques que lors de l'examen clinique. Cette approche permet d'identifier précocement les difficultés d'adaptation et d'orienter la prise en charge vers des stratégies de réhabilitation cognitive et d'aménagement du quotidien.

Ainsi, l'évaluation fonctionnelle et du retentissement des troubles cognitifs dans la SEP constitue une étape indispensable pour compléter l'analyse neuropsychologique, en reliant les déficits cognitifs aux limitations réelles d'activité et de participation sociale (45,46,47).

4.7.Facteurs de risque et facteurs associés

Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques (SEP) résultent d'un ensemble de mécanismes intriqués où interviennent à la fois des facteurs directement liés à la maladie et des facteurs associés pouvant modifier, aggraver ou même mimer ces troubles. Cette hétérogénéité explique la variabilité importante des profils cognitifs d'un patient à l'autre et rend indispensable une analyse globale et prudente lors de l'évaluation neuropsychologique.

Parmi les facteurs liés à la maladie, la durée d'évolution de la SEP joue un rôle central. Avec le temps, l'accumulation des poussées inflammatoires, la démyélinisation répétée et surtout la perte axonale progressive entraînent une altération progressive et diffuse des réseaux neuronaux. Cette désorganisation touche particulièrement les circuits fronto-pariétaux et fronto-sous-corticaux impliqués dans l'attention, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives. Par ailleurs, la diminution progressive des capacités de réserve cognitive limite les mécanismes de compensation cérébrale, ce qui favorise l'apparition et l'aggravation des troubles cognitifs au fil de l'évolution de la maladie.

Le type de SEP constitue également un facteur déterminant. Les formes progressives, qu'elles soient primaires ou secondairement progressives, sont généralement associées à une atteinte cognitive plus fréquente, plus précoce et plus sévère, en raison d'une composante neurodégénérative continue et d'une progression constante du handicap neurologique. À l'inverse, les formes rémittentes peuvent présenter des troubles cognitifs parfois précoces mais souvent plus fluctuants, avec des périodes de récupération partielle entre les poussées, bien que l'évolution vers des déficits persistants reste possible.

La charge lésionnelle à l'IRM représente un autre facteur majeur. Les lésions de la substance blanche perturbent la connectivité cérébrale en interrompant les réseaux neuronaux responsables des fonctions cognitives. L'impact cognitif dépend non seulement de la quantité de lésions, mais surtout de leur localisation stratégique, notamment lorsqu'elles atteignent les voies fronto-sous-corticales et les fibres interhémisphériques. En parallèle, l'atrophie cérébrale constitue un marqueur particulièrement robuste du déclin cognitif dans la SEP. Elle traduit un processus neurodégénératif global impliquant la perte neuronale et axonale, avec une atteinte

notable du cortex, du thalamus et de l'hippocampe, structures essentielles aux fonctions cognitives supérieures.

En parallèle de ces facteurs structuraux, plusieurs facteurs associés peuvent influencer significativement les performances cognitives. La fatigue, très fréquente dans la SEP, constitue un élément majeur : elle entraîne un ralentissement cognitif, une diminution de l'attention soutenue et une fatigabilité mentale importante, pouvant varier au cours de la journée et influencer fortement les résultats des évaluations neuropsychologiques. La dépression, également fréquente, altère la motivation, la concentration et la mémoire de travail, et peut parfois simuler un véritable déficit cognitif, rendant le diagnostic différentiel particulièrement délicat. L'anxiété agit principalement en mobilisant excessivement les ressources attentionnelles, ce qui réduit la disponibilité cognitive et augmente les difficultés dans les tâches complexes ou sous pression.

Les troubles du sommeil représentent également un facteur aggravant important, car ils entraînent une altération de la vigilance, une baisse de la mémoire de travail et une diminution des capacités exécutives, tout en renforçant la fatigue diurne. Enfin, certains traitements médicamenteux, notamment ceux ayant des effets sédatifs ou psychotropes, peuvent ralentir les performances cognitives et influencer l'interprétation des résultats, en particulier lorsqu'ils ne sont pas pris en compte lors de l'évaluation.

Ainsi, les troubles cognitifs dans la SEP résultent d'une interaction complexe entre des facteurs neuropathologiques irréversibles et des facteurs fonctionnels potentiellement modifiables. Cette intrication impose une évaluation globale et rigoureuse afin de distinguer les atteintes directement liées à la maladie des éléments aggravants ou confondants, ce qui est essentiel pour une prise en charge adaptée et personnalisée (44,48,49).

5. Corrélations entre neuro-imagerie et cognition dans la sclérose en plaques

5.1.Introduction

Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques (SEP) représentent une dimension clinique majeure et invalidante de la maladie, pouvant apparaître dès les phases précoces et évoluer indépendamment du handicap moteur. Leur physiopathologie est multifactorielle et implique des mécanismes inflammatoires, neurodégénératifs et de déconnexion cérébrale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) occupe aujourd'hui une place centrale dans la compréhension de ces troubles. Contrairement à une approche ancienne centrée uniquement sur les lésions visibles en T2/FLAIR, les données actuelles issues de la neuro-imagerie avancée montrent que le déclin cognitif dépend d'un ensemble de facteurs interconnectés incluant l'atteinte de la substance blanche, la dégénérescence de la substance grise et la désorganisation des réseaux cérébraux structuraux et fonctionnels.

Les études récentes ont démontré que les performances cognitives dans la SEP sont principalement corrélées à des biomarqueurs tels que l'atrophie thalamique, les altérations microstructurales de la substance blanche et les modifications de la connectivité fonctionnelle et structurelle. Cette évolution conceptuelle a permis de passer d'un modèle lésionnel simple à un modèle en réseaux expliquant mieux la variabilité clinique interindividuelle.

Ainsi, la compréhension des corrélations entre neuro-imagerie et cognition constitue un enjeu majeur pour la prédiction du déclin cognitif et le développement de stratégies thérapeutiques personnalisées dans la SEP (50,53).

5.2.Charge lésionnelle de la substance blanche et cognition

La charge lésionnelle de la substance blanche représente l'un des premiers biomarqueurs étudiés dans la SEP depuis l'introduction de l'IRM. Les lésions visibles en séquences T2 et FLAIR correspondent à des zones de démyélinisation inflammatoire associées à une perte axonale variable, une gliose réactive et une altération de la conduction nerveuse.

Sur le plan cognitif, ces lésions sont principalement associées à une diminution de la vitesse de traitement de l'information, à des troubles attentionnels et à une altération de la mémoire de travail. Ces fonctions reposent sur l'intégrité de réseaux distribués nécessitant une communication rapide entre régions corticales et sous-corticales.

Cependant, la relation entre la charge lésionnelle totale et les performances cognitives reste modérée. Plusieurs études montrent que cette variable n'explique qu'environ 20 à 30 % de la variance cognitive, illustrant le paradoxe clinico-radiologique bien connu dans la SEP. Ce paradoxe s'explique par le fait que les lésions visibles ne reflètent pas l'ensemble des processus pathologiques, notamment la neurodégénérescence diffuse et les altérations microstructurales invisibles en IRM conventionnelle (52,53).

La localisation des lésions joue un rôle déterminant dans l'expression cognitive. Les atteintes des circuits fronto-pariétaux sont fortement associées aux troubles exécutifs, à la flexibilité mentale et au contrôle inhibiteur, tandis que les lésions temporales impactent davantage la mémoire épisodique et le langage. Les lésions du corps calleux perturbent quant à elles la communication interhémisphérique, entraînant un ralentissement global du traitement de l'information.

Les lésions corticales et juxtacorticales, mieux détectées grâce aux séquences avancées telles que DIR et MP2RAGE, sont fortement associées aux troubles cognitifs globaux, notamment la fluence verbale et les fonctions exécutives. Elles participent également au processus d'atrophie corticale progressive, renforçant le lien entre inflammation focale et neurodégénérescence (51,54).

5.3.Atteinte microstructurale de la substance blanche et connectivité structurale

Au-delà des lésions macroscopiques, la substance blanche de la SEP présente des altérations microstructurales diffuses visibles grâce aux techniques de diffusion telles que le Diffusion Tensor Imaging (DTI) et le Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI).

Ces techniques mettent en évidence une diminution de la fraction d'anisotropie (FA), traduisant une perte d'organisation des fibres myélinisées, ainsi qu'une augmentation de la diffusivité radiale, associée à la démyélinisation et à la détérioration axonale. Ces modifications peuvent être observées même dans la substance blanche d'apparence normale (NAWM), indiquant une atteinte diffuse et précoce du tissu cérébral (58,60).

Ces anomalies microstructurales sont fortement corrélées aux performances cognitives, en particulier à la vitesse de traitement de l'information, qui constitue l'un des déficits les plus constants et précoces dans la SEP. Elles expliquent également les troubles attentionnels et les déficits de mémoire de travail, même chez les patients présentant une faible charge lésionnelle visible en IRM conventionnelle.

Les faisceaux de substance blanche les plus impliqués incluent le corps calleux, les faisceaux fronto-pariétaux, le cingulum et le fornix. Le corps calleux assure la synchronisation interhémisphérique, tandis que les faisceaux fronto-pariétaux sont essentiels aux fonctions

exécutives et à l'attention. Le cingulum et le fornix participent aux circuits limbico-corticaux impliqués dans la mémoire épisodique.

L'atteinte de ces faisceaux entraîne une désorganisation de la connectivité structurelle globale du cerveau. Cette connectivité représente l'architecture anatomique des réseaux cérébraux, et sa dégradation conduit à une fragmentation progressive des circuits cognitifs. Ce phénomène explique une part importante du décalage entre la sévérité des symptômes cognitifs et les lésions visibles en IRM conventionnelle (52,58).

5.4.Atteinte de la substance grise et impact cognitif

L'atteinte de la substance grise constitue aujourd'hui un élément central dans la compréhension du déclin cognitif dans la SEP. Contrairement aux conceptions historiques centrées sur la substance blanche, les données récentes montrent que la neurodégénérescence grise est précoce, diffuse et fortement corrélée aux troubles cognitifs.

L'atrophie corticale globale reflète une perte neuronale progressive associée à une réduction des connexions synaptiques et à une désorganisation des réseaux corticaux. Elle est fortement corrélée à la diminution globale des performances cognitives, notamment dans les domaines de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives (52,57).

Les régions corticales les plus vulnérables incluent le cortex préfrontal, impliqué dans les fonctions exécutives, le cortex pariétal, impliqué dans l'attention et l'intégration sensorielle, et le cortex temporal, impliqué dans la mémoire et le langage.

Au niveau sous-cortical, le thalamus joue un rôle central en tant que hub de la connectivité cérébrale. Son atrophie constitue l'un des meilleurs biomarqueurs du déclin cognitif dans la SEP et est fortement corrélée à la vitesse de traitement, à l'attention et aux fonctions exécutives (50,52).

L'hippocampe est impliqué dans la mémoire épisodique et son atteinte entraîne des troubles de l'encodage et de la récupération mnésique. Les noyaux gris centraux, notamment le putamen et le noyau caudé, participent aux fonctions exécutives et à l'apprentissage procédural.

Ainsi, l'atteinte de la substance grise représente un déterminant majeur du déclin cognitif et dépasse souvent en importance la charge lésionnelle de la substance blanche (52,59).

5.5.IRM fonctionnelle et connectivité cérébrale

L'IRM fonctionnelle de repos a permis de démontrer que la SEP est également une maladie de désorganisation fonctionnelle des réseaux cérébraux. Cette approche met en évidence des modifications de la connectivité entre régions cérébrales indépendamment des lésions structurelles.

Dans les phases précoces, une hyperconnectivité fonctionnelle est observée, correspondant à un mécanisme de compensation cérébrale visant à maintenir les performances cognitives. Ce phénomène implique notamment les réseaux frontaux et attentionnels (51,52).

Avec la progression de la maladie, cette compensation devient insuffisante et évolue vers une hypoconnectivité fonctionnelle. Cette diminution de la connectivité touche principalement le réseau fronto-pariétal, le réseau du mode par défaut et les circuits thalamo-corticaux.

Cette désorganisation fonctionnelle est fortement associée au déclin cognitif global et constitue un marqueur important de progression de la maladie. Elle explique également une partie du paradoxe clinico-radiologique observé en SEP, où des patients avec une charge lésionnelle importante peuvent conserver des performances cognitives relativement préservées grâce aux mécanismes compensatoires (52,58).

5.6.Connectivité structurelle et approche en réseau

Les avancées en connectomique ont transformé la compréhension de la SEP en la décrivant comme une maladie de déconnexion des réseaux cérébraux plutôt qu'une simple accumulation de lésions focales.

La connectivité structurelle correspond aux connexions anatomiques assurées par la substance blanche. Dans la SEP, les lésions inflammatoires et la dégénérescence axonale entraînent une interruption progressive de ces connexions, conduisant à une fragmentation des réseaux cérébraux.

Les analyses en théorie des graphes montrent que la SEP altère particulièrement les réseaux fronto-pariétaux, limbique et du mode par défaut. Cette dégradation entraîne une diminution de l'efficacité globale du traitement de l'information cérébrale.

La connectivité structurelle est aujourd'hui considérée comme un meilleur prédicteur du déclin cognitif que la charge lésionnelle seule, car elle reflète l'organisation globale du cerveau et non uniquement des lésions isolées (52,56,58).

5.7.Biomarkers IRM du déclin cognitif

Plusieurs biomarqueurs IRM sont actuellement associés au déclin cognitif dans la SEP. L'atrophie thalamique constitue le marqueur le plus robuste et le plus sensible, en raison de son rôle central dans l'intégration des réseaux cérébraux.

L'atrophie corticale globale reflète un processus neurodégénératif diffus et est fortement associée aux troubles cognitifs globaux. L'atrophie du corps calleux traduit une déconnexion interhémisphérique et est associée à un ralentissement cognitif.

Les lésions juxtacorticales et sous-corticales contribuent aux déficits exécutifs et mnésiques, tandis que les anomalies microstructurales détectées par DTI et NODDI reflètent une altération diffuse de la connectivité.

Enfin, l'hypoconnectivité fonctionnelle et la réduction du volume hippocampique complètent ce profil biomarqueur. L'ensemble de ces paramètres permet aujourd'hui une meilleure prédiction du déclin cognitif et une approche plus personnalisée de la prise en charge (50,52,59).

5.8.Limites des corrélations neuro-imagerie et cognition

Malgré les progrès considérables de la neuro-imagerie, les corrélations entre anomalies IRM et performances cognitives restent imparfaites. Cette limitation s'explique par plusieurs facteurs.

Les techniques d'imagerie conventionnelle ne captent pas l'ensemble des processus pathologiques, notamment la démyélinisation diffuse, la neurodégénérescence synaptique et les altérations microstructurales invisibles. La réserve cognitive constitue également un facteur majeur de variabilité interindividuelle, permettant à certains patients de compenser les lésions structurelles grâce à des mécanismes de plasticité cérébrale.

Par ailleurs, des facteurs cliniques tels que la fatigue, la dépression et les troubles du sommeil influencent fortement les performances cognitives indépendamment des lésions visibles en IRM.

Enfin, la complexité des interactions entre structure, fonction et connectivité rend difficile l'établissement de corrélations linéaires simples. Ainsi, une approche multimodale intégrant données cliniques, neuropsychologiques et radiologiques est indispensable pour une compréhension globale du déclin cognitif dans la SEP (50,53,55,60)

6. Prise en charge des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques : approches détaillées

6.1.Rééducation cognitive dans la SEP

6.1.1. Définition et objectifs généraux

La rééducation cognitive désigne un ensemble d'interventions structurées, visant à restaurer, compenser ou optimiser les fonctions cognitives altérées chez les patients atteints de SEP. Contrairement à une simple stimulation cognitive non spécifique, la rééducation repose sur une évaluation préalable et des objectifs personnalisés. (61, 62)

Objectifs détaillés:

- Amélioration des fonctions cibles: mémoire épisodique et de travail, attention soutenue et divisée, vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives (planification, inhibition, flexibilité mentale).
- Maintien ou restauration de l'autonomie fonctionnelle: dans les activités de la vie quotidienne (AVQ), la reprise ou le maintien d'une activité professionnelle, la vie sociale et familiale.
- Favoriser l'adaptation psychologique: développement de la métacognition (conscience de ses propres troubles), réduction de l'anosognosie, amélioration de l'estime de soi.
- Amélioration durable de la qualité de vie: en réduisant l'impact subjectif des troubles cognitifs, souvent plus prédictif de la qualité de vie que les seules performances objectives.

6.1.2. Indications précises

La rééducation cognitive est indiquée chez les patients atteints de SEP (tous phénotypes) présentant :

- Des troubles objectivés par un bilan neuropsychologique dans au moins un domaine cognitif clé : mémoire (verbale ou visuelle), attention, vitesse de traitement, fonctions exécutives.
- Un retentissement fonctionnel avéré ou ressenti subjectivement (plaintes cognitives).
- Une capacité à s'engager dans un processus thérapeutique (motivation, disponibilité, absence de troubles psychiatriques décompensés sévères).

Prérequis absolu : Une évaluation neuropsychologique préalable complète (batteries standardisées type BICAMS, BRB-N, MACFIMS) permettant de qualifier et quantifier les déficits, d'identifier les préservations, et d'évaluer les stratégies spontanées du patient. (63, 64)

6.1.3. Principes généraux de la prise en charge

- Individualisation : Adaptation des techniques et de l'intensité au profil cognitif unique du patient (atteintes dominantes, âge, niveau éducatif, réserve cognitive). (61, 62)
- Précocité : Intervention dès l'identification des troubles, même légers, avant la consolidation de stratégies inefficaces ou l'installation d'une désinsertion sociale. (61, 62)
- Régularité et intensité : Les effets sont dose-dépendants ; une pratique régulière (plusieurs séances par semaine) sur plusieurs semaines est nécessaire. (61, 65)
- Pluridisciplinarité : Articulation entre neuropsychologue, orthophoniste, ergothérapeute, neurologue, kinésithérapeute, psychiatre. (61, 66)
- Approche écologique : Ancrage des exercices dans des situations réalistes (préparer un repas, gérer un agenda, suivre une conversation) pour favoriser le transfert en vie réelle. (62, 65)

6.1.4. Techniques détaillées

Approche	Principe	Techniques spécifiques	Exemple concret en SEP
Restauratrice	Renforcer directement la	Mémoire de travail : tâches n-back, empan complexe. Attention :	Exercice informatisé de

	fonction altérée par la répétition et l'adaptation des difficultés (entraînement processuel).	barrage de lettres, double tâche. Vitesse de traitement : tâches de catégorisation rapide.	Stroop adaptatif.
Compensatoire	Contourner le déficit en utilisant des aides internes ou externes pour réduire la charge cognitive.	Aides externes : agenda prédictif (papier ou électronique), alarmes, application de gestion de tâches (Todoist, Trello), prise de notes structurée. Aides internes : mnémotechniques (visualisation, acronymes), catégorisation, répétition espacée.	Utiliser la méthode des lieux pour mémoriser une liste de courses.
Métacognitive	Développer la conscience des troubles et des stratégies efficaces pour auto-réguler son fonctionnement.	Auto-évaluation avant/après tâche, analyse des erreurs, planification de la tâche, ajustement stratégique, généralisation des stratégies.	Après un exercice d'attention, le patient identifie les moments de baisse de concentration et teste deux stratégies (pause brève, élimination des distractions).
Exécutive	Améliorer la planification, la flexibilité mentale et l'inhibition.	Résolution de problème en étapes, tâches de changement de set (Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test version rééducative), jeux de logique.	Planifier une sortie (choix du transport, horaires, budget) puis adapter le plan en cas d'imprévu (annulation de bus).

6.1.5. Modalités pratiques de mise en œuvre

- Format : Individuel (favorise la personnalisation) ou groupe (favorise la généralisation, l'entraide et réduit l'isolement). Le groupe est particulièrement efficace pour les stratégies compensatoires.
- Fréquence et durée : Idéalement 1 à 3 séances par semaine. Durée par séance : 30 à 60 minutes (adaptée à la fatigabilité). Programme typique : 8 à 20 séances réparties sur 6 à 12 semaines. (62, 65)

❖ Lieu : En centre de rééducation, en consultation libérale, ou à domicile. La téléréhabilitation (visio + plateforme numérique) est une option valide et croissante. (66, 67)

6.1.6. Efficacité et limites actuelles

- Efficacité démontrée : Les méta-analyses (Cochrane, 2024) confirment des améliorations significatives mais d'ampleur modérée (Cohen d = 0,3-0,5) sur les fonctions entraînées (mémoire, attention) ainsi que sur la mémoire subjective et la qualité de vie, avec maintien à 6 mois. (65, 68, 67)
- Limites majeures : (65, 67)
- Grande variabilité interindividuelle de réponse (âge, réserve cognitive, sévérité initiale, facteurs thymiques).
- Transfert parfois limité des bénéfices à des tâches non entraînées (effet « spécifique »). (65, 67)
- Peu d'études avec suivi au-delà d'un an.
- Accès inégal aux programmes spécialisés.

6.1.7. Intégration dans une prise en charge globale

La rééducation cognitive est maximisée lorsqu'elle est associée à : (61, 69, 66)

- Une prise en charge de la fatigue (éducation, activité physique aérobique, si nécessaire amantadine/modafinil).
- Une prise en charge des troubles thymiques (psychothérapie TCC, antidépresseurs ISRS si besoin).
- Une activité physique adaptée régulière (amélioration documentée de la neuroplasticité et de la vitesse de traitement).
- Un traitement de fond optimal pour limiter l'activité inflammatoire et l'atrophie. (70, 71)

6.1.8. Perspectives émergentes

- Réalité virtuelle : Immersion dans des environnements écologiques pour l'entraînement attentionnel et exécutif. (66)

- Téléréhabilitation : Programmes à distance supervisés (efficacité équivalente, meilleur accès). (66)
- Outils numériques adaptatifs : Applications sur tablette (RehaCom, Cogpack, NeuronUP) qui ajustent automatiquement la difficulté.
- Neuromodulation associée : tDCS ou rTMS combinée à la rééducation (données préliminaires encourageantes). (66)

6.2.Approche multidisciplinaire dans la prise en charge des troubles cognitifs de la SEP

6.2.1. Fondements physiopathologiques justifiant une approche multidisciplinaire

Les troubles cognitifs de la SEP ne sont pas la simple traduction des lésions visibles à l'IRM. Ils résultent d'une interaction complexe entre : (71, 72)

- Lésions inflammatoires démyélinisantes (substance blanche) perturbant la conduction axonale.
- Neurodégénérescence diffuse (atrophie de la substance grise corticale et profonde, en particulier thalamus et hippocampe).
- Déconnexion des réseaux neuronaux à grande échelle : réseau du mode par défaut (DMN), réseau de contrôle exécutif, réseau attentionnel.
- Facteurs fonctionnels associés : fatigue (physique et cognitive), dépression/anxiété, troubles du sommeil (apnée du sommeil, insomnie), douleur chronique, effets secondaires médicamenteux.
- Ralentissement fondamental de la vitesse de traitement de l'information, qui a un impact en cascade sur la mémoire de travail, les fonctions exécutives, et l'apprentissage.

Conséquence clinique : Aucune discipline isolée ne peut prendre en charge l'ensemble de ces déterminants. D'où la nécessité d'une approche globale, intégrée et coordonnée. (72, 73)

6.2.2. Organisation de l'équipe multidisciplinaire type

L'équipe s'articule autour du neurologue référent qui assure le diagnostic, la prescription initiale et la coordination globale. (69)

a. Objectifs organisationnels

- Assurer une continuité des soins (absence de rupture dans le parcours).

- Harmoniser les interventions thérapeutiques (éviter des messages contradictoires).
- Éviter la fragmentation (chaque spécialiste voit le patient isolément sans partage d'information).
- Optimiser les résultats fonctionnels (autonomie, qualité de vie, maintien à domicile/professionnel).

b. Modalités de coordination

- Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) périodiques (tous les 3-6 mois) pour discuter des cas complexes.
- Dossier médical partagé (informatisé) accessible à tous les intervenants avec accord patient.
- Protocoles standardisés de dépistage, d'évaluation et d'intervention (basés sur les recommandations de la SFSEP ou ECTRIMS). (66, 70)
- Carnet de suivi partagé avec le patient.

6.2.3. Rôle détaillé du neurologue : pivot décisionnel et coordination

a. Analyse clinique approfondie

- Typage précis du phénotype (SEP rémittente RR, secondairement progressive SP, primaire progressive PP, radiologiquement isolée RIS).
- Évaluation du handicap : EDSS (Expanded Disability Status Scale), en particulier les sous-scores fonctionnels cérébraux.
- Recueil des plaintes cognitives subjectives (questionnaire type MFIS, ou plainte cognitive semi-dirigée).

b. Dépistage systématique des troubles cognitifs

- Utilisation d'outils rapides en consultation :
  - SDMT (Symbol Digit Modalities Test) : le plus sensible pour le ralentissement cognitif, valeur prédictive d'évolution.
  - PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) : attention soutenue et mémoire de travail (plus contraignant, moins utilisé en routine).

- Interprétation en tenant compte de l'âge, du niveau d'éducation, et des potentielles interférences (humeur, fatigue). (68)

c. Corrélation radio-clinique

- Analyse IRM cérébrale (3T de préférence) : (74)
  - Charge lésionnelle globale (score de T2/FLAIR).
  - Atrophie corticale et sous-corticale (mesure du volume thalamique notamment).
  - Atteinte du corps calleux (classique dans la SEP).
- Limite majeure : dissociation fréquente entre lésions visibles et troubles cognitifs (notamment dans les formes rémittentes précoces). Une IRM normale n'exclut pas un trouble cognitif significatif. (74)

d. Optimisation thérapeutique globale

- Ajustement du traitement de fond (immunomodulateur de première ligne ou immunosuppresseur de haute efficacité) pour réduire l'inflammation et ralentir l'atrophie. (72)
- Correction des facteurs aggravants :
  - Fatigue : évaluation (échelle de fatigue), introduction d'amantadine/modafinil après échec des mesures non médicamenteuses.
  - Troubles du sommeil : orienter vers une polysomnographie si suspicion d'apnée du sommeil.
  - Douleur : médications neuropathiques (gabapentinoïdes, duloxétine). (69)

e. Coordination des soins

- Prescription et orientation vers :
  - Neuropsychologue pour bilan complet et rééducation.
  - Orthophoniste si troubles du langage, de la fluence verbale ou de la communication.
  - Ergothérapeute pour évaluation des AVQ et adaptation.
- Suivi longitudinal avec réévaluation cognitive annuelle (SDMT) ou plus si aggravation clinique. (68)

6.2.4. Rôle détaillé du neuropsychologue : évaluation fine et intervention spécialisée

a. Évaluation neuropsychologique exhaustive

Elle repose sur des batteries standardisées avec normes adaptées à la SEP (65) : (63, 64)

b. Analyse qualitative complémentaire

- Observation des stratégies spontanées (organisation, auto-correction, persévérations).
- Analyse des erreurs (omissions, intrusions, perte de set).
- Mise en évidence des mécanismes compensatoires déjà utilisés par le patient (qui peuvent être optimisés). (62, 67)

c. Élaboration du profil cognitif personnalisé

- Différencier atteinte focale (ex : mémoire uniquement) vs diffuse (multi-domaines).
- Déterminer la sévérité (légère, modérée, sévère) par rapport aux normes.
- Évaluer le retentissement fonctionnel via des questionnaires (CFQ, FAQ) ou un entretien structuré. (61, 62)

Domaine	Test de reference	Ce qu'il mesure
Vitesse de traitement	SDMT (Symbol Digit Modalities Test)	Association rapide chiffres-symboles, sous pression temporelle.
Mémoire verbale	CVLT-II (California Verbal Learning Test)	Apprentissage d'une liste, rappel libre/indicé, reconnaissance, intrusions.
Mémoire visuelle	BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test - Revised)	Reproduction différée de figures géométriques.
Flexibilité/inhibition	Trail Making Test (TMT A et B)	TMT A : balayage visuel ; TMT B : alternance lettres/chiffres.
Inhibition automatique	Stroop test (version Victoria ou D-KEFS)	Résistance à l'interférence sémantique.

d. Programme de rééducation cognitive individualisé

- Définition d'objectifs SMART (Spécifiques, Mesurables, Atteignables, Réalistes, Temporellement définis).
- Choix des méthodes (restauratrice, compensatoire, métacognitive) selon le profil.
- Planification des séances (fréquence, durée, supports).
- Implication des proches si pertinent. (62, 67)

e. Suivi et réévaluation

- Mesure de l'efficacité à mi-parcours et à la fin du programme.
- Adaptation des objectifs et des techniques en fonction des progrès.
- Prévention du déclin cognitif à long terme (entretien à distance, consultation de suivi). (66, 67)

f. Prise en charge psycho-affective spécifique

Les troubles cognitifs sont souvent associés à :

- Dépression (prévalence 30-50%)
- Anxiété (prévalence 30-40%)
- Altération majeure de l'estime de soi et sentiment d'incompétence

Le neuropsychologue intervient par :

- Thérapie de soutien (validation, psychoéducation).
- Techniques cognitivo-comportementales (restructuration cognitive des pensées dysfonctionnelles liées aux trous de mémoire).
- Gestion du stress (mindfulness, relaxation).
- Accompagnement à l'acceptation du handicap. (69)

6.2.5. Rôle spécifique de l'orthophoniste

rééducation cognitive fonctionnelle orientée communication

L'orthophoniste est essentiel pour la traduction fonctionnelle des troubles cognitifs dans le domaine verbal et conversationnel. (69)

a. Bilan orthophonique

- Évaluation du langage oral : expression (fluence verbale, dénomination, syntaxe), compréhension (phrases complexes, inférences), discours (cohérence, organisation).
- Analyse des troubles cognitifs associés en contexte verbal : mémoire verbale à court et long terme, attention auditive soutenue.

b. Rééducation spécifique

- Mémoire verbale : rappel sériel immédiat, répétition espacée, utilisation de phrases supports.
- Fluence lexicale : génération de mots par catégories sémantiques ou phonologiques.
- Structuration du discours : organiser un récit (début, milieu, fin), résumer une information.
- Compréhension écrite : simplification des consignes, recherche d'idées principales.

c. Rééducation écologique

- Simulations de situations réelles de communication :
  - Conversation à plusieurs (gérer les tours de parole, suivre le fil).
  - Prise de rendez-vous téléphonique (noter les informations, les reformuler).
  - Activités professionnelles simples (dictée, compte-rendu oral).
  - Compréhension des informations médicales (consentement éclairé).

d. Stratégies compensatoires verbales

- Utilisation d'aides externes (prise de notes structurée, enregistrements audio avec autorisation).
- Simplification des messages (formulation courte, un message à la fois).
- Techniques de reformulation et de vérification de la compréhension. (69)

6.2.6. Apport des autres intervenants (à forte valeur ajoutée)

a. Ergothérapeute

- Évaluation des activités de la vie quotidienne (AVQ et AIVQ) en contexte réel ou simulé.
- Adaptation de l'environnement (rangement, étiquetage, routines, éclairage).
- Compensation des déficits cognitifs spécifiques : agenda mural, boîte à pilules organisée, applications de gestion de tâches.
- Maintien ou reprise d'activités significatives (loisirs, travail, vie sociale). (69)

b. Kinésithérapeute

- Prescription et supervision d'activité physique adaptée (aérobie, renforcement, équilibre). (69, 75)
- L'activité physique a des effets documentés sur : la neuroplasticité (BDNF), la réduction de la fatigue, l'amélioration de l'humeur, et indirectement les performances attentionnelles et exécutives.
- Coordination avec le neuropsychologue pour des programmes combinés (cognitif + moteur). (69, 66)

c. Psychiatre (ou médecin traitant formé)

- Prise en charge des troubles thymiques sévères (dépression majeure résistante, anxiété généralisée sévère, trouble bipolaire comorbide).
- Prescription et suivi des antidépresseurs (ISRS notamment) ou autres psychotropes en évitant les molécules anticholinergiques délétères pour la cognition. (69)
- Hospitalisation brève si risque suicidaire (rare mais à connaître).

6.2.7. Dynamique de coordination interprofessionnelle (69)

- Élaboration d'un projet thérapeutique personnalisé : objectifs communs définis en RCP, priorisation des interventions selon les besoins du patient, adaptation au mode de vie et aux contraintes du patient.
- Communication interdisciplinaire structurée : comptes rendus écrits systématiques après chaque bilan et chaque séquence de rééducation, tableau de bord partagé avec les objectifs et les progrès.
- Implication active du patient : participation aux décisions, éducation thérapeutique (comprendre ses troubles et l'intérêt des interventions), renforcement de l'adhésion par des contrats thérapeutiques. (69)

6.2.8. Limites et défis de l'approche multidisciplinaire (69)

- Accès limité aux structures spécialisées (centres SEP, plateformes de rééducation), notamment en zones rurales.
- Hétérogénéité des pratiques (pas de standardisation nationale/ internationale sur les protocoles).
- Manque de temps et de ressources humaines (un neuropsychologue pour une population de patients élargie).
- Fatigue du patient : la multiplicité des rendez-vous peut être épuisante et contre-productive.
- Nécessité d'une motivation et implication soutenues de la part du patient et de sa famille.

6.2.9. Perspectives d'amélioration (66)

- Téléréhabilitation : réduction des déplacements, suivi à domicile.
- Programmes numériques personnalisés : plateformes intégrant évaluation, rééducation, et suivi automatisé.
- Intelligence artificielle pour la prédiction du déclin cognitif et l'adaptation dynamique des programmes.
- Approches combinées : rééducation cognitive + neuromodulation non invasive (tDCS) + activité physique. (66)

6.3.Moyens thérapeutiques dans la prise en charge des troubles cognitifs de la SEP

La prise en charge repose sur une stratégie globale combinant moyens non médicamenteux (fondamentaux, de première intention) et moyens médicamenteux (adjuvants, agissant sur les symptômes associés). (61, 66)

6.3.1. Moyens non médicamenteux (approche de première intention)

Ces approches constituent le pilier principal du traitement, avec un niveau de preuve croissant et un impact fonctionnel bien documenté.

6.3.1.1. Rééducation cognitive (détaillée section 1)

- Intervention centrale, avec des preuves d'efficacité sur les fonctions cognitives ciblées, la mémoire subjective et la qualité de vie. (65, 68, 67)

Type	Description	Exemples
Compensations externs	Aides matérielles ou technologiques qui réduisent la charge cognitive.	Agenda papier/électronique, alarmes (smartphone), applications (Todo List, Google Keep, Notion), carnets de notes positionnés aux endroits stratégiques.
Compensations internes	Techniques mentales pour améliorer l'encodage et la récupération.	Catégorisation (regrouper les courses par rayon), visualisation mentale (associer un nom à une image), répétition espacée (revoir l'information à intervalles croissants), acronymes.
Organisation	Aménagement de l'espace pour réduire les distractions et faciliter les routines.	Bureau rangé, éclairage adapté, pas de téléphone pendant une tâche, routine quotidienne fixe (levé, repas, médicaments, couché).

6.3.1.2. Stratégies compensatoires (essentielles en cas de déficits modérés à sévères)

6.3.1.3. Éducation thérapeutique du patient (ETP)

- Objectifs :
  - Informer sur la nature des troubles cognitifs dans la SEP (ce qu'ils sont, ce qu'ils ne sont pas).
  - Développer la conscience des déficits (lutte contre l'anosognosie relative).
  - Apprendre à utiliser des stratégies adaptées de manière autonome.
  - Renforcer l'autonomie et la capacité d'auto-gestion.
- Moyens :
  - Entretiens éducatifs individuels (3-5 séances).

- Ateliers de groupe (partage d'expériences, résolution collective de problèmes).
- Supports pédagogiques (livrets, vidéos, applications).
- Implication des aidants (pour renforcer les stratégies au domicile). (61, 66)

6.3.1.4. Activité physique adaptée (APA)

- Effets documentés :
  - Augmentation de la neuroplasticité (facteur BDNF).
  - Réduction de la fatigue (physique et cognitive).
  - Amélioration de l'humeur (réduction dépression/anxiété).
  - Amélioration des performances attentionnelles et exécutives. (69, 75)
- Types d'activités recommandées :
  - Marche (30 min/jour, 5 jours/semaine si possible).
  - Exercices aérobiques modérés (vélo, natation, tapis).
  - Yoga, Taï-chi (pour l'équilibre et la relaxation).
  - Programmes supervisés par un kinésithérapeute (adaptés au handicap).
- Recommandation : Au moins 150 minutes d'activité modérée par semaine, fractionnable. (69, 75)

6.3.1.5. Prise en charge systématique des facteurs aggravants (69)

Ces facteurs, s'ils ne sont pas traités, annulent les bénéfices de la rééducation cognitive.

Facteur	Impact cognitive	Prise en charge
Fatigue	Réduction de l'attention, ralentissement de la vitesse de traitement, épuisement des ressources cognitives.	Education à la gestion d'énergie, micro-pauses, activité physique, si nécessaire amantadine/modafinil.
Troubles du sommeil	Troubles de la consolidation mnésique, baisse de l'attention diurne, irritabilité.	Hygiène du sommeil, consultation spécialisée (apnée du sommeil fréquente), hypnotiques limités.
Troubles	Ralentissement	Psychothérapie (TCC),

Facteur	Impact cognitive	Prise en charge
thymiques (dépression, anxiété)	psychomoteur, faux positifs mnésiques, rumination anxieuse interférant avec l'attention.	antidépresseurs (ISRS), gestion du stress.
Douleur chronique	Hypervigilance, consommation attentionnelle, altération de la mémoire de travail.	Traitement médicamenteux (gabapentine, prégabaline, duloxétine), physiothérapie, relaxation.

6.3.1.6. Stimulation cognitive informatisée

Programmes informatiques spécialisés (RehaCom, Cogpack, NeuronUP, BrainHQ) proposant des exercices interactifs, adaptatifs, avec répétition intensive.

Avantages : accessible à domicile, permet une intensité de travail élevée, tracking objectif des progrès.

Limites : nécessite un équipement, risque de non-transfert si non accompagné. Idéal en complément des séances avec un thérapeute. (66)

6.3.2. Moyens médicamenteux

Les traitements médicamenteux ne constituent pas une thérapie spécifique des troubles cognitifs de la SEP (aucune molécule n'a d'AMM pour cette indication). Ils agissent sur les symptômes associés qui influencent les performances cognitives. (72)

6.3.2.1. Traitements de la fatigue (indirectement bénéfiques pour la cognition)

Amantadine : Première intention, efficacité modérée sur la fatigue subjective. Peu d'effets secondaires.

Modafinil : Indiqué dans les fatigues sévères résistantes à l'amantadine. Améliore la vigilance, mais risque d'effets secondaires (anxiété, insomnie, céphalées).

Mécanisme : En réduisant la fatigue, ces traitements améliorent indirectement l'attention soutenue et la vitesse de traitement. (69)

6.3.2.2. Traitement des troubles de l'humeur (effet majeur sur la cognition)

- Dépression (prévalence 30-50%) :

    1. ISRS les plus utilisés : escitalopram, sertraline, fluoxétine. Efficaces sur la dépression, sans effets anticholinergiques majeurs (contrairement aux tricycliques).
    2. Attention aux interactions avec les traitements de fond.
    3. Impact cognitif : levée du ralentissement psychomoteur, amélioration de la mémoire de travail et de l'attention.

- Anxiété :

    1. Traitement pharmacologique : ISRS (effet plus lent), ou si besoin ponctuel, benzodiazépines à courte durée d'action mais à éviter en usage chronique (risque de sédation et d'atteinte mnésique).
    2. Association systématique à une psychothérapie (TCC). (69)

6.3.2.3. Traitements symptomatiques associés

Troubles du sommeil : Hypnotiques ponctuels (zopiclone, zolpidem) mais pas plus de 4 semaines. Priorité aux mesures non médicamenteuses (hygiène du sommeil, luminothérapie, CPAP si apnée). (69)

Spasticité : Baclofène, tizanidine, ou toxine botulique. L'amélioration du confort moteur réduit la fatigabilité et améliore indirectement la concentration. (69)

6.3.2.4. Traitements spécifiques des troubles cognitifs (non validés en routine)

- Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donepezil, rivastigmine) : Études dans la SEP avec des résultats contradictoires (bénéfice possible sur la mémoire mais effets secondaires digestifs). Non recommandés en routine.

- Psychostimulants (méthylphénidate) : Usage très limité, étudié dans la fatigue/attention, mais pas d'AMM. Risques cardiovasculaires et d'addiction.

À ce jour, aucun traitement spécifique des troubles cognitifs n'est validé. L'approche médicamenteuse reste strictement adjuvante, ciblant les facteurs aggravants. (72)

6.3.2.5. Optimisation du traitement de fond de la SEP (DMT)

- Les traitements immunomodulateurs (interférons, acétate de glatiramère) et immunosuppresseurs (natalizumab, ocrelizumab, fingolimod, etc.) permettent de :

1. Réduire l'activité inflammatoire (poussées, nouvelles lésions).
2. Limiter la progression de l'atrophie cérébrale (en particulier l'atrophie thalamique).
3. Stabiliser indirectement les fonctions cognitives sur le long terme
4. Preuve : Les patients sous DMT de haute efficacité ont un déclin cognitif plus lent que ceux sans traitement ou sous traitements de première ligne (données observationnelles).
5. Recommandation : Maintenir un traitement de fond optimal, adapté au phénotype et à l'activité de la maladie. (72)

6.3.3. Approche combinée

stratégie thérapeutique globale intégrée

La prise en charge optimale repose sur une combinaison systématique : (61, 66, 70)

- Non médicamenteuse : rééducation cognitive + stratégies compensatoires + ETP + activité physique + gestion des facteurs aggravants.
- Médicamenteuse : traitement optimal de la SEP (DMT) + traitement des symptômes associés (fatigue, dépression, douleur, sommeil).

Principes de mise en œuvre :

- Individualisation : adapter les moyens à chaque patient.
- Suivi longitudinal avec réévaluation cognitive régulière (SDMT annuel minimum). (68)
- Décision partagée avec le patient (objectifs, contraintes, préférences).

- Ajustement continu en fonction des progrès et des complications.

6.3.4. Conclusion générale sur les moyens thérapeutique

La prise en charge des troubles cognitifs de la SEP est multidimensionnelle et repose principalement sur les approches non médicamenteuses :

- La rééducation cognitive (restauratrice, compensatoire, métacognitive) est l'intervention centrale.
- Les stratégies compensatoires et l'éducation thérapeutique sont indispensables pour le transfert en vie quotidienne.
- L'activité physique et la prise en charge de la fatigue et des troubles thymiques sont des adjuvants majeurs.

Les traitements médicamenteux ont un rôle adjuvant : traitement de fond pour ralentir la progression, et traitements symptomatiques ciblés (fatigue, dépression). Aucune molécule spécifique n'est validée à ce jour.

L'association coordonnée de ces différents moyens, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, permet une amélioration globale des performances cognitives, du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie des patients atteints de SEP. (61, 65, 66)

7. Évolution et pronostic des troubles cognitifs dans la SEP

Longtemps reléguée au second plan derrière les symptômes moteurs, l'atteinte cognitive dans la sclérose en plaques (SEP) s'impose désormais comme un marqueur fondamental de la trajectoire évolutive de la maladie. Loin d'être un simple symptôme accessoire, le déclin cognitif — affectant jusqu'à 65 % des patients — reflète des processus neurodégénératifs profonds, souvent indépendants des poussées cliniques, et conditionne lourdement la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle . (74, 76)

7.1.Histoire naturelle

du syndrome cliniquement isolé aux formes progressives

7.1.1. Atteinte précoce et mécanismes compensatoires

Les troubles cognitifs peuvent précéder le diagnostic de SEP. Dans le syndrome cliniquement isolé (CIS), stade le plus précoce de la maladie, des altérations cognitives sont déjà objectivables chez une proportion significative de patients, touchant préférentiellement la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique. (74, 73)

Les travaux de thèse de Koubiyr (Neuroimaging of cognitive functions in early multiple sclerosis) ont mis en évidence un processus fascinant : à ce stade initial, les performances cognitives des patients peuvent rester normales malgré des lésions cérébrales établies, grâce à un phénomène de réorganisation fonctionnelle compensatoire. L'IRM fonctionnelle de repos révèle une hyperconnectivité au sein de plusieurs réseaux cérébraux (notamment le réseau du mode par défaut et les réseaux attentionnels), qui semble permettre de maintenir un fonctionnement cognitif préservé malgré l'atteinte structurelle .

Cette compensation neuronale présente toutefois des limites. L'étude longitudinale de Koubiyr montre qu'après un an d'évolution, un découplage structurel-fonctionnel apparaît : la réorganisation fonctionnelle se produit alors via des voies anatomiques indirectes, suggérant une épuisement progressif des capacités compensatoires. Ce phénomène pourrait marquer le passage vers un déclin cognitif manifeste (73, 76)

7.1.2. Hétérogénéité des trajectoires cognitives

Contrairement à l'idée reçue d'une progression linéaire et inévitable, les données longitudinales récentes révèlent une grande hétérogénéité des trajectoires cognitives individuelles. (64)

L'étude prospective de London et al. (2025), ayant suivi 59 patients atteints de SEP rémittente sur 36 mois, a montré que parmi les 33 patients identifiés comme cognitivement altérés à l'inclusion, 20 présentaient soit une amélioration, soit une atteinte limitée à moins de domaines cognitifs à 36 mois. Seuls 17 patients (35 %) étaient classés comme cognitivement altérés en fin d'étude, un chiffre inférieur aux 56 % de l'inclusion.

Cette dynamique suggère plusieurs profils évolutifs distincts :

- Trajectoire stable : maintien des performances dans la norme
- Trajectoire fluctuante : alternance entre périodes de normalité et d'altération
- Trajectoire améliorée : récupération spontanée ou sous l'effet des interventions
- Trajectoire déclinante : aggravation progressive et irréversible

L'identification de ces profils constitue un enjeu clinique majeur pour personnaliser la prise en charge et intensifier les interventions chez les patients à risque de déclin. (64)

Evolution dans la matière grise :

L'évolution des troubles cognitifs dans la SEP s'est longtemps heurtée à une vision trop focalisée sur les lésions de la substance blanche. Aujourd'hui, le regard a changé. Les données longitudinales, notamment celles issues d'un suivi de dix ans, révèlent une trajectoire déclinante sévère concernant des fonctions comme l'attention, la mémoire verbale et les fonctions exécutives . Ce déclin est intimement lié à l'accumulation de lésions corticales. L'atteinte de la substance grise, invisible sur les séquences IRM conventionnelles, est désormais identifiée comme un acteur majeur de la progression cognitive. L'on observe ainsi une extension du fardeau lésionnel cortical, qui se traduit par un « étalement » des déficits vers des fonctions initialement épargnées, témoignant d'une perturbation des réseaux neuronaux à grande échelle . (75)

L'évolution n'est toutefois pas uniforme et dépend fortement du phénotype clinique. La forme rémittente-récurrente (RRMS), lorsqu'elle est traitée efficacement, peut voir les fonctions cognitives s'améliorer ou se stabiliser à court terme. En revanche, les formes progressives, notamment la forme secondairement progressive (SPMS), présentent des déficits plus sévères et une moindre capacité de récupération, avec une absence d'amélioration significative observée sur un an . On assiste ainsi à une hétérogénéité des trajectoires, allant d'une stabilisation à une détérioration rapide, rendant la prise en charge personnalisée plus nécessaire que jamais (76, 77)

7.2.Facteurs prédictifs de l'évolution cognitive

7.2.1. Biomarqueurs d'imagerie

Les avancées récentes en neuro-imagerie ont permis d'identifier des biomarqueurs robustes de la progression cognitive. (78, 77)

L'atrophie médullaire et corticale : L'étude de Cagol et al. (2026), utilisant une approche d'apprentissage automatique sur deux cohortes indépendantes (n=120 et n=279), a démontré que l'atrophie de la moelle épinière est le prédicteur le plus puissant de la sévérité du handicap et de la progression, devançant même les lésions cérébrales visibles. L'amincissement cortical et l'atrophie des noyaux gris centraux (notamment le thalamus) constituent également des marqueurs fiables de la détérioration cognitive future. (67)

L'hippocampe : L'atteinte hippocampique est particulièrement prédictive des troubles mnésiques. L'étude de la cohorte bordelaise (Elbejjani et al., 2017) a montré que l'atrophie hippocampique accélérée est associée non seulement à des facteurs liés à la maladie mais aussi à des déterminants socio-environnementaux, soulignant l'importance des facteurs non biologiques dans l'évolution cognitive. (67)

Les biomarqueurs sériques : La chaîne légère des neurofilaments (sNfL) et la protéine gliale fibrillaire acide (sGFAP) apportent une valeur prédictive indépendante et complémentaire à l'IRM. Leur élévation sérique témoigne respectivement de la dégénérescence neuroaxonale et de l'activation astrocytaire, et précède souvent la détérioration cognitive clinique de plusieurs mois. (78, 77)

Chapitre II :

Partie Pratique

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Objectifs de l'étude

I.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de décrire les troubles cognitifs chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) en réalisant une batterie de tests neuropsychologiques (BICAMS)

I.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Valider la version Algérienne du California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II).
- Comparer les performances cognitives évaluées par le CVLT-II, le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) et le Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) entre les patients atteints de SEP et une population témoin.

II. Type et cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique, réalisée au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Annaba, sur une période allant du 01 janvier 2026 au 31 juillet 2026.

III. Population de l'étude

Notre étude a porté sur une population de patients atteints de sclérose en plaques suivis au niveau du service de neurologie du CHU d'Annaba.

Au total, 96 patients atteints de SEP ont été colligés pour l'analyse descriptive. Pour l'étude comparative des performances cognitives, l'échantillon comprenait 80 patients atteints de SEP et 80 sujets témoins, soit un total de 160 sujets.

III.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude :

- Les patients âgés de 18 ans ou plus ;
- Les patients atteints de sclérose en plaques répondant aux critères diagnostiques de McDonald 2017.

III.2. Population témoin

Une population témoin a été constituée afin de permettre la comparaison des performances aux différents tests neuropsychologiques, notamment le CVLT-II, le SDMT et le BVMT-R. L'analyse comparative a porté sur 80 sujets témoins appariés aux patients

IV. Données recueillies

Pour chaque patient, les données sociodémographiques et cliniques pertinentes ont été recueillies à partir du dossier médical et lors de l'évaluation clinique.

Les variables étudiées comprenaient notamment :

- l'âge ;

- le sexe ;

- le niveau d'étude ;

- les caractéristiques de la sclérose en plaques ;

- les manifestations cliniques ;

- la forme clinique de la maladie ;

- le score de handicap neurologique évalué par l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) ;

- la présence de symptômes susceptibles d'influencer les performances cognitives, notamment la fatigue, les troubles du sommeil, l'anxiété, la dépression et les troubles de concentration. Ces facteurs ont été pris en compte en raison de leur possible influence sur les performances neuropsychologiques.

Le niveau d'étude a été évalué selon l'échelle de Barbizet, répartie en niveaux NC1 à NC7. Cette classification a également été utilisée dans l'analyse des performances cognitives.

V. Évaluation neuropsychologique

L'évaluation cognitive a reposé sur trois tests neuropsychologiques :

V.1. California Verbal Learning Test – Second Edition (CVLT-II)

Le CVLT-II a été utilisé pour évaluer principalement les capacités d'apprentissage et de mémoire verbale.

L'évaluation comprenait les cinq essais d'apprentissage successifs (T1 à T5), ainsi que le score total correspondant à la somme des performances obtenues au cours de ces essais.

Le gain d'apprentissage a également été étudié à travers la différence entre le cinquième et le premier essai (T5 – T1).

Dans notre étude, le CVLT-II a constitué un élément central de l'évaluation cognitive et de la démarche de validation de sa version algérienne.

V.2. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Le SDMT a été utilisé pour évaluer principalement la vitesse de traitement de l'information et les fonctions attentionnelles. Il s'agit d'un test bref dont la passation est standardisée. La thèse de Benhamada décrit notamment une durée de passation de 90 secondes et son utilisation pour l'évaluation des fonctions cognitives dans la SEP.

Le score total obtenu au SDMT a été recueilli pour chaque participant et utilisé dans les analyses descriptives, comparatives et corrélationnelles.

V.3. Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R)

Le BVMT-R a été utilisé pour évaluer principalement les capacités de mémoire visuospatiale.

Le score total obtenu à ce test a été recueilli et analysé chez les patients atteints de SEP et chez les sujets témoins.

VI. Déroulement de l'évaluation

Les évaluations neuropsychologiques ont été réalisées dans des conditions standardisées, afin de limiter autant que possible l'influence des facteurs environnementaux sur les performances cognitives.

Les différents tests ont été administrés selon leurs modalités respectives et les scores obtenus ont été consignés dans une base de données destinée à l'analyse statistique.

VII. Validation de la version algérienne du CVLT-II

La validation de la version algérienne du CVLT-II constituait l'un des objectifs secondaires de notre étude.

L'analyse a reposé sur l'étude des performances obtenues au CVLT-II et sur leur relation avec les autres mesures cognitives utilisées dans notre protocole, notamment le SDMT et le BVMT-R.

Chez les patients atteints de SEP, des analyses de corrélation entre les différents tests neuropsychologiques ont été réalisées. Une corrélation positive significative a notamment été retrouvée entre le CVLT-II et le SDMT, ainsi qu'entre le CVLT-II et le BVMT-R dans les données de notre étude.

VIII. Analyse statistique

La saisie et l'organisation des données ont été réalisées à l'aide d'un tableur Microsoft Excel. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide des logiciels statistiques utilisés dans notre étude, notamment SPSS et les logiciels complémentaires de traitement statistique.

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne ± écart-type lorsque les conditions de normalité étaient satisfaites, et par la médiane et l'intervalle interquartile dans les autres cas.

Pour la comparaison des variables qualitatives, le test du Khi-deux ou le test exact de Fisher a été utilisé selon les conditions d'application.

Pour la comparaison de deux groupes indépendants, le test t de Student a été utilisé pour les variables quantitatives suivant une distribution normale, tandis que le test U de Mann-Whitney a été utilisé lorsque les conditions de normalité n'étaient pas remplies. Ces tests ont notamment été utilisés dans la comparaison des performances au CVLT-II entre les patients et les témoins.

Pour la comparaison de plusieurs groupes, les tests ANOVA ou Kruskal-Wallis ont été utilisés selon la distribution des données.

Les associations entre variables quantitatives ont été étudiées à l'aide des coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman, selon les conditions d'application. Les relations entre les performances au CVLT-II, au SDMT et au BVMT-R ont ainsi été étudiées.

Une analyse par courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) a également été réalisée afin d'évaluer les capacités discriminantes des différents tests cognitifs dans la distinction entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins. L'aire sous la courbe (AUC), ainsi que les paramètres diagnostiques associés au seuil optimal, ont été étudiés.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$. Ce seuil correspond également à celui retenu dans la méthodologie statistique de la thèse de Benhamada.

IX. Considérations éthiques

Les données recueillies dans le cadre de cette étude ont été utilisées à des fins scientifiques et de recherche. La confidentialité des informations recueillies auprès des participants a été respectée lors de la constitution de la base de données et de l'analyse des résultats.

RESULTAT

A-PARTIE DESCRIPTIVE

Nous avons colligé 96 patients atteints de sclérose en plaques selon les critères diagnostiques de Mc Donald 2017 suivis au service de neurologie du CHU Annaba

1) REPARTITION SELON LE SEXE DES PATIENTS

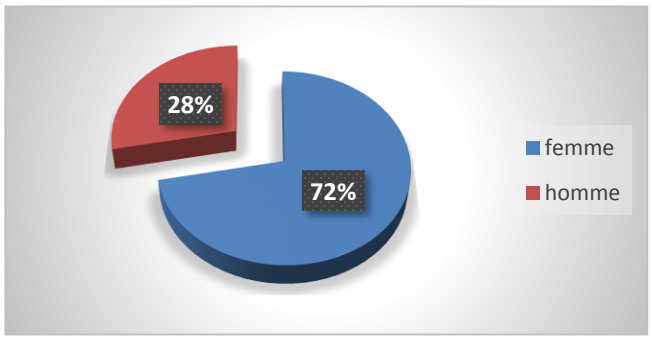


Figure 10 . répartition selon le sexe

Parmi les 96 patients atteints de sclérose en plaques, les femmes étaient majoritaires, avec 69 cas (71,9 %) contre 27 hommes (28,1 %), soit un sex-ratio H/F de 0,39

2) REPARTITION SELON L'AGE DES PATIENTS

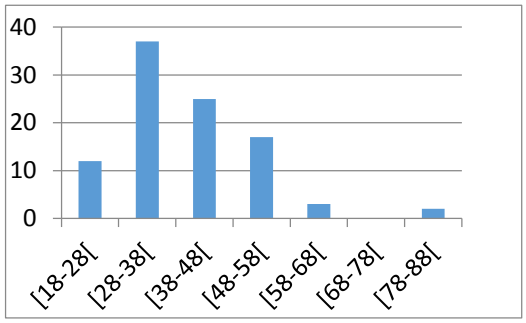


Figure 11. répartition selon l'age des patients

La tranche d'âge des 28–38 ans était prédominante

3) REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS :

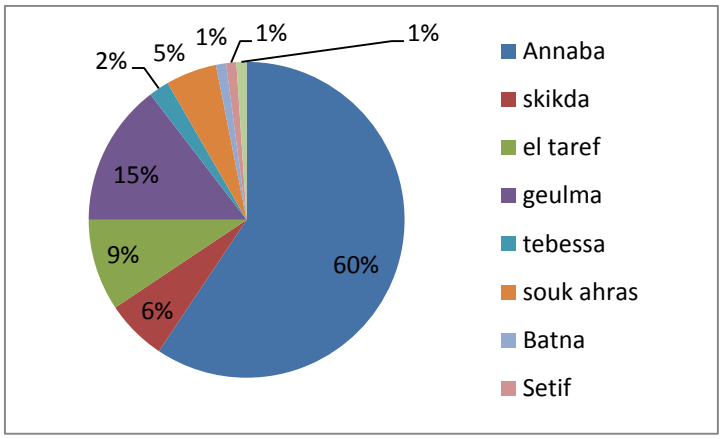


Figure 12. répartition géographique

La répartition des patients selon leur wilaya de résidence montre une nette prédominance des patients originaires d'Annaba, avec 57 patients sur 96**.** Elle est suivie par Guelma, représentant 14 patients puis **E**l Tarf avec 9 patients et Skikda avec 6 patients . La wilaya de Souk Ahras représente 5 patients tandis que Tébessa compte 2 patients . Les wilayas de Batna, Sétif et Oum El Bouaghi sont chacune représentées par un seul patient.

4) REPARTITION SELON LES SIGNES DE DEBUT DE LA SEP

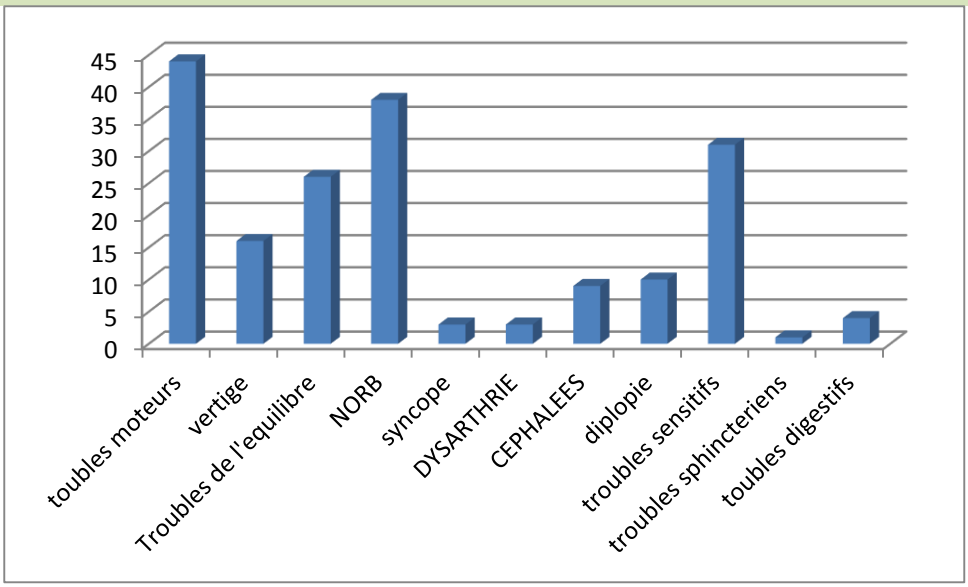


Figure 13 . répartition des patients selon les signes de début.

L'analyse des signes inauguraux de la sclérose en plaques montre une prédominance des troubles moteurs, retrouvés chez 44 patients, suivis par la névrite optique rétrobulbaire (NORB) chez 37 patients et les troubles de l'équilibre chez 26 patients.

Les troubles sensitifs ont été rapportés chez 16 patients, tandis que la diplopie concernait 10 patients. Les céphalées étaient présentes chez 9 patients. Les autres manifestations étaient moins fréquentes, notamment les troubles digestifs (4 cas), la syncope (3 cas) et la dysarthrie (3 cas). Le scotome et les troubles sphinctériens n'ont été retrouvés que chez un patient chacun.

5) REPARTITION SELON LES FORMES CLINIQUES DE LA SEP

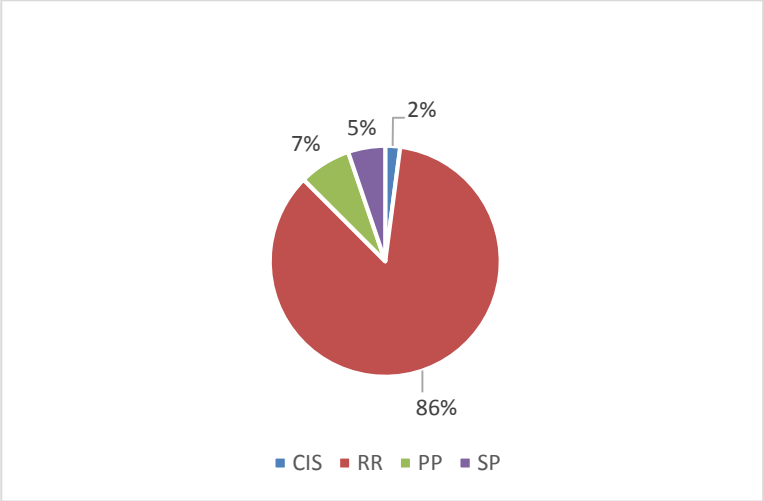


Figure 14 . répartition selon les formes cliniques

Le graphique circulaire illustre la répartition de 96 patients selon les différentes formes cliniques de la sclérose en plaques. La forme récurrente-rémittente (RR) prédomine très largement, représentant 82 cas, soit 86 % de l'effectif total. La forme secondairement progressive (SP) concerne 7 patients (7 %), tandis que la forme primaire progressive (PP) touche 5 patients (5 %). Enfin, le syndrome clinique isolé (CIS) est observé chez seulement 2 patients (2 %).

6) REPARTITION SELON LE TRAITEMENT DE FOND :

Tableau n°1 : répartition selon le traitement de fond

TRAITMENT DE FOND	**NOMBRE**
DIMETHYL FUMARATE	4
FINGOLIMOD	3
OCRELIZUMAB	6
RITUXIMAB	3
INTERFERON b1a IM	23

INTERFERON b1b	29
INTERFERON b1a SC	21
ACETATE DE GLATIRAMERE	2
NATALIZUMAB	5
TOTAL	**96**

Dans notre série le traitement de fond le plus utilisé était l'interféron β1b, prescrit chez 30,2 %**,** suivi de l'interféron β1a IM chez 24 % et de l'interféron β1a SC chez 21,9 %. Les autres traitements étaient moins représentés, notamment l'ocrelizumab (6,3 %), le natalizumab (5,2 %), le diméthyl fumarate (4,2 %), le fingolimod et le rituximab 3,1 % chacun ainsi que l'acétate de glatiramère (2,1 %).

7) REPARTITION SELON LES DONNÉES DE L'IRM CEREBRALE :

anomalie à l'IRM cerebral	nombre des patient presentant l'anomalie
les lesions sus tentorielles	81
atrophie corticale	18
atrophie sous corticale	19
lesions confluentes	25

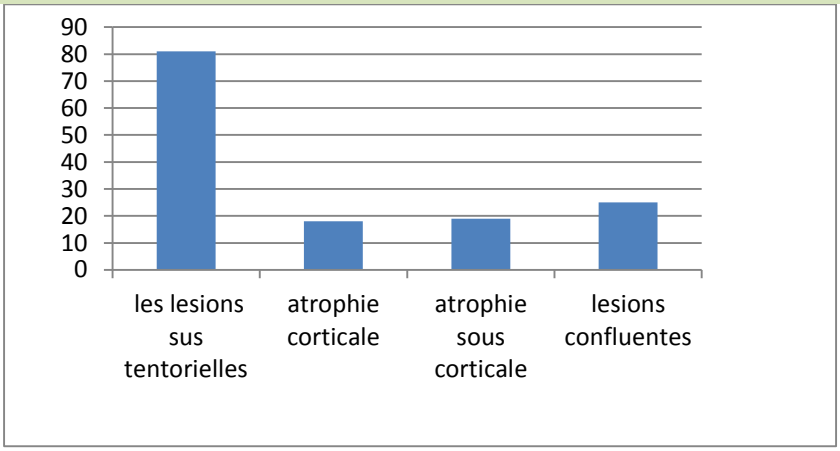


Figure 15. répartition selon les anomalies de l'IRM cérébrale

Les lésions supratentorielles sont l'anomalie la plus fréquemment rapportée, avec 81 cas. Viennent ensuite les lésions confluentes, retrouvées chez 25 patients. L'atrophie sous-corticale est notée chez 19 patients, et l'atrophie corticale chez 18 patients.

8) REPARTITION SELON LES SYMPTOMES PSYCHIATRIQUES AU COURS DE LA SEP :

SYMPTOMES	**NOMBRE**
Anxiété	67
Dépression	38
Insomnie	42
Troubles de concentration	12
Fatigue	62

Tableau n°2 : répartition selon les symptômes psychiatriques

L'anxiété est le symptôme le plus fréquent, concernant 67 patients, suivie de la fatigue (62 patients), de l'insomnie (42 patients), de la dépression (39 patients) et des troubles de la concentration (12 patients).

9) REPARTITION SELON LE SCORE EDSS ACTUEL :

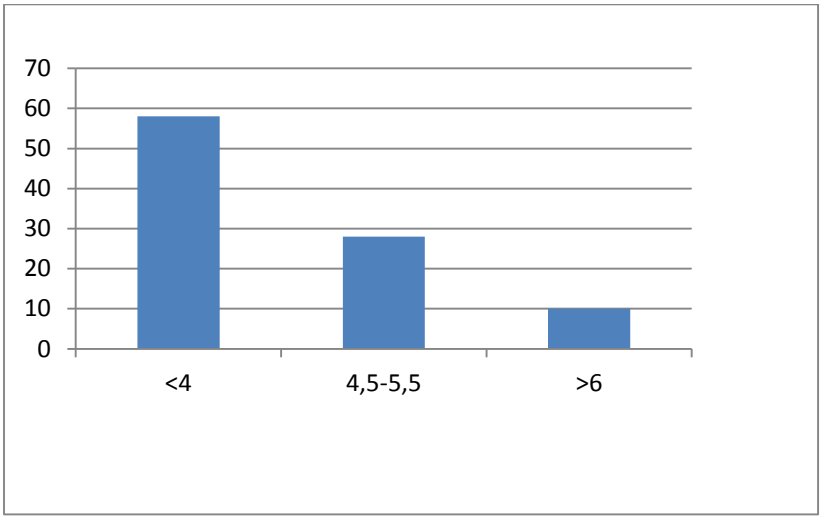


Figure 16 . répartition selon le score EDSS

La répartition des patients selon le score EDSS actuel montre que 58 patients présentent un score inférieur à 4, 28 patients ont un score compris entre 4,5 et 5,5, et 10 patients ont un score supérieur à 6.

B-PARTIE ANALYTIQUE

Nous avons comparé la population SEP (80 patients) à une population saine (80 témoins)

Les 2 populations étaient appariées en age, sexe et niveau intellectuel.

1. Analyse bivariée stratifiée

a) CVLT-II :

⇒ **Selon le sexe :**

Tableau n° 03 : Comparaison des performances au CVLT-II total selon le sexe chez les patients atteints de SEP et les sujets témoins.

Statistiques descriptives

	Groupe	Sexe	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	P
CLVT-II total	Patient	F	57	61.2	65	11.39	0.215*
		H	23	56.0	59	15.15	
	Témoins	F	60	69.3	70.0	5.79	0.680*
		H	20	70.0	71.0	4.11	
	N total	F	117	65.3	68.0	9.81	0.432*
		H	43	62.6	67.0	13.3	

*Test U de Mann Whitney

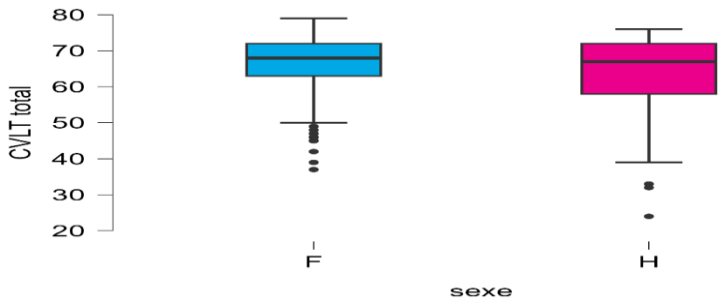


Figure 17 . distribution des scores au CVLT total selon le sexe dans l'échantillon global

- Chez les patients atteints de SEP, le score moyen au CVLT-II total est de 61,2 chez les femmes et de 56,0 chez les hommes, avec des médianes respectives de 65 et 59. La dispersion des scores est plus importante chez les hommes (écart-type : 15,15) que chez les femmes (11,39). Toutefois, la différence observée selon le sexe n'est pas statistiquement significative (p = 0,215).

- Chez les sujets témoins, les scores sont relativement proches entre les deux sexes : la moyenne est de 69,3 chez les femmes et de 70,0 chez les hommes, avec des médianes de 70 et 71 respectivement. La variabilité des scores est plus faible chez les hommes (écart-type : 4,11) que chez les femmes (5,79). La différence entre les sexes n'est également pas statistiquement significative (p = 0,680).

- Sur le plan descriptif, les sujets témoins présentent des scores au CVLT-II total plus élevés que les patients atteints de SEP, aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, ce tableau ne fournit pas de p spécifique permettant de conclure à la significativité statistique de cette différence entre patients et témoins, séparément selon le sexe.

⇒ **Selon l'âge :**

Tableau n°04 : Corrélation entre l'âge et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).

Variable Y	**Variable X**	**Population**	**Coefficient de corrélation « Rho » Spearman**	**Valeur p**
CVT	Age	**Total n=160**	**-0.215**	**0.006**
		Patient	-0.168	0.552
		Témoins	0.048	0.670

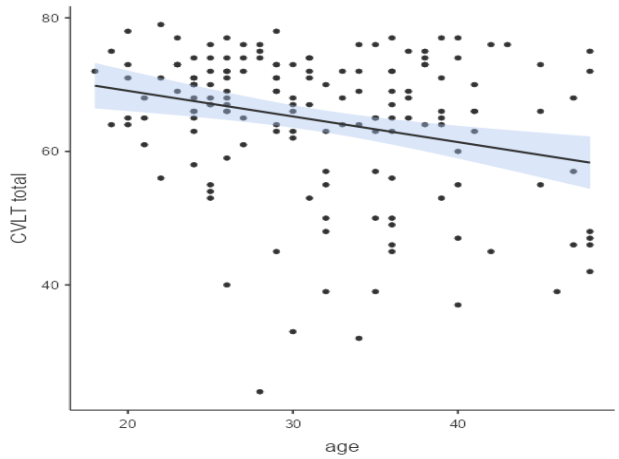


Figure 18. dispersion de l'âge et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).

- Une corrélation négative faible est observée entre l'âge et le score total au CLVT-II dans l'échantillon global ($\rho = -0{,}215$; $p = 0{,}006$). Cette association est statistiquement significative, ce qui indique que les scores au CLVT-II tendent à diminuer lorsque l'âge augmente.

- En revanche, lorsque l'analyse est réalisée séparément selon le groupe, cette corrélation n'est plus significative chez les patients ($\rho = -0{,}168$; $p = 0{,}552$) ni chez les témoins ($\rho = 0{,}048$; $p = 0{,}670$).

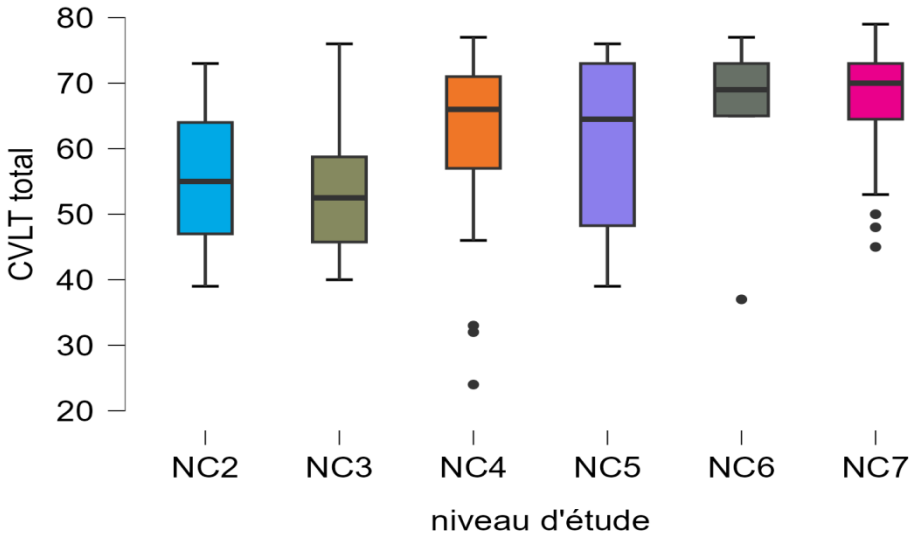
- Il faut donc souligner que l'association observée dans l'échantillon global est faible et n'est pas retrouvée au sein des deux sous-groupes pris séparément.

⇒ **Selon le niveau d'étude :**

Tableau n°05 : corrélation entre le niveau d'étude et le score total au CVLT-II dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).

Groupe	Niveau d'étude	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	p-value
Global n=160	NC2	9	56.0	55	10.78	**<0.001***
	NC3	12	54.1	52.5	11.11	
	NC4	29	62.3	66	13.75	
	NC5	14	60.8	64.5	14.26	
	NC6	13	67.2	69	9.88	
	NC7	83	68.1	70	7.02	
Patients	NC2	9	56.0	55	10.78	**0.003****
	NC3	10	52.6	48.0	11.37	
	NC4	17	56.4	59	14.98	
	NC5	9	53.4	49	12.64	
	NC6	3	58.3	65	18.90	
	NC7	32	66.7	68.0	8.69	
Témoins	NC3	2	61.5	61.5	7.78	0.055**
	NC4	12	70.8	71.5	4.69	

	NC5	5	74.0	74	1.22	
	NC6	10	69.9	70.0	4.04	
	NC7	51	69.0	70	5.64	



*Test Kruskal Wallis , **Test Anova ,

Figure 19. Distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez la population total

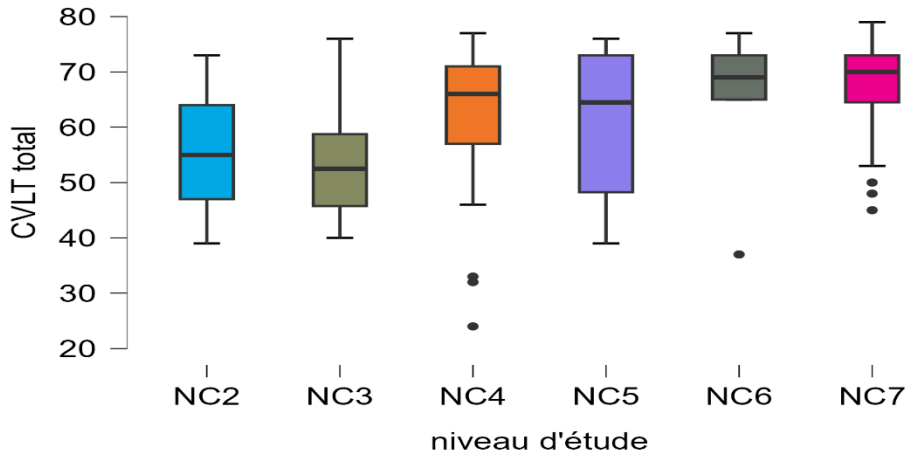


Figure 20 .distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez les patients

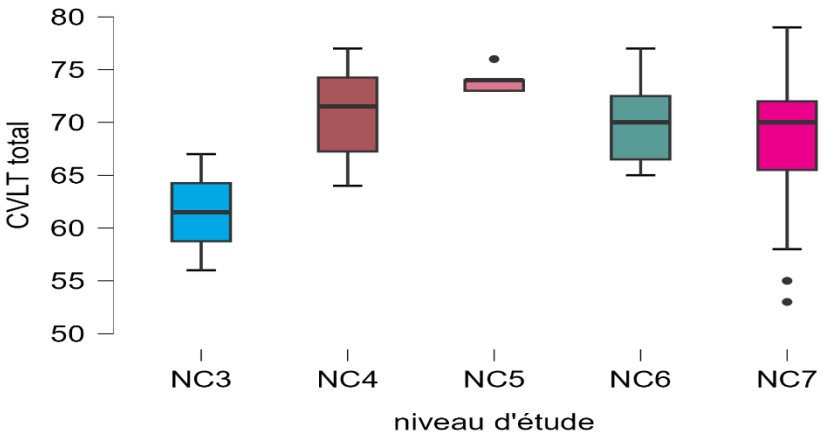


Figure 21 .distribution du score CLVT total selon le niveau d'étude chez les témoins

- Chez les patients, le score total au CVLT-II varie significativement selon le niveau d'étude (p = 0,003). Les moyennes sont de 56,0 pour le niveau NC2, 52,6 pour NC3, 56,4 pour NC4, 53,4 pour NC5, 58,3 pour NC6 et 66,7 pour NC7. On observe ainsi une tendance générale à l'augmentation du score avec les niveaux d'étude les plus élevés, avec le score moyen le plus important chez les patients de niveau NC7. Toutefois, les effectifs de certains niveaux, notamment NC6 (n = 3), restent faibles et doivent être pris en considération dans l'interprétation.

- Chez les témoins, les scores moyens sont de 61,5 pour NC3, 70,8 pour NC4, 74,0 pour NC5, 69,9 pour NC6 et 69,0 pour NC7. La différence des scores selon le niveau d'étude est non statistiquement significative (p = 0,055), bien que les valeurs moyennes apparaissent globalement plus élevées à partir du niveau NC4.

b) <u>SDMT :</u>

⇒ **Selon le sexe :**

Tableau n°06 : scores SDMT total selon le sexe dans l'échantillon global

Groupe	sexe	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	P
Patient	F	57	36.6	35	13.8	0,076*
	H	23	30.6	30	12.7	
Témoins	F	60	56.6	56.5	12.7	0,500*
	H	20	54.2	55.0	15.9	
Total n=160	F	117	46.8	48.0	16.6	0,086*
	H	43	41.6	40.0	18.5	

*Test t Student

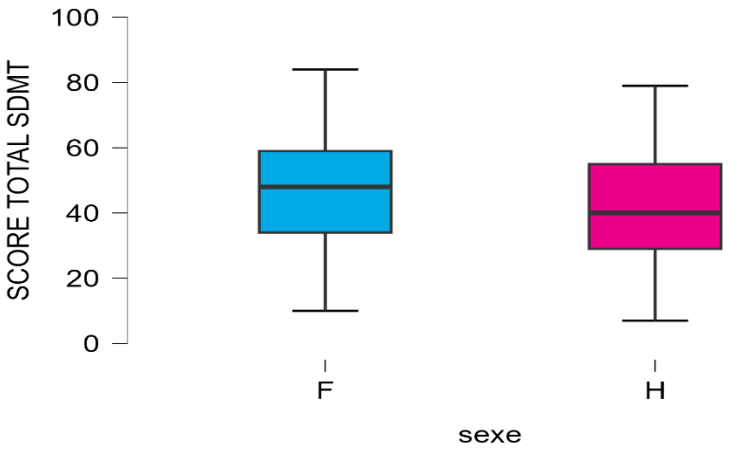


Figure 22. distribution du score SDMT total selon le sexe dans l'échantillon global

- Chez les patients, les femmes présentent une moyenne de 36,6, contre 30,6 chez les hommes, avec une valeur de p = 0,076.

- Chez les témoins, les moyennes sont relativement proches (56,6 chez les femmes contre 54,2 chez les hommes ; p = 0,500).

- Ainsi, aucune différence statistiquement significative selon le sexe n'est observée pour le score total au SDMT, même si une tendance à des performances légèrement supérieures chez les femmes est observée dans l'échantillon global et chez les patients.

⇒ **Selon l'âge :**

Tableau n°07 : corrélation entre l'âge et le score total du SDMT dans l'échantillon global et selon le groupe (Patients vs Témoins).

Variable Y	**Variable X**	**Population**	**Coefficient de corrélation « Rho » Spearman**	**Valeur p**
SDMT	Age	**Total n=160**	**-0.410**	**<0.001**
		Patient	**-0.322**	**0.004**
		Témoins	0.064	0.571

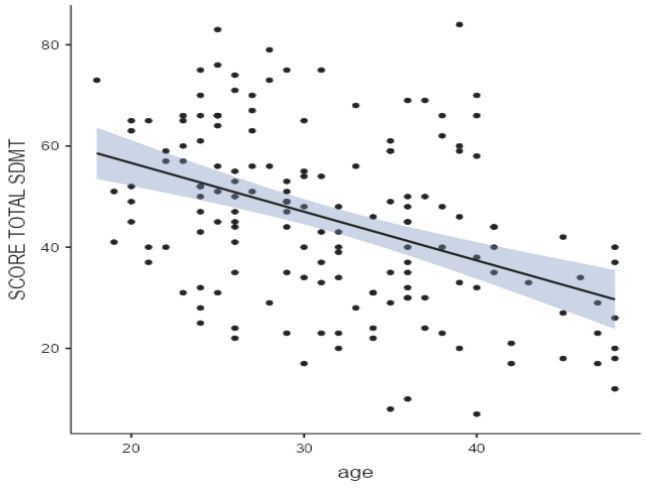


Figure 23. distribution du score SDMT total selon l'âge chez population globale

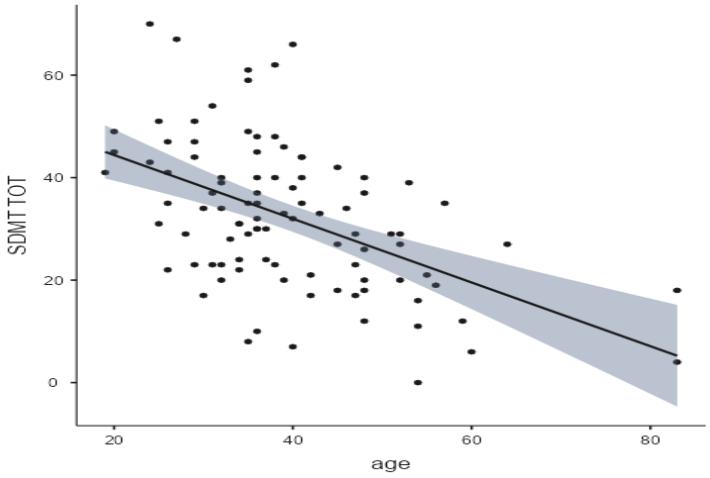


Figure 24. distribution du score SDMT total selon l'âge chez les patients

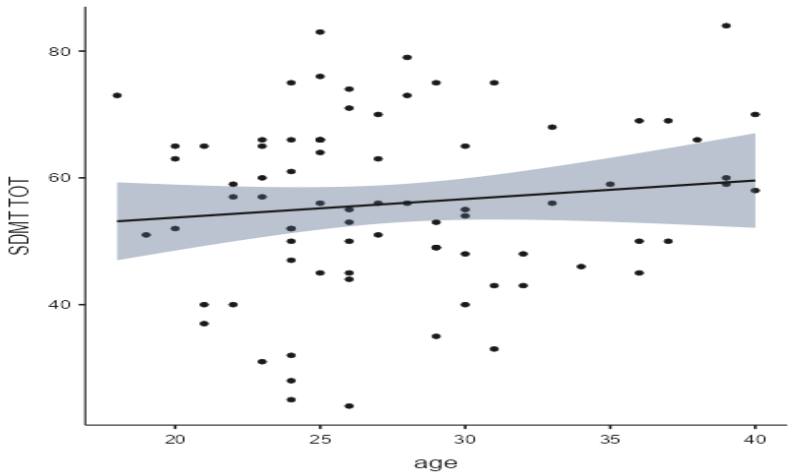


Figure 25. distribution du score SDMT total selon l'âge chez les témoins

- Chez les patients, une corrélation négative et statistiquement significative est observée entre l'âge et le score total du SDMT ($r = -0{,}322$; $p = 0{,}004$). Cela indique qu'une augmentation de l'âge est associée à une diminution du score total au CDMTR, avec une intensité de corrélation faible à modérée.

- Chez les témoins, aucune corrélation statistiquement significative n'est retrouvée entre l'âge et le score total du SDMT (r = 0,064 ; p = 0,571). La corrélation est très faible, suggérant l'absence d'association notable entre l'âge et le score CDMTR dans ce groupe.

- Ainsi, l'association entre l'âge et le score SDMT est retrouvée uniquement chez les patients, alors qu'elle n'est pas observée chez les témoins.

⇒ **Selon le niveau d'étude :**

Tableau n°08 : répartition du score SDMT total selon le niveau d'étude chez la population globale

Groupe	Niveau d'étude	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	p-value
Global n=160	NC2	9	31.7	26	14.5	**<0.001***
	NC3	12	25.3	21.5	12.6	
	NC4	29	43.2	37	18.0	
	NC5	14	41.3	43.0	18.8	
	NC6	13	49.2	49	14.0	
	NC7	83	50.7	49	14.9	
Patients	NC2	9	31.7	26	14.54	**<0.001***
	NC3	10	21.0	20.5	7.60	
	NC4	17	32.1	31	11.12	

	NC5	9	31.0	37	14.92	
	NC6	3	42.7	38	22.37	
	NC7	32	41.9	42.5	11.11	
Témoins	NC3	2	47.0	47.0	9.90	0.531*
	NC4	12	59.0	60.5	13.31	
	NC5	5	59.8	60	5.93	
	NC6	10	51.1	52.0	11.50	
	NC7	51	56.2	56	14.40	

* Test Anova ,

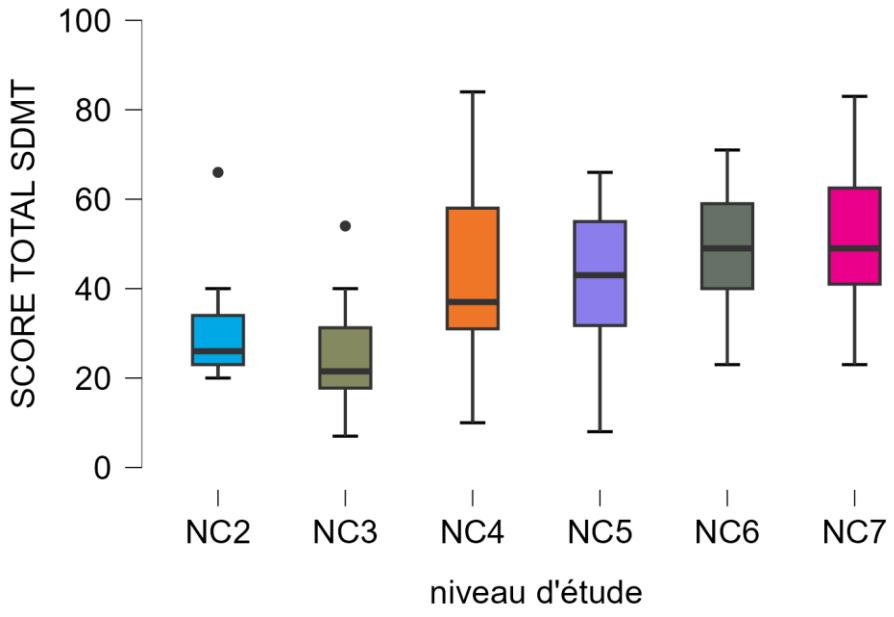


Figure 26.distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez la population globale

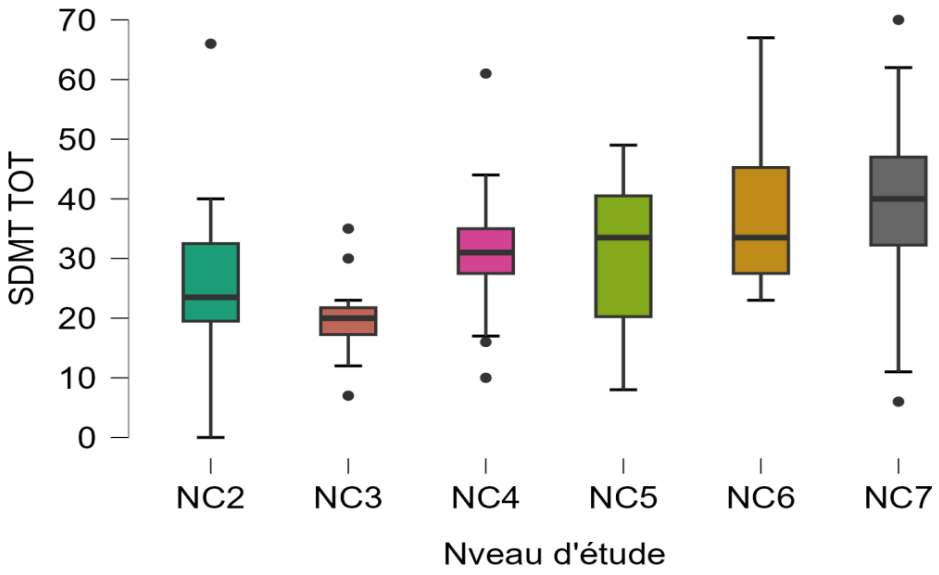


Figure 27. distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez les patients

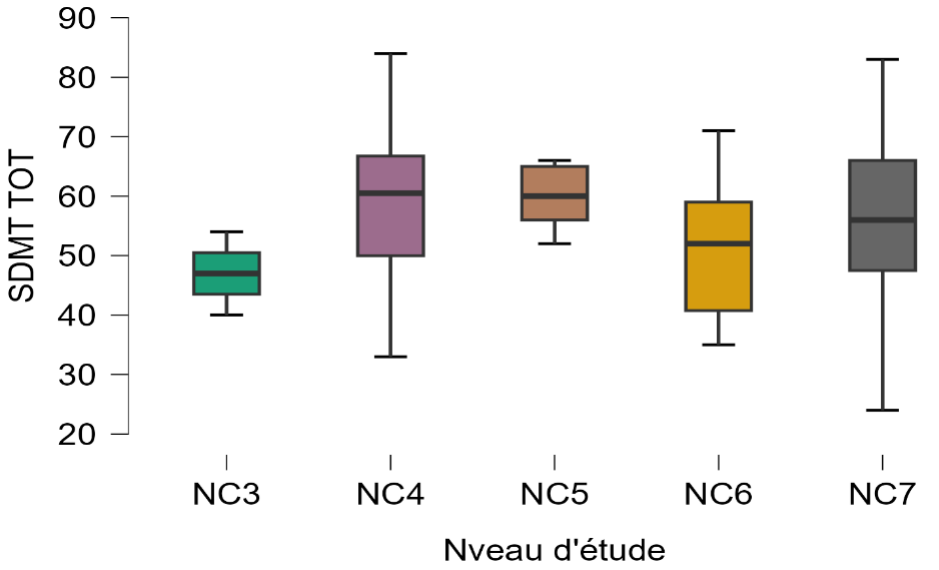


Figure 28. distribution du score SDMT total selon le niveau d'étude chez les témoins

- Chez les patients, une différence statistiquement significative du score total au SDMT est observée selon le niveau d'étude ($p < 0,001$). Les scores moyens sont de 31,7 pour NC2, 21,0 pour NC3, 32,1 pour NC4, 31,0 pour NC5, 42,7 pour NC6 et 41,9 pour NC7. On

observe globalement une tendance à des scores plus élevés aux niveaux d'étude les plus élevés, notamment pour NC6 et NC7, malgré certaines variations entre les catégories. Cette association est statistiquement significative.

- Chez les témoins, aucune différence statistiquement significative du score total au SDMT n'est retrouvée selon le niveau d'étude (p = 0,531). Les scores moyens varient de 47,0 chez les sujets NC3 à 59,8 chez les NC5, avec des valeurs de 59,0 pour NC4, 51,1 pour NC6 et 56,2 pour NC7. Ainsi, malgré des variations des scores moyens entre les différents niveaux d'étude, celles-ci ne sont pas statistiquement significative

- Le niveau d'étude est significativement associé aux performances au SDMT chez les patients, tandis qu'aucune association significative n'est retrouvée chez les témoins.

c) <u>BVMT-R (brief verbal memory test-revised) :</u>

⇒ **Selon le sexe :**

⇒

Tableau n° 09: scores BVMT-R selon le sexe dans l'échantillon global

Etude	sexe	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	p
Patient	F	57	25.6	26	8.19	0.292*
	H	23	23.2	25	9.22	
Témoins	F	60	29.3	30.0	4.64	0.097*
	H	20	30.8	32.5	5.62	
Total	F	117	27.5	29	6.84	0.934*

n=160	H	43	26.7	30	8.57	

*Test U de Mann Whitney

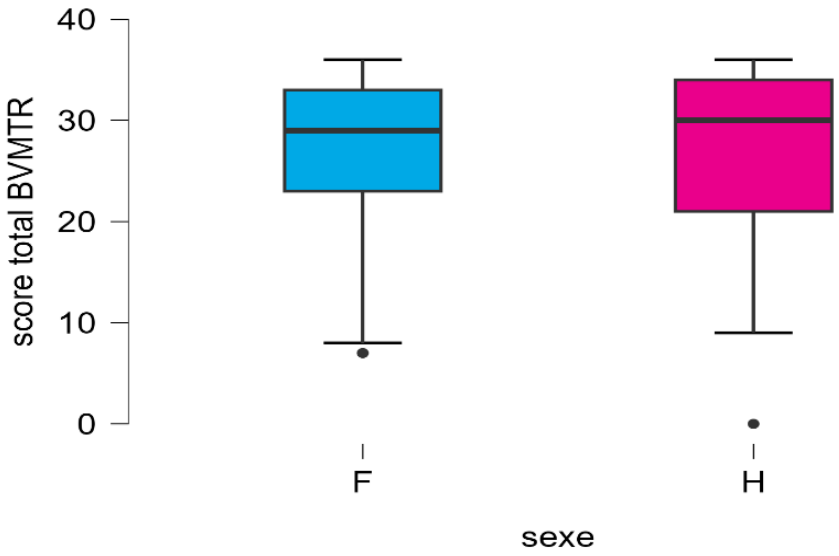


Figure 29. distribution des scores BVMT-R selon le sexe dans l'échantillon global

- Chez les patients, le score moyen au BVMT-R est de 25,6 ± 8,19 chez les femmes, contre 23,2 ± 9,22 chez les hommes. La différence observée entre les deux sexes n'est pas statistiquement significative (p = 0,292), indiquant que le sexe n'est pas significativement associé au score BVMT-R dans ce groupe.

- Chez les témoins, le score moyen est de 29,3 ± 4,64 chez les femmes et de 30,8 ± 5,62 chez les hommes. Malgré un score moyen légèrement plus élevé chez les hommes, cette différence n'est également pas statistiquement significative (p = 0,097).

- En résumé, aucune différence significative du score BVMT-R selon le sexe n'est retrouvée, aussi bien chez les patients que chez les témoins.

⇒ **Selon l'âge :**

Tableau n°10 : score BMRT total selon l'âge chez population globale

Variable Y	Variable X	Population	Coefficient de corrélation « Rho » Spearman	Valeur p
BMRT	Age	**Total n=160**	**-0.211**	**<0.001**
		Patients	**-0.230**	**0.024**
		Témoins	0.005	0.961

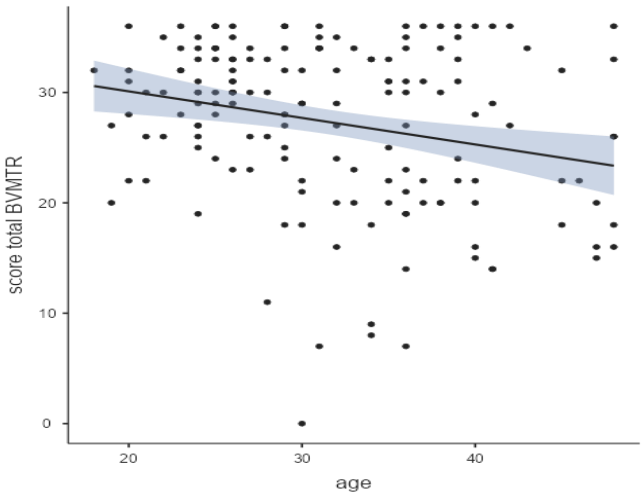


Figure 30. distribution du score BMRT total selon l'âge chez population globale

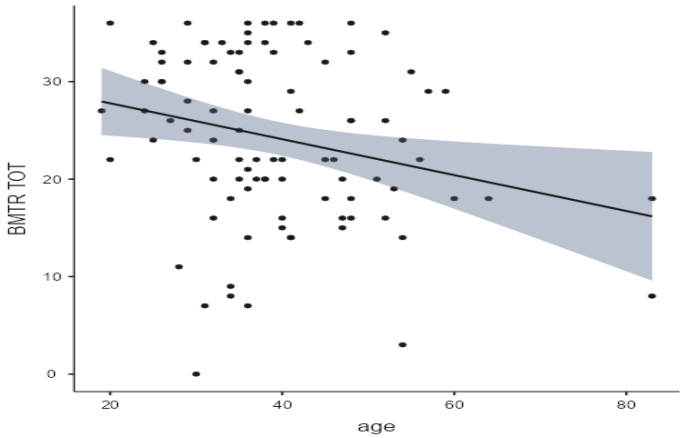


Figure 31 . distribution du score BVMT-R total selon l'âge chez les patients

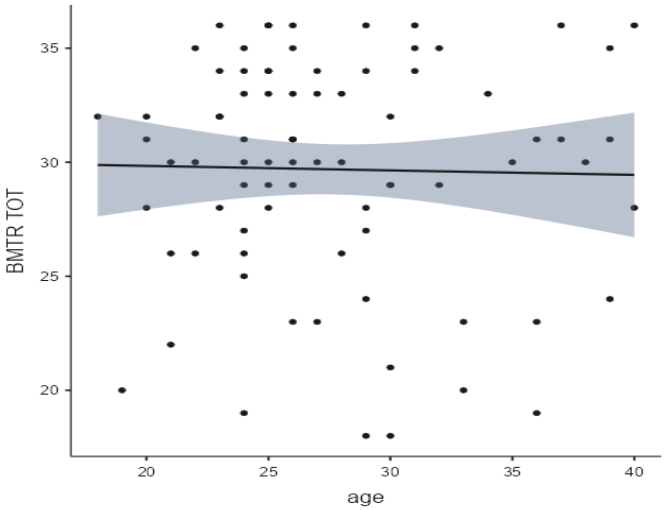


Figure 32. distribution du score BMRT total selon l'âge chez les témoins

- Chez les patients, une corrélation négative et statistiquement significative est retrouvée entre l'âge et le score total au BVMT-R ($r = -0{,}230$; $p = 0{,}024$). Cela indique qu'avec l'avancée en âge, le score au BMRT tend à diminuer, avec une association de faible intensité.

- Chez les témoins, aucune corrélation significative n'est observée entre l'âge et le score total au BMRT ($r = 0{,}005$; $p = 0{,}961$). Le coefficient de corrélation, proche de zéro, traduit une absence d'association entre l'âge et les performances au BMRT dans ce groupe.

- Ainsi, l'âge est significativement associé à une diminution du score BMRT chez les patients, tandis qu'aucune relation significative n'est retrouvée chez les témoins.

⇒ **Selon le niveau d'étude :**

Tableau n°11 : score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez la population globale

Groupe	Niveau d'étude	N	Moyenne	Médiane	Ecart-type	p-value
Global n=160	NC2	9	18.8	20	8.12	**0.015***
	NC3	12	26.7	28.5	6.92	
	NC4	29	24.8	28	9.92	
	NC5	14	27.4	28.5	6.91	
	NC6	13	27.2	27	6.29	
	NC7	83	29.2	30	5.51	
Patients	NC2	9	18.8	20	8.12	**<0.001****
	NC3	10	25.3	26.5	6.75	
	NC4	17	19.8	20	10.09	
	NC5	9	25.1	26	6.83	
	NC6	3	20.3	20	5.51	
	NC7	32	29.6	32.0	6.13	
Témoins	NC3	2	33.5	33.5	2.12	0.234**

	NC4	12	31.8	31.0	3.01	
	NC5	5	31.6	34	5.32	
	NC6	10	29.3	29.5	5.03	
	NC7	51	28.9	30	5.14	

*Test Kruskal Wallis , **Test Anova ,

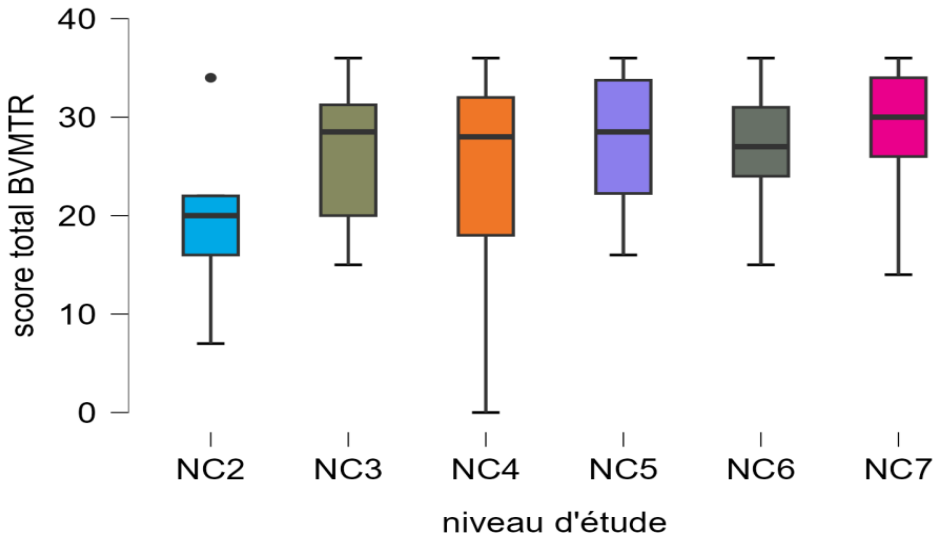


Figure 33. distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez la population globale

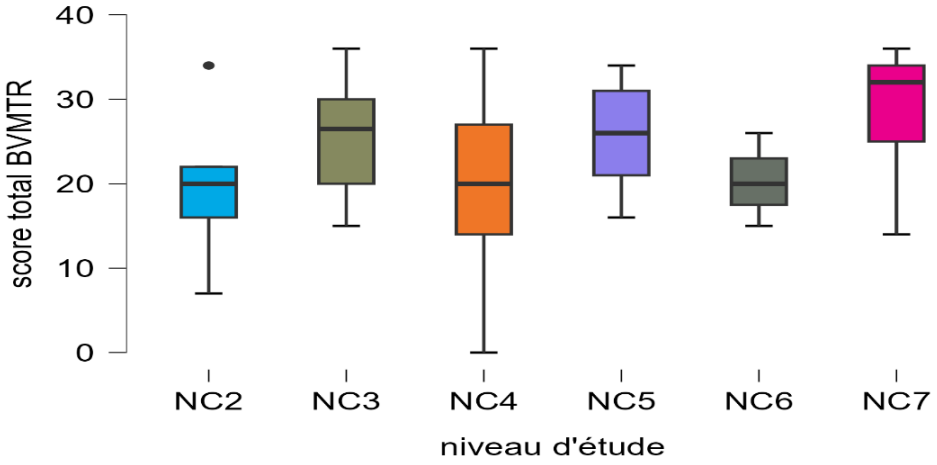


Figure 34 . distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez les patients

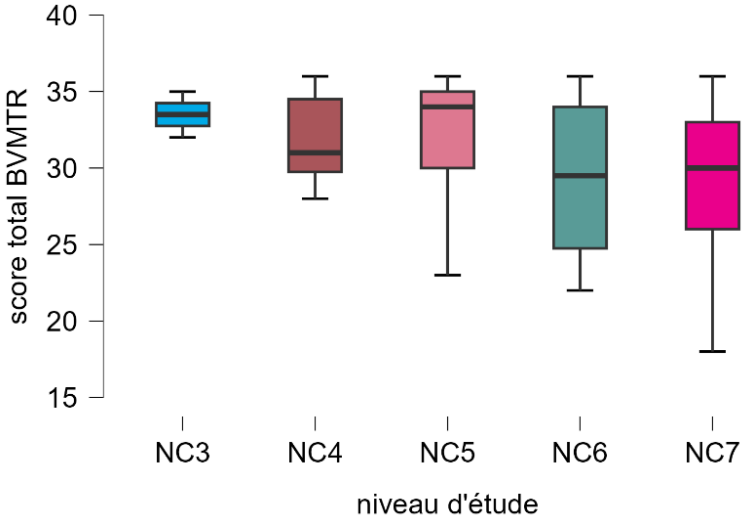


Figure 35. distribution du score BVMT-R total selon le niveau d'étude chez les témoins

- Chez les patients, le score total de la BVMT-R varie selon le niveau d'étude. Les moyennes observées sont de 18,8 ± 8,12 pour les NC2, 25,3 ± 6,75 pour les NC3, 19,8 ± 10,09 pour les NC4, 25,1 ± 6,83 pour les NC5, 20,3 ± 5,51 pour les NC6 et 29,6 ± 6,13 pour les NC7. On observe ainsi une tendance générale à des scores BMTR plus élevés aux niveaux d'étude supérieurs, avec le score moyen le plus élevé chez les patients de niveau NC7. La différence des scores selon le niveau d'étude est statistiquement significative ($p < 0,001$; test ANOVA), indiquant une association significative entre le niveau d'étude et le score BVMT-R chez les patients.

- Chez les témoins, les scores moyens sont relativement élevés et proches entre les différents niveaux d'étude : 33,5 ± 2,12 chez les NC3, 31,8 ± 3,01 chez les NC4, 31,6 ± 5,32 chez les NC5, 29,3 ± 5,03 chez les NC6 et 28,9 ± 5,14 chez les NC7. Bien qu'une légère diminution du score moyen soit observée des niveaux NC3 vers NC7, cette variation n'est pas statistiquement significative (p = 0,234 ; test ANOVA). Ainsi, chez les témoins, le niveau d'étude ne semble pas être significativement associé au score total de la BVMT-R.

1. Comparaison entre patients atteints de sclérose en plaques et sujets témoins

a) Évaluation et comparaison des performances de mémoire verbale (CVLT-II) entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins

Tableau n°12 : comparaison des performances de mémoire verbale (CVLT-II) entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins

Variable	Population Globale n=160	**Patients SEP (n=80)**	**Sujets Témoins (n=80)**	**p-value**
CLVT				
Essai1				
Moyenne (±ET)	8.41 ± 2.71	**7.76 ±2.84**	**9.06 ± 2.42**	**0.002***
Médiane (IQT)*	8.0[6.0-10.0]	**7.0[6.0-10.00]**	**9.0[7.0-11.0]**	
Essai2				
Moyenne (±ET)	12.1 ± 3.19	**10.8 ±3.52**	**13.3 ± 2.27**	**<0.001***

Médiane (IQT)*	12.0[10.0-15.0]	**11.0[8.0-14.3]**	**13.0[12.0-16.0]**	
Essai3				
Moyenne (±ET)	14.0 ± 2.97	**12.7 ±3.52**	**15.3 ±1.37**	**<0.001***
Médiane (IQT)	16.0 [13.0-16.0]	**14.0|10-16.0]**	**16.0[15.0-16.0]**	
Essai4				
Moyenne (±ET)	15.0 ± 2.28	**14.6 ± 2.91**	**15.8 ± 0.57**	**<0.001***
Médiane (IQT)	16.0 [15.8-16.0]	**16.0[16.0-16.0]**	**16.0 [16.0-16.0]**	
Essai5				
Moyenne (±ET)	15.5 ± 1.47	**14.9 ± 1.93**	**16.0 ±0.11**	**<0.001***
Médiane (IQT)	16.0 [16.0-16.0]	**16.0 [15.0-16.0]**	**16.0 [16.0-16.0]**	
Total CLVT				
Moyenne (±ET)	64.6 ± 10.9	**59.7 ± 12.70**	**69.5 ±5.41**	**<0.001***
Médiane (IQT)	67.5 [61.0-72.0]	**64.0 [49.7-69.0]**	**71.0 [66.0-73.3]**	
Test5-test1				
Moyenne (±ET)	7.11± 2.56	7.29 ± 2.71	6.92 ± 2.41	0.372**

Médiane (IQT)	7.0 [5.0-9.0]	7.0 [5.0-9.00]	7.0 [5.0-9.0]	

***Test U de Mann Whitney, **Test t de student**

- La comparaison des performances de mémoire verbale (CVLT) entre les patients atteints de SEP et les témoins met en évidence des différences significatives au cours de la majorité des essais.

- Lors du premier essai, les patients présentent une performance moyenne de 7,76 ± 2,84, inférieure à celle des témoins (9,06 ± 2,42), avec une différence statistiquement significative ($p = 0,002$). Cette différence se maintient au deuxième essai, avec une moyenne de 10,8 ± 3,52 chez les patients contre 13,3 ± 2,27 chez les témoins ($p < 0,001$). De meme, au troisième essai, les patients obtiennent un score moyen de 12,7 ± 3,52, contre 15,3 ± 1,37 chez les témoins, la différence étant également significative ($p < 0,001$).

- Au quatrième essai, les performances restent légèrement inférieures chez les patients (14,6 ± 2,91) par rapport aux témoins (15,8 ± 0,57), avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$). Au cinquième essai, les patients obtiennent une moyenne de 14,9 ± 1,93, contre 16,0 ± 0,11 chez les témoins ($p < 0,001$). Malgré l'amélioration progressive des performances au fil des essais dans les deux groupes, les patients conservent donc des scores inférieurs à ceux des témoins.

- Concernant le score total du CVLT, les patients présentent une moyenne de 59,7 ± 12,70, nettement inférieure à celle des témoins (69,5 ± 5,41), avec une différence hautement significative ($p < 0,001$). Ces résultats témoignent d'une altération significative des performances de mémoire verbale chez les patients atteints de SEP, portant aussi bien sur les performances aux différents essais que sur le score total.

- En revanche, le résultat du test 5–test 1 ne montre pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (7,29 ± 2,71 chez les patients versus 6,92 ± 2,41 chez les témoins ; $p = 0,372$). Ainsi, malgré des performances globalement inférieures chez les

patients, l'amélioration entre le premier et le cinquième essai apparaît comparable entre les deux groupes.

b) Évaluation et comparaison des performances aux tests SDMT et BVMT-R entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins

Tableau n°13: comparaison des performances cognitive (SDMT et BVMT- R) entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins.

Variable	Population Globale n=160	**Patients SEP (n=80)**	**Sujets Témoins (n=80)**	**p-value**
SDMT TOT				
Moyenne (±ET)	45.4 ± 17.2	**34.8±13.7**	**56.0 ± 13.5**	**<0.001***
Médiane (IQT)	45.0[32.0-59.0]	**34.0[23.8-44.0]**	**56.0[48.0-66.0]**	
BMTR TOT				
Moyenne (±ET)	27.3 ± 7.33	**24.9 ±8.60]**	**29.7 ± 4.90**	**<0.001****
Médiane (IQT)*	29.0[22.0-33.0]	**26.0[20.0-33.0]**	**30.0[27.0-34.0]**	

**Test t de Student , ** Test U de Mann Whitney*

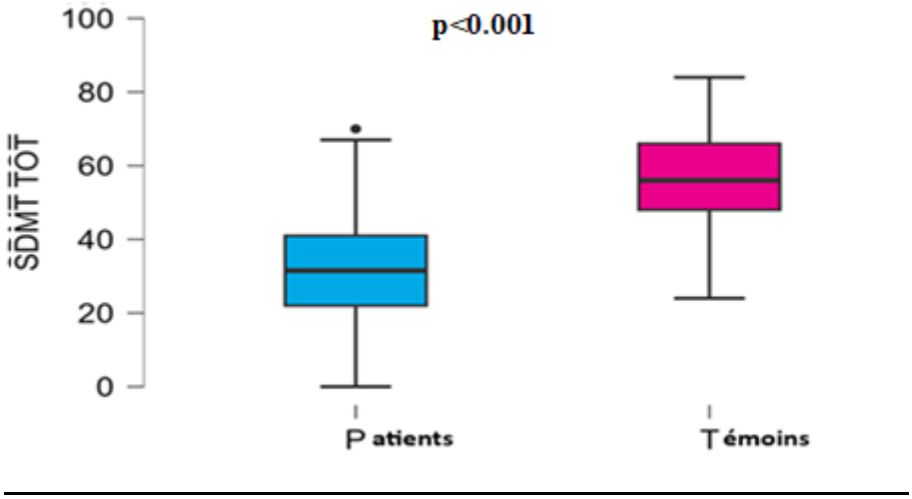


Figure 36. comparaison des scores au SDMT total entre les patients SEP et les sujets témoins

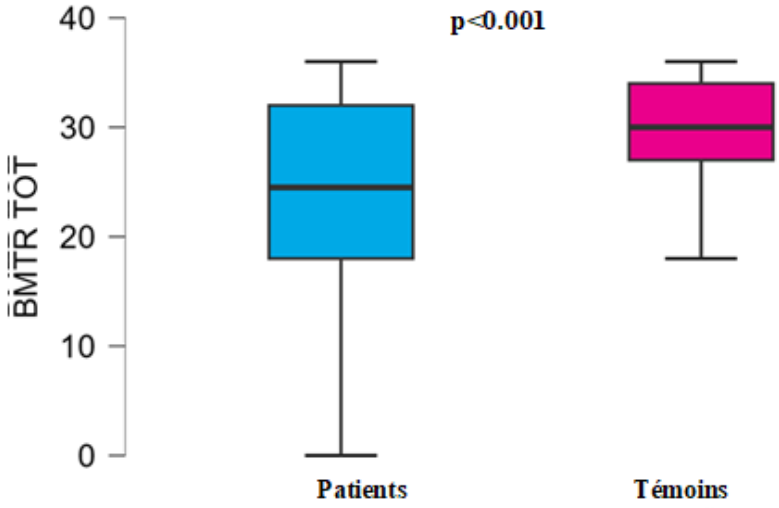


Figure 38. comparaison des scores au BMRT total entre les patients SEP et les sujets témoins

- La comparaison des performances cognitives entre les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et les sujets témoins met en évidence une différence statistiquement significative pour les deux tests évalués.

- Concernant le SDMT total, les patients atteints de SEP présentent un score moyen de 34,8 ± 13,7, contre 56,0 ± 13,5 chez les sujets témoins. La médiane est également plus faible chez les patients (34,0 [23,8–44,0]) que chez les témoins (56,0 [48,0–66,0]). Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,001$), indiquant une performance significativement inférieure des patients SEP au SDMT total.

- Pour le BVMT-R total, le score moyen est de 24,9 ± 8,6 chez les patients SEP, contre 29,7 ± 4,9 chez les sujets témoins. Les médianes sont respectivement de 26,0 [20,0–33,0] et 30,0 [27,0–34,0]. La différence observée est également statistiquement significative ($p < 0,001$), avec des performances significativement plus faibles chez les patients atteints de SEP.

- Ainsi, les patients atteints de SEP présentent des performances cognitives significativement inférieures à celles des sujets témoins, aussi bien au SDMT total qu'au BMTR total.

2. Analyse par Courbes ROC

Afin d'évaluer la capacité de chaque test neuropsychologique à différencier les patients atteints de SEP des sujets témoins, une analyse par les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristic*) a été réalisée.

Tableau n°14 : Seuils décisionnels optimaux, indices de Youden et performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) des tests neuropsychologiques.

Test / Variable	AUC	IC à 95%	Valeur p	Seuil optimal	Indice de Youden (J)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
CVLT-II total	0,731	[0,652 – 0,810]	**< 0,001**	≤ 60,5	0,388	43,75 %	95,00 %
SDMT total	0,863	[0,806 – 0,920]	**< 0,001**	≤ 48,5	0,600	86,25 %	73,75 %
BVMT-R total	0,657	[0,570 – 0,743]	**< 0,001**	≤ 22,5	0,338	43,75 %	90,00 %

Note : AUC : *Area Under the Curve* (Aire Sous la Courbe) , IC à 95% : *Intervalles de Confiance*

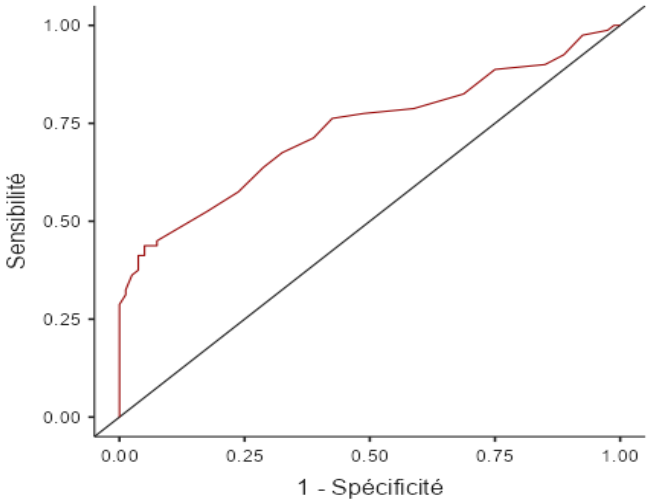


Figure 38 . courbe ROC du CLVT-II total

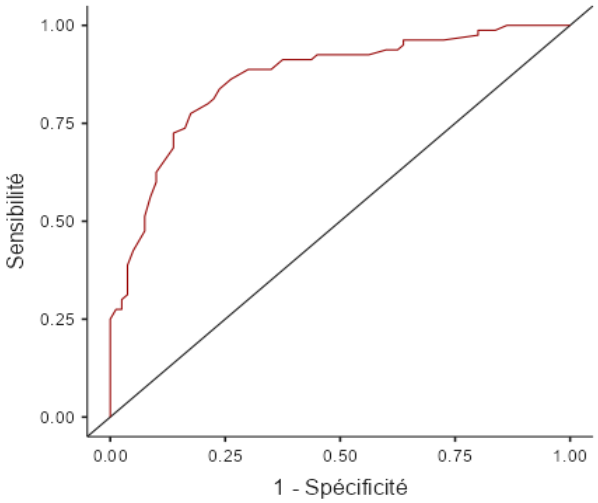


Figure 39 . courbe ROC du SDMT total

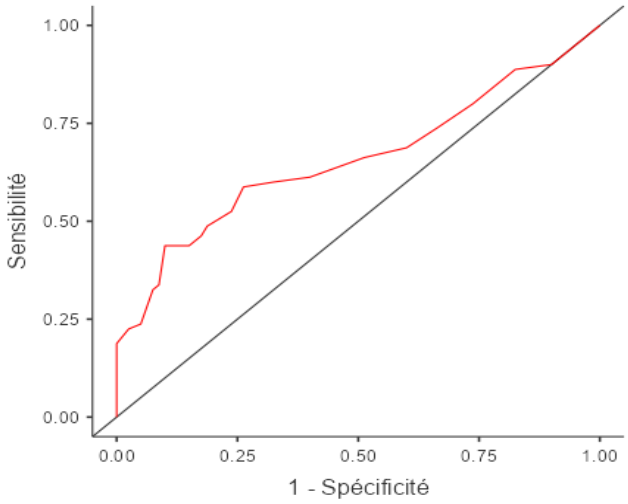


Figure 40. courbe ROC du BVMT-R total

- Le CVLT-II total présente une performance intermédiaire (**AUC = 0,731**), avec une **très bonne spécificité (95 %)** mais une sensibilité relativement faible (**43,75 %**) au seuil optimal **déterminé par l'indice de Youden est** ≤ 60,5

- Le SDMT total : l'analyse de la courbe ROC du score total au SDMT, réalisée sur l'ensemble de la population étudiée (n = 160), a montré une **bonne capacité discriminante** pour différencier les patients atteints de sclérose en plaques des témoins. L'aire sous la courbe (AUC) était de **0,863** (IC95 % : **0,806–0,920** ; p < 0,001). Le **seuil optimal déterminé par l'indice de Youden est ≤48,5**. À ce seuil, la sensibilité est de **86,25 %** et la spécificité de **73,75 %**, avec un **indice de Youden de 0,600**.

- BVMT-R : l'analyse de la courbe ROC du score total au BVMTR, réalisée sur l'ensemble de la population étudiée (n = 160), a montré une capacité discriminante faible à modérée pour différencier les patients atteints de sclérose en plaques des témoins. L'aire sous la courbe (AUC) était de **0,657** (IC95 % : **0,570–0,743** ; **p < 0,001).** Le seuil ≤ 22,5 donne une sensibilité de **43,75 %** et une spécificité de **90.0 %**, avec J = **0,338**.

3. Étude des relations entre les différents tests cognitifs

Tableau n°15 : corrélation entre les performances au CVLT-II et à l'SDMT dans l'ensemble de la population étudiée (n = 160).

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « R »	Coefficient de détermination « R^2 »	Valeur p
SDMT total	CVLT-II total	**0.484**	**0.234**	**<0.001**

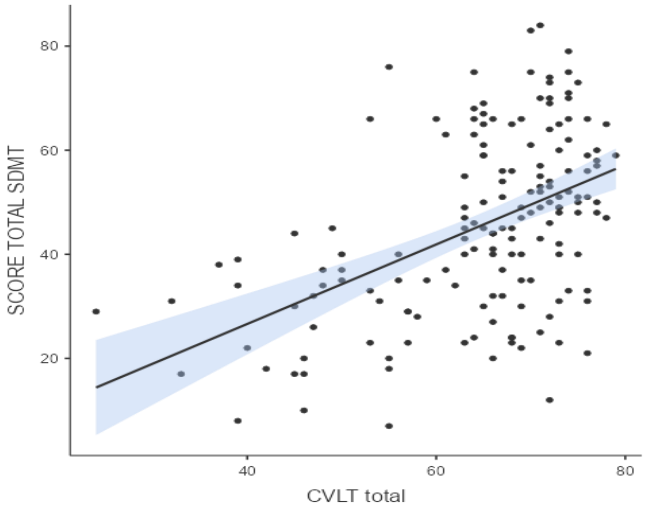


Figure 41. dispersion du SDMT total en fonction du CLVT-II total

- Une analyse de corrélation linéaire montre une association positive et statistiquement significative entre le score total au CVLT-II et le score total au SDMT **(r = 0,484 ; p < 0,001).** La mémoire verbale explique ainsi **23,4 %** de la variance de la vitesse de traitement de l'information et de l'attention visuelle au sein de la population étudiée (n = 160).

Tableau n°16 : distribution du BVMT-R total en fonction du CLVT-II total

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « Rho » Spearman	Valeur p

BVMT-R	CVLT-II total	**0.462**	**<0.001**

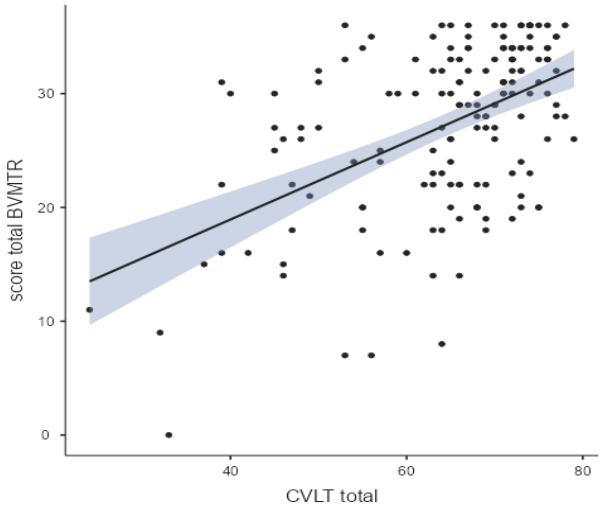


Figure 42.dispersion du BMTR total en fonction du CLVT-II total

- **Relation entre le BVMT-R et le CVLT-II :** dans l'ensemble de la population étudiée (n = 160), une corrélation positive modérée et statistiquement significative a été observée entre le score total au BVMT-R et le score total au CVLT-II (**rho de Spearman = 0,462 ; p < 0,001).** Ainsi, de meilleures performances au CVLT-II étaient associées à de meilleures performances au BVMT-R.

Tableau n°17 : **relation entre BVMT-R et SDMT dans le groupe total**

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « R »	Coefficient de détermination « R^2 »	Valeur p
SDMT tot	BVMT-R	**0.346**	**0.120**	**<0.001**

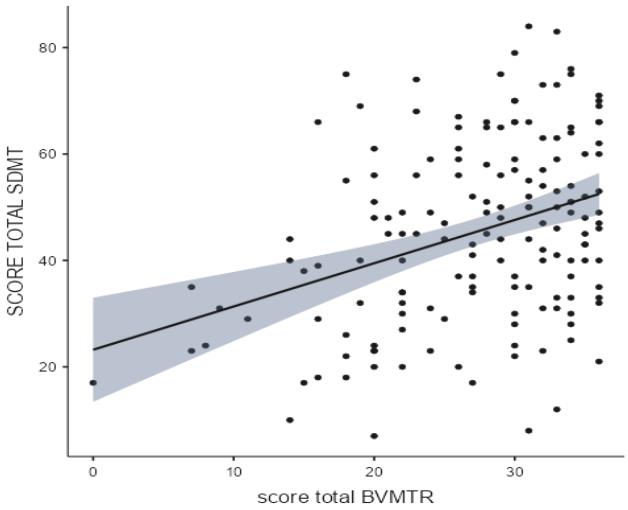


Figure43. dispersion SDMT total en fonction du BVMT-R total

- Dans l'ensemble de la population étudiée (n = 160), une corrélation positive faible à modérée et statistiquement significative a été observée entre le score total au BVMT-R et le score total au SDMT (**r = 0,346 ; R^2 = 0,120 ; p < 0,001**). Ainsi, les participants ayant de meilleures performances au BVMT-R avaient tendance à présenter également de meilleures performances au SDMT. Le coefficient de détermination indique que **12,0 %** de la variabilité des scores est associée à leur relation linéaire.

Tableau n°18 : **distribution du BVMT-R total en fonction du SDMT total**

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « Rho » Spearman	Valeur p
BMRT-Tot	SDMT	**0.322**	**0.004**

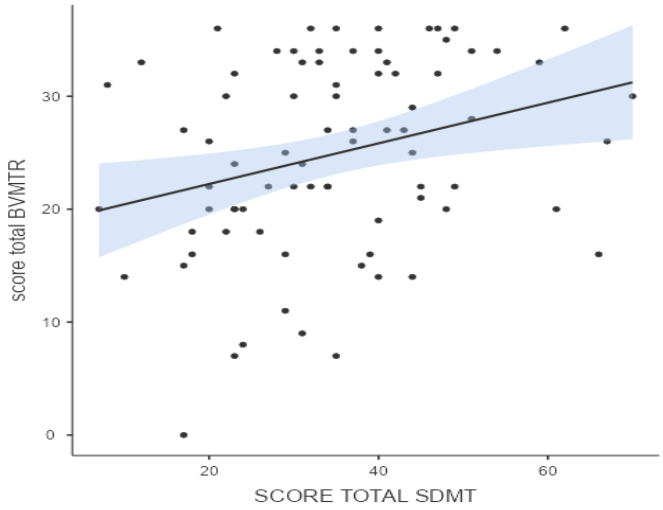


Figure 44. dispersion du BVMT-R total en fonction du SDMT total

- Au sein du groupe des patients atteints de SEP (n = 80), l'analyse de corrélation de Spearman met en évidence une corrélation positive et statistiquement significative entre les performances au SDMT total et au BMTR total. Le coefficient de corrélation obtenu est de $\rho = 0,322$, avec une valeur $p = 0,004$.

- Cette corrélation positive signifie que, chez les patients atteints de SEP, l'augmentation des performances au SDMT total est associée à une augmentation des performances au BMTR total. L'intensité de cette association est faible à modérée.

- Ainsi, les résultats suggèrent une association significative entre les performances évaluées par le SDMT et celles évaluées par le BMTR chez les patients atteints de SEP.

Tableau n° 19 : relation entre le SDMT et le CVLT-II chez les patients atteints de SEP

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « R »	Coefficient de détermination « R^2 »	Valeur p

SDMT tot	CLVT	**0.399**	**0.156**	**<0.001**

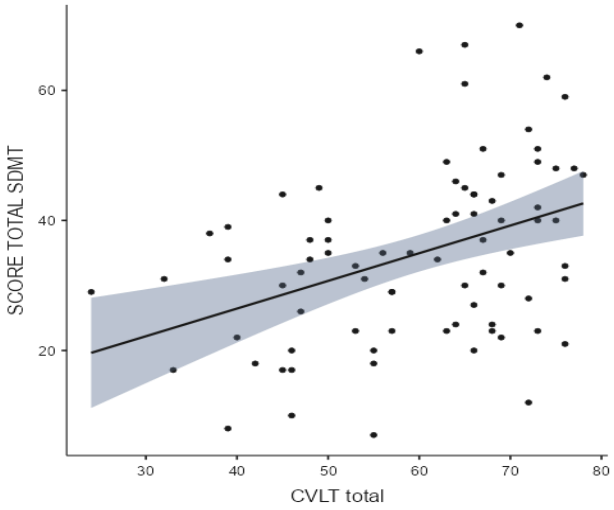


Figure 45 .dispersion du SDMT total en fonction du CVLT-II total

- Au sein du groupe des patients atteints de sclérose en plaques (n = 80), une corrélation positive faible à modérée et statistiquement significative a été observée entre le score total au CVLT-II et le score total au SDMT (**r = 0,394 ; R^2 = 0,156 ; p < 0,001).**

- Ainsi, les patients présentant de meilleures performances au CVLT-II avaient tendance à présenter également de meilleures performances au SDMT. Le coefficient de détermination indique que **15,6 %** de la variabilité des scores est associée à leur relation linéaire.

Tableau n°20: **Corrélation entre les performances au CVLT-II et au BVMT-R chez les patients atteints de SEP**

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « Rho » Spearman	Valeur p
BMRT-Tot	CLVT	**0.539**	**<0.001**

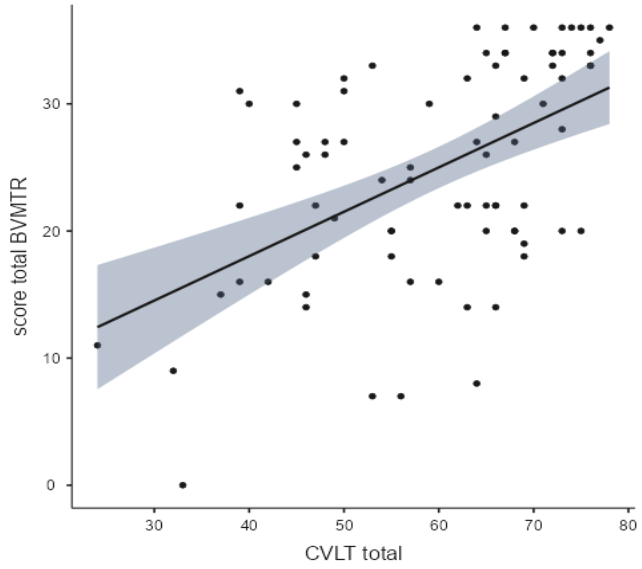


Figure 46 .dispersion du BVMT-R total en fonction du CVLT-II total

- Chez les patients atteints de SEP (n=80), l'analyse de la relation entre les performances au CVLT-II et au BVMT-R met en évidence une corrélation positive, modérée et statistiquement significative entre les deux tests, avec un coefficient de corrélation de Spearman $\rho = 0{,}539$ et une valeur $p < 0{,}001$.

- Ainsi, les patients présentant de meilleures performances au CVLT-II, qui évalue principalement les capacités d'apprentissage et de mémoire verbale, tendent également à obtenir de meilleurs scores au BVMT-R, explorant principalement la mémoire visuospatiale. La force de cette association, supérieure à celle observée entre le SDMT et le BVMT-R, suggère une relation plus importante entre les différentes composantes mnésiques évaluées.

Tableau n°27 : Corrélation entre les performances au SDMT et au BVMT-R chez les patients atteints de SEP

Variable Y	**Variable X**	Coefficient de corrélation « Rho » Spearman	Valeur p
BVMT-R total	SDMT total	**0.322**	**0.004**

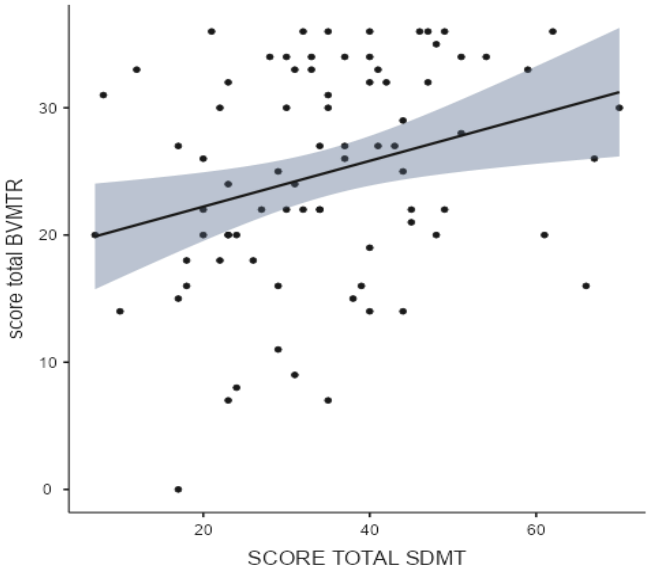


Figure 47 . dispersion du BVMT-R total en fonction du SDMT total

- L'analyse de la corrélation entre les performances au SDMT et au BVMT-R chez les patients atteints de SEP (n=80) montre l'existence d'une corrélation positive statistiquement significative entre les deux scores. En effet, le coefficient de corrélation de Spearman est de ρ = 0,322, avec une valeur p = 0,004.

- Cette corrélation positive indique que les patients ayant de meilleures performances au SDMT, évaluant principalement la vitesse de traitement de l'information, tendent également à obtenir de meilleurs scores au BVMT-R, qui explore principalement les

capacités de mémoire visuospatiale. L'intensité de cette association reste toutefois faible à modérée.

- La significativité statistique de cette corrélation suggère ainsi qu'une altération de la vitesse de traitement de l'information pourrait être associée à une diminution des performances mnésiques visuospatiales chez les patients atteints de SEP. Cependant, cette association ne permet pas d'établir une relation causale entre les deux fonctions cognitives.

DISCUSSION

A) Partie descriptive

1. Caractéristiques sociodémographiques

Dans notre étude, la population était constituée de 96 patients atteints de sclérose en plaques. Une prédominance féminine a été observée, avec 69 femmes (71,9 %) contre 27 hommes (28,1 %), soit un sex-ratio H/F de 0,39. La tranche d'âge de 28 à 38 ans était la plus représentée dans notre population.

L'âge et le sexe de notre population correspondent globalement aux données de la littérature. La SEP touche préférentiellement l'adulte jeune et présente une nette prédominance féminine. Cette prédominance féminine pourrait être liée à l'interaction de facteurs hormonaux, génétiques et immunologiques impliqués dans la susceptibilité à la maladie.

Ces résultats sont également comparables à ceux rapportés par Benhamada à Constantine qui retrouvait une prédominance féminine de 77,4 % dans une population de 217 patients. La proportion observée dans notre série reste ainsi proche de celle rapportée dans cette étude.

2. Répartition géographique

La répartition géographique montre une nette prédominance des patients résidant à Annaba, avec 57 patients sur les 96 inclus. D'autres patients provenaient de plusieurs wilayas limitrophes, notamment Guelma, El Tarf, Skikda et Souk Ahras.

Cette répartition pourrait s'expliquer par le recrutement de notre population au niveau d'Annaba, mais également par le rôle de notre structure dans la prise en charge régionale de la SEP. En effet, des patients provenant de wilayas limitrophes peuvent être orientés ou solliciter notre structure pour le suivi et la prise en charge de leur maladie. Cette distribution géographique témoigne ainsi du caractère régional du recrutement de notre population.

3. Signes inauguraux de la SEP

Dans notre série, les troubles moteurs constituaient la manifestation inaugurale la plus fréquente, retrouvée chez 44 patients, suivis de la névrite optique rétrobulbaire (NORB) chez 37 patients et des troubles de l'équilibre chez 26 patients. Les autres manifestations étaient moins fréquentes.

La prédominance des troubles moteurs et visuels dans notre série est en accord avec les données de la littérature, les manifestations motrices, sensitives et visuelles faisant partie des modes de révélation les plus fréquents de la SEP.

Nos résultats sont également proches de ceux rapportés par Benhamada, dans sa série de 217 patients, où les troubles moteurs constituaient également le principal signe inaugural, suivis notamment par la NORB et les troubles sensitifs. Cette concordance pourrait s'expliquer par le caractère fréquent et facilement identifiable de ces manifestations au début de la maladie.

4. Formes cliniques

La forme récurrente-rémittente (RR) était largement prédominante dans notre population, représentant 82 patients, soit 86 % de l'effectif. Les formes secondairement progressives (SP) représentaient 7 %, les formes primaire progressives (PP) 5 %, tandis que le syndrome clinique isolé (CIS) concernait 2 % des patients.

La prédominance de la forme récurrente-rémittente est en accord avec les données de la littérature, cette forme constituant la présentation clinique la plus fréquente de la SEP.

Cette observation est également comparable à celle de Benhamada, qui retrouvait une forme RR chez 85,7 % de ses patients. La proportion retrouvée dans notre série est donc très proche de celle rapportée dans cette étude. En revanche, les formes progressives étaient relativement peu représentées dans les deux populations, ce qui peut notamment être lié au caractère moins fréquent de ces formes et à leur évolution différente.

5. Traitement de fond

Dans notre série, les interférons représentaient la majorité des traitements de fond utilisés. L'interféron β1b était le plus prescrit, chez 29 patients (30,2 %), suivi de l'interféron β1a IM chez 23 patients (24 %) et de l'interféron β1a SC chez 21 patients (21,9 %).

Les autres traitements étaient moins représentés, notamment l'ocrelizumab, le natalizumab, le diméthyl fumarate, le fingolimod, le rituximab et l'acétate de glatiramère.

La prédominance des interférons dans notre série peut s'expliquer par leur utilisation historique comme traitements de fond de la SEP et leur disponibilité dans notre contexte de prise en charge. La présence de traitements plus récents, notamment les anticorps monoclonaux, témoigne cependant de l'utilisation progressive d'un éventail thérapeutique plus large.

6. IRM cérébrale

Sur le plan radiologique, les lésions supratentorielles constituaient l'anomalie la plus fréquemment retrouvée dans notre série, avec 81 patients. Elles étaient suivies par les lésions confluentes chez 25 patients, l'atrophie sous-corticale chez 19 patients et l'atrophie corticale chez 18 patients.

La prédominance des lésions supratentorielles est compatible avec les caractéristiques radiologiques habituelles de la SEP, qui se caractérise par une atteinte multifocale du système nerveux central.

La présence d'une atrophie corticale et sous-corticale dans notre population est particulièrement intéressante dans le contexte de notre travail consacré aux troubles cognitifs. En effet, l'atrophie cérébrale constitue un marqueur de neurodégénérescence et peut être associée à l'atteinte cognitive au cours de la SEP. Ces anomalies radiologiques doivent donc être considérées dans l'interprétation globale des performances cognitives des patients.

7. Symptômes psychiatriques et associés

Dans notre population, l'anxiété était le symptôme le plus fréquemment rapporté, concernant 67 patients, suivie de la fatigue chez 62 patients. L'insomnie concernait 42 patients, la dépression 39 patients et les troubles de concentration 12 patients.

La fréquence élevée de l'anxiété et de la fatigue dans notre série souligne l'importance des manifestations non motrices dans la SEP. Ces symptômes peuvent avoir un retentissement important sur la qualité de vie des patients et sont également susceptibles d'influencer leurs performances cognitives.

La fatigue est notamment une manifestation fréquente au cours de la SEP et peut contribuer à une diminution des capacités attentionnelles et de la vitesse de traitement de l'information. De même, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil peuvent constituer des facteurs susceptibles d'interférer avec les performances aux tests neuropsychologiques. Leur prise en compte est donc particulièrement importante dans une étude consacrée à l'évaluation cognitive.

8. Handicap neurologique : le score EDSS

Concernant le handicap neurologique, 58 patients présentaient un score EDSS inférieur à 4, 28 patients avaient un score compris entre 4,5 et 5,5 et 10 patients avaient un score supérieur à 6.

La prédominance des patients ayant un EDSS inférieur à 4 traduit globalement un niveau de handicap faible à modéré dans notre population. Cette observation peut notamment s'expliquer par la prédominance de la forme récurrente-rémittente dans notre série et souligne l'importance de diagnostiquer et traiter la maladie très tôt.

Ces résultats rejoignent les observations de Benhamada, qui retrouvait également une progression du handicap plus importante dans les formes progressives de la maladie. Dans sa cohorte, les formes RR étaient majoritairement associées à des niveaux d'EDSS faibles, tandis que les formes progressives étaient davantage associées à un handicap plus important (79) .

B) Partie analytique

- Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer les performances cognitives des patients atteints de sclérose en plaques à travers trois domaines particulièrement concernés dans cette pathologie : la vitesse de traitement de l'information, la mémoire verbale et la mémoire visuo-spatiale. L'effectif total comprenait 96 patients atteints de SEP. Pour les analyses comparatives entre patients et témoins, l'échantillon retenu était constitué de 80 patients et 80 témoins, soit 160 sujets.

- Nous avons modifié les items du CVLT-II selon les données linguistiques régionales établies dans un travail de thèse du Dr Zahi du service de médecine de travail du CHU Annaba, afin de l'adapter à notre population d'étude

- Les résultats obtenus mettent en évidence une altération significative des performances cognitives chez les patients atteints de SEP, comparativement aux sujets témoins. Cette observation est globalement concordante avec les données de la littérature, notamment avec l'étude tunisienne de Souissi et al. et avec les résultats de la revue systématique et méta-analyse de Potticary et Langdon consacrée à la validation internationale du BICAMS.

1. Performances en mémoire verbale

- La courbe ROC du CVLT-II version Algérienne a démontré une performance intermédiaire (**AUC = 0,731**), avec une **très bonne spécificité (95 %)** mais une sensibilité relativement faible (**43,75 %**) au seuil optimal **déterminé par l'indice de Youden est** ≤ 60,5, donc la discrimination n'est pas excellente c'est-à-dire qu'un score normal ne permet pas d'exclure une atteinte cognitive, pour y remedier il est conseiller de faire des courbes ROC pour chaque paramétre T1 (encodoge), T2,T3,T4,T5(courbe d'apprentissage) et T5-T1 (gain d'apprentissage)

- Malgré la performance intermédiare du test, les patients atteints de SEP ont présenté des performances significativement inférieures à celles des témoins au CVLT-II, et ce dès le premier essai. Le score total moyen était de 59,7 ± 12,70 chez les patients contre 69,5 ± 5,41 chez les témoins ($p<0,001$). Cette diminution était également observée au niveau des différents essais d'apprentissage.

- Ces résultats mettent en évidence une atteinte de la mémoire verbale chez les patients atteints de SEP. Ils sont en accord avec les données rapportées par Souissi et al., Les auteurs ont ainsi confirmé l'intérêt de l'évaluation de la mémoire verbale dans le dépistage des troubles cognitifs associés à la SEP.

- Cette concordance est également retrouvée dans la méta-analyse de Potticary et Langdon, qui a montré une diminution significative des performances de mémoire verbale chez les patients SEP dans les différentes études de validation du BICAMS.

- Dans notre série, le gain entre le premier et le cinquième essai du CVLT-II ne différait pas significativement entre les deux groupes. Cependant, les scores absolus demeuraient significativement plus faibles chez les patients SEP. Ce profil suggère que les difficultés observées concernent principalement le niveau global de performance mnésique, tout en conservant une certaine capacité d'apprentissage au cours des répétitions.

2. Vitesse de traitement de l'information

- La différence la plus marquée entre les patients SEP et les témoins concernait la vitesse de traitement de l'information, évaluée par le SDMT. Le score moyen était de 34,8 ± 13,7 chez les patients contre 56,0 ± 13,5 chez les témoins ($p<0,001$).

- Ce résultat est particulièrement intéressant puisque la vitesse de traitement de l'information constitue l'un des domaines cognitifs les plus fréquemment affectés au cours de la SEP. Nos résultats rejoignent ceux de Souissi et al.

- La méta-analyse de Potticary et Langdon souligne également la place prépondérante du SDMT parmi les outils du BICAMS, avec une capacité particulièrement importante à distinguer les patients atteints de SEP des sujets sains.

- Cette observation est renforcée dans notre étude par l'analyse de la courbe ROC. En effet, le SDMT présentait une AUC de 0,863, avec une sensibilité de 86,25 % et une spécificité de 73,75 % pour un seuil optimal de ≤48,5. Il s'agissait ainsi du test présentant la meilleure capacité discriminative parmi les trois tests étudiés.

- Ces résultats confirment donc l'intérêt du SDMT comme outil simple, rapide et performant pour le dépistage des troubles cognitifs chez les patients atteints de SEP.

3. Mémoire visuo-spatiale

- La mémoire visuo-spatiale, évaluée par le BVMT-R, était également significativement altérée chez les patients SEP. Le score total moyen était de 24,9 ± 8,6 chez les patients contre 29,7 ± 4,9 chez les témoins ($p<0,001$).

- Cette diminution des performances est en accord avec les résultats de l'étude tunisienne de Souissi et al.

- De même, la méta-analyse de Potticary et Langdon confirme l'existence d'une différence significative des performances au BVMT-R entre les patients SEP et les témoins, renforçant ainsi l'intérêt de l'évaluation de la mémoire visuelle dans l'exploration cognitive de la SEP.

- Dans notre étude, le BVMT-R présentait une AUC de 0,657, avec une spécificité de 90 % et une sensibilité de 43,75 % au seuil ≤22,5. Malgré une capacité discriminative inférieure à celle du SDMT, ce test apporte une information complémentaire importante concernant les atteintes mnésiques des patients SEP.

4. Influence de l'âge

- L'analyse de l'influence de l'âge a montré une association particulièrement nette avec les performances au SDMT. Chez les patients SEP, l'âge était négativement corrélé au score du SDMT (rho=-0,322 ; p=0,004), indiquant une tendance à la diminution de la vitesse de traitement de l'information avec l'avancée en âge.

- Cette observation souligne l'importance de considérer l'âge lors de l'interprétation des performances cognitives chez les patients atteints de SEP. En revanche, les relations observées entre l'âge et les performances au CVLT-II et au BVMT-R chez les patients n'étaient pas statistiquement significatives.

5. Influence du niveau d'instruction

- Le niveau d'instruction apparaissait comme un facteur important des performances cognitives dans notre population. Chez les patients SEP, une association significative était retrouvée entre le niveau d'éducation et les performances au CVLT-II, au SDMT et au BVMT-R. De manière générale, les patients ayant un niveau d'instruction plus élevé obtenaient de meilleures performances cognitives.

- Ces résultats rejoignent ceux rapportés par Souissi et al., qui ont également souligné l'influence du niveau d'éducation sur les performances cognitives des patients atteints de SEP.

- L'importance du niveau d'instruction dans l'évaluation cognitive peut être expliquée par son rôle dans la réserve cognitive. Un niveau éducatif plus élevé peut contribuer à une meilleure mobilisation des stratégies cognitives et ainsi permettre de maintenir de meilleures performances malgré les atteintes liées à la maladie.

6. Influence du sexe

- L'analyse selon le sexe n'a pas montré de différence statistiquement significative des performances au CVLT-II, au SDMT ou au BVMT-R chez les patients SEP.

- Ainsi, dans notre population, les performances cognitives apparaissaient globalement comparables entre les hommes et les femmes. L'étude des autres facteurs sociodémographiques, notamment l'âge et le niveau d'instruction, semble donc particulièrement pertinente pour mieux comprendre les variations individuelles des performances cognitives.

7. Relations entre les différents domaines cognitifs

- L'étude des corrélations entre les différents tests cognitifs a montré des associations positives significatives chez les patients SEP.

- Une corrélation positive était retrouvée entre le SDMT et le BVMT-R (rho=0,322 ; p=0,004), ainsi qu'entre le SDMT et le CVLT-II ($r \approx 0,394$; $p<0,001$). La corrélation la plus importante était observée entre le CVLT-II et le BVMT-R (rho=0,539 ; $p<0,001$).

- Ces résultats suggèrent que les différents domaines cognitifs explorés peuvent être étroitement liés chez les patients atteints de SEP. L'atteinte cognitive pourrait ainsi concerner plusieurs fonctions simultanément plutôt qu'un domaine cognitif isolé.

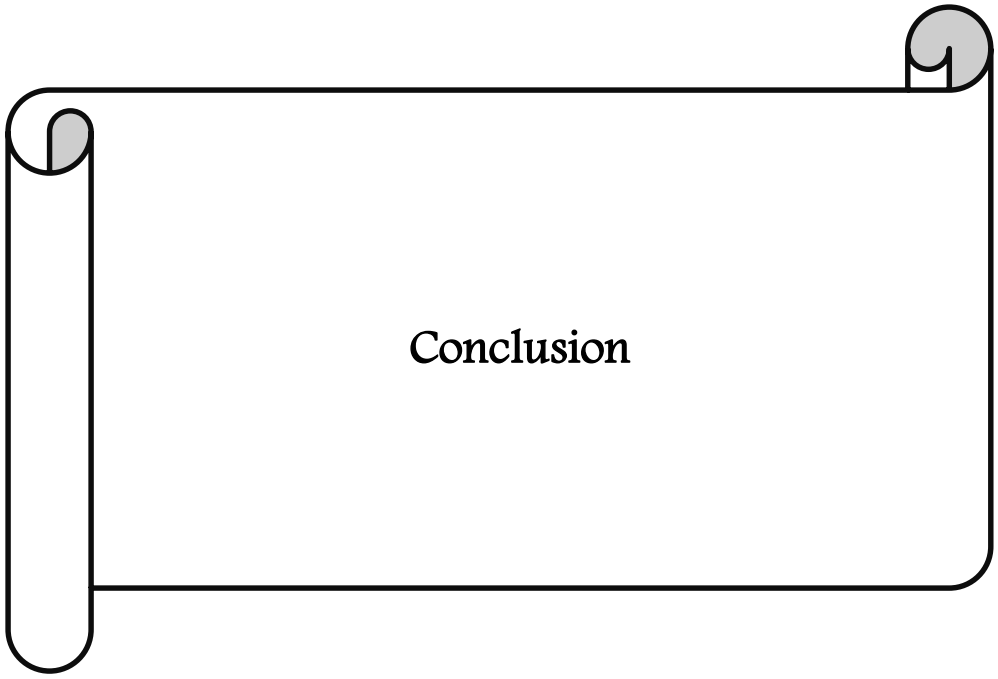
- Cette complémentarité entre les différents tests justifie l'intérêt d'une évaluation multidimensionnelle telle que celle proposée par le BICAMS, qui permet d'explorer plusieurs fonctions cognitives en un temps relativement court.

8. Comparaison globale avec les études de référence

Dans l'ensemble, nos résultats sont en accord avec les données de l'étude tunisienne de Souissi et al. et avec celles de la méta-analyse de Potticary et Langdon. Les trois travaux mettent en évidence l'existence de troubles cognitifs chez les patients atteints de SEP, affectant notamment la vitesse de traitement de l'information ainsi que les mémoires verbale et visuo-spatiale.

La convergence des résultats est particulièrement nette pour le SDMT, qui apparaît comme le test le plus sensible aux difficultés cognitives liées à la SEP. Dans notre étude, cette observation est confirmée par sa valeur élevée d'AUC (0,863), supérieure à celles du CVLT-II (0,731) et du BVMT-R (0,657).

Les résultats obtenus renforcent ainsi l'intérêt d'une approche cognitive structurée chez les patients atteints de SEP. L'utilisation conjointe du SDMT, du CVLT-II et du BVMT-R permet d'obtenir une vision plus globale du fonctionnement cognitif et de détecter différentes dimensions de l'atteinte cognitive(80 ;81).


Conclusion

- Notre étude transversale descriptive et analytique évaluant les troubles cognitifs des patients atteints de sclérose en plaques par une batterie de tests adaptés à la population Algérienne a permis de réponde à la majorité des objectifs

- Elle met en évidence une altération significative des fonctions cognitives chez les patients atteints de sclérose en plaques, avec une atteinte particulièrement marquée de la vitesse de traitement de l'information, mais également une diminution des performances en mémoire verbale et en mémoire visuo-spatiale.

- L'ensemble de ces données souligne donc l'importance d'un dépistage précoce et multidimensionnel des troubles cognitifs chez les patients atteints de SEP, afin de mieux identifier les difficultés cognitives et d'améliorer leur prise en charge

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

1. Charcot J. Leçons sur les maladies du système nerveux. Paris; 1868.

2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. févr 2018;17(2):162‑73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PubMed PMID: 29275977.

3. Boukhlifa Chaouch. Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger. 1984.

4. Bedrane Barka Z. Prévalence, formes cliniques, évolution, et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen [Internet]. University of Tlemcen; 2012 [cité 19 août 2026]. Disponible sur: https://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/2615

5. Drai AM. Prevalence de la sclerose en plaques dans la ville de Blida. Rev neurol dec 2012 ; p 54-57.

6. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 19 août 2026]. Épidémiologie de la sclérose en plaques dans la wilaya de Batna en Algérie. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/1581027/epidemiologie-de-la-sclerose-en-plaques-dans-la-wi

7. Balasooriya NN, Elliott TM, Neale RE, Vasquez P, Comans T, Gordon LG. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. oct 2024;90:105804. doi:10.1016/j.msard.2024.105804 PubMed PMID: 39180838.

8. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. Nat Rev Neurol. mars 2023;19(3):160‑71. doi:10.1038/s41582-023-00775-5 PubMed PMID: 36759741.

9. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/ PubMed PMID: 29763024.

10. Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis - [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://practicalneurology.com/diseases-diagnoses/ms-immune-disorders/immunopathogenesis-of-multiple-sclerosis/30127/

11. The contribution of neuropathology to multiple sclerosis research - Lassmann - 2022 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.15360

12. A Review on the Role of Neuro-Inflammation in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Pathogenesis, and Therapeutic Implications. Open Access.

13. Zettl UK, Henze T, Essner U, Flachenecker P. Burden of disease in multiple sclerosis patients with spasticity in Germany: mobility improvement study (Move I). Eur J Health Econ. déc 2014;15(9):953‑66. doi:10.1007/s10198-013-0537-5 PubMed PMID: 24292503.

14. Bethoux F. Gait disorders in multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn). août 2013;19(4 Multiple Sclerosis):1007‑22. doi:10.1212/01.CON.0000433286.92596.d5 PubMed PMID: 23917098.

15. McBenedict B, Goh KS, Yau RCC, Elamin S, Yusuf WH, Verly G, et al. Neuropathic Pain Secondary to Multiple Sclerosis: A Narrative Review. Cureus. juin 2024;16(6):e61587. doi:10.7759/cureus.61587 PubMed PMID: 38962595; PubMed Central PMCID: PMC11221503.

16. Rougier MB, Tilikete C. Les troubles oculomoteurs au cours de la sclérose en plaques. Journal Français d'Ophtalmologie. 1 sept 2008;31(7):717‑21. doi:10.1016/S0181-5512(08)74390-0

17. Frontiers | Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis [Internet]. [cité 15 juin 2026]. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2017.00312/full

18. Yang Y, Wang M, Xu L, Zhong M, Wang Y, Luan M, et al. Cerebellar and/or Brainstem Lesions Indicate Poor Prognosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Front Neurol. 29 avr 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.874388

19. de Sèze M, Gamé X. Sclérose en plaques et pelvipérinéologie : troubles vésico-sphinctériens, sexuels et maternité. Progrès en Urologie. 1 juin 2014;Progrès en Urologie Pelvi-Périnéologie24(8):483‑94. doi:10.1016/j.purol.2014.02.006

20. Racosta JM, Kimpinski K, Morrow SA, Kremenchutzky M. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Auton Neurosci. déc 2015;193:1‑6. doi:10.1016/j.autneu.2015.06.001 PubMed PMID: 26070809.

21. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. Psychiatry Investig. déc 2019;16(12):877‑88. doi:10.30773/pi.2019.0106 PubMed PMID: 31805761; PubMed Central PMCID: PMC6933139.

22. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. CNS Drugs. 2009;23(10):805‑15. doi:10.2165/11310900-000000000-00000 PubMed PMID: 19739692; PubMed Central PMCID: PMC2748351.

23. Pseudobulbar Affect in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review [Internet]. [cité 16 juin 2026]. Disponible sur: https://www.mdpi.com/2813-3064/2/3/13

24. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain. juill 2019;142(7):1858‑75. doi:10.1093/brain/awz144 PubMed PMID: 31209474; PubMed Central PMCID: PMC6598631.

25. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. févr 2018;17(2):162‑73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PubMed PMID: 29275977.

26. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol. mars 2016;15(3):292‑303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2 PubMed PMID: 26822746; PubMed Central PMCID: PMC4760851.

27. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 11 janv 2018;378(2):169‑80. doi:10.1056/NEJMra1401483 PubMed PMID: 29320652; PubMed Central PMCID: PMC6942519.

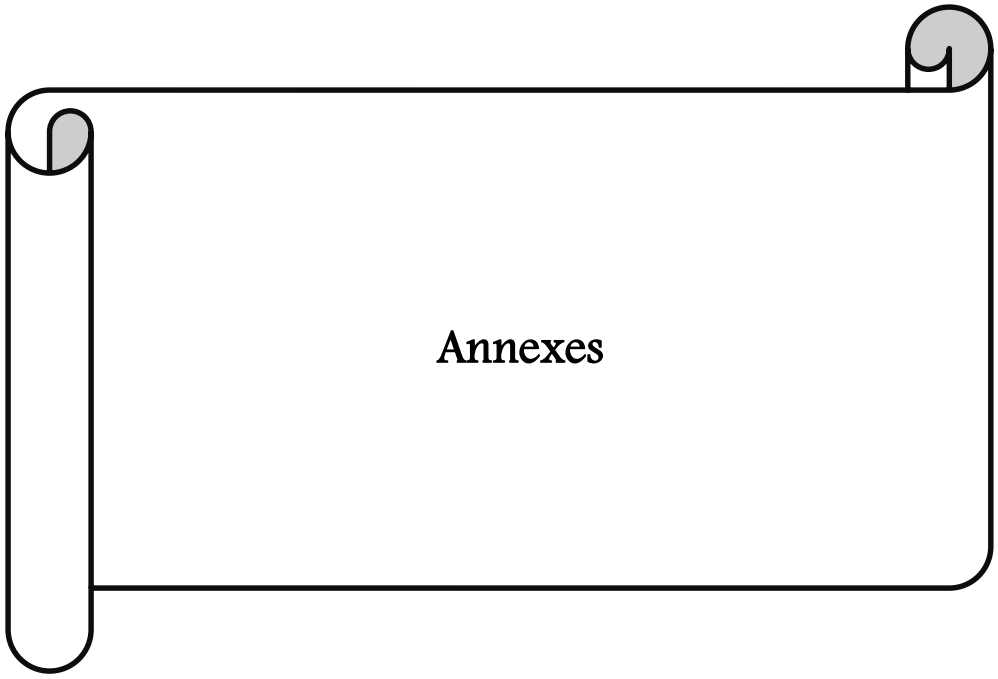
28. Smolders, J., Hamann, J., & Huitinga, I. (2024). Modification of T- and B-cell-associated immuno-pathologic mechanisms in multiple sclerosis by disease modifying therapies: Achievements and opportunities. Handbook of Clinical Neurology.
29. Dalla Costa, G., Leocani, L., Rodegher, M., et al. (2024). An overview on disease modifying and symptomatic drug treatments for multiple sclerosis. Expert Review of Clinical Pharmacology.
30. Prigent, G., Aminian, K., Gonzenbach, R.R., et al. (2024). Effects of multidisciplinary inpatient rehabilitation on everyday life physical activity and gait in patients with multiple sclerosis. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation.
31. Shipley, J., et al. (2025). First Australian and New Zealand consensus statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. Medical Journal of Australia (Consensus Statement) / Monash University / MS Australia (Plain Language Summary).
32. American Academy of Neurology (AAN). (2018). Practice Guideline: Disease-Modifying Therapies for Adults with Multiple Sclerosis (Updated). Neurology.
33. Perecová, L., Rous, Z., & Czakóová, M. (2026). Current approaches to symptomatic treatment of multiple sclerosis in the primary care setting. Medicina pro Praxi.
34. Bonnyaud, C., et al. (2025). Intensive interdisciplinary specialized rehabilitation or regular physiotherapy for multiple sclerosis? A randomised controlled trial with economic evaluation. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.
35. Systematic Review on Multidisciplinary Roles. (2025). Evaluating the evidence behind multidisciplinary roles for a multiple sclerosis unit. Multiple Sclerosis and Related Disorders.

36. Aharoni, R., Milo, R., & Arnon, R. (2024). Glatiramer Acetate for the Treatment of Multiple Sclerosis: From First-Generation Therapy to Elucidation of Immunomodulation and Repair. Seminars in Neurology.
37. Review on MS Pathogenesis and Therapeutics. (2025). A review on multiple sclerosis: Unravelling the complexities of pathogenesis, progression, mechanisms and therapeutic innovations. Journal of the Neurological Sciences.
38. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editors. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 122. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 343–369
39. European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, European Academy of Neurology. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2024.
40. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008;7(12):1139–1151.
41. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology. 1991;41(5):685–691.
42. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2011;24(3):244–249.
43. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Neurology. 2017;89(13):1324–1331.
44. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: BICAMS. Neurology. 2012;79(6):557–564.
45. DeLuca J, Chiaravalloti N. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurol Clin. 2013;31(2):349–369.
46. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. Nat Rev Neurol. 2017;13(11):662–672.
47. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. Mult Scler. 2011;17(11):1276–1281.
48. Strober LB. Fatigue in multiple sclerosis: a look at the role of poor sleep. Front Neurol. 2015;6:39.
49. DELUCA J,Chiaravalloti n . cognitive impairement in multiple sclerosis ;neurol clin 2013 ;31

50. Benedict RH, Zivadinov R. Risk factors for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011;11(5):644–652
51. Amin M, Smith J, Brown T, et al. Cognitive profiles associated with faster thalamic atrophy in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2025;78:104512.
52. Zivadinov R, Bergsland N, Dwyer MG, et al. Thalamic atrophy and dysconnectivity are associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2024;30(2):215–228.
53. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI in multiple sclerosis: From structural imaging to network-based approaches. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2024;72:104654.
54. Brochet B, Ruet A, Deloire M, et al. Le point sur la sclérose en plaques et les troubles cognitifs. France SEP. 2024.
55. Simani L, Ramezani M, Ghajarzadeh M, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: A review of neuroimaging correlates. Journal of Neurology. 2024;271(3):1452–1465.
56. Morrow SA. Neuroimaging of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Neuroimaging Clinics of North America. 2024;34(1):85–102.
57. Schreiner TG, Genova HM, Wylie GR. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: mechanisms and imaging correlates. Neuropsychology Review. 2024;34(2):210–230.
58. Gómez-Melero S, Martínez-Heras E, et al. Cognitive outcomes and neuroimaging findings in multiple sclerosis. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(5):1320.
59. Wu W, Wang Y, Zhang J, et al. Neuropsychological and neuroimaging aspects of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neuropsychology Review. 2024;34(1):95–118.
60. Elkhooly M, El-Farahaty R, et al. Brain networks and cognitive impairment in multiple sclerosis: a connectome-based approach. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2023;70:104403.
61. Chen Q, Fan Q, Tian Q, et al. Advanced diffusion MRI in multiple sclerosis: from DTI to NODDI and beyond. NeuroImage: Clinical. 2025;45:103210.
62. Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. Journal of Neurology. 2013;260(6):1452-1468. doi:10.1007/s00415-012-6678-0.

63. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Journal of Neurology. 2021;268(12):4908-4914. doi:10.1007/s00415-021-10618-2.
64. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. Multiple Sclerosis. 2006;12(6):787-793. doi:10.1177/1352458506070933.
65. Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(9):1122-1127. doi:10.1177/1352458513498834.
66. Rosti-Otajarvi EM, Hamalainen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;(2):CD009131. doi:10.1002/14651858.CD009131.
67. Cagol A, et al. Assessing the relative importance of imaging and serum biomarkers in capturing disability, cognitive impairment, and clinical progression in multiple sclerosis. Advanced Science. 2026. doi:10.1002/advs.202512946.
68. Li Y, et al. The effect of exercise on cognitive function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Neurology. 2023;270(6):2908-2923. doi:10.1007/s00415-023-11649-7.
69. Ruet A, Deloire M, Hamel D, et al. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. Journal of Neurology. 2013;260(3):776-784. doi:10.1007/s00415-012-6705-1.
70. Goverover Y, Costa SL, Mark VW, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Systematic Review 2016 to 2024. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2026. doi:10.1016/j.apmr.2026.05.007.
71. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Multiple Sclerosis Journal. 2018;24(13):1665-1680. doi:10.1177/1352458518803785.
72. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management. NICE guideline NG220. London: NICE; 2022.

73. Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, et al. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;(10):CD008754. doi:10.1002/14651858.CD008754.pub4.
74. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Journal of Neurology. 2018;25(2):215-237. doi:10.1111/ene.13536.
75. Kalb R, Brown TR, Coote S, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. Multiple Sclerosis Journal. 2020;26(12):1459-1469. doi:10.1177/1352458520915629.
76. Askari M, Mirmosayyeb O, Fattahi F, et al. Prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Caspian Journal of Internal Medicine. 2024;15(3):392-413. doi:10.22088/cjim.15.3.392.
77. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. Neurology. 2013;80(24):2186-2193. doi:10.1212/WNL.0b013e318296e98b.
78. Krijnen EA, et al. Evolution of cortical lesions and function-specific cognitive decline in people with multiple sclerosis. Neurology. 2025. doi:10.1212/WNL.0000000000213650.
79. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurology. 2021;20(8):653-670. doi:10.1016/S1474-4422(21)00095-8.
80. benhamada ; épidemiologie de la sclérose en plaque au service de neurologie CHU Ibn
81. Potticary H, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) international validations. J Clin Med. 2023;12(2):703. doi:10.3390/jcm12020703.
82. A, Mrabet S, Ferchichi W, Gharbi A, Nasri A, Ben Djebara M, et al. Tunisian version of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis: validation and normative values. Mult Scler Relat Disord. 2022;58:103444. doi:10.1016/j.msard.2021.103444


Annexes

Annexe 01 :criteres de diagnostic de la sclerose en plaques de mac donald 2017

La forme rémittente récurrente

Présentation clinique (SEP possible)	Nombre de lésions objectivées cliniquement	Données supplémentaires requises pour établir le diagnostic de SEP
≥2 poussées	≥2	Aucune
≥2 poussées	1 (aussi bien qu'une histoire claire d'un précédent épisode impliquant une lésion dans une localisation anatomique distincte)	Aucune
≥2 poussées	1	**DIS** démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM.
1 poussée	≥2	**DIT** démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM OU présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.
1 poussée	1	**DIS** démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM. et **DIT** démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM ou présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.

Annexe N° 02 :

BICAMS Algerie

Nom : **Prénom :** **SEXE :**

Date de naissance :

Adresse : **Profession :** **Marié(e) :**

Date de début de la maladie :

Signes de début :

Forme clinique : CIS ☐ RR ☐ PP ☐ SP ☐

Date de la dernière poussée : **Bolus : Oui** ☐ **Non :** ☐

Traitement de fond : **date de début :**

IRM cérébrale : date :

Nombre de lésions sus-tentorielles

Atrophie corticale

Atrophie sous corticale

Lésions confluentes

ANIXIÉTÉ :

DÉPRESSION :

FATIGUE :

Insomnie :

Symptômes : oublis ☐ troubles de la concentration ☐ autres :

Date de début :

EDSS actuel : <4 (marcher plus de 500m sans aide) ☐ 4.5-5.5 (100-300m) ☐

6 et plus (marche avec aide) ☐

NOM **PRENOM**

DATE DE NAISSANCE : **AGE :** **SEXE :**

Niveau intellectuel :

SUJET : SAIN ☐ **MALADE** ☐

FRANCOPHONE ☐ **ARABOPHONE** ☐

CVLT2

ITEMS	الكلمات	Test 1	Test 2	Test 3	Test 4	Test 5
Betterave	**بيتراف**					
Courgette	**جلبانة**					
Poivron	**كابوية**					
Brocoli	**بروكلو**					
Blouson	**معطف**					
Chemisier	**قندورة**					
Caftan	**قفطان**					
Foulard	**برنوس**					
Karaté	**جيدو**					
Cyclisme	**مراتون**					
Natation	**سباحة**					
Rugby	**ملاكمة**					
Chignole	**منجل**					
Penseuse	**شطابية**					

Grattoire	**برويطة**					
Tronçonneuse	**بالة**					
		/16	/16	/16	/16	/16

SCORE : /80

SDMT

‡	§	¤	¬	¦	⊭	⌐	☰	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	⊭	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

⊭	§	∫	¬	¤	§	‡	⊭	∫	¬	§	☰	⊭	‡	⌐

⊭	¤	¦	⌐	∫	‡	¦	⊭	⌐	¤	¬	☰	‡	⊭	¦

¬	⊭	¤	∫	§	⊭	∫	¤	§	¦	☰	⌐	‡	§	⊭

☰	¤	⌐	‡	§	¦	⊭	¤	¬	‡	¦	☰	¬	⌐	∫

§	☰	¦	¬	‡	§	⊭	☰	∫	¦	¬	¤	§	⌐	⊭

¬	⌐	¦	☰	‡	¦	⌐	¤	∫	☰	¬	∫	⊭	‡	§

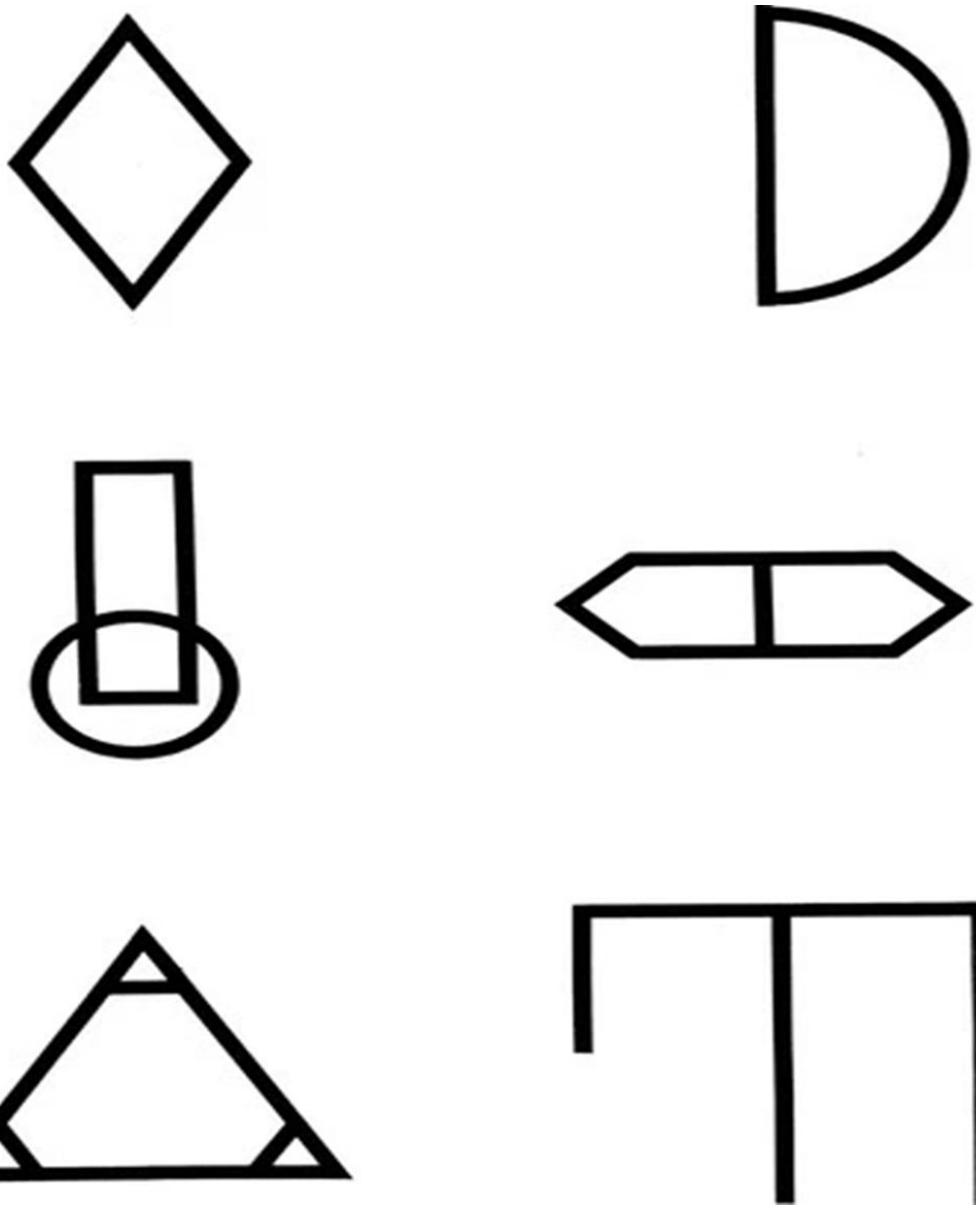
DURÉE : 90 secondes

SCORE : /110

BVMTR

10 secondes pour chaque test, chaque dessin 0-2 points (precision, localisation)

Essai 1 : Essai 2 : Essai 3 : total :

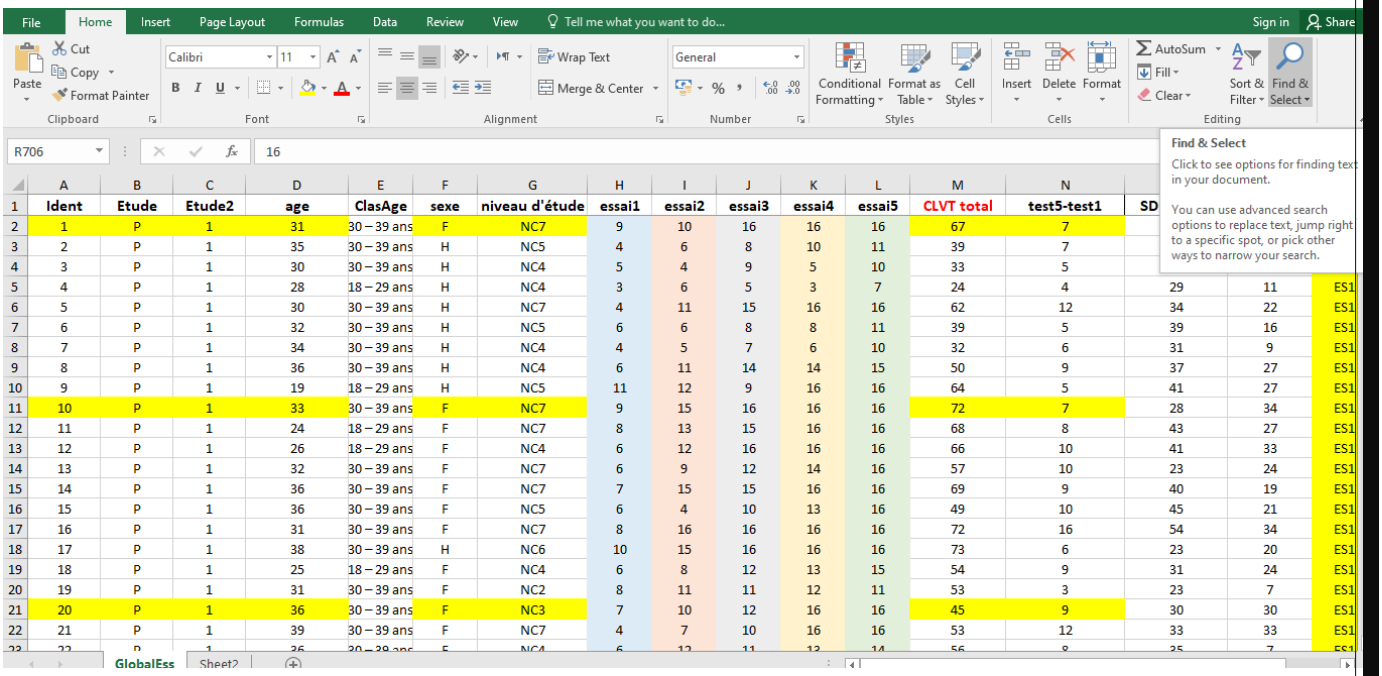


Annexe N°03:

Échelle de BARBIZET	
NC1	Illettré ou analphabète
NC2	Sait lire, écrire, compter.
NC3	Niveau de fin d'études primaires (5 années de scolarisation).
NC4	Brevet ; 9 années (métiers manuels CAP "certificat d'aptitude professionnelle").
NC5	Niveau terminal (11-12 ans de scolarisation).
NC6	Baccalauréat ou métiers manuels hautement qualifiés.
NC7	Niveau universitaire

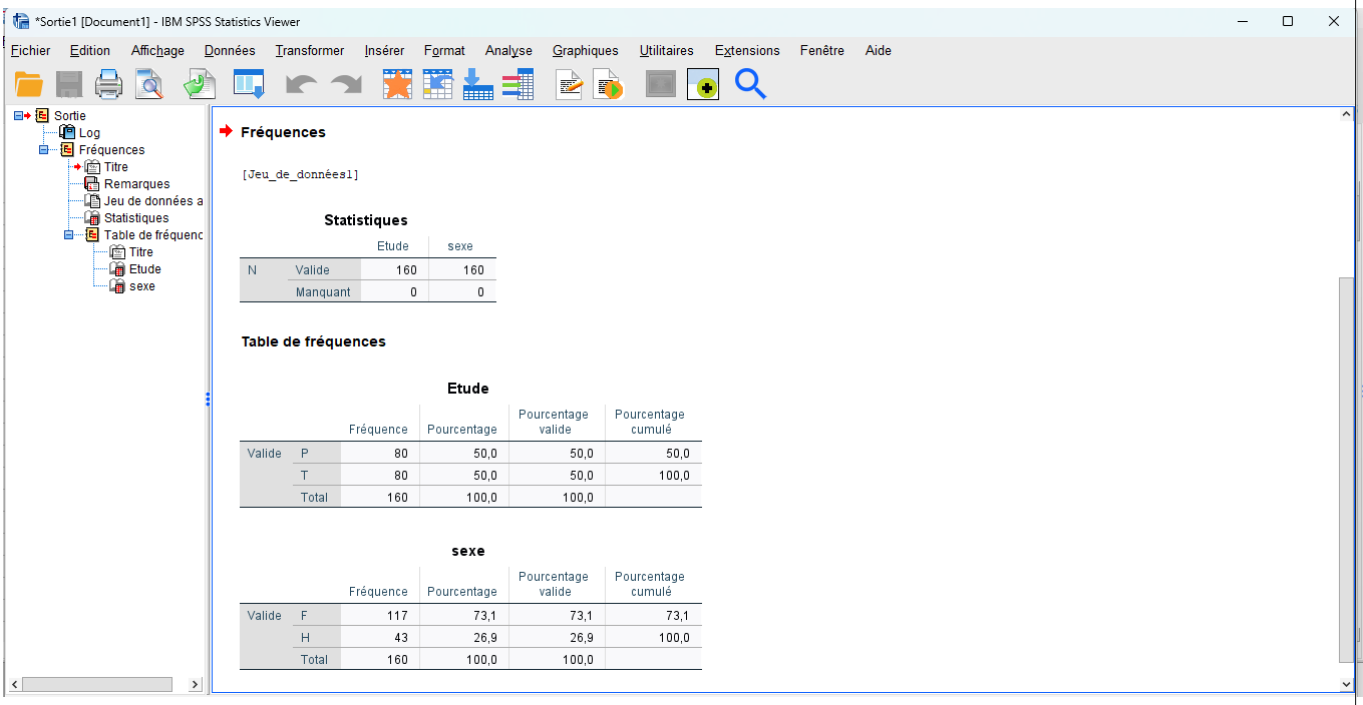
Annexe N° 04 : Validation et mise en forme sous Excel MS office 2016

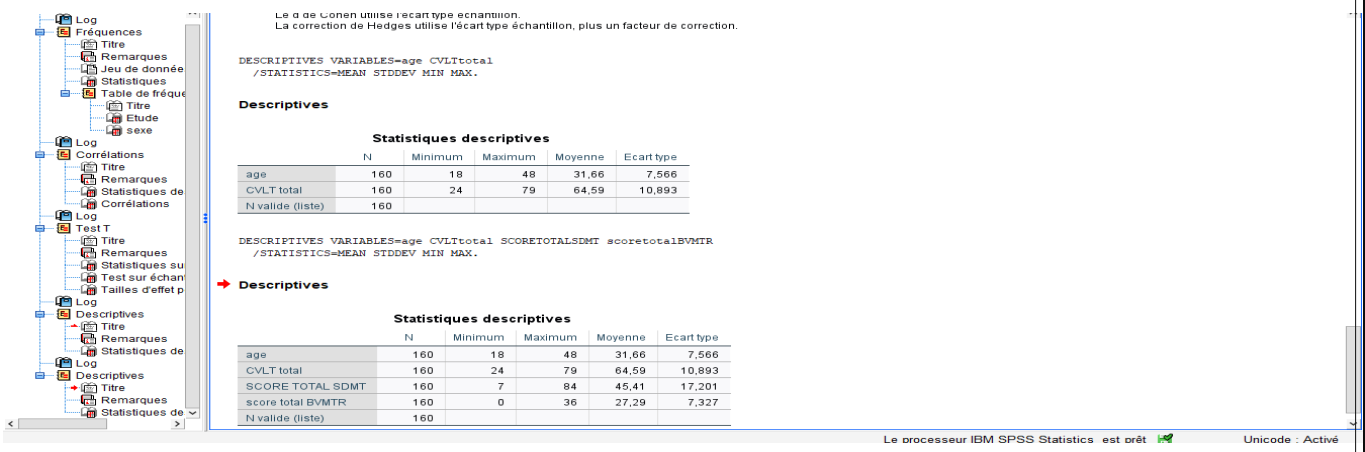




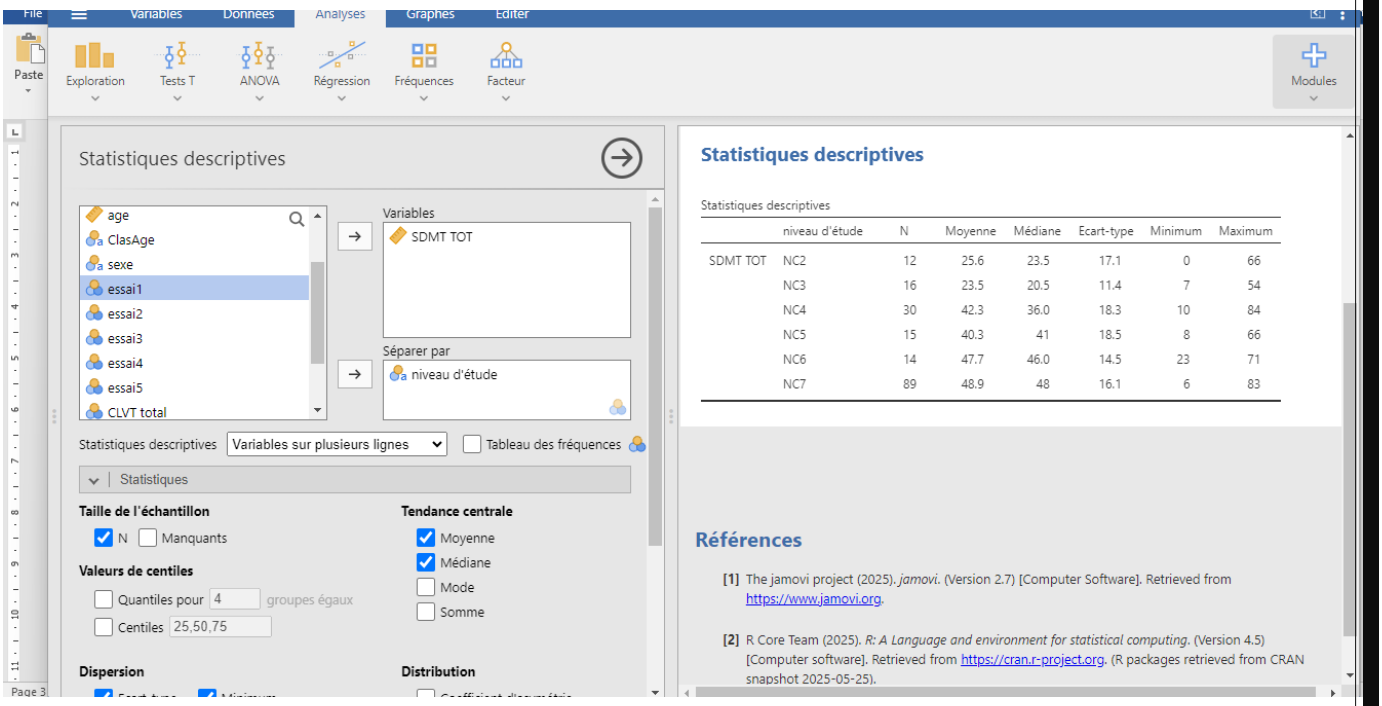
Ident	Etude	Etude2	age	ClasAge	sexe	niveau d'étude	essai1	essai2	essai3	essai4	essai5	CLVT total	test5-test1	SD		
1	P	1	31	30 – 39 ans	F	NC7	9	10	16	16	16	67	7			
2	P	1	35	30 – 39 ans	H	NC5	4	6	8	10	11	39	7			
3	P	1	30	30 – 39 ans	H	NC4	5	4	9	5	10	33	5			
4	P	1	28	18 – 29 ans	H	NC4	3	6	5	3	7	24	4	29	11	ES1
5	P	1	30	30 – 39 ans	H	NC7	4	11	15	16	16	62	12	34	22	ES1
6	P	1	32	30 – 39 ans	H	NC5	6	6	8	8	11	39	5	39	16	ES1
7	P	1	34	30 – 39 ans	H	NC4	4	5	7	6	10	32	6	31	9	ES1
8	P	1	36	30 – 39 ans	H	NC4	6	11	14	14	15	50	9	37	27	ES1
9	P	1	19	18 – 29 ans	H	NC5	11	12	9	16	16	64	5	41	27	ES1
10	P	1	33	30 – 39 ans	F	NC7	9	15	16	16	16	72	7	28	34	ES1
11	P	1	24	18 – 29 ans	F	NC7	8	13	15	16	16	68	8	43	27	ES1
12	P	1	26	18 – 29 ans	F	NC4	6	12	16	16	16	66	10	41	33	ES1
13	P	1	32	30 – 39 ans	F	NC7	6	9	12	14	16	57	10	23	24	ES1
14	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC7	7	15	15	16	16	69	9	40	19	ES1
15	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC5	6	4	10	13	16	49	10	45	21	ES1
16	P	1	31	30 – 39 ans	F	NC7	8	16	16	16	16	72	16	54	34	ES1
17	P	1	38	30 – 39 ans	H	NC6	10	15	16	16	16	73	6	23	20	ES1
18	P	1	25	18 – 29 ans	F	NC4	6	8	12	13	15	54	9	31	24	ES1
19	P	1	31	30 – 39 ans	F	NC2	8	11	11	12	11	53	3	23	7	ES1
20	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC3	7	10	12	16	16	45	9	30	30	ES1
21	P	1	39	30 – 39 ans	F	NC7	4	7	10	16	16	53	12	33	33	ES1
22	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC7	6	8	11	16	16	56	8	35	7	ES1
23	P	1	29	18 – 29 ans	F	NC7	4	9	9	11	12	45	8	44	25	ES1
24	P	1	40	40 – 49 ans	F	NC6	10	11	16	16	16	37	6	38	15	ES1
25	P	1	35	30 – 39 ans	F	NC3	6	7	10	11	16	50	10	35	31	ES1
26	P	1	32	30 – 39 ans	F	NC2	6	10	8	16	15	55	9	20	20	ES1
27	P	1	35	30 – 39 ans	H	NC7	6	11	12	14	14	57	8	29	25	ES1
28	P	1	34	30 – 39 ans	F	NC2	7	12	13	16	16	64	9	24	8	ES1
29	P	1	32	30 – 39 ans	H	NC7	4	5	10	14	15	48	11	34	27	ES1
30	P	1	38	30 – 39 ans	H	NC2	9	16	16	16	16	73	7	40	34	ES1
31	P	1	26	18 – 29 ans	H	NC3	3	5	10	10	12	40	9	22	30	ES1
32	P	1	32	30 – 39 ans	F	NC7	8	8	10	11	13	50	5	40	32	ES1
33	P	1	36	30 – 39 ans	H	NC5	7	10	16	16	16	65	9	30	34	ES1
34	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC7	13	16	16	16	16	77	3	48	35	ES1
35	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC4	6	10	9	10	11	46	5	10	14	ES1
36	P	1	29	18 – 29 ans	F	NC7	6	9	16	16	16	63	10	23	32	ES1
37	P	1	36	30 – 39 ans	F	NC7	6	13	16	16	16	67	10	32	36	ES1
38	P	1	29	18 – 29 ans	F	NC7	14	16	16	16	16	78	2	47	36	ES1
39	P	1	39	30 – 39 ans	F	NC7	5	11	16	16	16	64	11	46	36	ES1
40	P	1	38	30 – 39 ans	F	NC7	10	16	16	16	16	74	6	62	36	ES1
41	P	1	20	18 – 29 ans	F	NC7	9	16	16	16	16	73	7	49	36	ES1
42	P	1	35	30 – 39 ans	H	NC7	12	16	16	16	16	76	4	59	33	ES1
43	P	1	40	40 – 49 ans	H	NC3	5	10	8	16	16	55	11	7	20	ES1

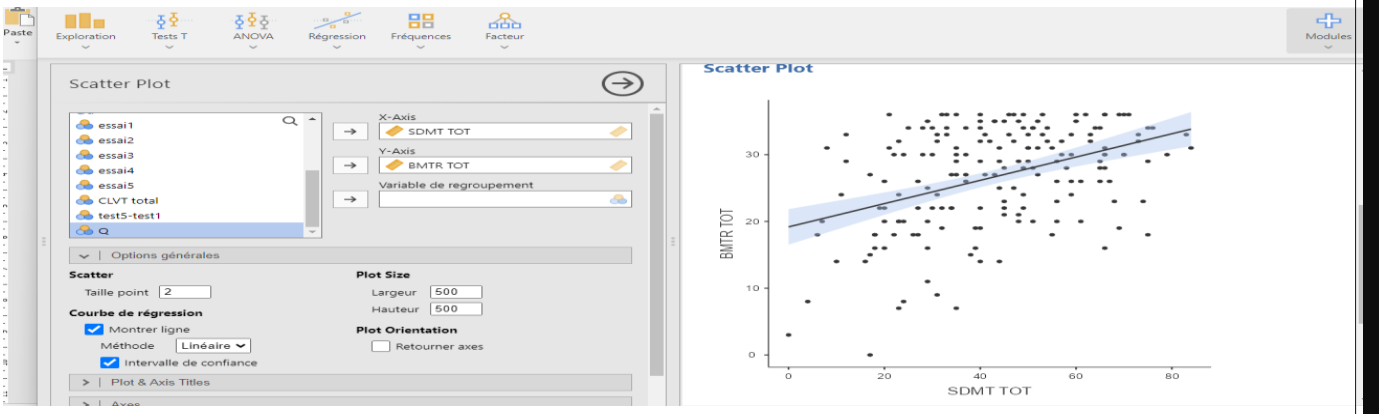
Annexe N° 05 : Analyse des données 1 sous SPSS Vers.27

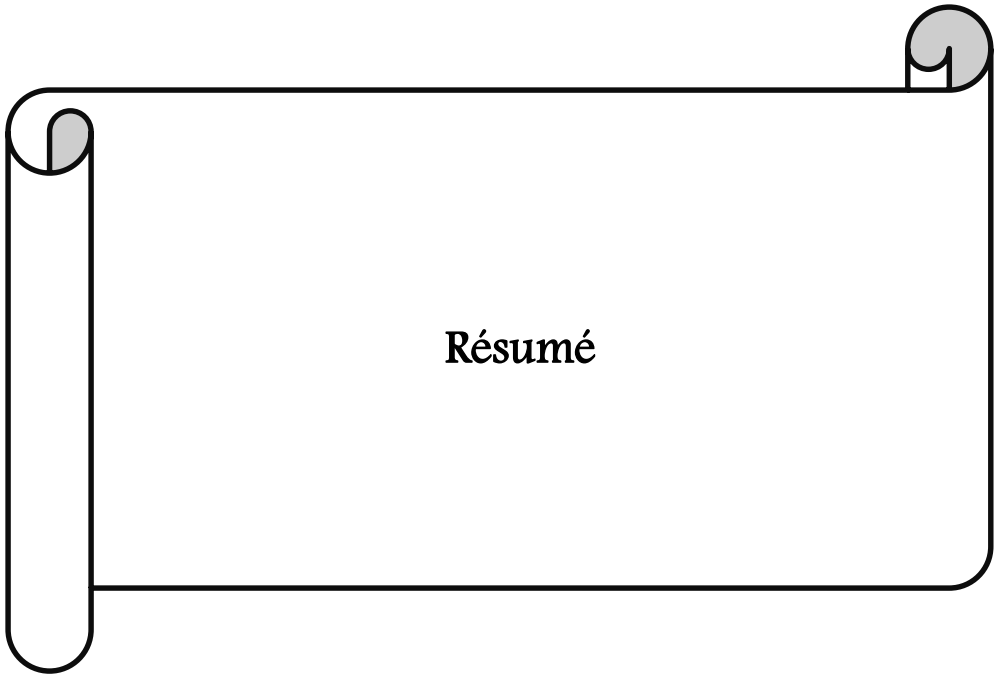

*Sortie1 [Document1] - IBM SPSS Statistics Viewer
Fichier Edition Affichage Données Transformer Insérer Format Analyse Graphiques Utilitaires Extensions Fenêtre Aide
Sortie
Log
Fréquences
Titre
Remarques
Jeu de données a
Statistiques
Table de fréquenc
Titre
Etude
sexe
Fréquences
[Jeu_de_données1]
Statistiques
Etude sexe
N Valide 160 160
Manquant 0 0
Table de fréquences
Etude
Fréquence Pourcentage Pourcentage valide Pourcentage cumulé
Valide P 80 50,0 50,0 50,0
T 80 50,0 50,0 100,0
Total 160 100,0 100,0
sexe
Fréquence Pourcentage Pourcentage valide Pourcentage cumulé
Valide F 117 73,1 73,1 73,1
H 43 26,9 26,9 100,0
Total 160 100,0 100,0


Le d de Cohen utilise l'écart type échantillon.
La correction de Hedges utilise l'écart type échantillon, plus un facteur de correction.
DESCRIPTIVES VARIABLES=age CVLTtotal
/STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
Descriptives
Statistiques descriptives
N Minimum Maximum Moyenne Ecart type
age 160 18 48 31,66 7,566
CVLT total 160 24 79 64,59 10,893
N valide (liste) 160
DESCRIPTIVES VARIABLES=age CVLTtotal SCORETOTALSDMT scoretotalBVMTR
/STATISTICS=MEAN STDDEV MIN MAX.
Descriptives
Statistiques descriptives
N Minimum Maximum Moyenne Ecart type
age 160 18 48 31,66 7,566
CVLT total 160 24 79 64,59 10,893
SCORE TOTAL SDMT 160 7 84 45,41 17,201
score total BVMTR 160 0 36 27,29 7,327
N valide (liste) 160
Le processeur IBM SPSS Statistics est prêt
Unicode : Activé

Annexe N° 06 : Analyse des données 2 sous JAMOVI






Résumé

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central, d'origine multifactorielle, dont l'expression clinique est hétérogène. Outre les manifestations motrices, sensitives et visuelles, les troubles cognitifs constituent une manifestation fréquente, pouvant survenir précocement et avoir un impact important sur la qualité de vie, l'autonomie et l'insertion socioprofessionnelle des patients. Les principaux domaines cognitifs concernés sont la vitesse de traitement de l'information, l'attention, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les troubles cognitifs chez les patients adultes atteints de SEP à l'aide d'une batterie neuropsychologique adaptée à la population algérienne, comprenant le Symbol Digit Modalities Test (SDMT), le California Verbal Learning Test-II (CVLT-II) et le Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R), et de comparer leurs performances à celles de sujets sains.

Notre étude a mis en évidence une altération significative des performances cognitives chez les patients atteints de SEP, avec une atteinte particulièrement importante de la vitesse de traitement de l'information. Des difficultés ont également été observées au

niveau de la mémoire verbale et de la mémoire visuo-spatiale. Parmi les tests étudiés, le SDMT s'est révélé particulièrement performant pour détecter les troubles cognitifs, avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,863, supérieure à celle du CVLT-II (0,731) et du BVMT-R (0,657).

Ces résultats concordent globalement avec les données de la littérature et soulignent l'importance d'un dépistage cognitif précoce, systématique et multidimensionnel chez les patients atteints de SEP. L'intégration de l'évaluation neuropsychologique dans la prise en charge globale pourrait permettre une meilleure identification des difficultés cognitives et favoriser une prise en charge adaptée, notamment à travers une approche multidisciplinaire

Abstract :

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system with a multifactorial etiology and heterogeneous clinical presentation. In addition to motor, sensory, and visual manifestations, cognitive impairment is a frequent feature that may occur early in the disease and can significantly affect patients' quality of life, autonomy, and social and professional functioning. The main cognitive domains affected include information processing speed, attention, episodic memory, and executive functions.

The objective of our study was to assess cognitive impairment in adult patients with MS using a neuropsychological battery adapted to the Algerian population, including the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R), and to compare their performance with that of healthy subjects.

Our study demonstrated a significant impairment in cognitive performance among patients with MS, with a particularly marked deficit in information processing speed. Difficulties were also

observed in verbal memory and visuospatial memory. Among the tests assessed, the SDMT showed particularly good performance in detecting cognitive impairment, with an area under the curve (AUC) of 0.863, higher than that of the CVLT-II (0.731) and the BVMT-R (0.657).

These findings are broadly consistent with the literature and highlight the importance of early, systematic, and multidimensional cognitive screening in patients with MS. Integrating neuropsychological assessment into comprehensive patient care could facilitate better identification of cognitive difficulties and promote appropriate management, particularly through a multidisciplinary approach.

الملخص

التصلب اللويحي المتعدد هو مرض التهابي مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي، ذو منشأ متعدد العوامل، ويتميز بتنوع كبير في مظاهره السريرية. وإلى جانب الاضطرابات الحركية والحسية والبصرية، تُعد الاضطرابات المعرفية من المظاهر الشائعة للمرض، والتي قد تظهر في مراحل مبكرة منه، ويمكن أن يكون لها تأثير مهم على نوعية حياة المرضى واستقلاليتهم واندماجهم الاجتماعي والمهني. وتتمثل أهم المجالات المعرفية المتأثرة في سرعة معالجة المعلومات، والانتباه، والذاكرة العرضية، والوظائف التنفيذية.

هدفت دراستنا إلى تقييم الاضطرابات المعرفية لدى المرضى البالغين المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد، باستعمال بطارية من الاختبارات العصبية النفسية الملائمة للسكان الجزائريين، والتي شملت اختبار رموز الأرقام(SDMT) ، واختبار كاليفورنيا للتعلم اللفظي – النسخة الثانية(CVLT-II) ، واختبار الذاكرة البصرية المكانية المختصر – النسخة المعدلة(BVMT-R) ، مع مقارنة أدائهم بأداء أشخاص أصحاء.

أظهرت دراستنا وجود تدهور معنوي في الأداء المعرفي لدى المرضى المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد، مع تأثر ملحوظ بشكل خاص في سرعة معالجة المعلومات. كما لوحظت صعوبات على مستوى الذاكرة اللفظية والذاكرة البصرية المكانية. ومن بين الاختبارات المدروسة، أظهر اختبار SDMT أداءً متميزًا في الكشف عن الاضطرابات المعرفية، حيث بلغت المساحة تحت المنحنى0.863 (AUC) ، وهي أعلى من تلك المسجلة في اختبار CVLT-II (0.731)واختبار.BVMT-R (0.657)

تتوافق هذه النتائج بشكل عام مع معطيات الأدبيات العلمية، وتبرز أهمية الكشف المبكر

والمنهجي ومتعدد الأبعاد عن الاضطرابات المعرفية لدى المرضى المصابين بالتصلب اللويحي المتعدد. ويمكن أن يساهم إدماج التقييم العصبي النفسي ضمن التكفل الشامل بالمرضى في تحسين تحديد الصعوبات المعرفية وتعزيز التكفل المناسب بها، لا سيما من خلال اتباع مقاربة متعددة التخصصات.

.