

Prof. Jean-Marie Annoni
Lehrstuhl für Neurologie, Universität Fribourg

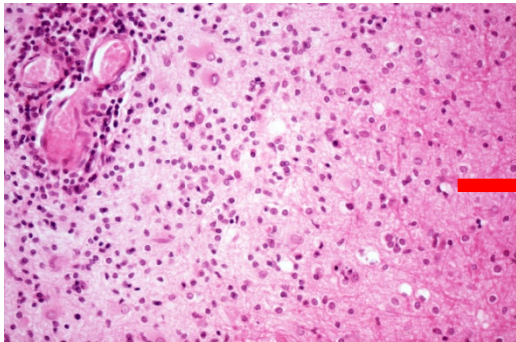
**Influence de la Sclérose en Plaque sur nos états
cognitifs et affectifs**

Un handicap invisible

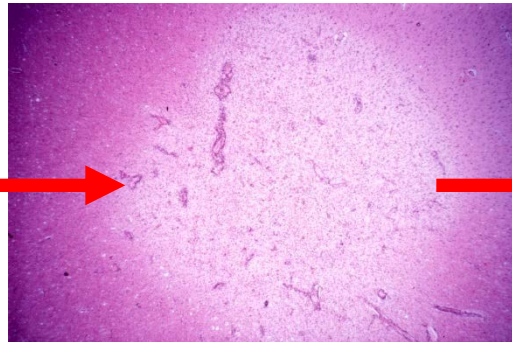


Les 3 composantes de la Sclérose en Plaque

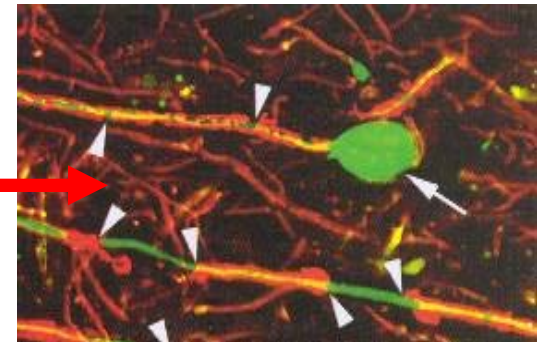
Inflammation



Demyelination



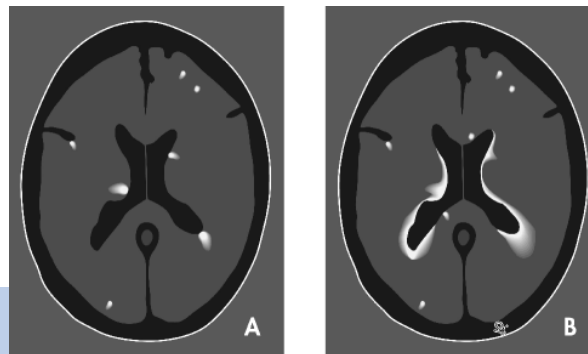
Perte axonale



Principe : déconnexions

Cognition

- Mémoire de Travail
- Attention



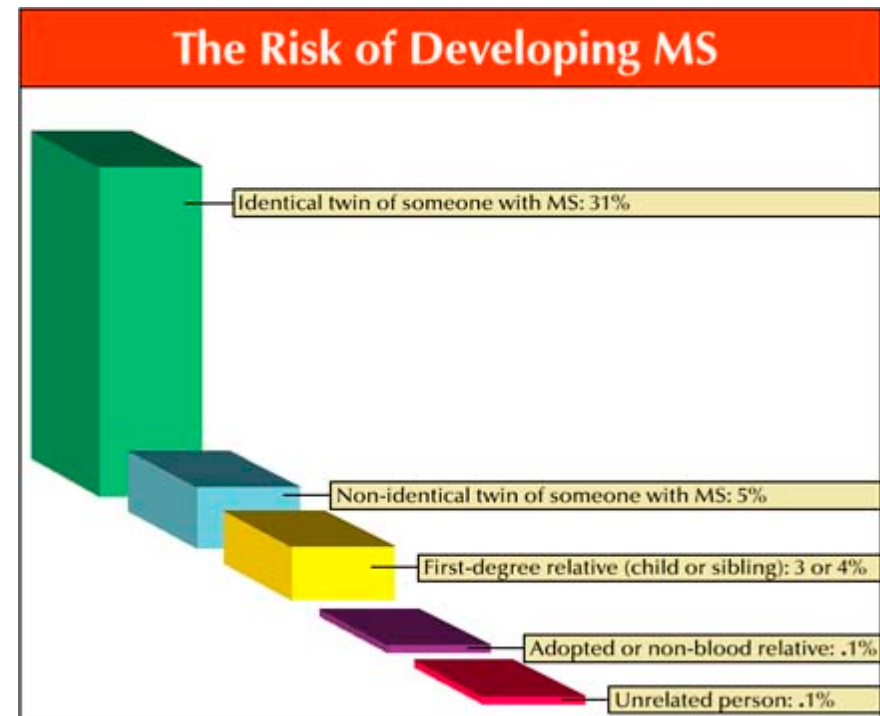
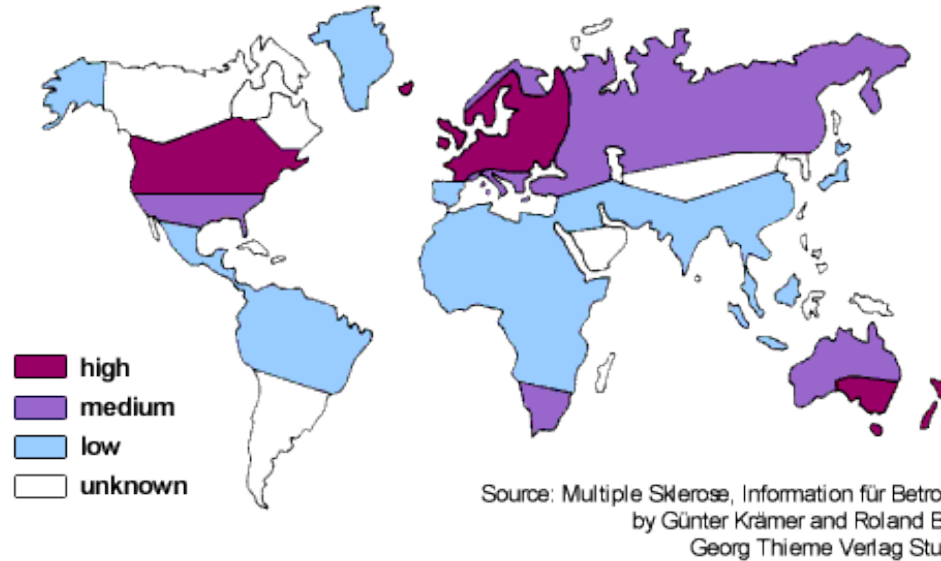
Emotions

- Fatigue
- Anxiété –gestion du stress
- Ressenti, Emotionnel - Décider

Epidemiologie

- 1-1,5/1000, env 10'000 MS Suisse
- 2/3 femmes

Risk for developing Multiple Sclerosis

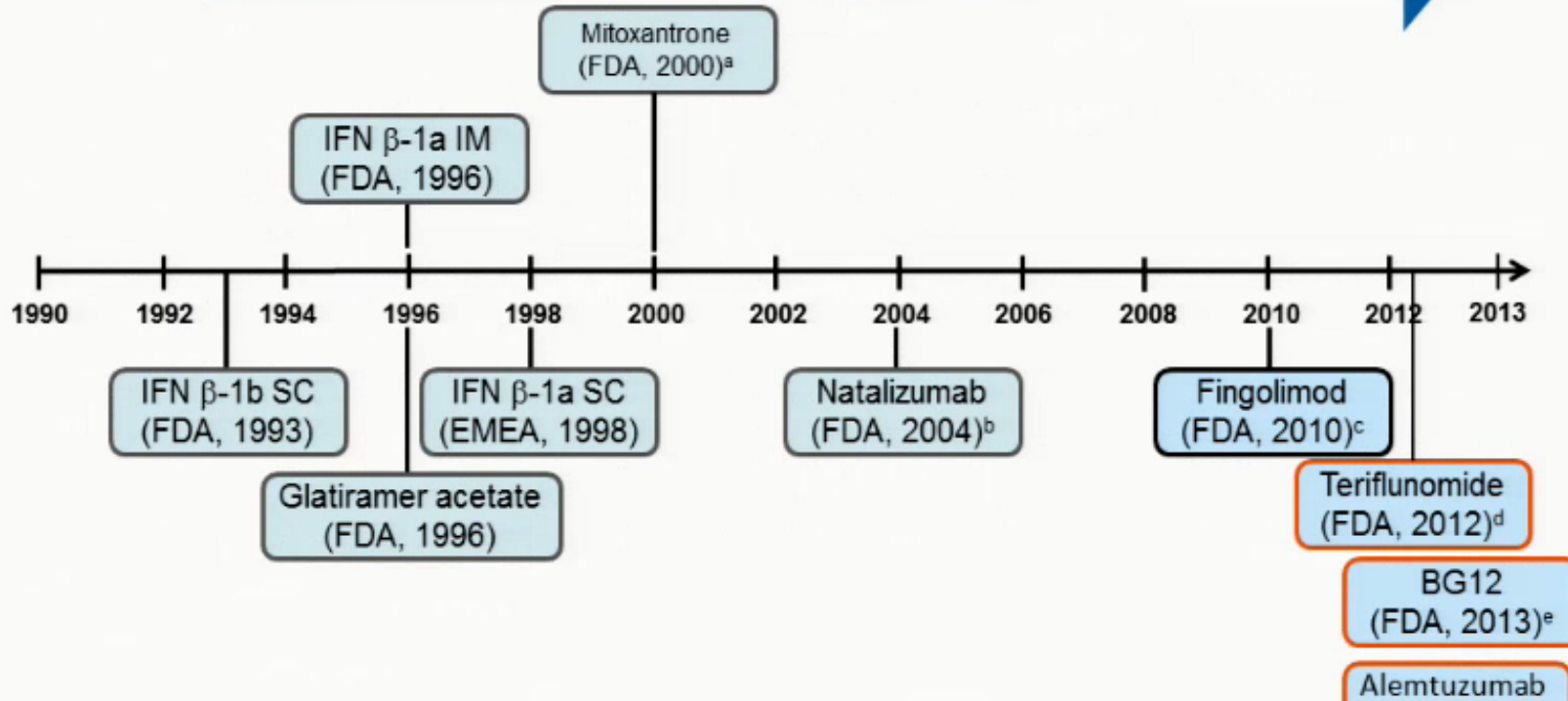


Symptômes initiaux de la SEP

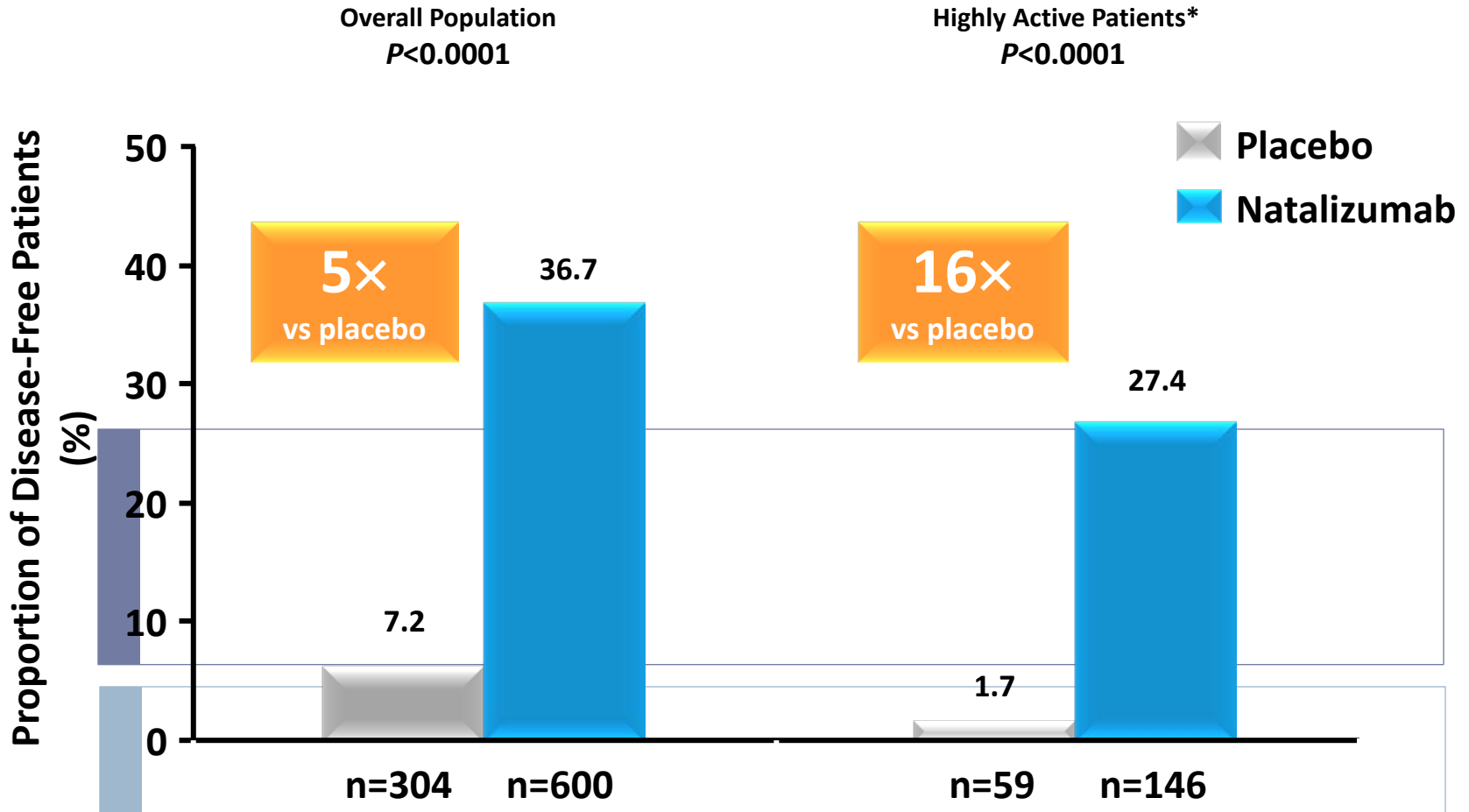
Troubles de la sensibilité	34%
Parésies (paralysies)	22%
Troubles visuels (névrite optique)	13%
Troubles de la coordination (ataxie)	11%
Oculomotricité (diplopie)	8%
Vertige	4,3%
Paraparésie	2,3%
Facial/trijumeau, céphalée, fatigue	2%
Troubles vésicaux/intestinaux	} < 1%
Spasticité	
Syndrome psycho-org./démence, Psychose	



Disease-modifying therapies

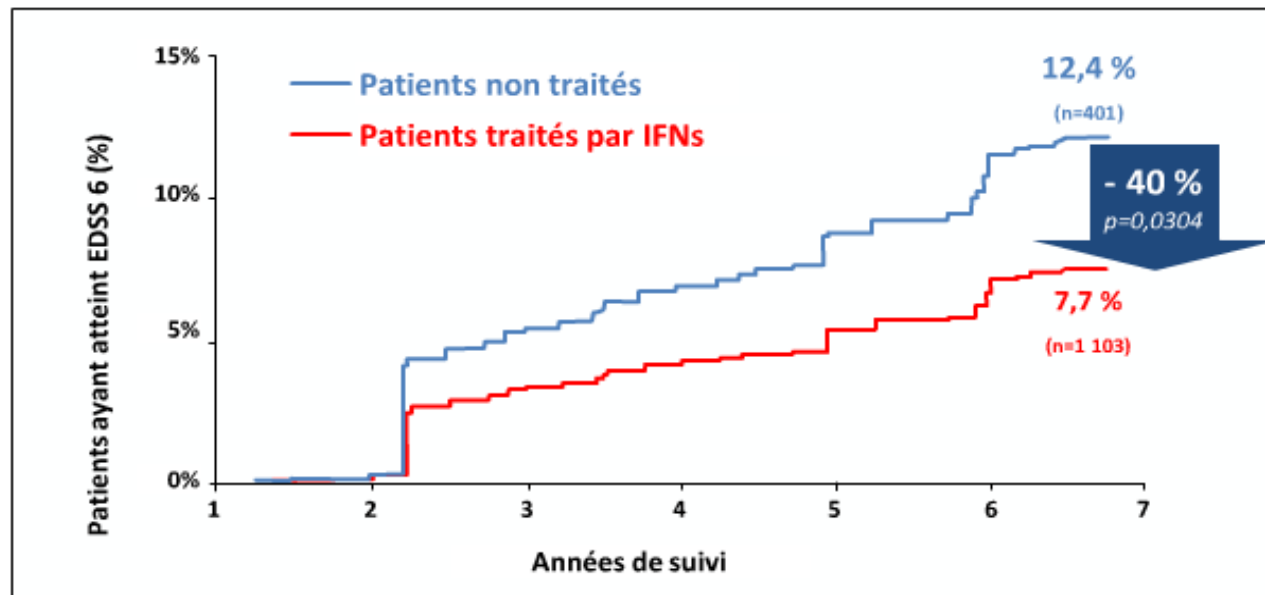


Efficacy:



Efficacité à long terme ?

Cohorte Italienne : 1 504 patients évalués jusqu'à 7 ans



Près de deux fois moins de patients
qui ont besoin d'une canne

Trojano M. et al. New Natural History of Interferon-Treated Relapsing Multiple Sclerosis. Ann Neurol 2007 ; 61 : 300-6.

Questions ?



1. Aspects cognitifs



Activité

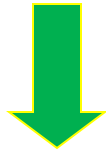
- *Traductrice*
- *Instructeur armée*
- *Ecrivain*
- *Caissière*
- *Études*
- *Charpentier*
- *Chercheure*
- *Infirmière*

Cognition et SEP

- Haute prévalence de difficultés cognitives chez les personnes avec SEP (**40-65%** selon les études)
- Parfois présents dès le début de la maladie, en l'absence de handicap neurologique
- Impact sur le fonctionnement social, professionnel, et sur la qualité de vie

Difficultés Cognitives dans la SEP

**Vitesse de traitement
de l'information**



**Ralentissement lors de
tâches complexes**

Attention soutenue

**Composante exécutive
de la mémoire de travail**

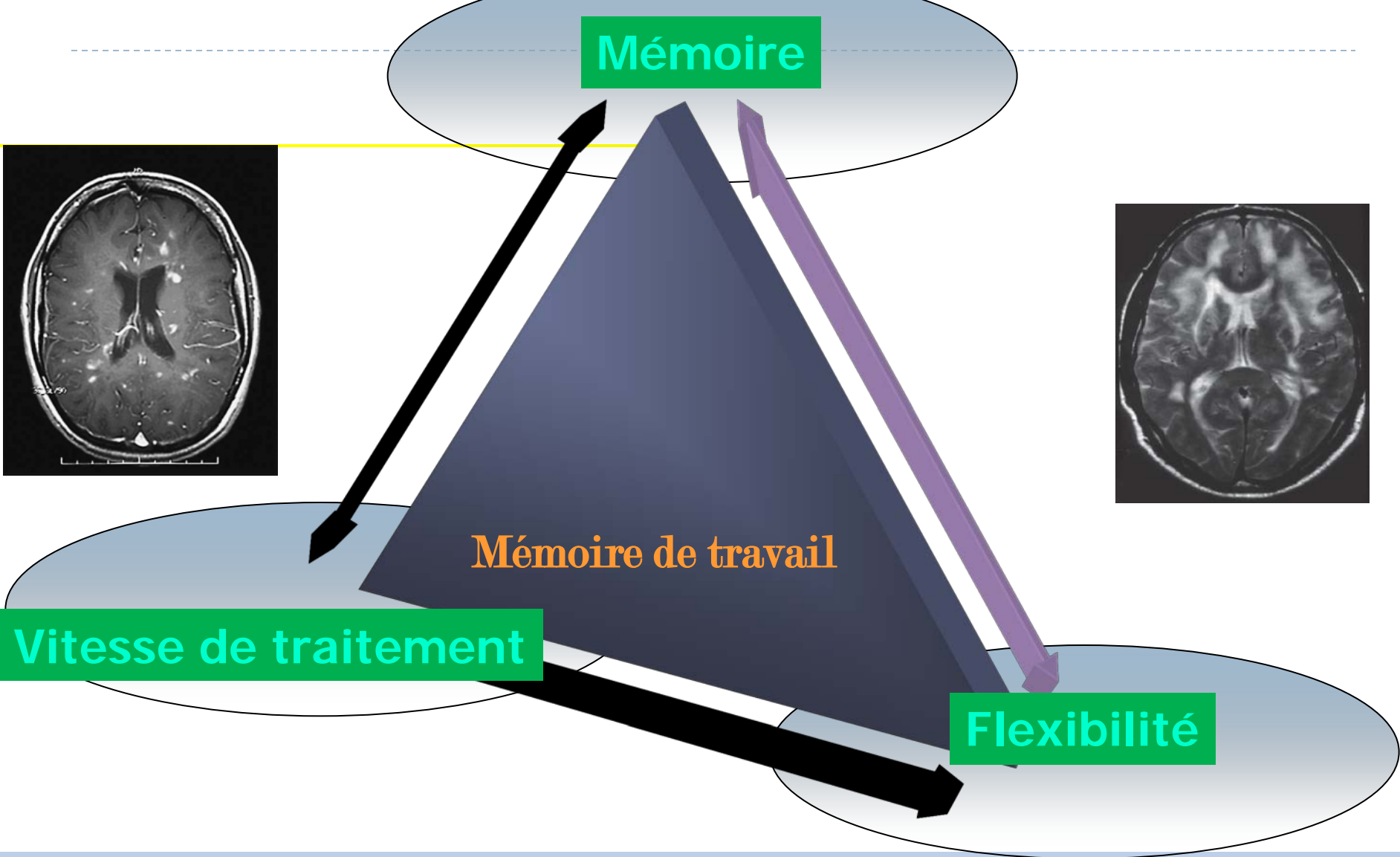


**Coordination de tâches
multiples**

Flexibilité, Inhibition

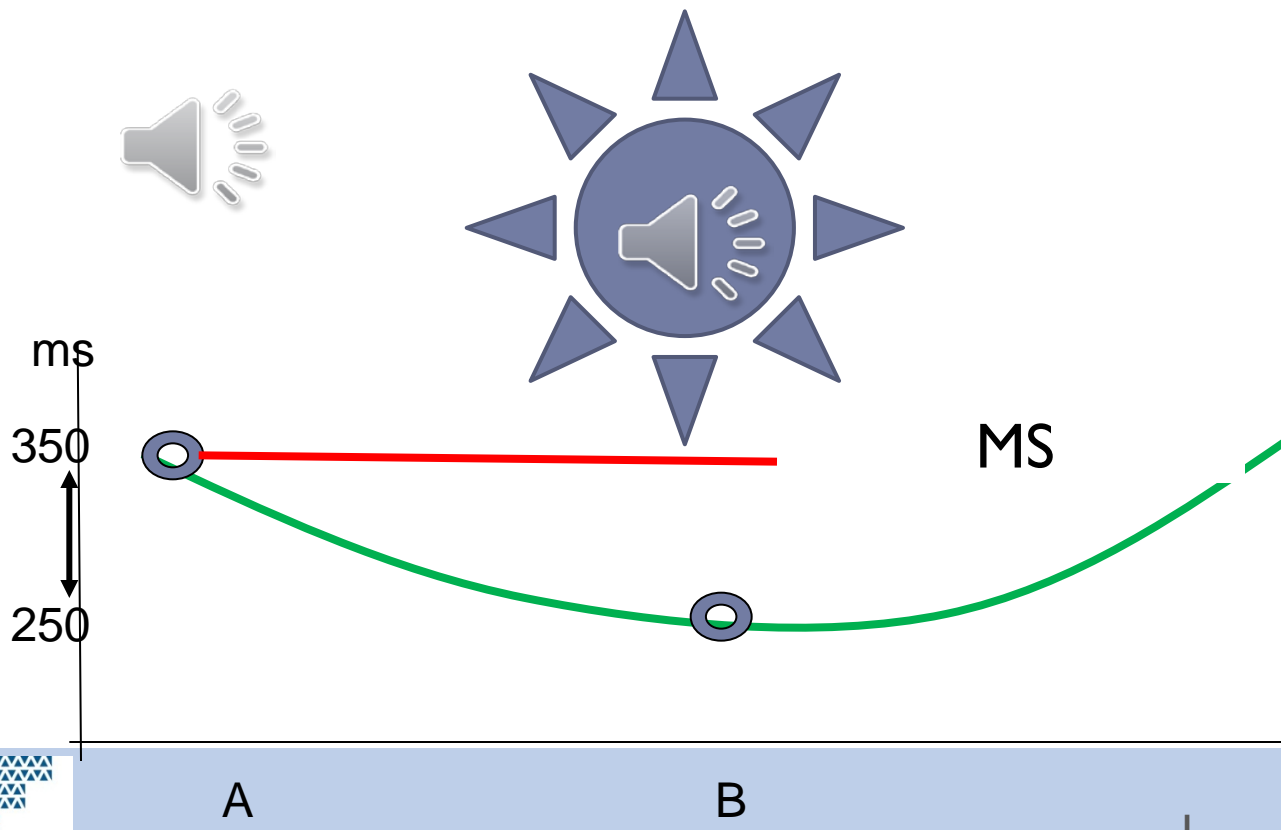
**Manipulation d'information
en mémoire**

Deficit central dans la sclerose en plaque



Tâche d'alerte

- ▶ Appuyez dès que vous voyez un X (Condition A)
- ▶ Avant le „X“, vous entendrez un ton (Condition B)



SDMT (Symbol Digit Modality Test)

- Rapidité de traitement
- Concentration
- Flexibilité mentale
- Mémoire de travail?

□ Partie du BRB-N et MACFIMS

□ Durée 5 min

□ Sensibilité 69-75%

□ Spécificité 85-90%

KEY

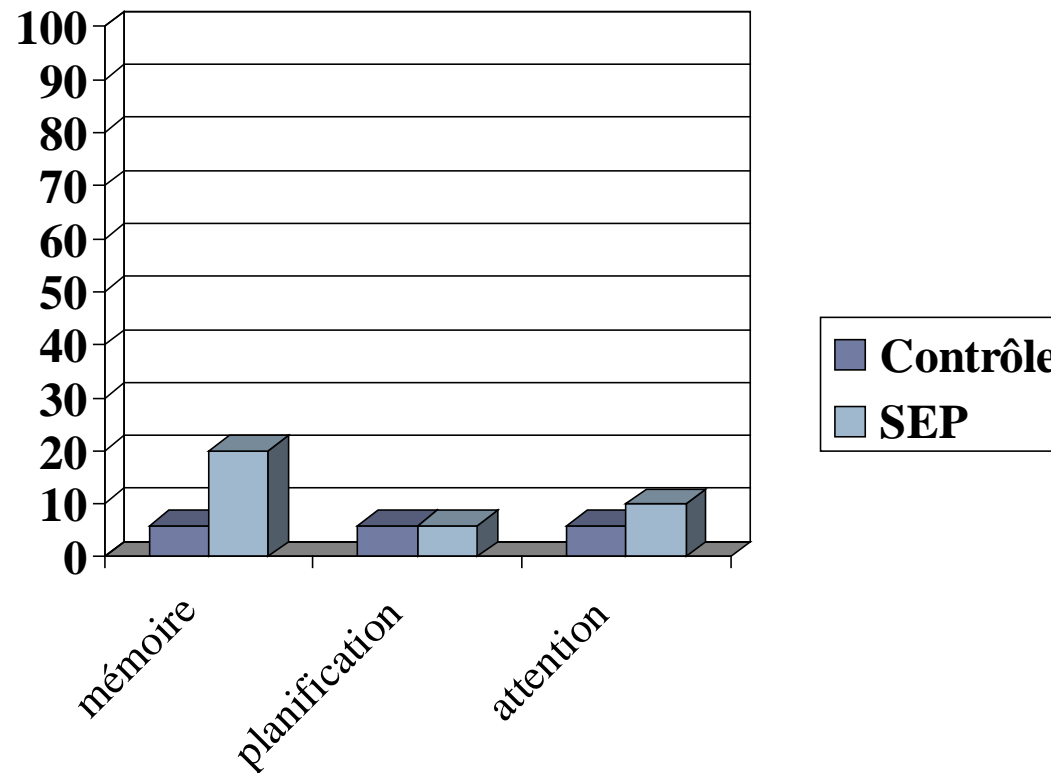
(-	┌	┐	└	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(└	-	(┌	>	-	┐	(>	-	(>	(-
┐	>	(-	└	>	┌	┐	(-	>	÷	┐	┌)
┐	└	+)	(┌	+	┐)	└	-	÷	┌	┐	+
-	┐	└	(>	┐	(└	>	+	÷)	┌	>	┐
÷	└)	┌	>	+	┐	└	-	┌	+	÷	-)	(
>	÷	+	-	┌	>	┐	÷	(+	-	└	>)	┐
-)	+	÷	┌	+)	└	(÷	-	(┐	┌	>
└	-	(>	┐	-	(>	÷	+	┌	└	┐)	÷

En Suisse Romande

- ▶ 150 personnes avec une SEP peu invalidante

27% ont présenté des difficultés cognitives mineures



Test de mémoire épisodique

encodage Lisez la liste de mots ci-contre une première fois. Sans les regarder, essayez de vous les remémorer. Lisez-la une seconde fois; essayez encore de vous les remémorer. Faites cet exercice encore 3 fois, sans tricher.

stockage Laissez ensuite passer 45 minutes puis revenez et tentez de vous remémorer les mots, sans les relire.

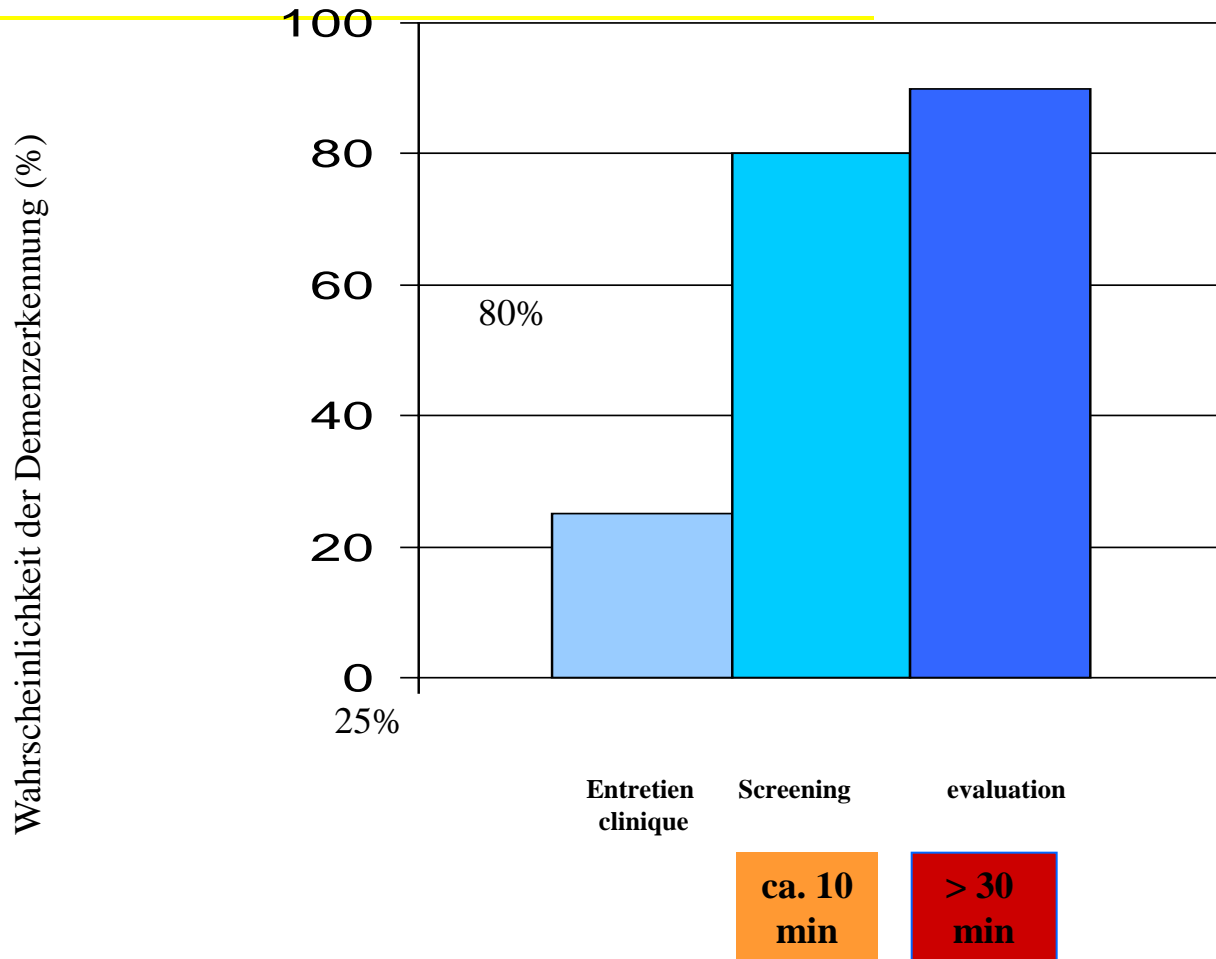
Combien de mots vous reste-t-il?

timbre
manteau
flacon
manège
tuyau
tapis
wagon
château
épine
balcon
collier
coton
 tiroir
volet
corne

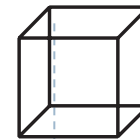
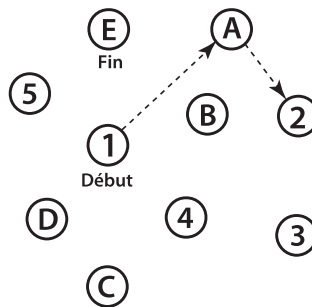
Intelligence : sp



Detection de troubles cognitifs : Evaluation Neuropsychologique



VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF



Copier le cube

Dessiner HORLOGE (onze heure dix) (3 points)

POINTS

[]

[]

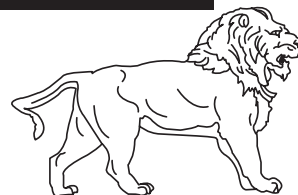
[] Contour

[] Chiffres

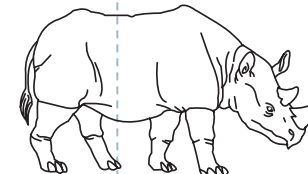
[] Aiguilles

___/5

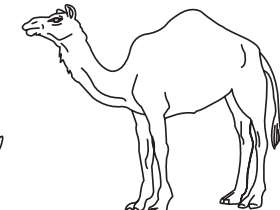
DÉNOMINATION



[]



[]



[]

___/3

MÉMOIRE

Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1^{er} essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.

VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
1 ^{er} essai				
2 ^{ème} essai				

Pas de point

ATTENTION

Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).

Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4

Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2

___/2

Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs

[] FBACMNAAJKLBFAKDEAAA JAMOF AAB

___/1

Soustraire série de 7 à partir de 100. [] 93

[] 86

[] 79

[] 72

[] 65

4 ou 5 soustractions correctes : **3 pts**, 2 ou 3 correctes : **2 pts**, 1 correcte : **1 pt**, 0 correcte : **0 pt**

___/3

LANGAGE

Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []

___/2

Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min

[] _____ (N 11 mots)

___/1

ABSTRACTION

Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle

___/2

RAPPEL

Doit se souvenir des mots

VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE
SANS INDICES []	[]	[]	[]	[]

Points pour rappel SANS INDICES seulement

___/5

Optionnel

Indice de catégorie
Indice choix multiples

ORIENTATION

[] Date [] Mois [] Année [] Jour [] Endroit [] Ville

___/6

Cognition et clinique de la SEP

- **Peu ou pas de corrélation à la progression du handicap neurologique** (Ruggieri et al., 2003; Rao et al., 1991)
- **Pas de lien clair entre apparition de troubles cognitifs et durée de maladie** (Amato et al., 1995; Ruggieri et al., 2003)
- **SEP de type progressif** pourrait être un facteur négatif (Defer, 2001)

Cognition et IRM

▶ **localisation** des lésions \Rightarrow nature des troubles cognitifs

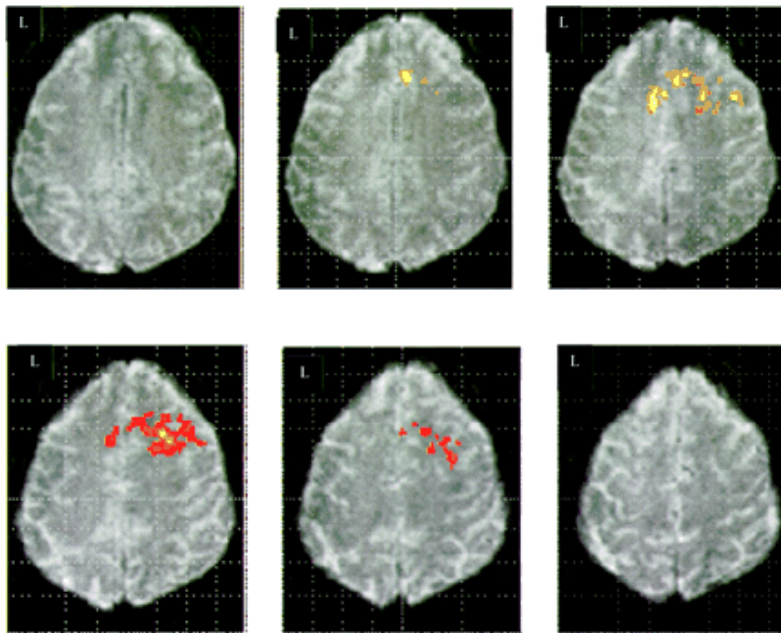
▶ *Atteinte des régions frontales \rightarrow difficultés de résolution de problème, de mémoire et d'incitation* (Swirsky-Sacchetti Arnett et al., 1994; Rovaris et al., 1998)

▶ *Atteinte pariéto-occipitale \rightarrow déficits de mémoire et aptitudes spatiales* (Swirsky-Sacchetti et al., 1992)

Cognition et IRM fonctionnelle

Staffen et al., Brain 2002

► Réussite une tâche de mémoire de travail (PASAT)

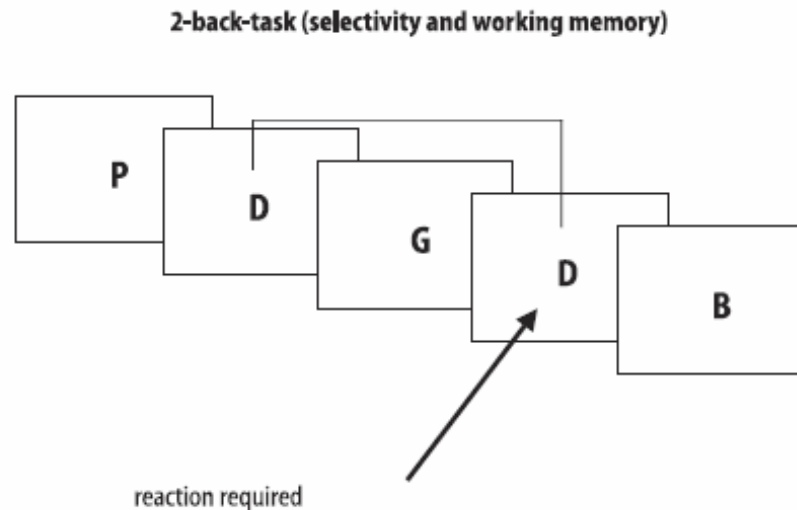


Groupe contrôle (n=21)

Cognition et IRM fonctionnelle

Penner et al., J Neurol 2003

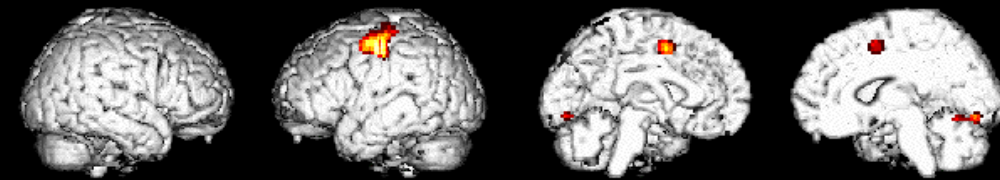
- ▶ Déficit cognitif léger ou sévère défini sur la base des **temps de réaction** aux 3 épreuves



Cognition et IRM fonctionnelle

Penner et al., J Neurol 2003

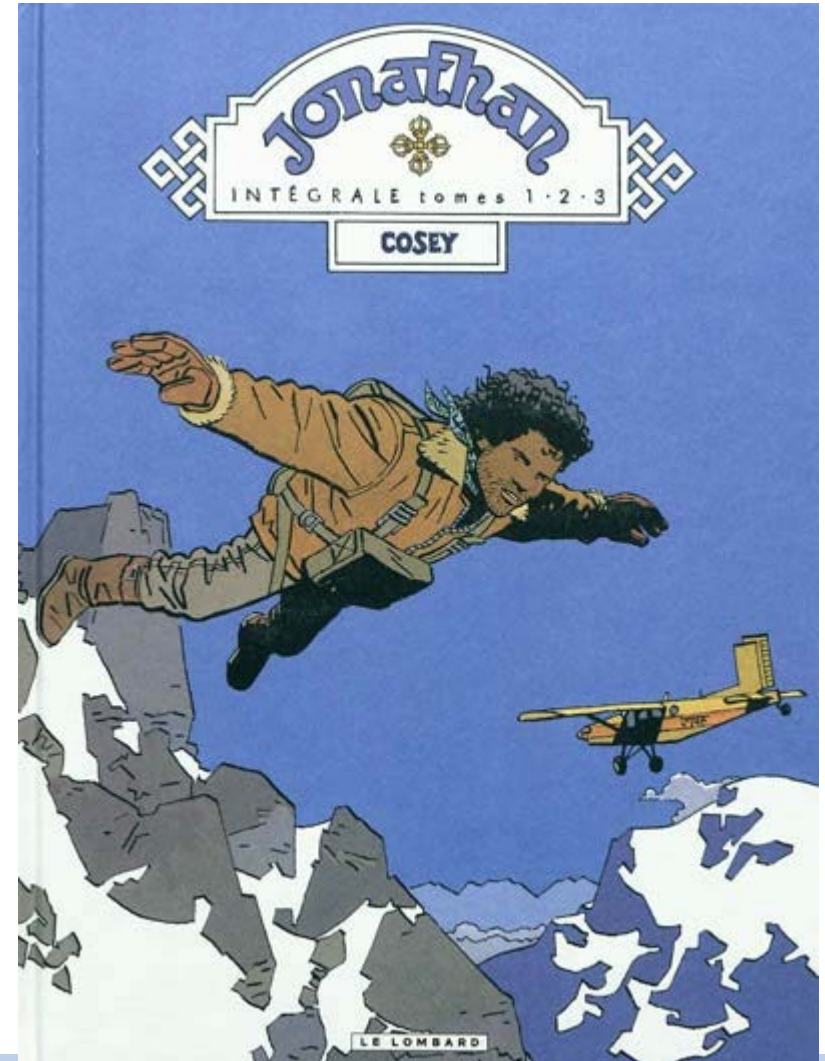
Sujets contrôles



Conclusion

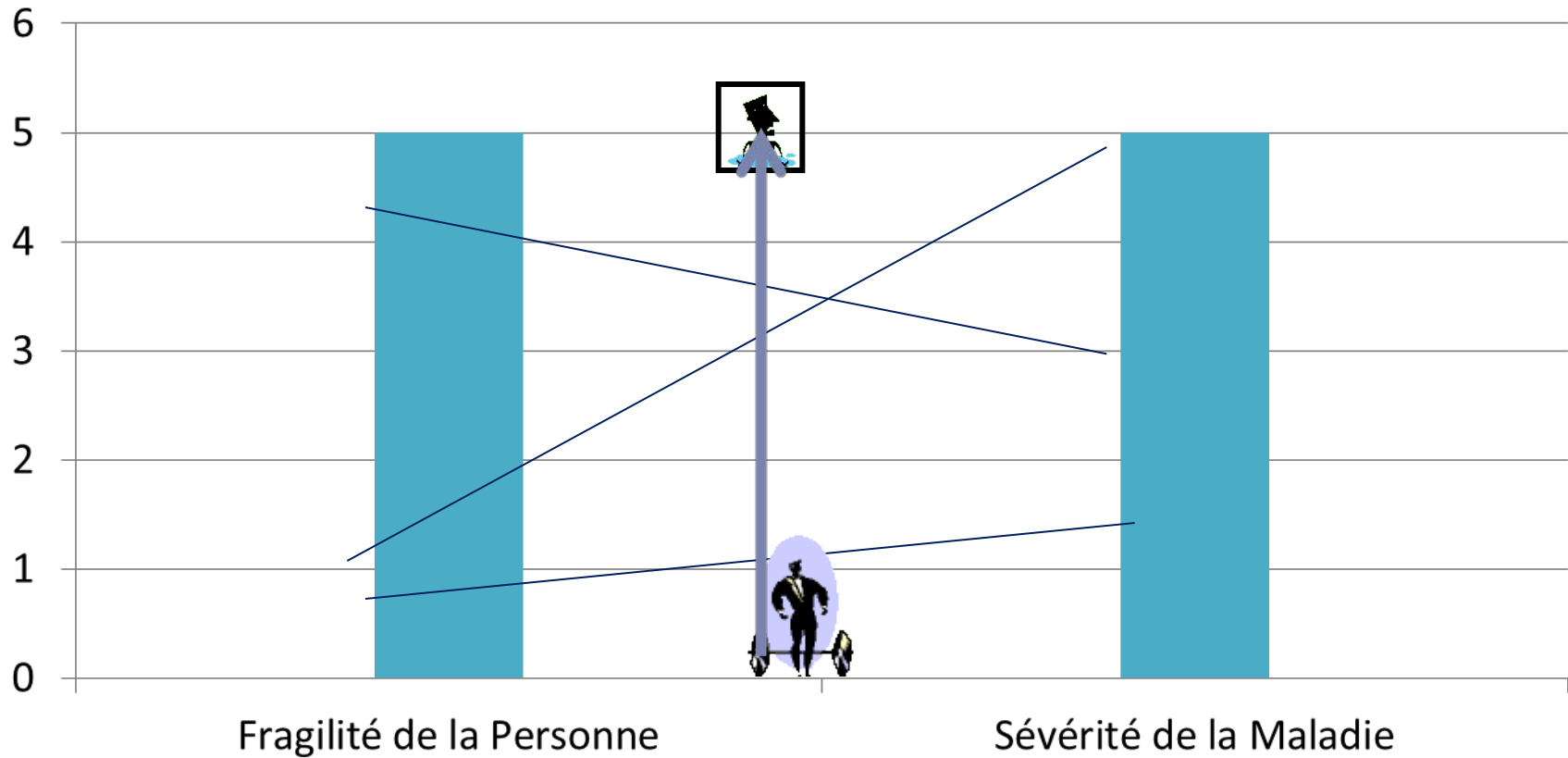
- ▶ Répercussion sur les autres fonctions cognitives
- ▶ Deux déficits cognitifs centraux dans la SEP
 - ↓ vitesse de traitement de l'information
 - ↓ de la mémoire de travail
- ▶ **Impact** non négligeable sur la vie sociale et professionnelle

Quoi faire?



Impact /adaptation sur les fonctions

Série 1



Cognition et traitements

Amato et al., J Neurol Sci 2006

▶ Interferons- β **1b** (Betaferon[®])

↑ des performances **mnésiques** sur 2 ans chez 30 SEP-RR sous haute dose (Pliskin et al., 1996)

↑ des capacités **attentionnelles** et de mémoire visuelle chez 23 SEP-RR (Barak & Achiron, 2002)

▶ Interferons- β **1a** (Avonex[®])

↑ des performances de **mémoire** et **vitesse de traitement** chez 166 SEP-RR sous traitement 2 ans (Jacobs et al., 1996)

Cognition et autres facteurs

Fatigue, humeur

▶ Dépression

oui

↓ de la **vitesse de pensée**, en **mémoire de travail** et dans des tâches à **forte demande attentionnelle** (Landro et al., 2004; Arnett et al., 1999, 2005)

▶ Fatigue

Résultats controversés

↓ des performances cognitives dans le temps (Krupp et al, 2000)

Traiter vite (étude avec Interféron)

- ▶ **NP Battery baseline and 2 years to 166 relapsing MS pts**
 - ▶ information processing and learning/memory (set A)
 - ▶ visuospatial abilities and problem solving (set B)
 - ▶ verbal abilities and attention span (set C)

- ▶ **IFN -1a had a significant beneficial effect**
 - ▶ set A
 - ▶ trend on set B.
 - ▶ Significant differences in the PASAT processing rate,

- ▶ **Patients with treatment received 16 training sessions scheduled**
 - ▶ high intensity training (4 times per week for 4 weeks)
 - ▶ distributed training (2 times per week for 8 weeks).

Entraînement de mémoire de Travail

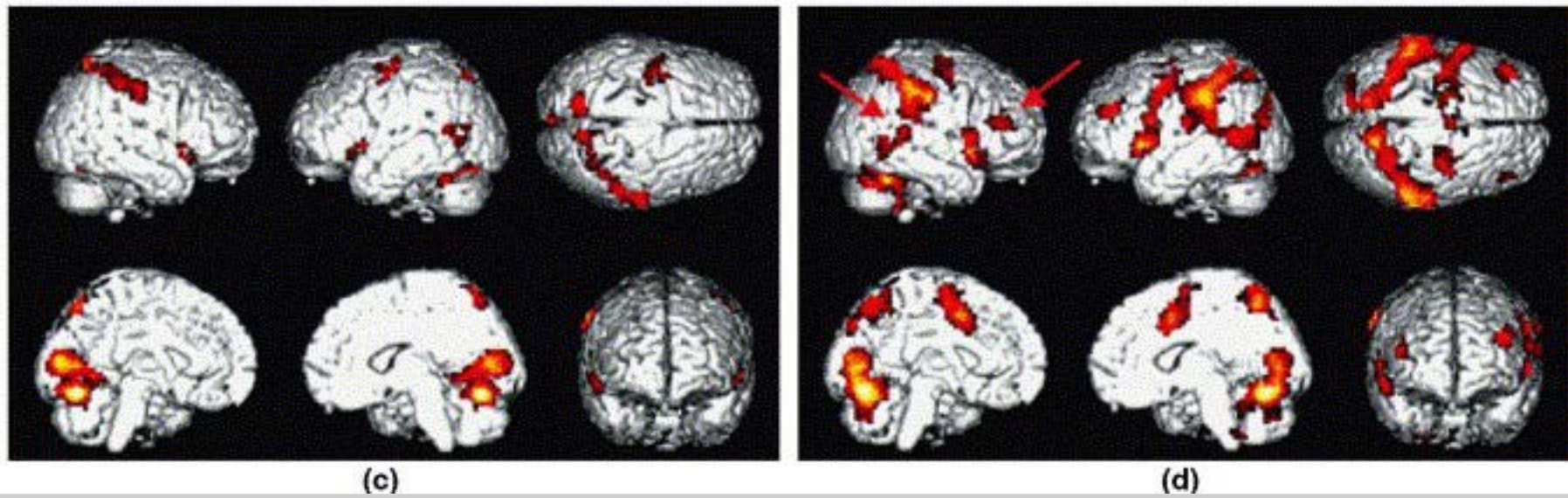
- ▶ **significant improvement in**
 - ▶ fatigue symptoms
 - ▶ working memory
 - ▶ mental speed performances.
- ▶ **No effects on short term memory, quality of life or depression.**
- ▶ **⇒ Therapeutic intervention can be adjusted to personal agenda**

} For Both methods

Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: Insights from fMRI

Iris-Katharina Penner ^{a,b,*}, Ludwig Kappos ^{b,c}, Martin Rausch ^d,
Klaus Opwis ^a, Ernst W. Radü ^{b,e}

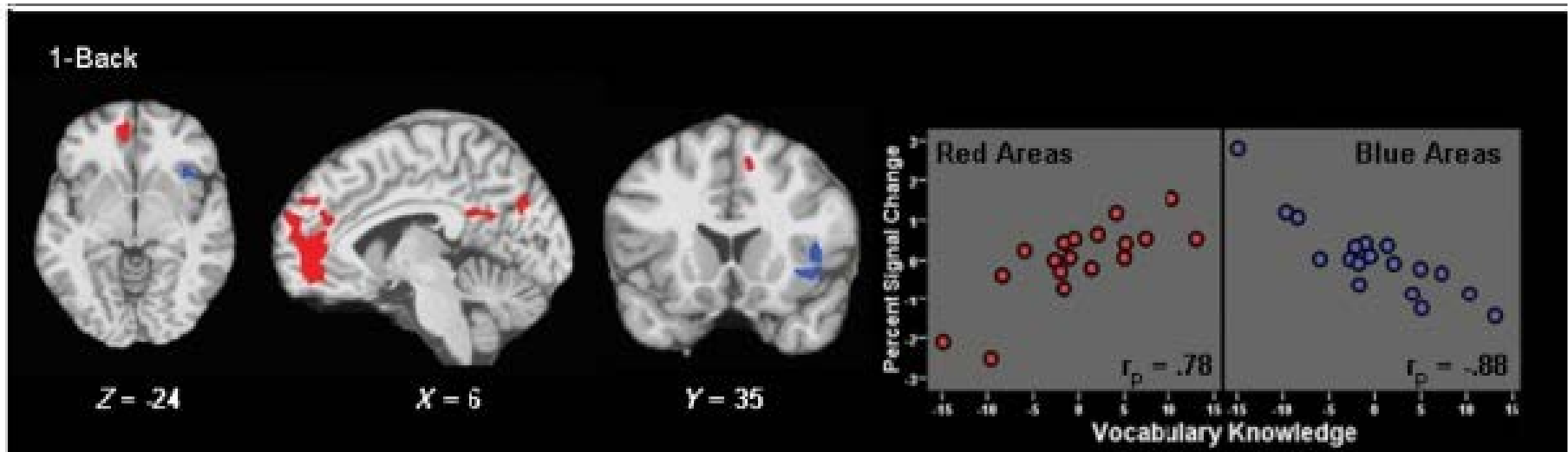
Incompatibility in mildly
impaired patients



avant

après

Devenir des personnes cultivées! La mémoire résiste mieux contre la SEP



- Chez des personnes avec SEP et qui est active intellectuellement, un test de mémoire de travail (Symbol Digit Modalities Test) est mieux réussi.

- Les réseaux préfrontaux sont moins activés.

Cognition

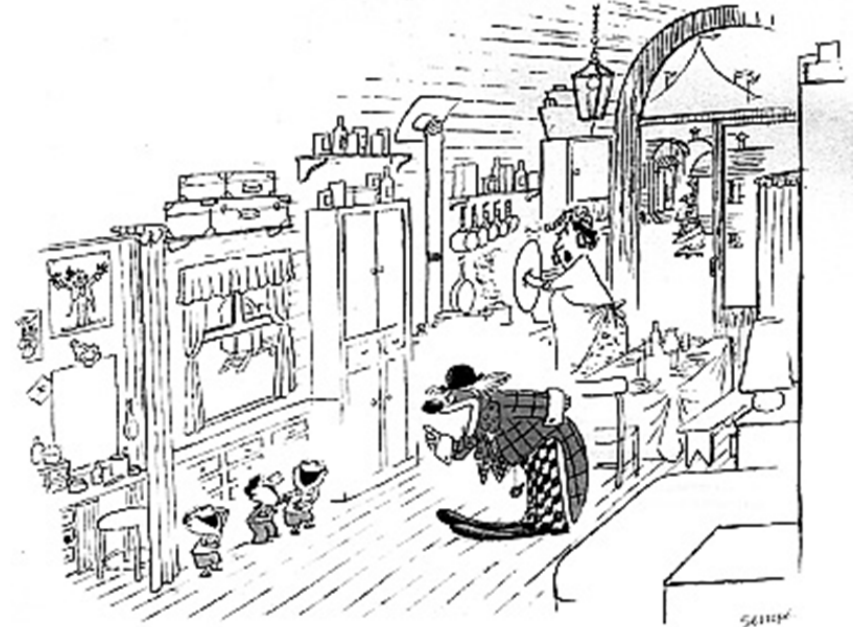
- ▶ Attention
- ▶ Mémoire de Travail
- ▶ Traiter rapidement la maladie
- ▶ Garder l'intérêt intellectuel
- ▶ Training de la mémoire de travail
- ▶ Médicaments symptomatiques

Activité

- Traductrice
- Instructeur armée
- Ecrivain
- **Caissière**
- Études
- **Charpentier (horaire)**
- Chercheure
- Infirmière

2. Aspects émotionnels

- Fatigue
- Modifications psychiques
- Expérience émotionnelle
- Prises de décisions



Je t'ai déjà dit de te démaquiller avant de te gronder !

Liens ? Fatigue



C'est le côté très demandant du travail cognitif qui cause la difficulté

plutôt que les difficultés de mémoire elles mêmes.



Lien avec la fatigue

Éloge de la fatigue

Robert Lamoureux

*Vous me dites, Monsieur, que j'ai mauvaise mine,
Qu'avec cette vie que je mène, je me ruine,
Que l'on ne gagne rien à trop se prodiguer,
Vous me dites enfin que je suis fatigué.*

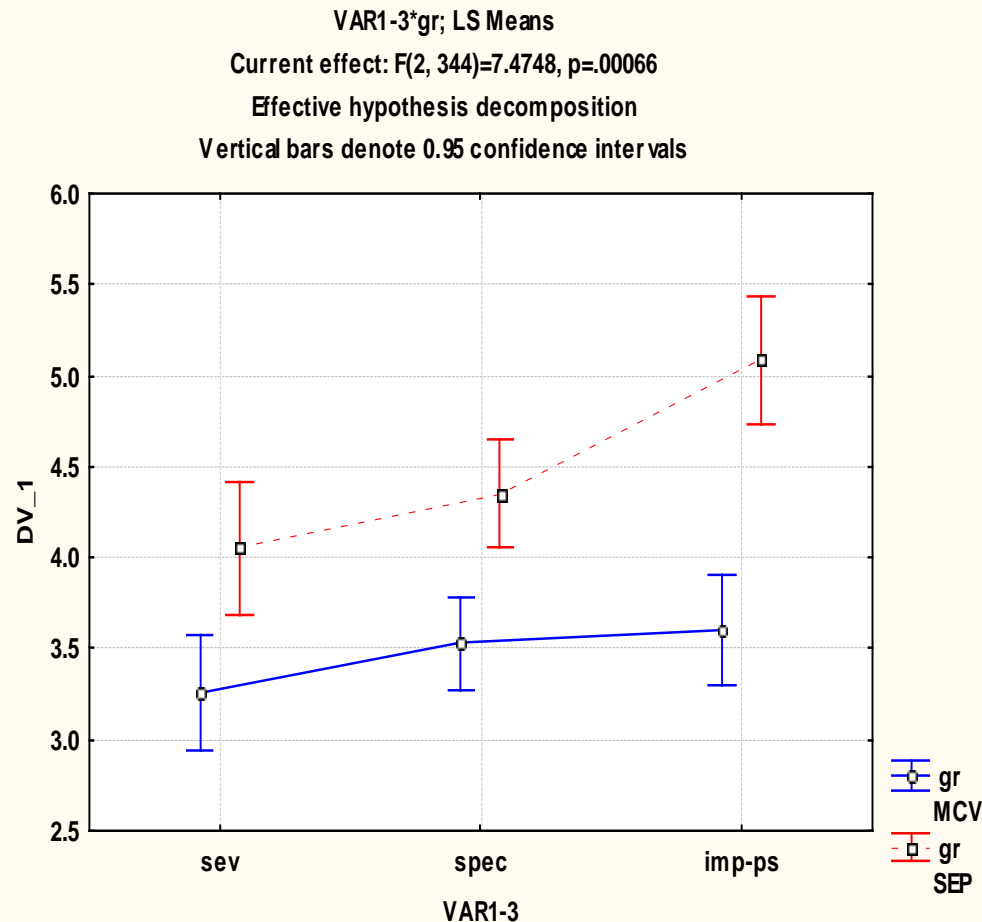
Oui je suis fatigué, Monsieur, et je m'en flatte.

.....

*La fatigue, Monsieur, c'est un prix toujours juste,
C'est le prix d'une journée d'efforts et de luttés.
C'est le prix d'un labeur, d'un mur ou d'un exploit,
Non pas le prix qu'on paie, mais celui qu'on reçoit.*

≠ Fatigue Neurologique

Les patients avec Sclérose en Plaque ont un score moyen plus élevé que des personnes qui ont eu une attaque cérébrales.
particulièrement dans la sous-échelle décrivant l'impact psychique



Cas

Demande

Madame,



A l'heure actuelle, je me retrouve sans emploi depuis août 2007 (licenciée sur le champ sans motif valable) et j'ai beaucoup de difficulté à retrouver un nouveau poste de travail.

En effet, il y a énormément d'emploi à 100 % et je me rends compte que je ne pourrai vraiment pas assumer un poste à plein temps. En effet, je suis beaucoup trop fatiguée, j'ai mes troubles de mémoires conséquents qui m'handicapent dans mon travail et parfois après mes injections je ne suis pas très bien et j'ai de la peine à me lever le matin.

De plus je dors très mal et manque de sommeil, ce qui dérègle complètement mon planning

Fatigue et Sclérose en plaque : Facteurs

- 1- Liés à la maladie : durée, poussée, atteinte, force musculaire, **douleur**, capacité respiratoire
- 2- liés aux comportements: **activité physique, qualité du sommeil**, Index de Masse Corporelle,
- 3- facteurs Psychiques : dépression, anxiété **stress, estime de soi.**

Autres causes de fatigue

Dépression (dépression = 25-30% des causes de fatigue)

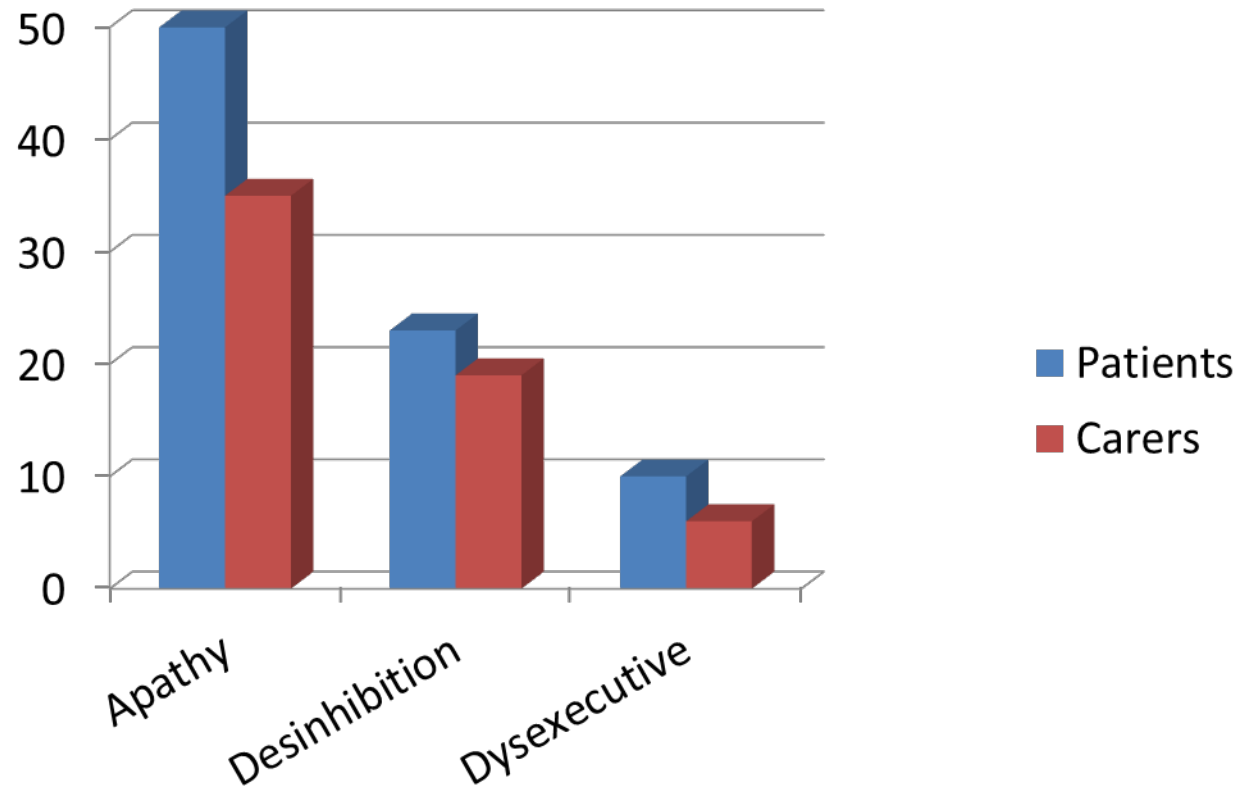
Médicaments : anti-hypertensives, neuroleptiques, antidépresseurs.

Traitements ? : ($p=0.06$). (*Simioni et al 2007*)

Anémie (ferritine < 50 mg/l)

Maladies infectieuses (EBV, VIH) et générales

Plaintes des personnes qui ont une SEP sur leur comportement



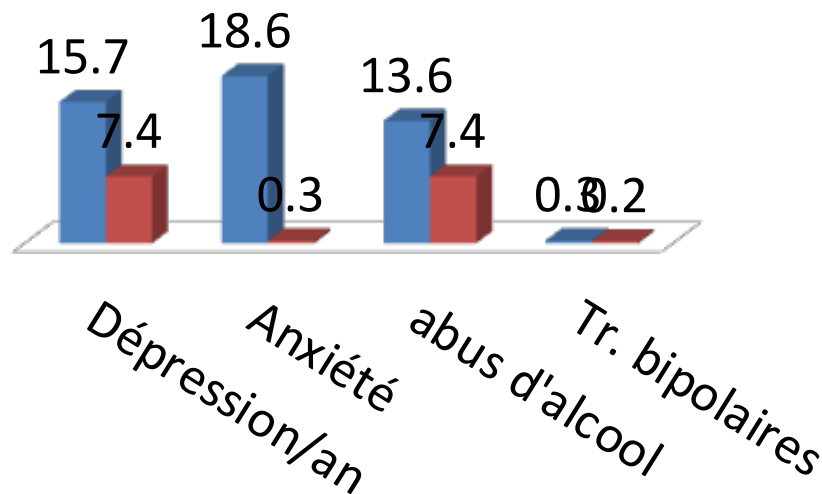
Changement de comportement

<i>Comportements patients (%)</i>	<i>80 patients SEP(%)</i>	<i>40 Autres</i>
• Perte d'énergie	52	43
• Labilité émotionnelle	40	34
• Irritabilité	33	31
• Anxiété	31	40
• Vulnérabilité au stress	31	27
• Dépression	27	25
• Inflexibilité	26	9
• Impatience	21	27
• Retrait social	21	9

Fréquence des facteurs psychiatriques

Titre du graphique

■ MS ■ Controls



- dépression
- abus d'alcool
- habiter seul

85%

} prédit à 85% les idées suicidaire

Feinstein 2002

Chwastiak 2007

Expérience Emotionnelle

Jeu du Casino



Choisissez une carte à la fois, jusqu'à la 100e

"essayez de gagner des sous"

Tas A



Tas B



Tas C

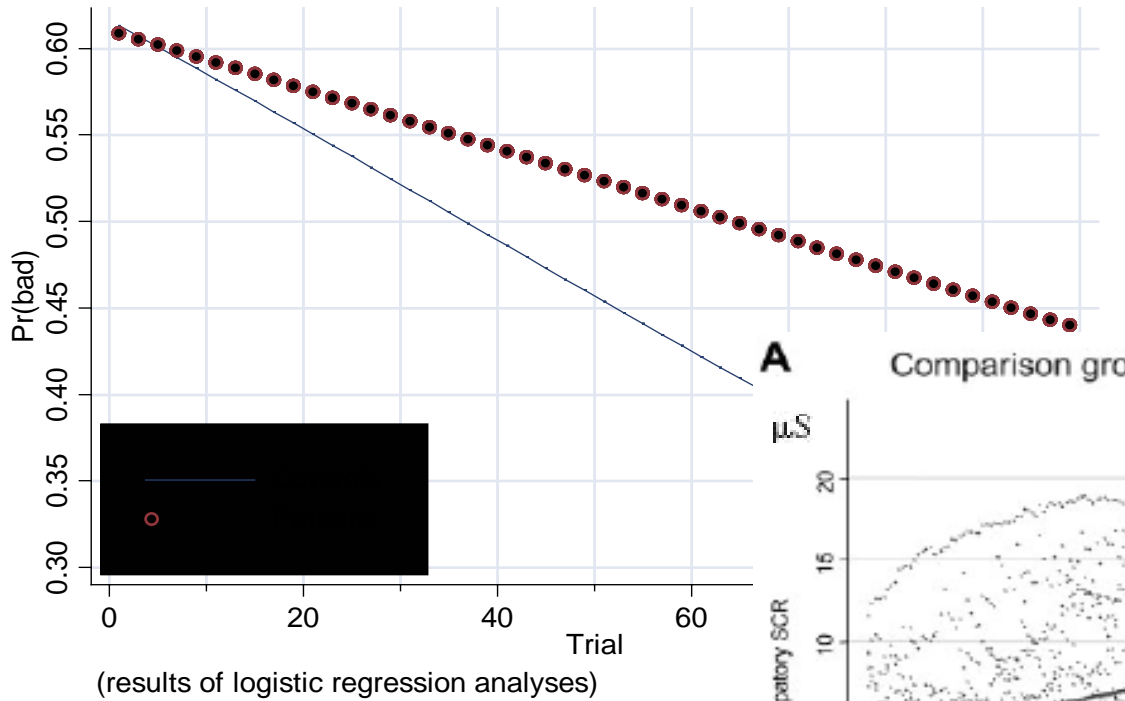


Tas D

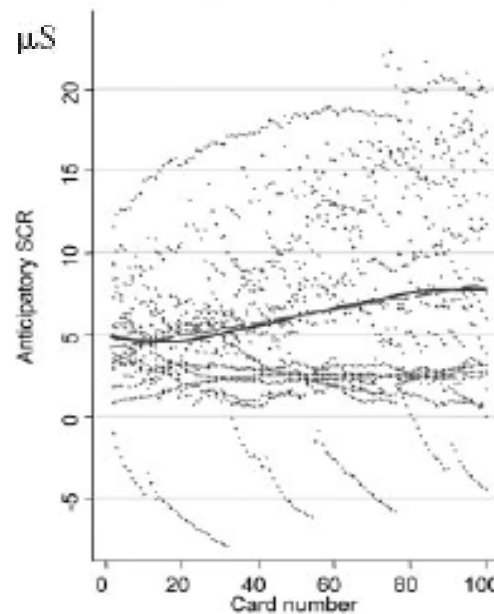


Prise de décision et SEP: diminution de la réactivité émotionnelle

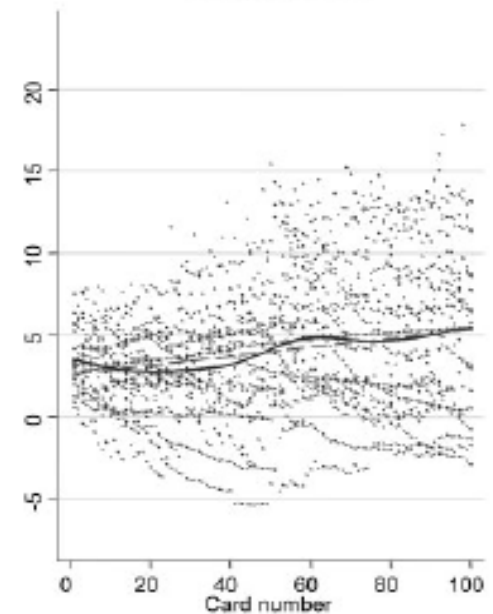
Evolution of Probabilities of 'bad choice' with number of Trial



A Comparison group



MS patients



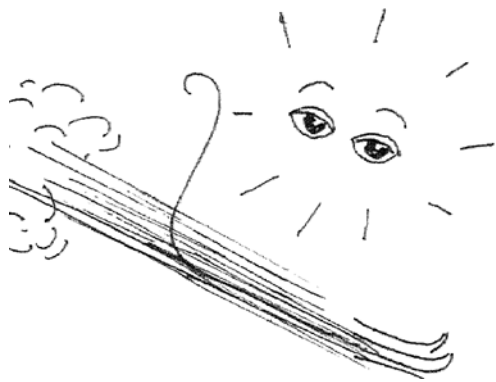
Kleeberg et al.,

2004



La chaise filante

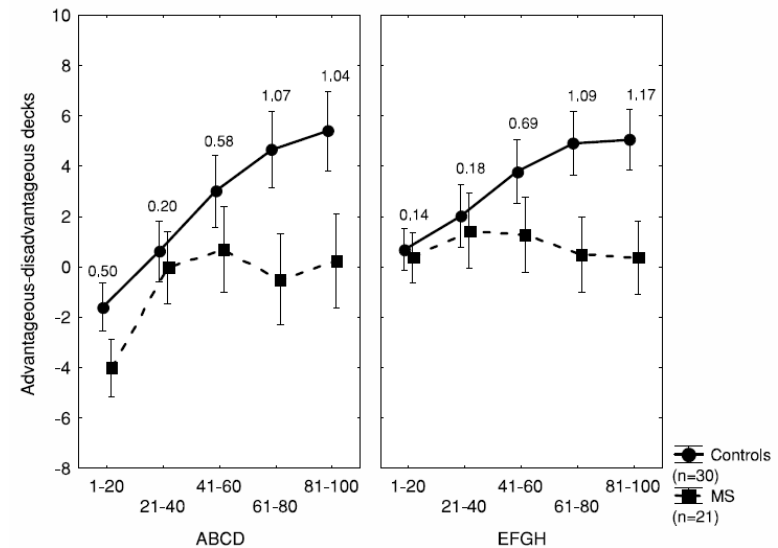
Béatrice Renz, 201:



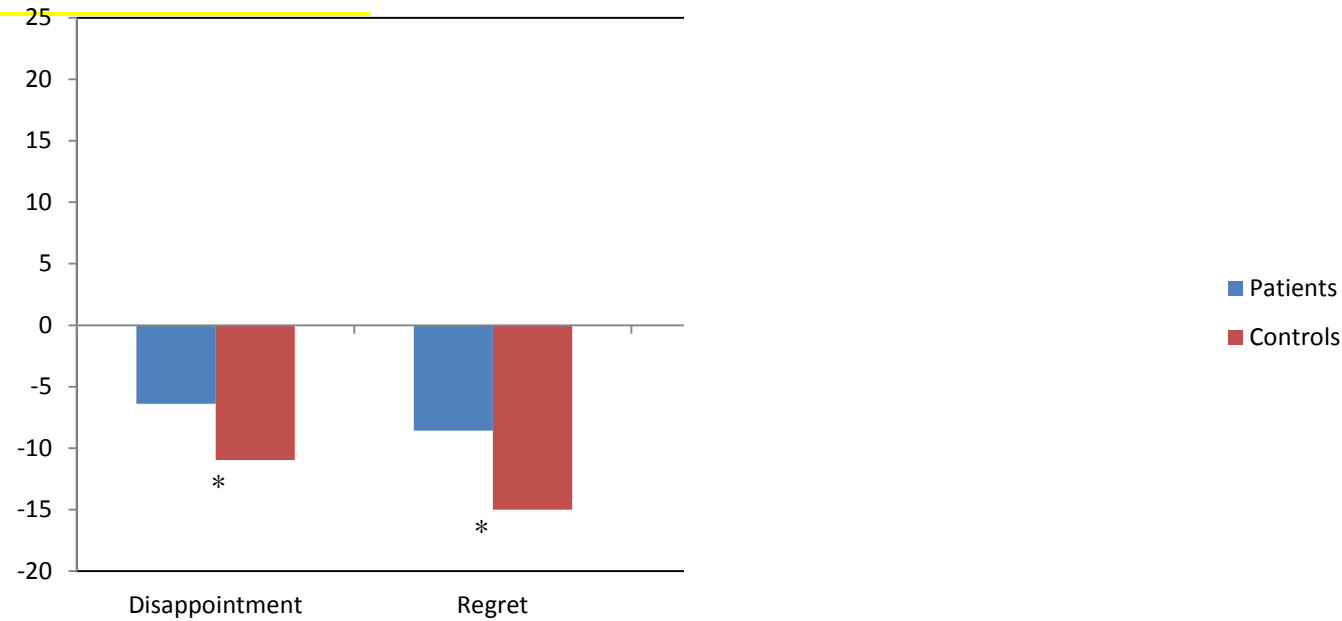
Que de folles émotions!!! Tout commence lorsque je sors du petit train qui m'a amenée à Bretaye. Que vois-je? Ma coque-luge, montée sur deux skis, m'attend pour un après-midi de ski. Le moniteur de ski s'installe derrière moi qu'on a placée dans la «coqueluche». Nous échangeons quelques mots et que l'aventure commence! Et hop à gauche, et hop à droite, et feu... et flamme! Comment exprimer ce qui se vit en moi quand je passe sur les bosses, quand ce moniteur me fait vi-revolter dans des virages incroyables et quand je sens de la poudreuse en plein visage? C'est trop bien, tout ça! Nouvel élan au départ du télésiège quand je suis hissée sur le siège avec un mouvement très harmonieux et quand je remonte la pente avec le moniteur de ski à mes côtés. A l'arri-

Moins sensibles aux conséquences à long terme ?

Nagy et al., 2006



Prise de risque et ressenti émotionnel



Ressenti émotionnel

Aspects sociaux

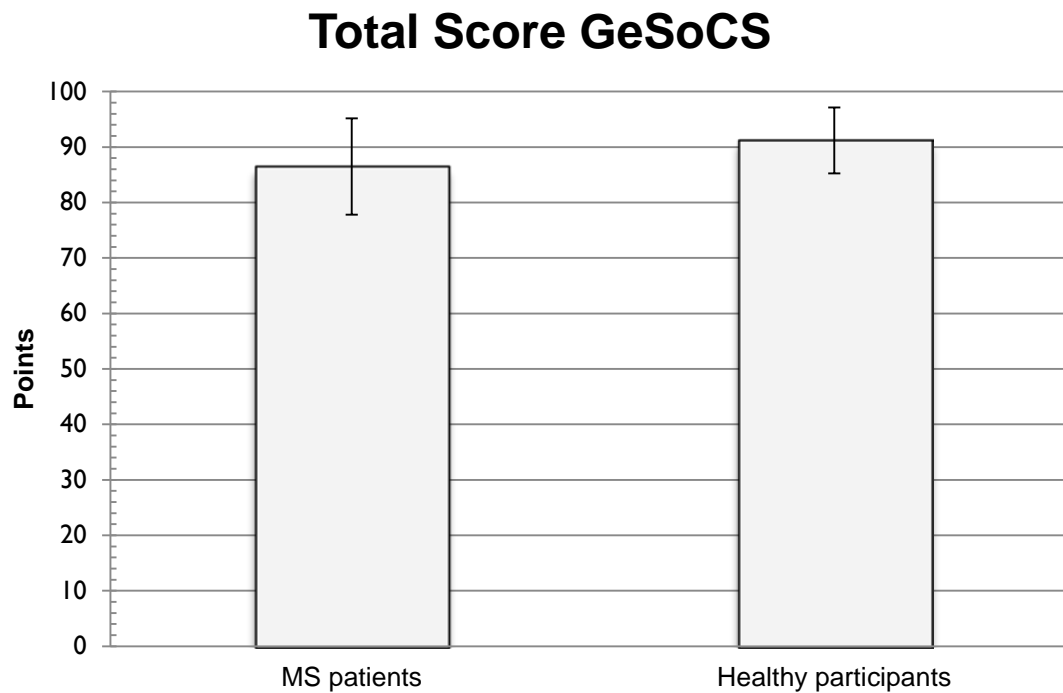
enjoué



ToM in pictures



Cognition sociale légèrement atteinte



Quoi faire?



FATIGUE Quels Traitements?

- ▶ Refroidir le corps!
- ▶ Yoga et exercices : Amélioration significative de la fatigue (Oken et al., 2004)
- ▶ Approche cognitivo comportementale et: Acquisition de strategies adaptatives
- ▶ Traitement de facteurs secondaires (troubles du sommeil, depression, deficits cognitifs etc.)



Autres traitements?

- **Activité physique modérée (*Gallien 2007*)**
- **Qualité du sommeil,**
- **Meilleur contrôle possible de la douleur**

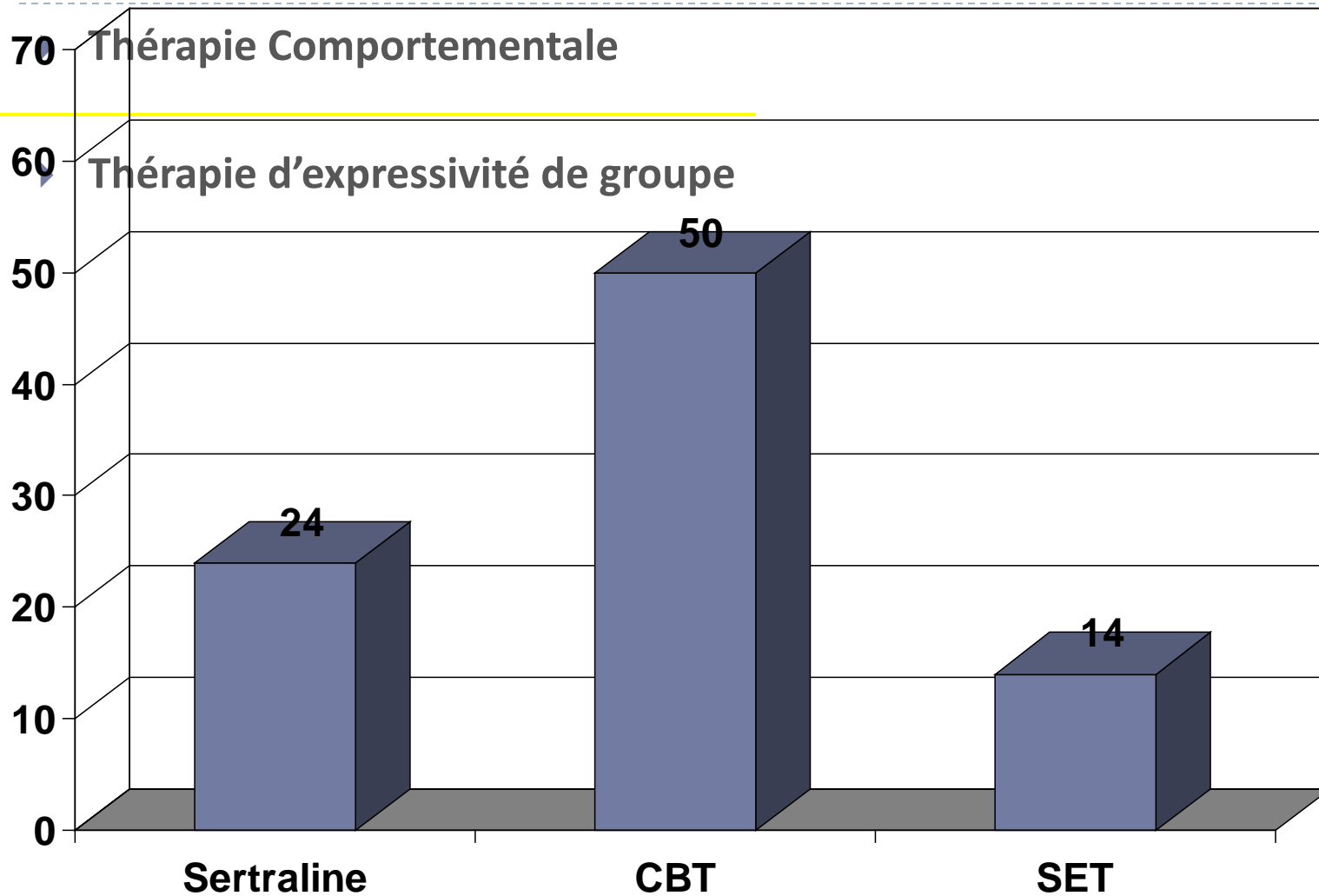
Traitement médicamenteux de la fatigue

- ▶ 4-aminopyridine + SSRIs
- ▶ Amantadine (NMDA-receptor-antagonist) Moderate efficacy (Murray, 1985; Cohen, 1989)
- ▶ Modafinil (CNS enhancer) : Mixed data showing both significant improvement (Lange et al., 2009; Brioschi et al., 2009)
- ▶ Methylphenidate (CNS enhancer) may have value in some patients (Krupp et al., 2001)
- ▶ Aspirin Improved MFIS score versus Placebo ($p=.043$; $N=30$; Wingerchuck et al., 2005)

Dépression

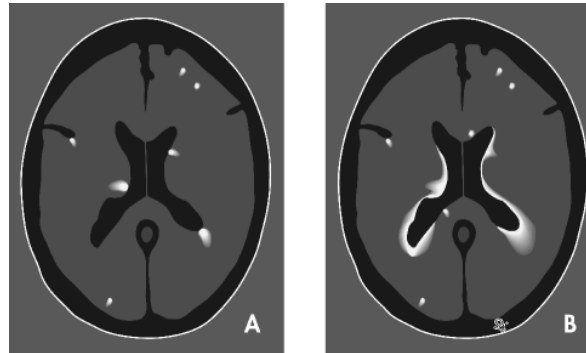
▶ Antidépresseurs : comme chez les personnes qui n'ont pas de SEP

■ % of treatment response



▶ Relaxation , Meditation, Mindfulness

- ▶ Diminue l'activité de la maladie



De Votre Côté

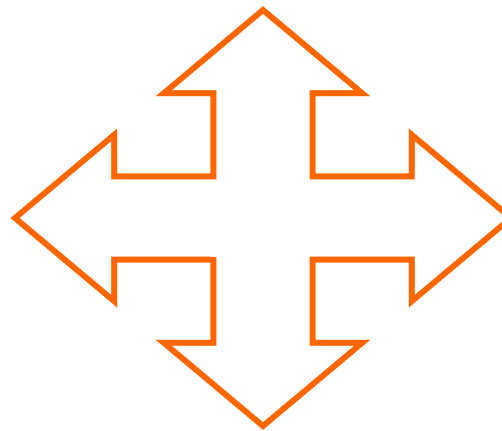
Quels sont vos «stratégies»?

Conclusion:

Si gênés, Individualiser les causes des difficultés cognitives et émotionnelle

Baisse de rapidité

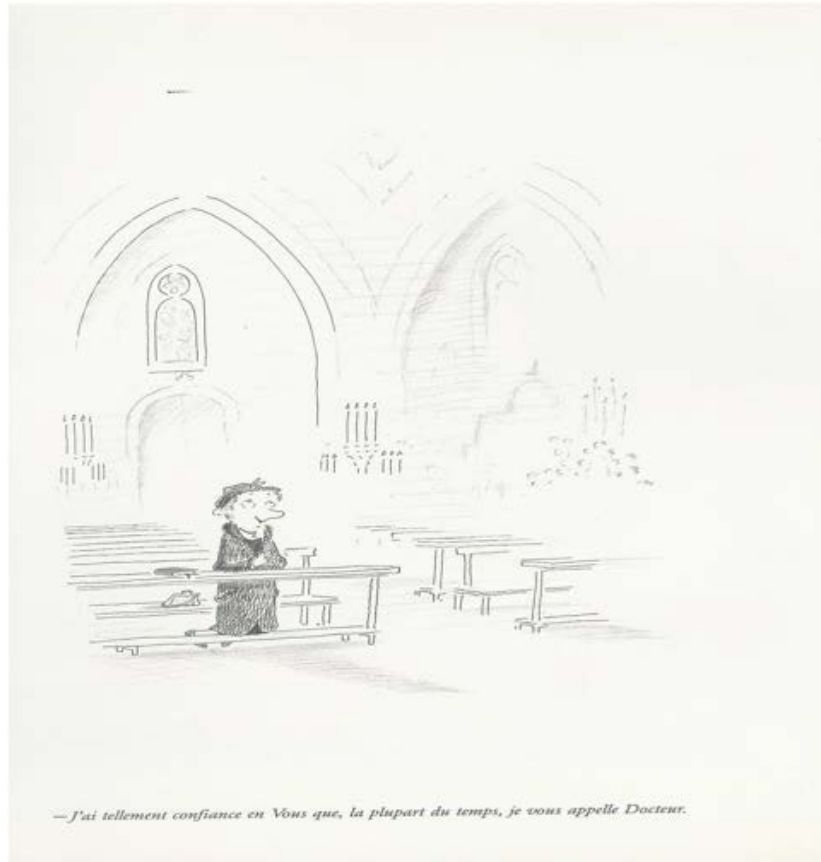
émotionnelles



Fatigue

mémoire de travail

► Morale : garder confiance en ses capacités



Cognition et IRM

Benedict et al., Neurology 2006

- Examen neuropsychologique et IRM cérébrale
- Corrélation entre **diminution du volume cérébral** et troubles cognitifs

Atrophie substance blanche → prédicteur des difficultés de **traitement de l'information** et de **mémoire de travail**

Atrophie substance grise prédicteur des difficultés de **mémoire verbale** et une certaine **euphorie**