

[Therapeutic management of cognitive disorders in  
multiple sclerosis]

Gilles-Louis Defer, France Daniel, Nathalie Derache

► To cite this version:

Gilles-Louis Defer, France Daniel, Nathalie Derache. [Therapeutic management of cognitive disorders in multiple sclerosis]. *Revue Neurologique*, Elsevier Masson, 2007, 163 (6-7), pp.703-10. <inserm-00383224>

**HAL Id: inserm-00383224**

**<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00383224>**

Submitted on 12 May 2009

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

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

# Prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la Sclérose en plaques : Données et perspectives

Gilles-Louis Defer <sup>1,2,3</sup> , France Daniel <sup>2,3</sup> , Nathalie Derache <sup>1,3</sup>

1-Département de Neurologie, CHU de Caen, 14033 Caen cedex, France

2-Réseau Bas-Normand pour la prise en charge de la SEP,

3- INSERM-EPHE-Université de Caen Basse-Normandie E 0218, CHU de Caen

Correspondance : Pr Gilles Defer, Département de Neurologie, CHU de Caen, 14033, Caen cedex, France  
defer-gi@chu-caen.fr

Ces vingt dernières années ont vu les connaissances sur les troubles cognitifs de la Sclérose en Plaques (SEP) progresser de façon importante (Rao, 1995). Une synthèse actualisée sur les principales caractéristiques, l'histoire naturelle et les corrélations avec l'imagerie de ces troubles cognitifs est présentée dans ce numéro par Brochet *et al.* (2007). Ces connaissances associées au développement des capacités d'évaluations psychométriques par des neuropsychologues dans les services de neurologie permettent aujourd'hui régulièrement de caractériser voire de dépister même en l'absence de plainte avérée, les dysfonctionnements cognitifs chez les patients. Cette capacité à diagnostiquer les troubles cognitifs chez les sujets atteints de SEP fait poser ensuite la question de leur prise en charge. Il faut bien reconnaître que malheureusement à ce jour le neurologue se trouve assez démuné devant ces symptômes parfois évolutifs et qui peuvent avoir des conséquences importantes sur le plan socioprofessionnel (Rao *et al.*, 1991a-b). A ce jour il n'existe pas de démonstration claire que les traitements de fond de la maladie puissent contribuer, au même titre qu'ils contribuent à une diminution du risque de poussées ou du handicap, à une amélioration voire une stabilisation des déficits cognitifs. De fait il paraît important de pouvoir développer des stratégies de prise en charge médicamenteuses ou non médicamenteuses pour améliorer les troubles de l'attention, de la mémoire de travail ou épisodique ou des fonctions exécutives dont les patients souffrent comme on dispose de médicaments et méthodes physiothérapeutiques pour prendre en charge les troubles pyramidaux ou vésico-sphinctériens. Dans cet article seront abordés successivement les données disponibles sur les effets des traitements de fond de la maladie sur la cognition puis les pistes concernant les traitements symptomatiques et la rééducation des troubles cognitifs. Il faut déjà souligner que les progrès futurs dans ce domaine seront étroitement tributaires de la poursuite des travaux visant à mieux connaître l'histoire naturelle de ces troubles en particulier au travers d'études longitudinales mais aussi sans doute dans la meilleure compréhension des mécanismes

d'adaptation cérébrale observés chez ces patients à un stade précoce de la maladie (Staffen *et al.*, 2002 ; Mainero *et al.*, 2004 ; Ranjeva *et al.*, 2006).

## **I - Les Immunomodulateurs**

Les effets potentiels des traitements de fond de la SEP sur les troubles cognitifs présentés par les patients ont été partiellement évalués dans différentes études dont des études de phase III ayant concerné les principaux immunomodulateurs. Les données recueillies à ce jour ne permettent pas de conclure formellement sur l'absence d'effet ou un possible effet de ces traitements sur les troubles cognitifs de la SEP en tout cas dans les formes rémittentes.

### **Les interférons béta**

L'existence d'un lien entre manifestations psychologiques et interféron est bien connu chez les patients atteints d'hépatite C et soumis à un traitement par interféron alpha. Ces relations délétères (troubles cognitifs touchant l'attention et la mémoire et troubles psychiatriques sévères ; Dieperink *et al.*, 2000) pouvaient faire poser la question d'un risque identique avec l'interféron  $\beta$  (IFN  $\beta$ ). En fait c'est plutôt la question d'un effet positif sur les troubles cognitifs qui a été évoquée ces dernières années. Malheureusement et en raison d'une très grande hétérogénéité des études vis à vis des évaluations psychométriques, du niveau des atteintes cognitives, de la fluctuation des performances, des profils de maladie, et de la taille des populations étudiées, plus la variabilité des modalités de définition des déficits et celle des analyses statistiques utilisées, il est rigoureusement impossible de fournir à ce jour, des conclusions valides sur l'effet des INFs dans les troubles cognitifs de la SEP (Montalban *et Rio*, 2006). Les résultats bruts seront présentés étude et par étude et doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence.

## 1- les SEP rémittentes (SEP-RR)

Dans une étude ancillaire à l'étude pivot de 1993 utilisant l'IFN  $\beta$ 1b chez des patients présentant une forme rémittente, il a été mis en évidence que les patients traités avec la dose la plus élevée d'IFN  $\beta$ 1b (8 MU) amélioraient leurs capacités de reconnaissance visuelle différée entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> année (Pliskin *et al.*, 1996). Dans cette étude qui concernait 30 patients (17 sous INF  $\beta$ 1b et 13 sous placebo) d'un même centre l'évaluation psychométrique a été débutée 2 ans après le début de l'étude et l'analyse statistique n'a pas bénéficié de corrections sur les nombreuses comparaisons réalisées. Une autre étude concernant l'INF  $\beta$  1b, à nouveau sur une faible cohorte de patients (n=46), a suggéré un effet sur l'attention et l'apprentissage visuo-spatial durant la première année de traitement. Cependant il existait au baseline des différences entre le groupe traité et le groupe placebo (sujets plus jeunes, durée de maladie plus courte) (Barak et Achiron, 2002).

Enfin une autre étude sur une plus grande cohorte de patients, mais évalués une seule fois, n'a pas retrouvé de différence entre patients traités ou non par l'INF  $\beta$  1b pendant au moins 6 mois sur des tests de mémoire verbale (Selby *et al.* 1998).

Dans l'étude pivot utilisant l' INF  $\beta$  1a par voie intramusculaire une batterie cognitive complexe a été appliquée à une partie des patients de l'étude à l'inclusion et après 2 ans de traitement . Cent soixante six patients (83 traités, 83 placebo) sur 276 ont eu une évaluation psychométrique complète sur les 2 ans. Le critère de jugement reposait sur les modifications d'une batterie incluant de nombreux tests cognitifs regroupés en 3 sous-domaines (traitement de l'information et capacités d'apprentissage verbal, capacités visuo-spatiales et résolution de problème, et capacités verbales et attention). L'analyse statistique (assez complexe) a permis d'identifier un bénéfice du traitement par rapport au placebo sur une partie des tests explorant les processus de traitement de l'information et les capacités d'apprentissage verbal. Une

analyse secondaire a montré un effet du traitement sur la détérioration de la PASAT (Fischer *et al.*, 2000).

## **2- les SEP progressives**

Les données disponibles concernent principalement l'étude européenne réalisée dans les SEP secondairement progressives (SP) avec l'INF  $\beta$  1b qui comprenait 476 patients et 197 contrôles évalués sur le plan cognitif au baseline puis à 12, 24 et 36 mois. L'évaluation incluait différents tests de mémoire verbale et spatiale ainsi que la PASAT. L'étude n'a pas permis de montrer un effet significatif sur la cognition. Toutefois l'analyse secondaire suggérait qu'une plus faible proportion de patients traités par INF  $\beta$  1b réunissait les critères de détérioration cognitive (European study group on INF  $\beta$  1b, 1998 ; Montalban et Rio, 2006). Une étude a concerné l' INF  $\beta$  1a dans les SEP-SP, incluant 436 patients (217 recevant l'INF) avec un EDSS entre 3.5 et 6.5 ; une tendance non significative en faveur du traitement a été observée pour la PASAT (Cohen *et al.*, 2002).

Pour ce qui concerne la forme progressive primaire de la maladie une étude utilisant la Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB) de Rao avec la PASAT dans le cadre du score composite MFSC pratiqué tous les 3 mois a été réalisée chez 73 patients avec l' INF  $\beta$  1b. Les groupes traités et placebo étaient comparables au début de l'étude mais aucune différence significative n'a été observée entre les groupes pour aucun des tests (Montalban et Rio, 2006).

## **L'Acétate de glatiramère**

L'étude pivot évaluant l'acétate de glatiramère (AG) a bénéficié également d'une évaluation cognitive chez les patients recevant le traitement ou le placebo qui explorait 5 domaines de la cognition avec la BRNB et d'autres tests (Weinstein *et al.*, 1999). Aucune différence n'a pu être détectée entre les 2 groupes au bout des 2 ans de l'étude. Cependant les résultats aux tests étaient meilleurs dans les 2 groupes (traités et placebo) à la fin de l'étude

par rapport à l'inclusion. De plus les performances des patients à la baseline étaient dans la limite de la normale pour tous les tests choisis sauf la fluence verbale orthographique (Weinstein *et al.*, 1999). Ce constat a conduit les auteurs à réévaluer une partie de la cohorte 10 ans après le début de l'étude (Schwid *et al.*, 2007). 153 patients ont été ainsi réévalués (61% de la cohorte initiale), 106 étant toujours sous AG et 47 autres ayant reçu divers traitements seuls ou associés avec des durées variables depuis le début de l'étude d'extension. Les résultats de cette évaluation ont montré qu'une détérioration cognitive intervenait principalement pour les épreuves évaluant l'attention et que si on appliquait une modification d'un ½ écart-type pour définir un déclin cognitif celui-ci était observé selon les tests chez 27 à 49% des patients, et 19% des patients avaient une baisse d'un Z-score composite des différentes épreuves. Curieusement le déclin cognitif observable était toujours plus important chez les patients plus performants aux tests à la baseline, ceci étant ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'études. Les modifications observées sur les tests à 2ans étaient prédictives des résultats à 10 ans. Il n'y avait pas de différence entre les patients traités dès le départ et ceux qui avaient reçu le traitement au moment de la phase d'extension du protocole (Schwid *et al.*, 2007).

## **II- Les Corticoïdes**

La méthylprednisolone (MP) est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter les poussées de SEP. Si les effets psychostimulants des corticoïdes sont bien connus, leurs effets cognitifs plus spécifiques ont fait l'objet de quelques études. Patzold *et al.* (2002) ont étudié l'effet d'une administration de 1gr de MP-IV pendant 5 jours suivi d'une corticothérapie orale régressive sur 2 semaines sur les performances à la PASAT 3 secondes dans le cadre d'une évaluation plus globale chez 27 patients qui ont été testés à J0, J5 et J20. Les résultats ont été comparés à un groupe contrôle de 10 patients SEP stables sans poussée réalisant les tests

selon la même procédure. Une amélioration significative des performances à J20 a été observée chez les patients traités et l'absence de modification chez les patients ne recevant pas de corticothérapie. L'effet observé pourrait être lié à l'effet anti-inflammatoire mais peut-être aussi à un effet re-test en raison des évaluations très rapprochées même si une triple passation initiale avait été systématiquement pratiquée. Si l'attention soutenue semble pouvoir s'améliorer, d'autres études indiquent plutôt un effet délétère transitoire de la corticothérapie IV sur les processus mnésiques. Ainsi Oliveri *et al.* (1998) avaient déjà suggéré que la corticothérapie IV effectuée pour le traitement des poussées aurait un effet délétère temporaire sur la mémoire explicite. Plus récemment Brunner *et al.* (2005) ont montré chez des patients traités par MP-IV (500mg/5jours) pour poussée de SEP ou névrite optique comparés à des volontaires sains, un effet négatif des corticoïdes sur la mémoire à long terme, réversible 5 jours après l'arrêt du traitement.

### **III- Les Immunosuppresseurs**

Une étude française (Zephir *et al.*, 2005) a comporté une évaluation cognitive chez 28 patients présentant une forme progressive de SEP (10 PP et 18 SP) et traités par une association mensuelle de methylprednisolone (MP) et de cyclophosphamide (700mg/m<sup>2</sup>). L'efficacité intellectuelle globale, la mémoire et les fonctions exécutives ont été évaluées avant et après 6 et 12 mois de traitement. Une amélioration a été observée sur les capacités d'encodage, de planification et d'inhibition ainsi que d'efficacité intellectuelle globale à 6 et 12 mois. Les mécanismes de cette amélioration restent toutefois difficiles à interpréter en raison de l'association médicamenteuse et de l'absence de groupe contrôle.

### **IV- Les médicaments dits anti-asthéniants**



Même s'il ne semble pas exister de corrélation entre la fatigue, la dépression et la présence de troubles cognitifs, plusieurs auteurs ont étudié l'effet des médicaments anti-asthénisants sur les fonctions cognitives. Une étude utilisant l'amantadine (200 mg/j) ou la pemoline (56 mg/j) ou un placebo a été réalisée chez 45 patients traités sur 6 semaines. Les tests utilisés exploraient l'attention, la mémoire verbale et non verbale. La fatigue n'était corrélée à aucun des paramètres neuropsychologiques au baseline ou à la fin de l'étude. Celle-ci n'a pas montré de différence entre les 3 groupes de traitement même si l'amantadine semblait avoir un effet plus important sur l'attention (Geisler *et al.*, 1996). D'autres études sur de faibles cohortes de patients utilisant la 4- ou 3-4 aminopyridine ont évalué l'impact de ces molécules sur la cognition et ont donné des résultats globalement négatifs (Smits *et al.*, 1994 ; Rossini *et al.*, 2001 ; Bever *et al.*, 1996)

#### **IV- les Traitements symptomatiques**

##### **A) Les anticholinestérasiques**

La majorité des travaux dans ce domaine ont concerné le donepezil. En 2000 Greene *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude ouverte sur 17 patients ayant un MMS  $\leq 25$  évaluant l'efficacité et la tolérance de ce médicament administré pendant 12 semaines. Une amélioration significative des fonctions exécutives, de la mémoire et de l'attention a été rapportée ainsi qu'une amélioration de certains aspects comportementaux. Deux autres études randomisées en double aveugle contre placebo, uniquement rapportées sous formes de résumés ont étudié avec des batteries cognitives étendues sur une période de 6 mois les effets du donepezil sur des cohortes respectives de 27 et 50 patients (Bosca *et al.*, 2004 ; Decco *et al.*, 2004). Les données rapportées très partielles suggéraient un effet du donepezil sur les fonctions exécutives et une tolérance globale satisfaisante.

Les résultats de ces études préliminaires ont été confortés par les résultats plus intéressants d'une nouvelle étude monocentrique randomisée en double aveugle (donepezil 10 mg vs placebo) réalisée chez 69 patients (Krupp *et al.*, 2004). Les patients inclus dans cette étude devaient présenter un dysfonctionnement cognitif sur un test d'apprentissage verbal mais pas d'atteinte cognitive sévère (MMS  $\geq$  26) et l'absence de symptômes dépressifs. Le critère principal de jugement était la modification des performances au Selective Reminding Test (SRT) avec évaluation parallèle d'autres fonctions cognitives. L'impression clinique du patient et du clinicien était également évaluée par un questionnaire. 35 patients ont reçu le traitement actif et 34 le placebo. La dose reçue était de 5 mg au départ augmentée à 10mg après 4 semaines de traitement. Des résultats positifs en faveur du donepezil ont été observés pour les performances au SRT même chez les patients traités par INF, ce résultat étant observé indépendamment de l'âge, du sexe, de l'EDSS, des performances au baseline, ou du niveau d'éducation ou du type de SEP. Une tendance non significative à l'amélioration des performances pour la PASAT a été également observée. L'autoévaluation des patients était favorable au TT (65% vs 32% pour le placebo) comme chez le neurologue (54% vs 29% pour le placebo). Les principaux effets secondaires étaient des troubles du sommeil, des troubles digestifs, une majoration de la spasticité, des paresthésies. Aucun effet n'a été constaté sur les poussées pour les formes rémittentes incluses dans l'étude. Bien qu'encourageante cette étude soulève de nombreuses questions concernant son interprétation. Tout d'abord le groupe donepezil et la groupe placebo n'étaient pas comparables à la baseline : 2 fois plus de SEP progressives dans le groupe placebo que traité, 24 SEP rémittente sous donepezil contre 14 sous placebo avec des différences significative sur le sexe ratio et le score EDSS moyen. De plus l'effet observé sur le SRT est faible (amélioration des performances de 10% par rapport à la baseline) et ne s'accompagne pas d'une amélioration des autres paramètres cognitifs ou du

score cognitif global. Ces observations ont conduit les auteurs eux-mêmes à suggérer l'intérêt d'une étude multicentrique plus large pour confirmer ces données préliminaires.

Un autre anticholinestérasique a fait l'objet d'une étude en liaison avec la cognition dans la SEP. Il s'agit de la rivastigmine. Cette étude a exploré en IRM fonctionnelle les adaptations cérébrales lors d'une tâche cognitive avant et après administration de rivastigmine, par rapport à des contrôles. L'étude a montré que les différences observées entre patients et témoins se normalisaient après traitement sous rivastigmine (Parry *et al.*, 2003). Depuis une étude randomisée en double insu a été initiée avec ce produit (Porcel *et al.*, 2006). A notre connaissance à ce jour les résultats n'en ont jamais été publiés.

### **B) Les Inhibiteurs des acides aminés excitateurs**

En dehors des anticholinestérasiques, il existe d'autre piste concernant d'autres médicaments déjà utilisés dans les troubles cognitifs d'affections neuro-dégénératives.

De très nombreux travaux permettent aujourd'hui de retenir l'excitotoxicité liée au glutamate comme un des facteurs clés des processus de démyélinisation et/ou des lésions axonales dans la SEP (Groom *et al.*, 2003 Pour revue). On sait en particulier qu'il existe des transporteurs du glutamate dans la substance blanche sur les axones et les oligodendrocytes et que l'expression de ces récepteurs est anormalement augmentée dans le centre des lésions démyelinisantes actives et en périphérie des lésions chroniques actives (Geurts *et al.*, 2003). On sait également que les oligodendrocytes sont sensibles à une agression excitotoxique celle-ci étant par exemple potentialisée in vitro par l'IL-1 $\beta$  (Takahashi *et al.*, 2003). Les démonstrations les plus convaincantes viennent des modèles expérimentaux d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE). Dans ces modèles l'administration d'antagonistes compétitifs ou non compétitifs des récepteurs au glutamate réduit significativement l'intensité des lésions histologiques et les manifestations cliniques secondaires aux processus d'immunisation allergique. De plus cet effet semble clairement

indépendant des phénomènes inflammatoires qui persistent au sein des lésions (Smith *et al.*, 2000 ; Pitt *et al.*, 2000 ; Werner *et al.*, 2001). La perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est également considérée sur le plan physiopathologique comme un événement majeur initial du développement des lésions de sclérose en plaques (Moor *et al.*, 1994). Plusieurs travaux récents ont démontré l'implication des récepteurs NMDA comme un des mécanismes essentiels contribuant à la perte d'intégrité et au dysfonctionnement de la BHE (Paul et Bolton, 1995, 1998 ; Bolton et Paul, 1997). Il a été ainsi démontré que la mémantine était susceptible, en administration orale semi-prophylactique ou thérapeutique dans un modèle d'EAE chez le rat Lewis, de restaurer l'intégrité de la BHE, de réduire les symptômes et de limiter les lésions inflammatoires (Paul et Bolton , 1998, 2002).

La mémantine est un antagoniste non compétitif du canal magnésium des récepteurs NMDA activés par le glutamate. Cette molécule est commercialisée en France pour le traitement des formes sévères à modérées de la maladie d'Alzheimer, mais aussi dans certains pays pour la maladie de Parkinson. Si dans beaucoup d'études réalisées dans l'Alzheimer les critères cognitifs ne sont pas toujours au premier plan ; dans chaque étude en double insu dans l'Alzheimer ou les démences mixtes la mémantine a démontré un effet positif sur des échelles cognitives, évaluant particulièrement le critère mémoire (ADAS-cog, SIB, MMSE) (Schmitt *et al.*, 2002 ; Orgogozo *et al.*, 2002 ; Wilcock *et al.*, 2002 ; Reisberg *et al.*, 2003). Ces résultats ont été d'ailleurs confirmés dans une méta-analyse (Areosa et Sherriff, 2003).

Ces données expérimentales et cliniques nous ont conduit en 2005 à développer un projet de recherche clinique de traitement des troubles cognitifs légers à modérés des SEP rémittentes bénéficiant d'un traitement et ayant une plainte et/ou un déficit cognitif existant. Cette étude en double aveugle, randomisée contre placebo, fait l'objet d'un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) incluant 15 centres hospitalo-universitaires français et qui a été majoritairement initié à l'automne 2006. Les patients sont évalués à l'inclusion,

après un an de traitement puis à nouveau 6 mois après l'arrêt du traitement avec une batterie cognitive centrée sur les processus attentionnels. Le recrutement venant de débiter les résultats sont attendus pour 2009. Un synopsis résumé de l'étude est présenté figure 1.

## **V – La Prise en charge Cognitive**

Longtemps destinée aux patients atteints de pathologies non évolutives la prise en charge neuropsychologique s'est largement développée ces dernières années dans les maladies dégénératives. Elle a d'abord pris la forme d'ateliers de « stimulation cognitive » essentiellement dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, et est depuis peu développée dans la SEP.

Une des premières études rapportée est celle de Jonsson *et al.* (1993), portant sur 40 patients atteints de SEP (toutes formes confondues) présentant des troubles cognitifs et répartis en deux groupes. Le premier groupe (n=20) bénéficiait d'un traitement cognitif spécifique. Celui-ci était basé sur les principes de compensation, de substitution et d'entraînement et prenait en charge les capacités visuo-spatiales, d'organisation, de concentration et de mémorisation (apprentissage de stratégies compensatoires). Par ailleurs, les patients ont participé à ce que les auteurs appellent une « neuropsychothérapie », centrée sur l'acceptation des troubles et les problèmes personnels des patients. Le deuxième groupe (n=20) bénéficiait quant à lui de stimulations mentales non spécifiques telles que des discussions à propos de films, de livres, ou de l'actualité. Dans les deux groupes, les patients étaient vus individuellement, entre 1 heure et 1heure 30, 3 fois par semaine et en moyenne 17 heures au total. Cette étude n'a pas montré d'effet spécifique de la prise en charge cognitive sur les résultats aux tests psychométriques, elle a toutefois mis en évidence le fait qu'une prise en charge ciblée sur les troubles cognitifs pouvait avoir un retentissement positif sur d'autres domaines tels que la dépression. Contrairement à cette étude, celle de Lincoln *et al.* (2002) ne

rapportait aucun effet bénéfique d'une intervention cognitive sur la dépression ou toute autre variable telle que la qualité de vie ou les activités de la vie quotidienne. Cependant, ces résultats sont sans doute à nuancer. En effet, aucun test psychométrique n'était proposé après la prise en charge et la mesure d'efficacité de cette dernière ne reposait que sur des auto-questionnaires dont on sait aujourd'hui qu'ils sont peu sensibles aux difficultés des patients atteints de SEP (problèmes de compréhension des questions ou des consignes, relative anosognosie...)

D'autres études se sont plus particulièrement intéressées à la prise en charge des troubles attentionnels et/ou mnésiques.

Ainsi, Plohmann *et al.* (1998) ont évalué l'efficacité d'un programme informatisé d'entraînement de quatre composantes attentionnelles (alerte, attention divisée, attention sélective et vigilance) chez 22 patients atteints de SEP (toutes formes confondues) ayant des troubles cognitifs légers à modérés. Chaque patient était entraîné sur les deux fonctions pour lesquelles il était le plus déficitaire. Les résultats ont montré que l'alerte, l'attention sélective et l'attention divisée bénéficiaient d'un entraînement spécifique et que les capacités d'attention sélective semblaient aussi influencées par l'entraînement de l'alerte tonique et phasique (effet non-spécifique). De plus, il a été rapporté une hausse des performances aux tests de flexibilité, de raisonnement et d'abstraction. Enfin, les patients rapportaient moins de distractibilité, de fatigue, une impression de moindre ralentissement dans les activités mentales et une meilleure estime de soi. Ces effets se stabilisant sur au moins neuf semaines.

A contrario, l'étude de Solari *et al.* (2004) ne montrait pas d'effet d'un entraînement spécifique de la mémoire et de l'attention. Afin de mesurer la validité d'un programme informatisé (RehaCom) dans le domaine de la mémoire et de l'attention, ces auteurs ont constitué deux groupes de patients atteints de SEP (toutes formes confondues). Le groupe expérimental (n=40) s'entraînait aux exercices de mémoire et d'attention et le groupe contrôle

(n=37) faisait des exercices visuo-constructifs et visuo-moteurs sur ce même logiciel. Les séances duraient 45 minutes, deux fois par semaine pendant 8 semaines. La comparaison des évolutions dans les deux groupes ne montrant pas de différence à l'issue de ce programme, les auteurs ont conclu que la prise en charge de l'attention et de la mémoire ne donnait pas plus de résultats qu'une intervention non-spécifique. Ce même type de résultats a également été rapporté par Müller *et al.* (2007) grâce à une méthodologie comparable. Cependant, on ne peut pas exclure que les exercices non spécifiques proposés dans ces deux études ne faisaient pas aussi intervenir l'attention, même de manière indirecte.

Enfin, le travail de Chiaravalloti *et al.* (2003) portant sur les processus d'encodage en mémoire épisodique chez les patients atteints de SEP a montré que la simple répétition ne suffisait pas à optimiser les performances mnésiques et que la solution était sans doute dans le réapprentissage de stratégies d'encodage. Allen *et al.* en 1998 avaient déjà montré l'efficacité de telles procédures. Ils avaient proposé à un groupe de patients atteints de SEP (formes non précisées) présentant des troubles mnésiques légers à modérés, des exercices informatisés déjà testés chez des traumatisés crâniens (Goldstein *et al.*, 1996). Ces exercices consistaient à apprendre à développer des stratégies pour associer des noms avec des visages et mémoriser des mots en rapport avec des histoires. Après prise en charge, les auteurs rapportaient une amélioration de l'état thymique de leurs patients et une baisse de leur plainte mnésique. De plus, ils s'étaient intéressés à la progression au cours des séances de réhabilitation et l'avaient comparée à celle de patients cérébro-lésés et concluaient que les patients atteints de SEP avaient besoin de moins de séances pour mettre en place les stratégies d'encodage efficaces, à un rythme moins soutenu.

Pour finir, une toute nouvelle approche voit le jour ces dernières années. Elle repose sur la visualisation de la plasticité cérébrale, grâce aux techniques d'IRMf en activation. Les premiers résultats, se rapportant à l'impact d'une prise en charge qu'elle soit cognitive

(Penner *et al.*, 2006) ou physique (Prakash *et al.*, 2007) sur les performances cognitives d'une part et le recrutement de certaines zones cérébrales d'autre part, sont pour le moins prometteurs. En effet, selon les auteurs, la prise en charge, quelle qu'elle soit, favoriserait la mise en place de phénomènes compensatoires et de plasticité corticale.

En résumé, les études portant sur la prise en charge des troubles cognitifs dans la SEP commencent à se développer. Cependant, l'hétérogénéité des méthodologies rend difficile l'interprétation des résultats souvent contradictoires. Il n'existe pas encore à ce jour de prise en charge neuropsychologique spécifique à la SEP et même si l'expérience acquise dans d'autres pathologies peut être une base de travail intéressante, des adaptations (durée, fréquence des séances, domaines travaillés...) sont nécessaires afin d'optimiser leur efficacité à court et à long terme.

Dans ce contexte, la création récente de différents réseaux en France devrait favoriser le développement des recherches dans le domaine de la prise en charge des troubles cognitifs. Ainsi, plusieurs groupes ont déjà mis en place des prises en charge spécifiques des troubles cognitifs destinées aux patients atteints de SEP. Celles-ci peuvent prendre des formes variables (prise en charge individuelle ou en groupe, standardisée ou personnalisée...) et toutes ne font pas encore l'objet d'un protocole de mesure d'efficacité. A titre d'exemple, nous proposons depuis peu une prise en charge de 3 mois à raison d'1 heure par semaine durant lesquelles le patient se voit proposer différents exercices portant sur les déficits cognitifs les plus fréquemment rapportés (attention et vitesse de traitement de l'information, attention divisée, mémoire de travail, mémoire épisodique et fonctions exécutives). Afin de mesurer l'efficacité de la prise en charge, les patients sont vus pour un bilan neuropsychologique complet 3 fois à 3 mois d'intervalle (baseline, bilan pré-remédiation, bilan post-remédiation). Les premières observations (dans les différents réseaux et centres proposant une prise en charge cognitive) sont encourageantes. On note, en effet, que les



patients ont une meilleure connaissance de leurs troubles cognitifs et des moyens permettant de les combattre, qu'ils peuvent appliquer, d'une séance à l'autre, les «méthodes» proposées pour améliorer leurs capacités et qu'il rapportent la plupart du temps une amélioration de leurs capacités attentionnelles en situation de vie quotidienne.

## **Conclusion**

La prise en charge thérapeutique des troubles cognitifs dans la SEP comporte de réelles perspectives tant sur le plan médicamenteux que rééducatif cognitif. Cependant les avancées dans ce domaine seront d'autant plus rapides qu'il y aura de nouveaux progrès sur la connaissance des modalités d'apparition des principaux déficits cognitifs (en particulier l'attention) sur leurs conséquences en particulier professionnelles et leur évolution naturelle. Les progrès concernant la compréhension des mécanismes précoces d'adaptation cérébrale aux déficits (Penner *et al.*, 2006) seront tout aussi déterminants. Enfin on peut espérer le développement de nouveaux traitements symptomatiques et/ou de nouvelles techniques de prise en charge cognitive comme l'utilisation de la réalité virtuelle (Leocani *et al.*, 2007) sachant que l'efficacité de ces différentes thérapeutiques devra être rigoureusement évaluée.

L'identification précoce des patients à « haut risque » cognitif est sans doute un des objectifs majeurs de ces prochaines années si l'on se réfère à l'hétérogénéité des troubles et aux données actuelles démontrant qu'un pourcentage important de patients n'évoluent pas sur le plan cognitif sur des durées pouvant aller jusqu'à 10 ans (Schwid *et al.*, 2007). Il est donc essentiel de dépister ce profil de patients qui ne sont pas forcément des patients à l'activité clinique importante afin de leur proposer une prise en charge spécifique. Dans ce contexte la réalisation d'études longitudinales visant à identifier précocement, détailler et préciser l'évolution des troubles cognitifs doit continuer de jouer un rôle central. C'est ce qu'un projet multi-centrique national axé sur l'évaluation et le suivi cognitif, psycho-affectif et clinico-

radiologique des patients atteints de SEP pédiatrique envisage de faire prochainement afin de permettre à terme une prise en charge à la fois précoce et adaptée, sachant qu'à ce jour seules 2 études ont évalué cette question (Banwell et Anderson, 2005 ; Mac Allister *et al.*, 2005) suggérant l'apparition précoce de déficits pouvant compromettre l'avenir scolaire et par conséquent professionnel de ces jeunes patients.

## **BIBLIOGRAPHIE**

ALLEN DA, GOLDSTEIN G, ROCK A, HEYMAN MD, TIZIANA RONDINELL BS (1998). Teaching memory strategies to persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev*, 35: 405-10.

AREOSA SA, SHERRIFF F. (2003). Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD003154.

BANWELL BL, ANDERSON PE. (2005). The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*, 64(5): 891-4.

BARAK Y, ACHIRON A. (2002). Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 47(1): 11-4.

BEVER CT, ANDERSON PA, LESLIE J *et al.* (1996). Treatment with oral 3,4-diaminopyrine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-control crossover trial. *Neurology*, 47: 1457-62.

BOLTON C, PAUL C. MK. (1997). 801 limits neurovascular dysfunction during experiment allergic encephalomyelitis. *J Pharmacol Exp Ther*, 282(1): 397-402.

BOSCA I, BUENO A, GADEA M, CASANOVA B, CORET F. (2004). Donepezil and cognitive impairment in multiple sclerosis : a double-blind pilot study. *Mult Scler*, 10(Suppl. 2): S150.

BROCHET B, BONNET M, DELOIRE M, HAMEL D, SALORT-CAMPANA E. (2007). Les troubles cognitifs au cours de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*,xx : xxx-xxx

BRUNNER R, SCHAEFER D, HESS K, PARZER P, RESCH F, SCHWAB S. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*, 64: 335-7.

CHIARAVALLOTI ND, DEMAREE H, GAUDINO EA, DELUCA J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clin Rehabil*, 17(1): 58-68.

COHEN JA, CUTTER GR, FISHER JS *et al.* (2002). Benefit of interferon beta-1-a on MFSC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 59(5): 679-87.

- DECCO D, on behalf of the MS Rehab Study Group. (2004). Effects of donepezil in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10(Suppl. 2): S150
- DIEPERINK E, WILLENBRING M, HO SB. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha : A review. *Am J Psychiatry*, 157(6): 867-76.
- EUROPEAN STUDY GROUP ON INTERFERON BETA-1B IN SECONDARY PROGRESSIVE MS. (1998). Placebon-controlled multicenter randomised trial of interferon beta 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 352(9139): 1491-7.
- FISCHER JS, PRIORE RL, JACOBS LD *et al.* (2000). Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol*, 48: 885-92.
- GEISLER MW, SLIWINSKI M, COYLE PK, MASUR DM , DOSCHER C, KRUPP LB. (1996). The effects of amantadine and pemoline on cognitive functions in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 53: 185-8.
- GEURTS JJ, WOLSWIJK G, BO L, VAN DER VALK P, POLMAN CH, TROOST D, ARONICA E. (2003). Altered expression patterns of group I and II metabotropic glutamate receptors in multiple sclerosis. *Brain*, 126 : 1755-66.
- GOLDSTEIN G, BEERS SR, LONGMORE S, MCCUE (1996). Efficacy of memory training: a technological extension and replication. *Clin Neuropsychol*, 10: 66-72.
- GREENE YM, TARIOT PN, WISHART H, COX C, HOLT CJ, SCHWID S, NOVIASKY J. (2000). A 12-week, open trial of donepezil hydrochloride in patients with multiple sclerosis and associated cognitive impairments. *J Clin Psychopharmacol*, 20: 350-6.
- GROOM AJ, SMITH T, TURSKI L. (2003). Multiple sclerosis and glutamate. *Ann N Y Acad Sci*, 993: 229-75.
- JONSSON A, KORFITZEN EM, HELTBERG A, RAVNBORG MH, BYSKOV-OTTOSEN E. (1993). Effects of neuropsychological treatment in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 88(6): 394-400.
- KRUPP LB, CHRISTODOULOU C, MELVILLE P, SCHERL WF, MAC ALLISTER WS, ELKINS LE. (2004). Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology*, 63: 1579-85.
- LEOCANI L, COMI E, ANNOVAZI P *et al.* (2007). Impaired short-term motor learning in multiple sclerosis: evidence from virtual reality. *Neurorehabil Neural Repair*, (in press).
- LINCOLN NB, DENT A, HARDING J, WEYMAN N, NICHOLL C, BLUMHARDT LD, PLAYFORD ED. (2002). Evaluation of cognitive assessment and cognitive intervention for people with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(1): 93-8.
- MACALLISTER WS, BELMAN AL, MILAZZO M *et al.* (2005). Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, 64(8): 1422-5.

- MAINERO C, CARAMIA F, POZZILLI C *et al.* (2004). fMRI evidence of brain reorganization during attention and memory tasks in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 21: 858-67.
- MONTALBAN X, RIO J. (2006). Interferons and cognition. *J Neurol Sci*, 245: 137-40.
- MOOR AC, De VRIES HE, DE BOER AG, BREIMER DD. (1994). The blood-brain barrier and multiple sclerosis. *Biochem Pharmacol*, 47(10): 1717-24.
- MÜLLER UC, MONSCH AU, PLOHMAN AM *et al.* (2007). Cognitive rehabilitation of attentional functions in multiple sclerosis : a multi-center comparison of two training methods. Submitted for publication.
- OLIVERI RL, SIBILIA G, VALENTINO P, RUSSO C, ROMEO N, QUATTRONE A. (1998). Pulsed methylpredsolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 97: 366-9.
- ORGOGOZO JM, RIGAUD AS, STOFFLER A, MOBIUS HJ, FORETTE F. (2002). Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia : a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*, 33(7): 1834-9.
- PARRY AM, SCOTT RB, PALACE J, SMITH S, MATTHEWS PM. (2003). Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patient with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*, 126: 2750-60
- PATZOLD T, SCHWENGELBECK M, OSSEGE LM, MALIN JP, SINDERN E. (2002). Changes in the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 105 : 164-8.
- PAUL C, BOLTON C. (1995). Inhibition of blood-brain barrier disruption in experimental allergic encephalomyelitis by short-term therapy with dexamethasone or cyclosporine A. *Int J Immunopharmacol*, 17(6): 497-503.
- PAUL C, BOLTON C. (1998). Antagonism of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activity with memantine limits blood-brain barrier (BBB) dysfunction and disease development during experimental allergic encephalomyelitis – EAE). *J Neuroimmunol*, 90: 24.
- PAUL C, BOLTON C. (2002). Modulation of blood-brain-barrier dysfunction and neurological deficits during acute experimental allergic encephalomyelitis by the N-methyl-d-aspartate receptor antagonist memantine. *JPET*, 302: 50-57.
- PENNER IK, KAPPOS L, RAUSCH M, OPWIS K, RADU EW. (2006). Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients : Insights from fMRI. *J Physiol*, 99: 455-462.
- PITT D, WERNER P, RAINE CS. (2000). Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis. *Nat Medicine*, 6: 67-70.

- PLISKIN NH, HAMER DP, GOLDSTEIN DS, TOWLE VL, REDER AT, NORONHA A, ARNASON BG. (1996). Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology*, 47(6): 1463-8.
- PLOHMANN AM, KAPPOS L, AMMANN W *et al.* (1998). Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 64(4): 455-62.
- PORCEL J, MONTALBAN X. (2006). Anticholinesterases in the treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 245: 177-181.
- PRAKASH RS, SNOOK EM, ERICKSON KI, COLCOMBE SJ, VOSS MW, MOTL RW, KRAMER AF. (2007). Cardiorespiratory fitness: A predictor of cortical plasticity in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 34: 1238-44.
- RANJEVA JP, AUDOIN B, AU DUONG MV *et al.* (2006). Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 245(1-2): 161-7.
- RAO SM, LEO GJ, BERNARDIN L, UNVERZAGT F. (1991a). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5) : 685-691.
- RAO SM, LEO GJ, ELLINGTON L, NAUERTZ T, BERNARDIN L, UNVERZAGT F. (1991b). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5): 692-6.
- RAO SM. (1995). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 8: 216-220.
- REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, MOBIUS HJ, Memantine Study Group. (2003). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 348(14): 1333-41.
- ROSSINI PM, PASQUALETTI P, POZZILLI C *et al.* (2001). Fatigue in progressive multiple sclerosis : results of a randomized, double-blind, placebo, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler*, 7(6): 354-8.
- SCHMITT FA, CRAGAR D, ASHFORD JW, REISBERG B, FERRIS S, MOBIUS HJ, STOFFLER A. (2002). Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. *J Neural Transm*, (62): 135-48.
- SCHWID SR, GOODMAN AD, WEINSTEIN A, McDERMOTT MP, JOHNSON KP, for the Copaxone Study Group. (2007). Cognitive function in relapsing multiple sclerosis : Minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci*, 255(1-2): 57-63.
- SELBY MJ, LING N, WILLIAMS JM, DAWSON A. (1998). Interferon beta 1-b in verbal memory functioning of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Percept Mot Skills*, 86(3 Pt1): 1099-106.
- SMITH T, GROOM A, ZHU B, TURSKI L. (2000). Autoimmune encephalomyelitis ameliorated by AMPA antagonists. *Nat Medicine*, 6: 62-66.

SMITS RC, EMMEN HH, BERTESMANN FW, KULIG BM, VAN LOENEN AC, POLMAN CH. (1994). The effect of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurology*, 44(9): 1701-5.

SOLARI A, MOTTA A, MENDOZZI L, PUCCI E, FORNI M, MANCARDI G, POZZILLI C. (2004). Computer-aided retraining of memory and attention in people with multiple sclerosis: a randomized, double-blind controlled trial. *J Neurol Sc*, 222: 99-104.

STAFFEN W, MAIR A, ZAUNER H *et al.* (2002). Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain*, 125(Pt6): 1275-82.

TAKAHASHI JL, GIULIANI F, POWER C, IMAI Y, YONG VW. (2003). Interleukin 1beta promotes oligodendrocyte death through glutamate excitotoxicity. *Ann Neurol*, 53: 588-595.

WEINSTEIN A, SCHWID SI, SCHIFFER RB, McDERMOTT MP, GIANG DW, GOODMAN AD (1999). Neuropsychological status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol*, 56: 319-324.

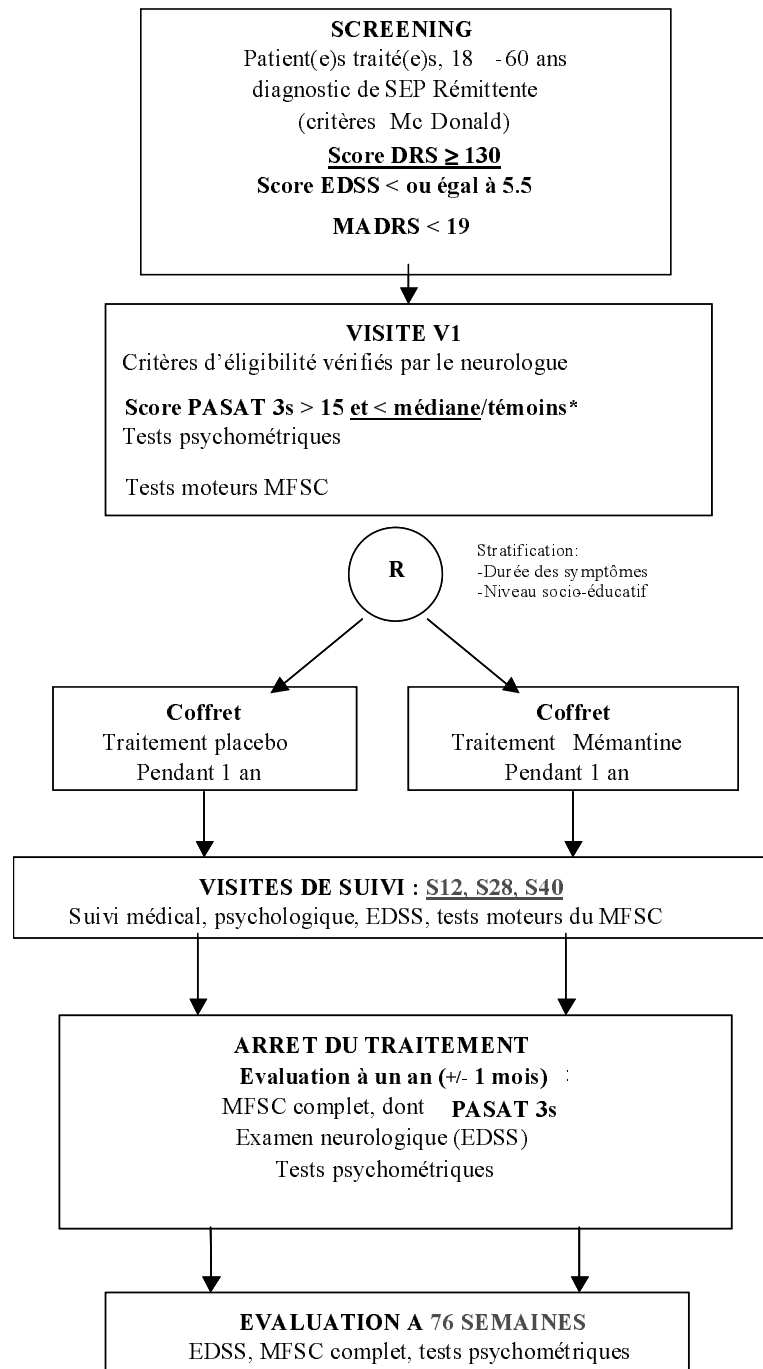
WERNER P, PITT D, RAINE CS. (2001). Multiple sclerosis: altered glutamate homeostasis in lesions correlates with oligodendrocyte and axonal damage. *Ann Neurol*, 50: 169-180.

WILCOCK G, MOBIUS HJ, STOFFLER A, MMM 500 group. (2002). A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*, 17(6): 297-305.

ZEPHIR H, DE SEZE J, DUJARDIN K *et al.* (2005). One year cyclophosphamide treatment combined with methylprednisolone improves cognitive dysfunction in progressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 11: 360-363.

Figure 1

## PLAN EXPERIMENTAL



\* Score PASAT 3s > 15 et < médiane / témoins selon âge, sexe, niveau scolaire.

**Effets thérapeutiques de la Mémantine sur les troubles cognitifs des formes rémittentes de Sclérose en plaques : étude randomisée en double aveugle**