

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N° 167

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de neurologie

par *Yolaine Charpentier-Ollivier*

né(e) le 14/06/1980 à Nantes

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2009

**Corrélation entre profils cognitifs dans la
sclérose en plaques et biomarqueurs du LCS
(β amyloïde, tau totale et phospho tau)**

Président : Monsieur le Professeur Philippe Damier

Directeur de thèse : Madame le Dr Claire Boutoleau-Bretonnière

Sommaire

Introduction

Etat des connaissances

1	La Sclérose en Plaques	9
1.1	Définitions	9
1.2	Variétés pathologiques	9
1.2.1	La sclérose en plaques de forme rémittente.....	9
1.2.2	La sclérose en plaques de forme secondairement progressive	9
1.2.3	La sclérose en plaques de forme progressive primaire	10
1.3	Epidémiologie et Etiologie	10
1.4	Immunologie de la sclérose en plaques	11
1.5	Les différents types de lésions.....	11
1.5.1	Les plaques de démyélinisation focales de la substance blanche.....	11
1.5.2	La démyélinisation corticale avec atteinte de la substance grise.....	11
1.5.3	Les lésions diffuses de la substance blanche d'apparence normale	12
1.5.4	Neurodégénérescence	12
2	Les différentes fonctions cognitives	12
2.1	La mémoire.....	12
2.1.1	La mémoire procédurale.....	13
2.1.2	L'amorçage.....	13
2.1.3	La mémoire épisodique	13
2.1.4	La mémoire sémantique	14
2.1.5	La mémoire de travail.....	14
2.2	Les fonctions exécutives.....	15

3	Les troubles cognitifs dans la SEP	16
3.1	Mémoire à long terme	16
3.1.1	Mémoire épisodique	16
3.1.2	Les autres types de mémoire	17
3.2	Attention, mémoire de travail.....	17
3.2.1	Attention.....	17
3.2.2	Mémoire de travail	17
3.3	Fonctions exécutives	17
3.4	Capacités visuospatiales	18
3.5	Conséquences fonctionnelles des troubles cognitifs	18
3.6	Dépression, fatigue et conséquences sur les fonctions cognitives.....	18
3.6.1	Dépression	18
3.6.2	Fatigue.....	19
3.7	Troubles cognitifs selon les formes évolutives de SEP	19
3.8	Corrélations anatomocliniques	19
3.8.1	Plaques démyélinisantes.....	19
3.8.2	L'atrophie cérébrale globale.....	19
3.8.3	L'atteinte de la substance blanche	20
3.8.4	L'atteinte de la substance grise.....	20
3.8.5	Atteinte sous corticale	20
3.8.6	Atteinte corticale	21
4	Biomarqueurs du liquide cébrospinal.....	22
4.1	Choix des biomarqueurs du LCS.....	22
4.2	Tau, Phospho tau et peptide beta amyloïde	22
4.2.1	Tau (tubulin associated unit) et phospho tau	22
4.2.2	Peptide β amyloïde	23
4.3	Concentrations physiologiques et variations pathologiques.....	24
4.3.1	Concentrations physiologiques.....	24

4.3.2	Dans la maladie d'Alzheimer	25
4.4	Dans la sclérose en plaques	25
4.4.1	Tau.....	25
4.4.2	Phospho tau	26
4.4.3	Peptide β amyloïde	26

Hypothèse

Matériel et méthodes

1	Patients	28
1.1	Recrutement.....	28
1.2	Critères de sélection	28
1.2.1	Groupe 1 : SEP avec troubles cognitifs de type cortical	28
1.2.2	Groupe 2 : SEP avec troubles cognitifs de type sous cortical	28
1.2.3	Groupe 3 : premier événement démyélinisant.....	29
1.3	Critères de non-inclusion.....	29
2	Recueil des données	29
2.1	Groupes 1 et 2.....	29
2.2	Groupe 3.....	29
3	Tests neuropsychologiques.....	30
3.1	Evaluation de la mémoire.....	30
3.1.1	Le RLRI 16.....	30
3.1.2	Test d'apprentissage et de rappel de 10 localisations spatiales	31
3.2	Evaluation des fonctions instrumentales	31
3.2.1	Figure de Rey	31
3.2.2	DO 80 (Dénomination orale).....	31
3.3	Evaluation du système exécutif.....	31

3.3.1	Les tâches de fluence verbale	31
3.3.2	La BREF (Batterie Rapide d'Efficiency Frontale)	32
3.3.3	Epreuve de tri de cartes du Wisconsin.....	32
3.3.4	Similitudes de la WAIS	33
3.4	Evaluation de la VTI et de la mémoire de travail.....	33
3.4.1	SDMT (Symbol Digit Modalities Test)	33
3.4.2	PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)	33
3.4.3	Empans	34
3.5	Choix des tests.....	34
4	Scintigraphie cérébrale	35
5	Dosage des biomarqueurs.....	35
6	IRM cérébrale.....	36
7	Analyse statistique.....	36

Résultats

1	Inclusion	37
2	Données démographiques.....	37
3	Bilan neuropsychologique	38
2.1	Groupe 1	38
2.1.1	Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail.....	38
2.1.2	Fonctions exécutives	39
2.1.3	Mémoire	40
2.1.4	Atteinte instrumentale	41
2.1.5	Dépression, fatigue	44
2.1.6	Evolution de la maladie	44
2.1.7	Conclusion.....	44
2.2	Groupe 2.....	45
2.2.1	Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail.....	45

2.2.2	Fonctions exécutives	45
2.2.3	Mémoire	46
2.2.4	Fonctions instrumentales	47
2.2.5	Fatigue, dépression	47
2.2.6	Corrélations	47
2.2.7	Conclusion.....	48
2.3	Groupe 3.....	49
2.4	Comparaison entre groupes 1 et 2	50
2.4.1	Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail.....	50
2.4.2	Fonctions exécutives	51
2.4.3	Mémoire	52
2.4.4	Fonctions instrumentales	54
2.4.5	Fatigue, dépression	54
3	Biomarqueurs	54
3.1	Critère principal : profil de biomarqueurs type maladie d'Alzheimer	54
3.2	T tau, P tau et le peptide beta amyloïde ne varient pas entre les groupes 1 et 2.....	55
3.3	P tau et t tau ne varient pas de manière indépendante	56
3.4	Groupe 3 : CIS.....	57
4	Scintigraphie cérébrale	57
4.1	Groupe 1	57
4.2	Groupe 2.....	57
4.3	Groupe 3.....	57
4.4	Comparaison entre les groupes 1 et 2.....	58

Discussion

1	Peut-on différencier deux types de troubles cognitifs chez les patients présentant une SEP ?	59
1.1	Les patients du groupe 1 ont une atteinte de l'encodage et du stockage en mémoire épisodique verbale.....	59

1.2	Les patients du groupe 1 ont des troubles cognitifs évocateurs d'une atteinte corticale	60
1.3	Les patients d'une groupe 1 ont un hypodébit cortical plus marqué	61
1.4	L'atteinte cognitive des patients du groupe 1 est indépendante de l'atteinte physique et de la durée d'évolution de la maladie.	61
2	On ne peut distinguer les groupes 1 et 2 selon le profil de biomarqueurs du LCS.....	62
2.1	Les valeurs de tau sont comparables à celles de la littérature	62
2.2	L'augmentation de p tau est corrélée à celle de t tau.....	66
2.3	Peptide β amyloïde	66
3	Limites.....	68
3.1	Nombre de participants.....	68
3.2	Heure de réalisation des ponctions lombaires	68
3.3	Données neuropsychologiques	69

Conclusion

Bibliographie

Introduction

Corrélation entre profils cognitifs dans la SEP et biomarqueurs du LCS (β amyloïde, tau totale et phospho tau)

La Sclérose En Plaques (SEP) est décrite comme une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central; cette atteinte dégénérative est présente dès le début de la maladie et devient prégnante lors de la phase progressive de la maladie. Par ailleurs, les lésions de la SEP touchent la substance blanche mais également la substance grise, que ce soit au niveau cortical ou des noyaux gris centraux.

Les troubles cognitifs sont un déficit fréquent dans la SEP, et s'apparentent à une atteinte sous corticale. Cependant, des troubles cognitifs d'allure corticale, avec des troubles de la mémoire épisodique de type hippocampique ont été décrits.

Dans les maladies neurodégénératives et notamment dans la maladie d'Alzheimer (MA), trois biomarqueurs du liquide cérébro spinal (LCS) sont dosés à visée diagnostic:- *le peptide bêta amyloïde*, relativement spécifique de la MA- *la protéine tau totale*, marqueur de perte neuronale et - *la protéine phospho tau*, retrouvée à des taux anormalement élevés dans les tauopathies mais également dans un modèle murin de SEP, où la protéine tau était trop et anormalement phosphorylée.

Nous avons donc constitué trois groupes de patient. Un premier groupe était constitué de patients SEP présentant des troubles cognitifs atypiques, d'allure corticale. Le deuxième groupe était constitué de patients SEP présentant des troubles cognitifs classiques, de type sous corticale. Enfin, notre dernier groupe était constitué de patients présentant un premier évènement démyélinisant. Les patients ont bénéficié d'une ponction lombaire afin de réaliser le dosage des biomarqueurs dans le LCS, d'un bilan neuropsychologique, d'une évaluation du volume hippocampique par IRM et d'une scintigraphie cérébrale.

L'objectif de notre étude était de doser dans le LCS ces trois biomarqueurs (protéine tau totale et phospho tau et peptide β amyloïde) afin d'établir des corrélations entre un profil de biomarqueurs et une atteinte cognitive d'allure corticale ou sous corticale.

Etat des connaissances

1 La Sclérose en Plaques

1.1 Définitions

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante touchant le système nerveux central (SNC). Une personne sur 1000 en France est touchée par cette pathologie, les symptômes débutant habituellement entre 20 et 40 ans, les femmes étant trois fois plus touchées que les hommes. Cette maladie est considérée actuellement comme une pathologie auto-immune et se caractérise par l'apparition de lésions démyélinisantes au sein de la substance blanche du SNC. Cette démyélinisation est à l'origine de la formation de blocs de conduction responsables d'une altération de la transmission de l'influx nerveux, et peut quand elle se chronicise entraîner une dégénérescence axonale. Les symptômes, très variés, causés par ces troubles de la conduction nerveuse correspondent en règle générale à des pertes de fonctions motrices, sensibles, visuelles voire cognitives. Le diagnostic peut être établi si le patient présente les critères de dissémination temporelle et spatiale représentés par les critères de McDonald de 2001 (McDonald 2001, Polman 2005, Lublin 2005). Actuellement aucun test biologique, ou radiologique ne permet de confirmer de façon certaine le diagnostic. Celui-ci repose sur un ensemble d'arguments cliniques et radiologiques et sur l'évolution.

1.2 Variétés pathologiques

1.2.1 La sclérose en plaques de forme rémittente

La forme rémittente représente 85% des cas en début de maladie. Cette forme se caractérise par la survenue répétée de poussées suivie de rémissions (figure 1, Lublin 1996). Ces poussées sont caractérisées par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes neurologiques préexistants pendant une durée supérieure à 24 heures en l'absence de fièvre. Les poussées sont le reflet de lésions focales aiguës au sein du parenchyme.

1.2.2 La sclérose en plaques de forme secondairement progressive

Les formes rémittentes de SEP évoluent vers une forme secondairement progressive pour 50% des malades en 15 ans et 90% des malades en 25 ans (Confavreux 2000). Le début de la forme progressive se caractérise par l'aggravation progressive de symptômes sur une

période d'au moins 6 mois, avec ou sans poussées surajoutées. Une fois que la progression a débuté, son évolution est en général continue.

1.2.3 La sclérose en plaques de forme progressive primaire

La forme progressive primaire touche environ 15% des patients, et débute habituellement plus tardivement. Elle associe une progression permanente et lente des symptômes sur laquelle peuvent ou non se superposer des poussées.

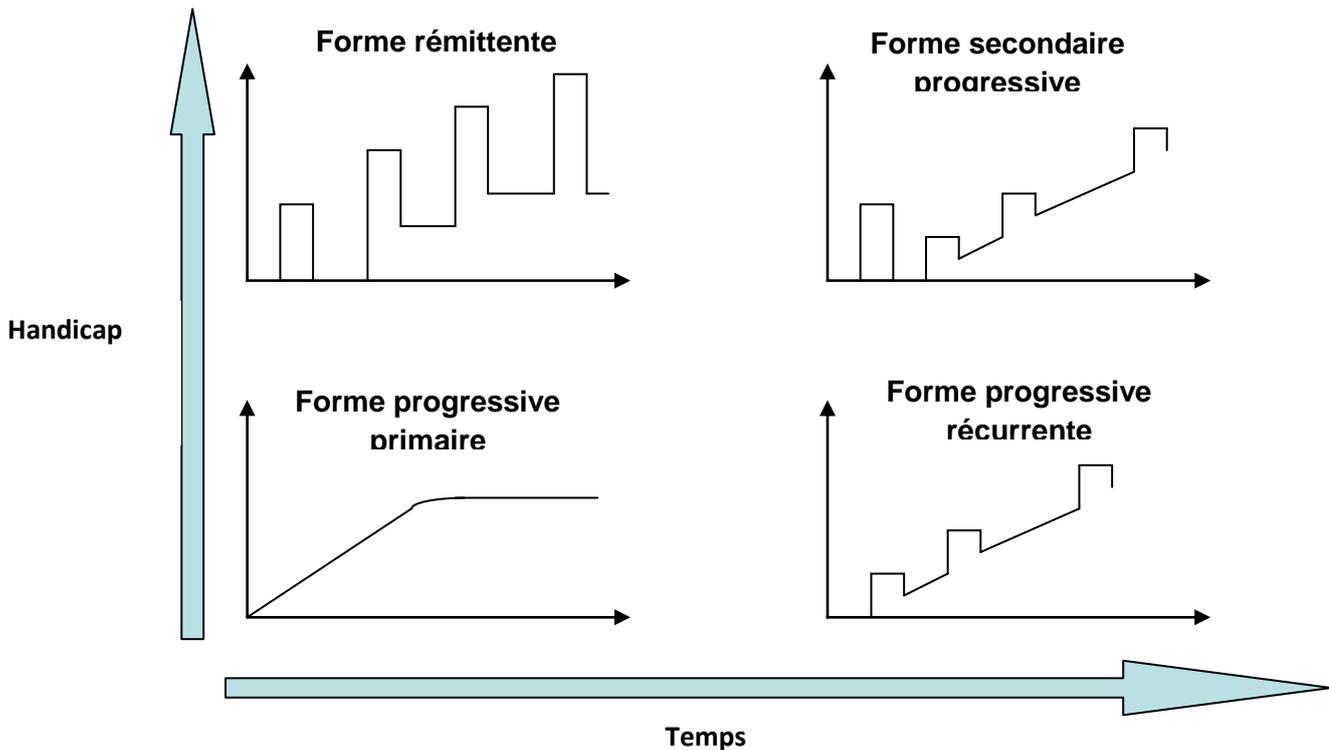


Figure 1 : les différentes évolutions au cours du temps du handicap pour les quatre formes de sclérose en plaques

1.3 Epidémiologie et Etiologie

La distribution de la sclérose en plaques est très hétérogène, que ce soit entre pays mais également d'une région à l'autre. Cette hétérogénéité semble être corrélée à la latitude, avec un gradient croissant sud-nord dans l'hémisphère nord. Les prévalences les plus élevées se retrouvent ainsi en Europe du Nord (de 145 à 193/100 000 en Ecosse, 132/100 000 à Oslo en Norvège), et en Amérique du Nord (jusqu'à 196/100 000 à Barrhead au Canada) (Rosati et al 2001).

Cette hétérogénéité géographique semble être liée à la fois à des facteurs génétiques puissants : ainsi la rareté de la maladie chez les Chinois, les Japonais, les noirs Africains et les Amérindiens, ainsi que l'incidence élevée chez les Sardaigniens ou les Palestiniens indiquent clairement qu'il existe des susceptibilités différentes d'une ethnie à l'autre, et expliquent en partie les disparités géographiques. Ainsi, l'étude de jumeaux monozygotes montre une concordance de 30 à 40 % pour la maladie contre 5 % pour les jumeaux dizygotes (risque

comparable à celui d'un apparenté au 1^{er} degré d'un patient SEP) (Compston et al 1998). Actuellement, les seuls liens établis entre SEP et génétique concernent des gènes codant des molécules du système immunitaire.

Cependant, malgré ces influences génétiques, l'environnement et son expression en termes de gradient ne peut être ignoré. Les différentes études de migration de zone de prévalence élevée à zone de basse prévalence ont montré que le transfert de risque dépendait de l'âge de départ : ainsi, ceux qui migrent après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine alors que ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque de la région d'arrivée, comme si un événement décisif se produisait durant le début de l'adolescence (plusieurs années avant le début clinique de la maladie) (Alter et al 1966, Hammond et al 2000, Kurtzke, 2001). Le cas des îles Féroë plaide aussi pour une origine environnementale (facteur transmissible) : en effet, c'est à l'occasion de l'occupation de ces îles par des troupes britanniques durant la seconde guerre mondiale, qu'une épidémie de cas de SEP (21 cas) s'est développée suivie dans les années suivantes par 3 autres épidémies (Kurtzke et al 1987).

L'explication des variations géographiques de la prévalence et de l'incidence de la sclérose en plaques reste encore mal comprise mais il apparaît clairement que les facteurs environnementaux et génétiques ne peuvent être dissociés.

1.4 Immunologie de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune se développant chez les jeunes adultes ayant une prédisposition génétique. Le déclenchement de la maladie semble dépendre de facteurs environnementaux dont les infections virales. Celles-ci, par un phénomène de mimétisme moléculaire, entraîneraient l'activation et la différenciation de cellules CD4+ autoréactives et leur extravasation à travers la barrière hémato encéphalique (BHE). Les lésions myéliniques seraient ensuite médiées par d'autres composants du système immunitaire (complément, lymphocytes B, lymphocytes CD8+ et système inné).

1.5 Les différents types de lésions

Kutzelnigg en 2005, a décrit trois processus pathologiques distincts dans la SEP, au moins partiellement indépendants les uns des autres : des plaques de démyélinisation focale situées dans la substance blanche, une démyélinisation corticale avec atteinte de la substance grise et des lésions de la substance blanche d'apparence normale.

1.5.1 Les plaques de démyélinisation focales de la substance blanche

Ce sont des lésions démyélinisantes, avec préservation axonale partielle, ayant pour caractéristiques neuropathologiques un infiltrat lymphocytaire, des dépôts du complément et une interruption de la barrière hémato encéphalique. Ces lésions sont principalement observées dans les formes rémittentes de la maladie (Kutzelnigg, 2005).

1.5.2 La démyélinisation corticale avec atteinte de la substance grise

On décrit trois types de lésions : leucocorticale (Type I), intracorticale (type II) et subpiaie (type III). Dans une étude de Wegner de 2006 a été montré qu'il existe, dans les lésions

néocorticales, une perte gliale et neuronale significative. Il existe également une perte dendritique.

L'atteinte de la substance grise (cortex cérébral mais également structures sous corticales, thalamus, ganglions de la base, hypothalamus, hippocampe et cervelet) devient majeure lors de la phase progressive, prédominant au niveau du gyrus cingulaire, du cortex insulaire et du cortex temporobasal. Pour certains auteurs, la localisation des lésions expliquerait en partie les troubles cognitifs rencontrés dans la SEP (Kutzelnigg, 2006).

1.5.3 Les lésions diffuses de la substance blanche d'apparence normale

Ces lésions sont constituées d'un infiltrat périvasculaire de cellules mononuclées et d'une infiltration diffuse par des lymphocytes T. Cette inflammation diffuse est accompagnée d'une activation microgliale marquée (Kutzelnigg, 2005). Elles sont plus fréquemment retrouvées dans les formes progressives de la maladie (Kutzelnigg, 2005), même si elles peuvent être présente de manière très précoce chez certains patients (DeStefano, 2001 ; Filippi, 2003).

1.5.4 Neurodégénérescence

La perte axonale dans la substance blanche d'apparence normale serait secondaire à deux mécanismes distincts :

- un processus de dégénérescence wallérienne à partir des plaques démyélinisantes, où inflammation et démyélinisation sont périodiquement exacerbées ;
- une axonopathie diffuse, indépendante des plaques de démyélinisation.

Parallèlement aux lésions corticales démyélinisantes se développe une atrophie corticale, avec une réduction d'environ 10% de la substance grise (Wegner, 2005), sans qu'il n'y ait de lien avec la démyélinisation corticale. Par ailleurs, l'atrophie néocorticale apparaît dès le début de la maladie, est significative même avec une charge lésionnelle de la substance blanche minimale (DeStefano, 2003) et prédomine notamment sur le cortex moteur primaire (Wegner, 2006).

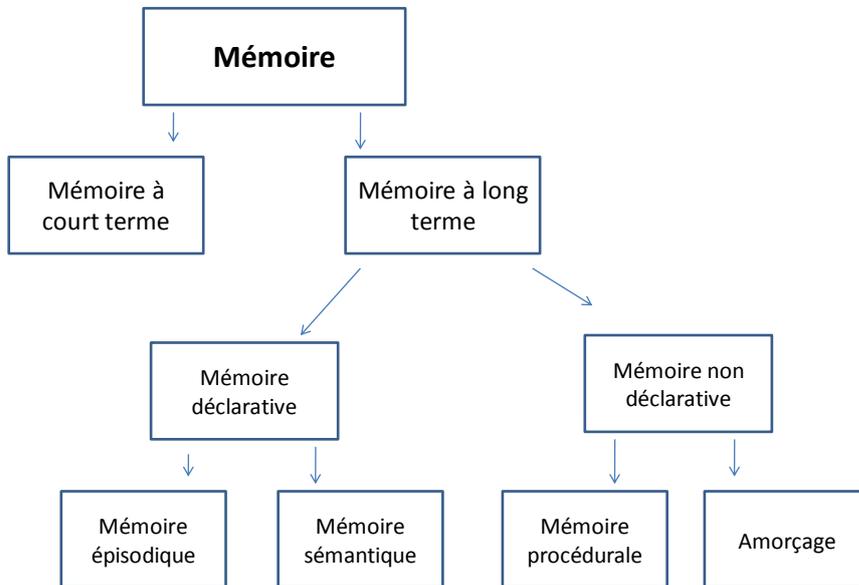
2 Les différentes fonctions cognitives

2.1 La mémoire

En 1991, Squire a distingué 5 systèmes principaux d'apprentissages et de mémoire, chacun ayant des règles de fonctionnement spécifique et reposant sur un réseau neural spécifique.

Ainsi sont distingués mémoire à court terme et mémoire à long terme. Au sein de la mémoire à long terme, on distingue mémoire déclarative ou explicite et mémoire non déclarative ou

implicite. La mémoire implicite comprend l'amorçage ou priming et la mémoire procédurale. La mémoire déclarative comprend la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.



2.1.1 La mémoire procédurale

Elle comprend les habiletés motrices et cognitives, le conditionnement simple, les apprentissages associatifs simples.

2.1.2 L'amorçage

L'amorçage ou priming permet la facilitation de la détection ou du traitement perceptif ou sémantique d'un objet.

2.1.3 La mémoire épisodique

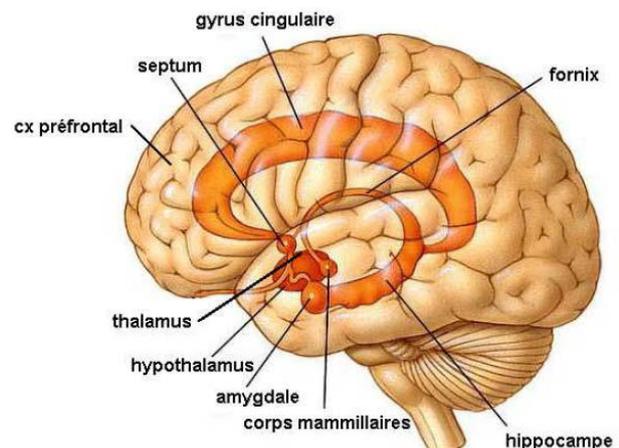
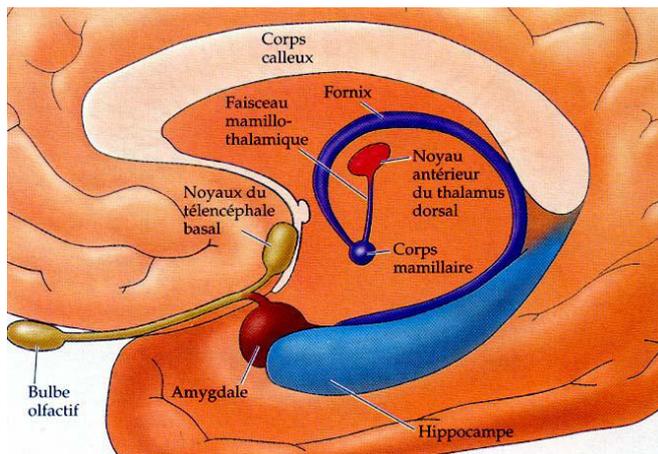
La mémoire épisodique permet de stocker des épisodes personnellement vécus dans un contexte spatiotemporel particulier. L'évocation de souvenir est dépendante du contexte d'acquisition.

Le réseau neural qui sous-tend la mémoire épisodique a été décrit par Papez, et relie l'hippocampe, la fimbria, le fornix, les corps mamillaires, le noyau antérieur du thalamus, le gyrus cingulaire puis l'aire entorhinale.

Les régions temporales internes et l'hippocampe jouent le rôle de moteur d'enregistrement en permettant l'encodage des informations. La théorie de la consolidation postule que la formation hippocampique change graduellement l'organisation des représentations corticales en renforçant les associations corticales nécessaires à la mémorisation à long terme de l'information. L'hippocampe interviendrait également dans le rappel d'un souvenir, quelle

que soit son ancienneté, à partir du moment où ce souvenir est dépendant du contexte d'acquisition (multiple trace theory).

Le cortex préfrontal intervient dans la mise en jeu des stratégies d'encodage et de rappel. Ainsi sont mis en jeu des processus non spécifiques de contrôle par le biais de l'attention, de la mémoire de travail, de l'inhibition des interférences, de la gestion exécutive (étiquetage temporel, planification), de l'élaboration de stratégies d'encodage et d'extraction de l'information et enfin dans la régulation des processus affectifs et motivationnels. Le cortex préfrontal permet ainsi d'améliorer la qualité de l'encodage et du rappel en mémoire épisodique.



2.1.4 La mémoire sémantique

La mémoire sémantique correspond au système de connaissances générales sur le monde. La récupération de l'information se fait en l'absence de contexte spatiotemporel particulier.

2.1.5 La mémoire de travail

La mémoire de travail permet le maintien pendant un court moment des représentations internes et éventuellement leur manipulation afin d'effectuer une action dirigée vers un but. La mémoire de travail est un système à capacité limité, qui maintient et stocke des

informations temporairement, et soutient les processus de la pensée humaine en fournissant une interface entre perception, mémoire à long terme et action.

Selon Baddeley (2003), la mémoire de travail est formée de quatre composants :

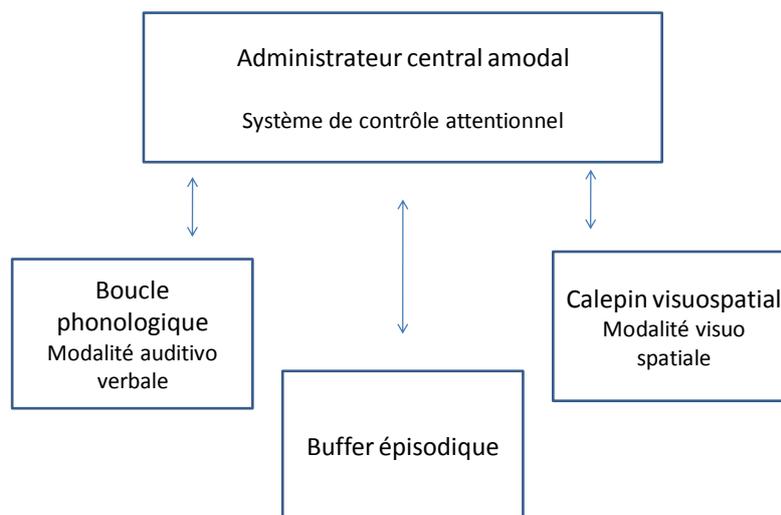
-la boucle phonologique, destinée au stockage temporaire d'informations verbales, durant 1.5 à 2 secondes. Elle se compose d'un stock phonologique, qui reçoit l'information verbale présentée auditivement et d'un mécanisme de répétition articulatoire, qui permet de rafraîchir l'information en la réintroduisant dans le stock.

-le calepin visuospatial, responsable du stockage de l'information visuelle.

-l'administrateur central amodal, qui n'a pas de capacité de stockage et est de capacité limitée.

-enfin, le buffer épisodique, ou mémoire tampon, est dédiée au stockage temporaire d'informations multimodales, à leur intégration au sein d'une représentation épisodique unitaire des informations venant de la mémoire à long terme et des systèmes esclaves. Le buffer est contrôlé par l'administrateur central.

Modèle à composantes multiples



2.2 Les fonctions exécutives

Le concept de "système exécutif" renvoie à un ensemble de processus (d'inhibition, de planification, de flexibilité, de contrôle, ...) dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles.

Le système exécutif a une fonction intégratrice, contrôlant la réalisation de l'ensemble des tâches complexes indépendamment de leur domaine d'application (linguistique, praxique, visuo-constructif...).

Les fonctions intégratrices recouvrent un ensemble de processus nécessaires à la réalisation de tâches complexes requérant:

- l'analyse de l'information,
- le maintien en mémoire de travail et le traitement séquentiel des informations,
- l'élaboration d'un plan fondé sur des stratégies autogénérées,
- la capacité à changer de plan en fonction des modifications de l'environnement,
- l'inhibition des informations non pertinentes,
- le maintien du programme de réponse jusqu'à sa réalisation.

Ainsi, les fonctions exécutives ont différents composants:

- La stratégie: composante permettant d'effectuer le choix autogénéré des moyens les plus appropriés pour atteindre le but attendu
- la planification: permet l'agencement et l'ordonnement temporel en terme de priorité des différentes étapes nécessaires à la mise en place de la stratégie
- le maintien de l'attention: permet de maintenir en activation le plan jusqu'à sa réalisation complète
- la flexibilité mentale: cette composante est nécessaire pour l'adaptation du plan d'action en fonction des contingences environnementales
- l'inhibition: capacité à résister aux interférences et à renoncer à tout comportement inadapté ou automatique.

3 Les troubles cognitifs dans la SEP

Les troubles cognitifs dans la SEP, bien que sous estimés, sont extrêmement fréquents, avec une prévalence variant entre 43 et 70% selon les études; la prévalence diffère selon que l'on étudie des patients issus de séries suivis en ambulatoire (environ 40%) (Rao, 1991) ou suivis en hospitalier (50 à 60%) (Ron, 1991). Les troubles cognitifs peuvent être présents dès le début de la maladie.

Les sphères cognitives les plus fréquemment touchées sont la vitesse de traitement de l'information, la mémoire à long terme le fonctionnement exécutif et l'attention complexe.

3.1 Mémoire à long terme

3.1.1 Mémoire épisodique

L'atteinte de la mémoire concerne 40 à 65% des patients (Rao, 1993).

3.1.1.1 Matériel verbal

Il existe une atteinte de la mémoire épisodique verbale, attribuée classiquement à un défaut de rappel (Beatty et Gange 1977 ; Rao et al 1984 ; Caine et al 1986 ; Rao, 1986 ; Rao et al 1989 ; Callanan et al 1989 ; Jennekens-Schinkel et al, 1990). Des données plus récentes suggèrent une atteinte de l'encodage, secondaire à l'atteinte exécutive et à l'atteinte de la VTI

(Deloire, 2005; DeLuca, 1994, Friend, 1999, Gaudino, Chiavarotti, DeLuca, 2001, Olivares, 2005, Defer, 2006). Le stockage de l'information est quant à lui respecté.

3.1.1.2 Matériel visuel

De la même manière existe un déficit d'apprentissage. Les troubles du stockage sont plus fréquents qu'en matériel verbal.

3.1.2 Les autres types de mémoire

Les autres domaines de la mémoire, mémoire sémantique, amorçage et mémoire autobiographique sont classiquement préservés. Cependant, en cas de troubles sévères de la mémoire épisodique, la mémoire autobiographique épisodique peut être atteinte, tandis que les données autobiographiques sémantiques sont toujours préservées.

3.2 Attention, mémoire de travail

3.2.1 Attention

L'attention simple (mesure de l'empan direct) est préservée dans la SEP (Benedict, 2006). L'attention soutenue est fréquemment atteinte (McCarthy, 2005), de même que l'attention divisée (de Sonnevile, 2002). Il existerait un déficit de l'attention partagée, sans atteinte de l'attention soutenue ni sélective, chez des patients ayant un EDSS < 1.5 (Tinnefeld, 2005).

3.2.2 Mémoire de travail

La mémoire de travail est la capacité à maintenir et à manipuler une information pendant une période courte. La vitesse de traitement de l'information (VTI) est la vitesse à laquelle cette information est traitée.

La diminution de la VTI est le trouble cognitif le plus fréquent dans la SEP (DeLuca, 2004; Janculjak, 2002; Bergendal, 2007). Certaines études ont mis en évidence une corrélation entre les troubles de mémoire et le ralentissement du traitement de l'information (DeLuca, 2004; Gaudino, 2003; Archibald, 2000).

Les troubles de la mémoire de travail sont présents de manière précoce et tout au long de la maladie (Audouin, 2005). La VTI est atteinte plus fréquemment que la mémoire de travail, particulièrement chez les patients présentant une forme secondairement progressive (DeLuca, 2004).

La PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) est un test de mémoire de travail impliquant la VTI. C'est un test sensible (74%) mais peu spécifique (65%) du dysfonctionnement cognitif dans la SEP (Rosti, 2007).

3.3 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont moins fréquemment atteintes que la mémoire et la VTI. Les troubles concernent les capacités d'abstraction (Paulesu, 1996 ; Rao, 1991, Deloire, 2005), l'autogénération verbale ou graphique (Rao, 1991 ; Beatty, 1999 ; Sperling, 2001, Deloire, 2005), les stratégies, la planification (Lynch, 2005) et l'inhibition (Deloire, 2005 ; Tinnefeld, 2005 ; Rao, 1991).

Les fonctions exécutives sont étroitement liées à la vitesse de traitement de l'information.

Enfin, elles sont particulièrement sensibles à la dépression et la fatigue, qui sont une fréquente source de biais dans la SEP (Denney, 2004).

3.4 Capacités visuospatiales

Les capacités visuo spatiales ont été peu explorées, et la plupart des études n'ont pas contrôlé les troubles perceptifs, qui concerneraient jusqu'à 25% des patients présentant une SEP. Il existerait des troubles (jugement d'orientation de ligne, discrimination de formes) chez 15% des patients (Benedict, 2005; Rao 1991). Dans les formes peu évoluées, les capacités visuo spatiales seraient préservées (Olivares, 2005).

3.5 Conséquences fonctionnelles des troubles cognitifs

Les patients SEP présentant des troubles cognitifs ont un risque plus élevé d'être en retrait social, de ne pas avoir d'activité professionnelle, ont d'avantage de difficultés à accomplir les activités de la vie quotidienne, et sont plus vulnérables aux pathologies psychiatriques que les patients ayant un handicap physique pur (Rao, 1991).

Il existe une corrélation entre la VTI et la réalisation des activités de la vie quotidienne (Kalmar, 2008). D'autres études rapportent que les difficultés fonctionnelles sont avant tout corrélées aux difficultés d'apprentissage (Kessler, 1992 ; Nagy, 2006).

De nombreuses données rapportent une diminution de la qualité de vie chez les patients SEP. L'intensité de perte de qualité de vie est corrélée à l'importance des troubles cognitifs, la symptomatologie dépressive, le niveau de handicap, la sévérité et la progression de la maladie, et la diminution de la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne.

Concernant l'importance d'absence d'activité professionnelle chez les patients SEP, un auteur a défini 5 variables qui expliqueraient la moitié de ce fait. Trois d'entre elles sont liées aux troubles cognitifs (Beatty, 1995).

3.6 Dépression, fatigue et conséquences sur les fonctions cognitives

3.6.1 Dépression

La dépression est un symptôme fréquent dans la SEP, concernant entre 27 et 54% des patients (Arnett, 2005 ; Minden, 1990), et interfère notablement avec les capacités cognitives. L'intensité de la dépression est généralement modérée (Montreuil et Petropoulou, 2003). Parmi les différents signes de la lignée dépressive, les pensées négatives sur soi seraient les symptômes les mieux corrélés aux troubles cognitifs. La dépression affecte différentes sphères cognitives, notamment la mémoire de travail, la VTI, la mémoire, le raisonnement abstrait et les fonctions exécutives (Arnett, 2005; Thornton, 1997; Gilschrist, J Psychosom Res, 1994). Le contrôle des symptômes dépressifs permet une amélioration cognitive (Demaree, 1991).

L'origine de la dépression dans la SEP reste toujours méconnue. Certains auteurs suggèrent qu'une disconnection cortico sous corticale serait responsable des symptômes dépressifs, secondaire à des lésions et/ou l'atrophie frontale et pariétale (Bakshi, 2000). D'autres auteurs ont mis en évidence l'existence de lésions temporales plus fréquentes chez les patients déprimés (Berg, 2000; Feinstein, 2004; Zorzon, 2001).

3.6.2 Fatigue

La fatigue est un des symptômes les plus fréquents dans la SEP, rapportés dans 90% des cas (Shapiro, 2000). L'effet de la fatigue s'exprimerait par une chute des performances lors d'un bilan neuropsychologique long chez les patients SEP contrairement aux témoins. Cependant, aucune association n'a été mise en évidence entre fatigue et dysfonctionnement cognitif (Johnson, 1997; Krupp, 2000).

3.7 Troubles cognitifs selon les formes évolutives de SEP

Les données sont contradictoires concernant le lien entre durée de la maladie et troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs ne sont corrélés que modérément au handicap physique (Lynch, 2005).

La plupart des études rapportent une plus grande sévérité des troubles cognitifs chez les patients présentant une forme secondairement progressive de SEP, suivie des SEP primitivement progressive puis des SEP de forme rémittente (Zakzanis, 2000). Les différences les plus marquées concerneraient les épreuves s'appuyant sur la VTI (code et PASAT) (Huijbregts, 2004).

Les SEP secondairement et primitivement progressives auraient des déficits plus importants en apprentissage verbal. Les SEP secondairement progressives et rémittentes auraient de plus grandes difficultés en apprentissage de matériel visuospatial (Gaudino, 2001) et une atteinte plus marquée de la mémoire de travail spatiale (comparativement aux SEP primitivement progressives) (Foong, 2000).

Les SEP rémittentes auraient une relative préservation de leurs capacités cognitives, avec une atteinte moins sévère de la VTI (Gaudino, 2001) mais une fluence catégorielle anormalement réduite (Huijbregts, 2004).

3.8 Corrélations anatomocliniques

3.8.1 Plaques démyélinisantes

Les lésions classiques de la SEP, focales, de la substance blanche, ne peuvent expliquer l'ensemble de la symptomatologie des patients, notamment l'atteinte cognitive globale, la dépression ou l'épilepsie.

Certaines plaques, localisées dans des endroits stratégiques peuvent néanmoins expliquer certains déficits cognitifs, survenant à l'occasion de poussées, comme observés dans la démence par infarctus stratégique.

Bien qu'il existe une corrélation entre la charge lésionnelle globale et les troubles cognitifs, celle-ci est instamment retrouvée et beaucoup plus faible que les corrélations entre atrophie cérébrale et troubles cognitifs.

3.8.2 L'atrophie cérébrale globale

Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'atrophie cérébrale mesurée en IRM et le dysfonctionnement cognitif, et ce de manière plus significative que la charge lésionnelle globale (Brass, 2006 ; Benedict, 2004 ; Sanfilipo, 2006).

De la même manière, certains symptômes neuropsychiatriques rencontrés dans la SEP, tels la dépression et l'euphorie sont corrélés à la charge lésionnelle et l'atrophie cérébrale (Benedict, 2004 ; Diaz-Olavarrieta, 1999 ; Bakshi, Neuroreport 2000 ; Feinstein 2004).

3.8.3 L'atteinte de la substance blanche

Différents auteurs ont retrouvé une corrélation entre la charge lésionnelle de la substance blanche et l'atteinte cognitive. Le degré de corrélation est plus important que celui retrouvé avec le handicap physique (Rao, 1989 ; Swirsky-Sacchetti, 1992 ; Arnett, 1994 ; Foong, 2007 ; Rovaris, 2000 ; Comi, 1999).

Certains auteurs ont tenté de corrélérer des localisations lésionnelles et certains patterns de troubles cognitifs. Ainsi, Foong en 2007, Swirsky-Sacchetti en 1992 et Arnett en 1994 ont montré qu'il existait une corrélation entre l'atteinte exécutive et la charge lésionnelle du lobe frontal. Cependant, Foong, en 1997 ne retrouvait plus cette corrélation si la charge lésionnelle totale était contrôlée.

Dans une étude publiée en 2006, Sanfilippo a montré une corrélation entre l'atrophie de la substance blanche mesurée en IRM et la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail.

Il est proposé que l'atteinte de la substance blanche entraîne des troubles cognitifs du fait de son rôle dans le transfert rapide d'information, nécessaire à la mémoire de travail et aux tâches d'attention complexe (Locwood, 2004).

3.8.4 L'atteinte de la substance grise

Dans une étude publiée en 2006, Sanfilippo a montré une corrélation entre l'atrophie de la substance grise mesurée en IRM et les troubles de la mémoire verbale, l'euphorie et la désinhibition. Une autre étude a montré une relation entre dépression et atteinte de la substance grise (Feinstein 2004). Morgen, en 2006 a montré une corrélation entre l'atrophie de la substance grise et les valeurs de la PASAT. Enfin, la majoration de l'atrophie corticale est corrélée à la majoration des troubles cognitifs (Amato, 2007).

Une étude en PET a montré un lien entre hypométabolisme de la substance grise et troubles cognitifs (Blinkberger, 2000).

3.8.5 Atteinte sous corticale

Plusieurs paramètres ont été développés afin d'évaluer l'atrophie des noyaux gris centraux, notamment la largeur du troisième ventricule et le ratio bicaudé.

Ainsi, la largeur du 3^{ème} ventricule est corrélée aux troubles cognitifs (Sanchez, 2008; Benedict, 2004 ; Tekok-Kilic, 2007).

De la même manière, la mesure du ratio bicaudé est corrélée aux troubles cognitifs. Pour certains auteurs, l'augmentation du ratio bicaudé serait surtout secondaire à l'augmentation de la taille des cornes ventriculaires frontales due à l'atrophie de la substance blanche profonde frontale (Bermel, 2002).

Il existe également une corrélation entre l'atrophie thalamique et les troubles cognitifs, alors que la corrélation entre atrophie thalamique et handicap physique n'est que faible (Houtchens, 2007).

De manière plus précise, certains auteurs ont corrélé la mesure de la largeur du V3 et la VTI (Benedict, 2005) et l'atrophie des noyaux gris centraux et les phases d'apprentissage en mémoire épisodique verbale (Benedict, 2009).

Il existe une corrélation entre le nombre de lésions en hyposignal T2 des noyaux gris centraux en IRM et les troubles cognitifs (Brass, 2006).

3.8.6 Atteinte corticale

Une étude portant sur 41 patients (Amato, 2000) a montré une corrélation entre l'atrophie néocorticale et les déficits en mémoire verbale, la fluence verbale, et l'attention.

Il existe une corrélation entre l'atrophie du lobe temporal gauche et la mémoire verbale et auditive (Benedict, 2005). D'autres auteurs ont retrouvé une corrélation entre atrophie frontale gauche et atteinte de la mémoire auditive et verbale, et une corrélation entre atrophie frontale droite et atteinte de la mémoire de travail (Tekok-Kilic, 2007).

4 Biomarqueurs du liquide cébrospinal

4.1 Choix des biomarqueurs du LCS

L'utilisation d'un test diagnostique biologique est soumise à différents critères :

-Il doit exister une relation entre le marqueur et la ou les lésions pathologiques de la maladie sous-jacente. Le LCS étant au contact direct des structures cérébrales, on peut s'attendre à y retrouver les marqueurs de la maladie étudiée.

-Le marqueur doit être fiable, précis, reproductible.

-Un marqueur biologique idéal devrait avoir une sensibilité de 80% et une spécificité de 80%.

4.2 Tau, Phospho tau et peptide beta amyloïde

4.2.1 Tau (tubulin associated unit) et phospho tau

La protéine tau appartient aux *microtubule associated proteins* (MAPs). Les microtubules, qui forment l'un des trois réseaux fibreux du cytosquelette, sont un assemblage de monomères de tubuline en équilibre dynamique : ces derniers s'associent ou se dissocient librement à l'extrémité du microtubule. Le rôle des MAP est de stabiliser les polymères de tubuline et d'empêcher leur dissociation. La protéine tau, dont l'expression est limitée au système nerveux, est la principale MAP retrouvée dans les axones. Elle contribue à la stabilité du cytosquelette, elle régule la croissance axonale au cours du développement et est impliquée dans le transport axonal (revues : Buée, 2000 ; Johnson 2004).

Il existe différentes isoformes de tau ; certains possèdent trois domaines de liaison aux microtubules (3R) et d'autres possèdent quatre de ces domaines répétés (4R). Les isoformes 4R ont une interaction plus forte avec les microtubules, renforçant ainsi leur stabilité.

La principale modification post-traductionnelle de tau est sa phosphorylation sur des résidus sérine, thréonine et tyrosine. Plus de 40 sites de phosphorylation sur sérine et thréonine ont été décrits sur tau (Hanger et al., 2007) et ces phosphorylations diminuent l'affinité de tau pour la tubuline, augmentant ainsi la quantité de protéine tau libre dans le cytosol, c'est à dire non liée à la tubuline (revues : Johnson 2004 Lovestone, 1997). Les deux principales enzymes capables de phosphoryler tau sur sérine et thréonine sont la *glycogen synthase kinase 3* (GSK3) (Hanger et al., 1992) et la *cyclin dependent kinase 5* (cdk5) (Patrick, 1999).

Dans les tauopathies, groupe de maladies liées à un dysfonctionnement de la protéine tau, sont décrites des lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF), résultant de l'agrégation de la protéine tau sous forme de paires de filaments en double hélice.

Au sein des lésions de DNF, la protéine tau est non seulement hyperphosphorylée mais anormalement phosphorylée. Cela signifie que la protéine tau est non seulement phosphorylée sur la majorité des sites « physiologiques » mais aussi sur des sites qui ne sont pas normalement phosphorylés. Les mécanismes moléculaires précis conduisant à cette hyperphosphorylation ne sont pas connus. Même si cela a été débattu, l'hyperphosphorylation de la protéine tau sur résidus sérine et thréonine est un phénomène précoce et essentiel à la survenue des lésions de DNF.

Les tauopathies constituent un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives, parmi lesquelles se trouvent la paralysie supranucléaire progressive, la dégénérescence corticobasale et certaines démences fronto temporales. La maladie d'Alzheimer est quant à elle une tauopathie mixte, puisqu'on retrouve outre les lésions liées à l'accumulation de protéine tau, des plaques amyloïdes.

La protéine tau totale, dosée dans le LCS, est augmentée dans les tauopathies. Il en est de même pour les formes phosphorylées (Ishiguro et al, 1999; Urakami et al, 1999).

Par ailleurs, la protéine tau totale est également augmentée, et de manière beaucoup plus importante que dans les tauopathies, lors des lyses neuronales intenses, comme observée lors d'AVC massif ou dans la maladie de Creutzfeldt Jacob. La protéine phospho tau est quant à elle normale en cas de lyse neuronale intense, écartant une participation spécifique de tau.

Dans un modèle murin de SEP, l'encéphalomyélite auto immune (EAE), il a été observé, dans les neurones situés dans les plaques de démyélinisation une accumulation de dépôts amorphes de tau hyperphosphorylée, dans les sites de phosphorylation habituellement décrits dans la maladie d'Alzheimer (Schneider et al, 2004).

En 2008, Anderson a montré que l'accumulation de protéine tau insoluble était associée à la perte neuroaxonale qui est elle-même corrélée au passage de la forme rémittente à la forme secondairement progressive de l'EAE.

Ce même auteur a mis en évidence la présence de dépôts de protéine tau anormalement phosphorylée dans des plaques démyélinisantes de patients SEP (2009).

Ces observations permettent de s'interroger sur le rôle éventuel d'un dysfonctionnement de tau dans le processus neurodégénératif observé dans la SEP.

4.2.2 Peptide β amyloïde

4.2.2.1 APP et peptide β amyloïde

Dans les études anatomopathologiques de maladie d'Alzheimer (MA) sont décrits, en plus des lésions de DNF, des plaques amyloïdes diffuses dans la substance grise. Leur principal composant est le peptide bêta amyloïde ($A\beta$), qui dérive de la protéine APP (*Amyloid Protein Precursor*), protéine ubiquitaire, dont la fonction reste encore méconnue mais qui semble avoir un rôle clé dans la signalisation intracellulaire.

L'APP peut être métabolisée selon deux voies principales, amyloïdogénique et non amyloïdogénique ; seule la première voie est pathogène.

-la voie amyloïdogénique : suite à l'action d'une β sécrétase (BACE 1) puis d'une gamma sécrétase, l'APP est clivée en deux fragments, le peptide a beta et l'AICD, qui est un facteur de transcription. L'agrégation de monomères de peptide $A\beta$ conduit à la formation des plaques amyloïdes.

-la voie non amyloïdogénique : suite à l'action d'une α puis d'une γ sécrétase, l'APP est clivée en trois fragments, le sAPPalpha, qui est un facteur neurotrophique, l'AICD et le fragment p3.

4.2.2.2 Activation microgliale

L'inflammation chronique avec activation microgliale joue un rôle majeur dans la formation ou la clairance des plaques amyloïdes dans la MA.

Dans la MA, une abondante activation microgliale est présente dans les cortex atteints (Akiyama, 2000). Les cellules microgliales activées produisent, dans des conditions proches de la MA (addition de peptide β amyloïde), une variété de cytokines et de médiateurs proinflammatoires et toxiques (Meda, 1999 ; Lue, 2001, Walker 2006). Ces facteurs toxiques seraient susceptibles de favoriser les dépôts de peptide β amyloïde et la neurodégénérescence (Dickson, 1993 ; McGeer 2003 ; Weisman, 2006).

Dans la SEP, il existe également une activation microgliale profonde, accompagnant un infiltrat méningé profond. Les cellules microgliales activées produisent de la même manière des facteurs toxiques et des cytokines proinflammatoires, qui contribuent à la démyélinisation et à la formation de lésions axonales (Wekerle, 2006).

Ainsi, on peut s'interroger, chez les patients SEP, des effets de l'activation microgliale chronique sur la formation et la clairance des lésions amyloïdes et de la DNF.

Par ailleurs, on sait que de nombreux cofacteurs peuvent favoriser le développement de MA, comme des facteurs traumatiques [la fréquence de la MA est plus importante chez les patients ayant un antécédent de traumatisme crânien grave (Mortimer et al., 1991)], ou infectieux. Ainsi la fréquence des plaques amyloïdes est plus importante chez les patients infectés par le virus HIV (Brew et al., 2005; Esiri et al., 1998; Green et al., 2005) et plusieurs descriptions rapportent la présence du virus HSV latent dans le lobe temporal de patients souffrant de MA (Denaro et al., 2003). Le processus par lequel les traumatismes crâniens et les infections du SNC entraînent la formation de lésions de MA reste inconnu, mais plusieurs auteurs suggèrent que la réaction inflammatoire secondaire à l'infection ou au traumatisme favorise le développement de lésions de MA, par le biais d'une augmentation de la production de certaines cytokines (Esiri et al, 1998; Gentleman et al., 1993).

4.3 Concentrations physiologiques et variations pathologiques

4.3.1 Concentrations physiologiques

Les 3 marqueurs, tau, P tau et A β 1-42 sont présents de manière physiologique, indiquant que la mort neuronale, la phosphorylation de tau et la voie amyloïdogénique sont des événements qui existent à bas bruit de manière physiologique.

Une étude réalisée par Sjogren (2001) comportait 231 sujets sains, ayant tous un MMSE supérieur à 28. Différents groupes ont été distingués selon l'âge : 56 patients avait un âge compris entre 21 et 50 ans, 67 patients entre 51 et 70 ans et 108 patients avaient plus de 71 ans. Les valeurs moyennes de tau étaient respectivement de 136 (+89), 243 (+127) et 341 (+171) ng/l. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes concernant le peptide beta amyloïde, avec une valeur moyenne de 794 (+218) ng/l.

Les normes suivantes ont donc été définies par cette équipe et retenues par le laboratoire Innogenetics:

Tau :

- 136+-89 pg/mL entre 21-50 ans

-243+-127pg/ml entre 50-70 ans

-341+-171pg/ml après 70 ans.

A β 1-42 :

794+-218pg/ml

4.3.2 Dans la maladie d'Alzheimer

Une cinquantaine d'études, portant sur 2500 patients MA et 1300 témoins, ont rapporté une élévation modérée de T tau dans le LCS de patients MA, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% (Andreasen, 2005).

Concernant le peptide β amyloïde, 13 études portant sur 600 patients et 450 contrôles retrouvaient une sensibilité de 86 % et une spécificité de 90% pour le diagnostic de MA (Blennow, 2003).

Concernant ph tau, 11 études ayant inclus 800 patients et 370 contrôles ont retrouvé une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% (Blennow, 2003).

Une seule étude (Hampel, 2004) a comparé les différents sites de phosphorylation de tau, en 199, 181, et 231, dans une population de patients déments ; isolément les 3 marqueurs discriminent de la même manière les MA des témoins.

La combinaison des trois biomarqueurs, dans les MA prodromales, permet de prédire la conversion en MA dans un délai de 4 à 6 ans, avec un RR de 17 à 20 (Hansson, 2006). Dans cette étude la sensibilité était supérieure à 90% et la spécificité supérieure à 85%. Une autre étude retrouvait des résultats similaires (Parnetti, 2006).

4.4 Dans la sclérose en plaques

4.4.1 Tau

Différentes études se sont intéressées aux valeurs de tau dans le LCS de patients SEP, en s'appuyant initialement sur le fait que tau puisse être un marqueur de dégénérescence axonale. La plupart des études ont montré une augmentation de tau totale dans la SEP comparativement à des sujets témoins (Bartosik-Pjusek, 2004 ; Bartosik-Pjusek, 2006 ; Kapaki, 2000 ; Sussmuth, 2001 ; Brettschneider, 2005). Certains auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre patients SEP et témoins (Hein née Maier, 2008 ; Guimaraes, 2006 ; Rostasy, en 2005).

Certains auteurs ont mis en évidence une corrélation entre des paramètres inflammatoires de la SEP et les valeurs de t tau. Bartosik-Pjusek, en 2004, a montré que la valeur de t tau était corrélée à l'index IgG, ce quelle que soit la forme de SEP (RR ou SP). Brettschneider, en 2005, a mis en évidence une augmentation significative de t tau chez les patients ayant des lésions prenant le gadolinium et une tendance à retrouver des valeurs plus élevées de t tau chez les patients ayant une synthèse intrathécale d'Ig particulièrement importante.

Plusieurs études ont mis en évidence des valeurs particulièrement élevées de t tau lors de la première poussée. Ainsi, Bartosik-Pjusek, en 2006, trouvait une valeur de t tau plus élevée chez les patients présentant une première poussée, alors la valeur de p tau ne variait pas. Dans l'étude de Brettschneider de 2005, les valeurs les plus élevées de t tau étaient retrouvées dans les formes les plus précoces de la maladie.

De la même manière certains auteurs ont mis en évidence des variations selon l'activité de la maladie. Dans l'étude de Sussmuth, en 2001, il existait une élévation significative de t tau chez les patients ayant une forme active de la maladie comparativement à ceux qui avaient une forme inactive. Rostasy, en 2005 n'a pas mis en évidence de différence dans la valeur de t tau et p tau entre 25 enfants présentant une SEP versus 67 enfants contrôles. Cependant, dans un sous groupe de 9 enfants ayant, au moment de la ponction lombaire, une maladie active cliniquement et radiologiquement, il existait une élévation significative de tau. Martinez-Yelamos, en 2004, a dosé t tau chez 32 patients présentant une SEP depuis moins de 5 ans. T tau était corrélé à l'index de progression de la maladie à 1 an. Les patients ayant les valeurs les plus élevées de tau gagnaient plus rapidement un point à l'EDSS.

4.4.2 Phospho tau

Seules trois études se sont intéressées à phospho tau dans la SEP (Bartosik-Pjusek 2006; Hein née Maier, 2008 ; Valis, 2009). Seule une étude a montré une augmentation de Ph tau chez les patients SEP comparativement aux témoins (Bartosik-Pjusek 2006).

4.4.3 Peptide β amyloïde

Le peptide β amyloïde a été dosée uniquement chez des sujets CIS dans deux études ; aucune d'entre elle ne retrouvait une chute de ce dernier (Hein née Maier, 2008 ; Valis, 2009). Valis a même mis en évidence une augmentation du peptide β amyloïde dans le groupe CIS comparativement aux témoins.

Hypothèse

Certains patients SEP présentent des troubles cognitifs atypiques, évoquant une atteinte corticale et s'apparentant à ceux rencontrés dans la MA.

Des données récentes tendent à montrer l'importance de la neurodégénérescence dans la SEP. Les mécanismes neurodégénératifs restent cependant inconnus, même si on sait qu'ils sont toujours associés aux phénomènes inflammatoires.

Les protéines tau et phospho tau ont été retrouvées augmentées dans le LCS de patients SEP. D'autre part, des anomalies de la phosphorylation de tau ont été décrites non seulement dans les modèles animaux de SEP mais également sur des pièces anatomopathologiques de patients SEP. Ces données permettent de suggérer l'implication de la protéine tau dans les processus neurodégénératifs de la SEP.

Nous avons donc formulé l'hypothèse suivante : les patients SEP ayant des troubles cognitifs atypiques de type cortical auraient un profil de biomarqueurs du LCS spécifique, proche de celui rencontré dans la MA, avec une augmentation des protéines tau totale et phospho tau et une diminution du peptide β amyloïde.

C'est pourquoi nous avons proposé de comparer les biomarqueurs du liquide cébrospinal (peptide beta amyloïde, tau et 181 phospho tau) entre trois groupes de patients SEP. : un groupe constitué de patients présentant des troubles cognitifs atypiques de type cortical, l'autre groupe de patients présentant des troubles cognitifs de type sous-cortical.

Nous comparerons également ces groupes avec des patients présentant un premier événement démyélinisant.

Afin de pouvoir décrire précisément les différents groupes, les patients bénéficieront également d'un bilan neuropsychologique approfondi, d'une scintigraphie cérébrale et d'une IRM cérébrale.

Matériel et méthodes

1 Patients

1.1 Recrutement

Les patients inclus dans l'étude sont tous suivis au CHU de Nantes ; les patients des groupes 1 et 2 dans le cadre de leur sclérose en plaques. Les patients du groupe 3 sont hospitalisés dans le service de neurologie en raison de la survenue d'un premier événement démyélinisant.

Au total, 39 patients doivent être inclus dans l'étude, dans 3 groupes constitués de 13 patients chacun.

1.2 Critères de sélection

1.2.1 Groupe 1 : SEP avec troubles cognitifs de type cortical

- Patient (homme ou femme) présentant une SEP répondant aux critères diagnostiques de McDonald (Mac Donald, 2001)
- Âge compris entre 18 et 65 ans
- Score à l'échelle d'incapacité EDSS (Expanded Disability Status Scale) inférieur à 7
- Troubles de la mémoire épisodique ; définis par un score anormal au test de mémoire épisodique verbale RL/RI 16 (selon les critères définis par Dubois en 2007, avec un rappel total inférieur à 40), témoin d'une atteinte du stockage en mémoire épisodique.
- Patient ayant signé le consentement éclairé
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

1.2.2 Groupe 2 : SEP avec troubles cognitifs de type sous cortical

- Patient présentant une SEP répondant aux critères diagnostiques de McDonald
- EDSS inférieur à 7
- Age compris entre 18 et 65 ans
- Troubles cognitifs de type sous cortical, avec notamment des troubles de l'attention et de la mémoire de travail, définis par un score à la PASAT 3 sec (Paced Auditory Serial Addition Test) anormal (selon les normes définies par Rao en 1991)
- Ne présentant pas de trouble de la mémoire épisodique portant sur le stockage [(score normal au test de mémoire épisodique verbale RL /RI 16
- Appariement au groupe 1 par l'âge (+- 5ans)
- Patient ayant signé le consentement éclairé

- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

1.2.3 Groupe 3 : premier événement démyélinisant

- Patient présentant un premier épisode neurologique compatible avec le diagnostic de SEP, avec sur l'IRM présence d'au moins trois des quatre critères de Barkoff
- Age compris entre 18 et 65 ans
- Patient ayant signé le consentement éclairé
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

1.3 Critères de non-inclusion

- Age supérieur à 65 ans
- Patient mineur ou patient « majeur protégé par la loi »
- Contre indication à la réalisation d'une ponction lombaire
- Contre indication à la réalisation d'une IRM : pace maker, éclat métallique intra orbitaire, prothèse métallique récemment posée, claustrophobie

2 Recueil des données

2.1 Groupes 1 et 2

Les patients vont effectuer une visite au Centre d'Investigation Clinique au cours de laquelle les données cliniques seront recueillies, ainsi que l'EDSS (Kurtzke, 1983) et la MADRS (Montgomery, 1979). Les patients rempliront l'auto-questionnaire de fatigue (Debouverie). Les critères d'inclusion seront été vérifiés avec si besoin réalisation des deux tests neuropsychologiques nécessaires à l'inclusion, la PASAT et RL RI16.

Un prélèvement sanguin sera réalisé afin de vérifier le bilan d'hémostase (NFS, plaquettes, TP, TCA).

La ponction lombaire sera réalisée au cours de cette première visite.

Au cours de cette première visite seront remis aux patients les convocations pour le bilan neuropsychologique (si le patient n'en ont pas eu durant les 6 derniers mois), la scintigraphie cérébrale et l'IRM cérébrale.

Les patients seront ensuite revus au cours d'une seconde visite, après réalisation des différents examens, afin de leur communiquer les résultats.

2.2 Groupe 3

Les patients du groupe 3 seront hospitalisés au CHU de Nantes pour la prise en charge d'un premier événement démyélinisant. Une ponction lombaire sera réalisée dans le cadre du bilan

diagnostique de cette première manifestation clinique. Nous préleverons un échantillon de LCS supplémentaire afin de pouvoir doser les bio marqueurs du LCS.

Au cours de l'hospitalisation sera remis au patient la convocation pour le bilan neuropsychologique et la scintigraphie cérébrale.

Les patients devront bénéficier d'une IRM cérébrale à 3 mois de ce premier événement, dans le cadre de la prise en charge habituelle de leur maladie. Des séquences supplémentaires 3D volumétriques seront réalisées au cours de cette IRM.

3 Tests neuropsychologiques

Un bilan neuropsychologique durant environ 3 heures sera réalisé par un neuropsychologue. Les tests réalisés permettront d'explorer les différentes fonctions instrumentales et exécutives.

3.1 Evaluation de la mémoire

3.1.1 Le RLRI 16

Plusieurs études ont montré que les opérations d'encodage, les conditions de récupération et l'interaction entre l'encodage et la récupération affectent de manière importante la performance mnésique. Dans cette perspective, Grober & Buschke (1988) ont développé une procédure d'évaluation qui permet aisément de manipuler les conditions d'encodage et de récupération en fournissant le même indice sémantique lors de ces deux phases. Ces auteurs se sont ainsi appuyés sur le concept de spécificité de l'encodage, selon lequel l'efficacité des indices de récupération dépend des conditions dans lesquelles l'information a été encodée.

Le RL/RI-16 est composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes. Les mots sont répartis sur 4 fiches contenant chacune 4 items. Le test comprend les phases suivantes :

(1) une phase de contrôle de l'encodage qui permet d'induire un encodage sémantique : on demande à la personne de chercher, identifier et lire à voix haute chaque mot (p. ex. jonquille) parmi un groupe de quatre, après qu'on lui ait fourni le nom de la catégorie sémantique correspondante (fleur) ; quand les quatre items d'un groupe ont été correctement identifiés, la personne est soumise à un test de rappel indicé immédiat pour les quatre mots : l'examineur fournit l'indice catégoriel (fleur), et la personne doit rappeler l'item appartenant à cette catégorie ; si certains mots ne sont pas récupérés lors de ce rappel indicé immédiat, l'examineur recommence la phase de recherche et d'identification, uniquement pour les items non rappelés ; la même procédure est appliquée pour les trois autres groupes de 4 mots (donc pour les trois autres fiches);

(2) une phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés appliquée à l'ensemble des 16 mots ; phases entrecoupées chaque fois d'une courte tâche interférente (décomptage à rebours pendant 20 secondes). Concrètement, lors d'un rappel libre, le participant est invité à rappeler en deux minutes le maximum de mots mémorisés précédemment. Pour les items non évoqués en rappel libre, l'indice catégoriel est alors donné au participant (par exemple, «vous avez oublié le fruit, quel était le fruit mémorisé précédemment?»);

(3) une phase de reconnaissance;

(4) une phase de rappel libre/indiqué différé (après 20 minutes).

Cotation : On compte un point par mot rappelé avec ou sans indiçage, en les comptabilisant séparément. Il faut également noter le nombre d'intrusions et de répétitions.

3.1.2 Test d'apprentissage et de rappel de 10 localisations spatiales

Une grille comportant 36 cases est présentée au patients ; 10 de ces cases sont occupées par une pastille noire. Après une présentation de 10 secondes, le sujet est invité à rappeler l'endroit où se trouvaient les pastilles, sans répondre au hasard. La procédure est répétée trois fois. Le résultat correspond à la somme des localisations correctement rappelées au cours des 3 essais d'apprentissage. Un rappel différé à 7 minutes est ensuite réalisé.

3.2 Evaluation des fonctions instrumentales

3.2.1 Figure de Rey (Rey, 1945)

Le sujet doit reproduire sur copie une figure géométrique complexe, puis, après un délai n'excédant pas 3 minutes, le sujet doit la reproduire de mémoire sans en avoir été alerté au préalable.

Ce test permet l'analyse des capacités perceptives, des capacités praxiques visuo constructives et des capacités de stratégie ; il permet également d'évaluer les capacités en mémoire visuelle.

La cotation distingue, d'une part, des types hiérarchisés de reproduction, et d'autre part, tient compte du nombre de détails correctement reproduits (comparaison avec des sujets de même âge). Le total des points est sur 36 ; chaque détail vaut deux points.

3.2.2 DO 80 (Dénomination orale) (Deloche, 1997)

Le sujet doit dénommer 80 images qui lui sont présentées. Ce test permet de dépister des troubles du langage et des troubles gnosiques.

3.3 Evaluation du système exécutif

Différentes capacités sont évaluées.

3.3.1 Les tâches de fluence verbale (Cardebat, 1990)

Les tâches de fluence verbale constituent la manière la plus classique d'évaluer la flexibilité spontanée. Le sujet doit produire en un temps donné le plus de mots appartenant à une certaine catégorie sémantique (fluence sémantique), ou commençant par une même lettre (fluence phonémique).

Ces épreuves permettent de tester le déploiement et le maintien de stratégies de récupération. La fluence sémantique évalue également la mémoire sémantique.

La vitesse de traitement de l'information a une importance notable dans ces tests.

3.3.2 La BREF (Batterie Rapide d'Efficienc Frontale) (Dubois, 2000)

Cette échelle est destinée à permettre une évaluation rapide des fonctions exécutives. Elle comprend les items suivants : similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, go-no go, recherche de comportement de préhension.

-Recherche de similitudes sémantiques : il est demandé au sujet en quoi se ressemblent différents objets d'une même catégorie sémantique. Ce test évalue l'élaboration de concept.

-Fluence littérale : le sujet doit citer en une minute le plus de noms commençant par la lettre S.

-Recherche d'un grasping ; la tendance spontanée à adhérer à l'environnement est le reflet d'un manque d'inhibition du lobe frontal face aux stimuli environnementaux.

-Séquences motrices de Luria : programmation motrice

Le sujet doit réaliser des séquences de gestes (poing paume tranche), au début sur imitation puis seul.

Ce test permet d'évaluer l'organisation temporelle et l'exécution d'actions successives. Deux types d'erreur peuvent être observées: simplification de la tâche (deux gestes à la place de 3) et persévération (répétition inappropriée du même geste).

-La tâche des réponses contrariées

Le principe de la tâche des réponses contrariées (ou des gestes contradictoires) est que l'examineur exécute un geste et demande au patient d'effectuer un geste contraire.

L'examineur demande au patient de frapper deux fois sur la table avec son crayon lorsque lui-même frappe une fois (et inversement). Un déficit d'inhibition se manifeste par le fait que le patient ne peut s'empêcher d'effectuer le même geste que l'examineur.

L'inhibition correspond à l'ensemble des mécanismes qui permettent d'une part d'empêcher que des informations non pertinentes n'entrent en mémoire de travail (et donc ne perturbent la tâche en cours) et d'autre part de supprimer des informations précédemment pertinentes mais qui sont devenues inutiles.

Ce test permet de rechercher une sensibilité accrue à l'interférence et un défaut d'autorégulation.

-Le test go/no-go

Le principe des épreuves go/no-go est que le sujet doit répondre à certains stimuli tout en inhibant ses réponses pour d'autres stimuli (distracteurs). Ce test permet de tester l'impulsivité et le contrôle inhibiteur.

3.3.3 Epreuve de tri de cartes du Wisconsin (Nelson, 1976)

Pour ce test, 4 cartes stimulus (contenant respectivement un triangle rouge, deux étoiles vertes, 3 croix jaunes et 4 cercles bleus) sont disposées horizontalement face au sujet. Celui-ci reçoit ensuite un ensemble de 48 cartes avec pour consigne de les placer une à une en dessous de l'une ou l'autre des cartes stimuli, là où il pense que la carte devrait se trouver. L'examineur indique alors au sujet si son choix est correct ou non. Le sujet doit essayer d'obtenir un maximum de réponses correctes sans toutefois pouvoir corriger ses erreurs.

Après 6 classements consécutifs corrects en fonction de cette dimension (ou catégorie), le critère est brusquement changé, sans que le sujet en soit averti. Le test se termine lorsque le paquet de 48 cartes est épuisé. Le sujet n'est donc jamais informé explicitement du critère de classement en cours mais doit le découvrir de manière pragmatique, en formulant des hypothèses et en tenant compte de l'information que lui fournit l'examineur. En outre, il doit réaliser que la règle de classement change et doit modifier en conséquence son mode de réponse. La performance à cette tâche est reflétée par six mesures différentes : le nombre de catégories accomplies (nombre de règles pour lesquelles le critère de 6 classements corrects consécutifs a été atteint), le nombre de réponses correctes, le nombre d'erreurs (tout classement qui ne correspond pas à une catégorie correcte) et le nombre de réponses dites persévératives (tout classement s'effectuant en fonction de la catégorie qui était correcte précédemment mais qui ne l'est plus actuellement). Le score total d'erreurs peut également être scindé en erreurs persévératives et erreurs non persévératives.

Ce test permet d'évaluer la génération de concept, le maintien et l'adaptation au changement.

3.3.4 Similitudes de la WAIS

Il s'agit de trouver la ressemblance, le point commun entre deux mots. Le subtest est composé de 19 paires de mots.

Sont évaluées les capacités d'abstraction de concepts verbaux, de raisonnement et de compréhension verbale.

3.4 Evaluation de la VTI et de la mémoire de travail

3.4.1 SDMT (Symbol Digit Modalities Test) (Smith, 1968)

En haut d'une feuille est présenté un code où 9 symboles sont associés aux chiffres de 1 à 9. Sous ce code sont présentés des tableaux de deux lignes : sur la ligne du haut sont représentés les symboles ; la ligne du bas est vierge. Le sujet doit associer le plus rapidement possible chaque symbole au chiffre correspondant. L'épreuve dure 90 secondes. Le résultat correspond au nombre de symboles correctement codés.

Ce test évalue la vitesse de traitement de l'information, mais également les capacités visuo-constructives, l'automatisation d'une procédure, l'attention et les capacités motrices.

3.4.2 PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) (Gronwall, 1977)

Des nombres compris entre 1 et 9 sont présentés à un rythme constant, toutes les 3 secondes ; le sujet est invité à additionner chaque nombre entendu à celui qui le précède et doit donner sa réponse oralement. L'épreuve comporte 61 nombres permettant d'obtenir 60 additions. Sont mesurés le nombre de réponses correctes, le nombre d'omissions, le nombre d'erreurs total et le nombre de bonnes réponses consécutives.

La PASAT est un test riche permettant de tester différentes capacités cognitives, notamment celles en lien avec l'attention. Il avait été créé par Gronwall et Sampson en 1974 afin d'évaluer la vitesse de traitement de l'information. Mais il permet également de tester la mémoire de travail, dans la mesure où il fait appel simultanément aux capacités de maintien,

de mise à jour et de traitement d'informations en mémoire à court terme auditive et les capacités en calcul.

Ce test permet de dépister des déficits subtils mais pathologiques chez des individus se plaignant d'une réduction de leurs ressources attentionnelles. Sa sensibilité est particulièrement élevée.

3.4.3 Empans

3.4.3.1 Mémoire des chiffres

Il s'agit d'un subtest de la WAIS, composé de 2 séries d'exercices. Dans la première (ordre direct), on compte 16 items composés d'une série de chiffres à répéter dans le même ordre que l'examineur. La seconde série (ordre inverse) est composée de 14 séries de chiffres à répéter dans l'ordre inverse de l'examineur.

Ce test permet d'évaluer la mémoire à court terme (notamment l'intégrité de la boucle phonologique) pour l'empan endroit et la mémoire de travail (boucle phonologique et administrateur central) pour l'empan envers.

3.4.3.2 Mémoire spatiale

-Empan endroit visuo-spatial (mémoire spatiale, 1ère partie, MEM-II)

L'examineur touche séquentiellement des cubes, et le patient doit toucher les cubes dans le même ordre tandis que le nombre de cubes à toucher augmente progressivement.

-Empan spatial envers (MEM III, Weschler,2001)

L'examineur touche les cubes dans un ordre; le patient doit les toucher mais dans l'ordre inverse. Au départ, les séries sont courtes (2 cubes), puis leur longueur augmente progressivement.

Ce test permet d'évaluer le maintien à court terme et la manipulation de l'information visuo-spatiale.

3.5 Choix des tests

Le choix des tests s'appuie sur la BCcogSEP, batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinés aux patients présentant une SEP, développée par K. Dujardin (2000). Cette batterie est une adaptation francophone de BRB-N « Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis ».

Nous avons cependant modifié et enrichi cette batterie :

-Le test d'apprentissage et de rappel d'une liste de 15 mots présent dans la BCcogSEP a été remplacé par le RLRI16. Ce test permet en effet de mieux contrôler la phase d'encodage, et ainsi mieux différencier les processus mis en cause lors des troubles de mémoire.

-Deux tests explorant les fonctions instrumentales ont été ajoutés : le test de dénomination orale et la figure de Rey.

-Afin de compléter l'exploration des fonctions exécutives, nous avons ajouté le test du Wisconsin modifié et la BREF.

4 Scintigraphie cérébrale

Les images sont acquises en mode tomographique 30 minutes après l'injection de 25.5mCi d'HMPAO (hexamethyl propylamine oxime) marqué au ⁹⁹Tcm. Sont réalisées 64 acquisitions de 20-30 secondes approximativement sur 360° et une matrice de 64X64, utilisant une gamma camera à une tête. Les images sont reconstruites dans le plan coronal, sagittal et transverse.

Les images seront analysées selon 3 critères : présence d'un hypodébit cortical, sous cortical et temporal interne. Pour chacun des 3 paramètres était défini un gradient d'intensité (hypodébit marqué ou non).

5 Dosage des biomarqueurs

Le LCS sera recueilli par ponction lombaire, réalisée à l'aide d'une aiguille 24 Gu, après anesthésie locale dermique par un patch de Lidocaïne et Prilocaine (Peskind, 2005). 1.5 mL de LCS sera recueilli dans une tube en polypropylène.

Dans les deux heures suivant la ponction lombaire, l'échantillon est centrifugé à 4000 g pendant 10 min à 4°C. Le LCS est ensuite aliquoté en 500 µL dans des tubes en polypropylène de 2 mL de capacité et immédiatement congelé et conservé à - 75°C. Le dosage des biomarqueurs est réalisé à l'aide des tests immunoenzymatiques ELISA commercialisés par la société Innogenetics (Ghent, Belgium) : Innotest β Amyloid (1-42) (Ref 80324) (Vanderstichele 2000), Innotest h TAU antigen (Ref 80323) (Vandermeeren, 1993) et Innotest Phospho-tau 181P (Ref 80317) (Vanmechelen, 2000).

Les normes suivantes, inspirées des travaux de Blennow, sont fournies par Innogenetics :

Valeurs normales : 794±218pg/ml

X<500 pg/ml : anormal ; taux d'Aβ1-42 diminué

500<X<1500 pg/ml : normal

X>1500 pg/ml : taux d'Aβ1-42 diminué (surproduction du peptide Aβ).

Protéine tau totale :

Tau :

- 136±89 pg/mL entre 21-50 ans

-243±127pg/ml entre 50-70 ans

-341±171pg/ml après 70 ans.

Une augmentation supérieure à 1200 témoigne d'une lyse neuronale aigue.

Protéine phospho tau :

X<60 pg/ml : phosphorylation normale des protéines tau

X>60 : hyperphosphorylation des protéines tau.

6 IRM cérébrale

Les patients bénéficieront d'une IRM cérébrale ; les séquences suivantes sont réalisées : Rho T2 axial, T1 sagittal, T1 axial, FLAIR sagittal et T1 axiale après injection de gadolinium. Est également réalisée une séquence T1 coronal volumétrique pour mesure du volume hippocampique.

Les données de l'imagerie cérébrale n'avaient pas encore été recueillies lors de l'analyse pour mon travail.

7 Analyse statistique

L'ensemble des données a été recueillies sur un CRF électronique.

Les données ont été analysées par l'équipe de la Direction de la Recherche Clinique, grâce au logiciel.

Le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé afin de comparer les valeurs quantitatives. Le test non paramétrique de Spearman a été utilisé afin d'établir des corrélations.

Selon le protocole de l'étude, les patients des groupes 1 et 2 doivent être appariés selon l'âge (plus ou moins 5 ans). Cependant, afin de pouvoir réaliser cette étude préliminaire, les patients des groupes 1 et 2 n'ont pas été appariés selon l'âge ; néanmoins ils n'avaient pas de différence d'âge statistiquement significative.

Résultats

1 Inclusion

Il s'agit de résultats préliminaires puisque le recrutement se poursuit toujours ; 39 patients doivent être inclus au total.

Au moment de l'analyse, 21 patients avaient été inclus, 12 dans le premier groupe, 6 dans le groupe 2 et 3 dans le groupe 3.

Les patients étaient screenés en fonction des données de leur bilan neuropsychologique réalisé dans le cadre de la prise en charge de leur maladie. D'autres patients ont été dépistés par un examen clinique simple au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation de suivi.

Nous avons contacté au total 46 patients ; 21 ont pu être inclus dans l'étude. Parmi les patients n'ayant pas été inclus:

- Huit patients avaient finalement des résultats normaux à la PASAT et/ou au RL RI 16.
- Une avait un EDSS supérieur à 6.5.
- Quatorze ont refusé, 10 pour la ponction lombaire, 4 pour le fait de venir à l'hôpital.
- Une patiente avait un bilan d'hémostase anormal.
- Une patiente ne remplissait pas les critères de Mc Donald.

Tous les patients ont signé le consentement écrit après avoir lu la notice d'information.

2 Données démographiques

Nous avons inclus 21 patients. Douze patients ont été inclus dans le groupe 1, troubles cognitifs atypiques, 6 dans le groupe 2, troubles cognitifs typiques et 3 dans le groupe 3, syndrome cliniquement isolé.

Le groupe 1 est constitué de 10 femmes et 2 hommes; leur moyenne d'âge est de 49,1 ans (36 à 64 ans). Sept ont une forme secondairement progressive, quatre une forme primitivement progressive. L'EDSS moyen est à 5.2 (3.5-6.5). La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 14,6 ans (3 à 24 ans).

Patients numéro	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
Age	36	53	36	44	64	40	47	43	54	62	60	50	49,08
Type SEP	SP	PP	PP	SP	SP	SP	PP	PP	SP	SP	PP	SP	
Durée d'évolution de la maladie	24	3	4	20	7	21	17	15	21	15	19	9	14,58
EDSS	6	4,5	4	4,5	3,5	6,5	6	6,5	6	4	6	5	5,208

Le groupe 2 est constitué de 4 femmes et 2 hommes; leur moyenne d'âge est de 46,5 ans (36 à 58 ans). Deux ont une forme secondairement progressive, quatre une forme primitivement progressive. L'EDSS moyen est à 4.9 (4-6.5). La durée moyenne d'évolution de la maladie est de 10,3 ans (6 à 16 ans).

Patient numéro	1	3	10	15	14	18	
Age	49	38	53	36	58	45	46,5
Type SEP	SP	PP	PP	PP	SP	PP	
Durée d'évolution de la maladie	11	11	9	16	9	6	10,33
EDSS	4	5	4,5	4,5	5	6,5	4,917

Les deux groupes sont comparables pour l'âge ($p=0,639$), l'EDSS ($p=0,673$) et la durée d'évolution de la maladie ($p=0,339$).

Le groupe 3 est composé de 3 patients, 2 femmes et 1 homme, dont la moyenne d'âge est de 31 ans. L'EDSS moyen est de 2.

3 Bilan neuropsychologique

2.1 Groupe 1

Parmi les patients du groupe 1, deux patients avaient une atteinte cognitive particulièrement marquée, empêchant la passation de la majorité des tests.

Une patiente a refusé de participer au bilan neuropsychologique (exceptés aux tests nécessaires à l'inclusion).

2.1.1 Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail

On retrouve des résultats très déficitaires à la PASAT et au SDMT (moins 4 déviations standards), témoin d'une atteinte sévère de la VTI et de la mémoire de travail.

Le temps de réalisation de la figure de Rey n'est pas supérieur au seuil pathologique (6min).

L'attention est également touchée puisque les scores à la mémoire spatiale et à la mémoire des chiffres sont très déficitaires, respectivement à -2,5 et -1,9 déviations standards, avec une atteinte plus sévère de la mémoire spatiale. Les empan envers ne sont pas plus déficitaires que les empan endroits, en faveur d'une relative préservation de la mémoire de travail.

Patient numéro	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
PASAT	11	24	15	5	17	3	14	25	25	13	20	23	16,25
Similitudes (note standard)	nf	4	5	2	9	2	9	5	nf	6	4	nf	5,111
Mémoire spatiale	nf	nf	1	3	5	1	1	3	nf	1	5	nf	2,5
Empan endroit	nf	nf	2	3	4	2	4	4	nf	1	5	nf	2,857
Empan envers	nf	nf	4	4	4	0	2	4	nf	3	4	nf	3
Mémoire des chiffres	nf	7	2	2	13	1	1	7	nf	3	4		4,5
Empan endroit	nf	7	5	4	7	2	4	6	nf	4	4	6	4,875
Empan envers	nf	4	3	2	6	0	2	4	nf	2	3	5	2,875
SDMT	nf	nf	14	14	32	nf	26	9	nf	4	18		16,71
nb erreurs	nf	nf	0	0	0	nf	0	0	nf	0	7		

2.1.2 Fonctions exécutives

Il existe une atteinte des fonctions exécutives, non sévère (BREF moyenne à 12,3).

Au test du Wisconsin, seuls 9 patients ont pu réaliser le test. Trois patients avaient une atteinte sévère empêchant de leur proposer ce test. Cinq patients ont retrouvé un nombre insuffisant de catégories, 6 patients avaient un nombre trop élevé d'erreurs et de persévérations.

Au test des similitudes de la WAIS, les résultats sont déficitaires, à -1,63DS.

Les résultats anormaux au test des similitudes de la WAIS et au Wisconsin témoignent d'une atteinte des capacités de conceptualisation.

Aux tests de fluence phonémique, 7 patients avaient des résultats anormaux, 2 des résultats normaux. Aux tests de fluence sémantique, 5 patients avaient des résultats anormaux, 4 des résultats normaux. Les scores anormaux aux fluences sont en faveur d'un défaut de mise en place de stratégie. Néanmoins, l'importance de l'atteinte de la VTI explique également ces scores déficitaires. L'atteinte plus marquée de la fluence phonémique par rapport à la fluence sémantique rend compte d'une préservation du stock sémantique.

Le maintien de règle est préservé (peu de rupture de règles au Wisconsin).

Au sein de la BREF, les items fluence, séquence motrice de Luria et ordres contraires sont les plus fréquemment atteints, témoignant d'une atteinte de la programmation motrice et de l'inhibition.

Patient numéro	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
Fluence phonémique	nf	5	9	4	17	3	11	4	nf	4	5	15	7,7
Fluence sémantique	nf	13		13	23	6	25	10	nf	10	21	19	15,56
Wisconsin													
Nb critères	nf	nf	4	3	5	1	3	3	nf	0	6	5	3,333
Nb erreurs	nf	nf	21	28	16	14/24 cartes	22	28	nf	26	7	11	19,88
Persévérations	nf	nf	13	18	11	11	9	15	nf	12	0	0	9,889
Nb erreurs persévératives pourcentage	nf	nf		64,3	68,7	45,8	40,9	53,5	nf	0	0	0	45,53
Nb rupture de règles	nf	nf	1	0	0	1	1	0	nf	8	1	1	1,571
Temps (sec)	nf	nf	421	330	300	405 (arrêt)	450	515	nf	471	455	480	427,8
BREF	nf	10	12	11	16	8	15	14	nf	9	11	17	12,3
Similitudes	nf	2	3	1	3	2	3	2	nf	3	2	3	2,4
Fluence	nf	1	1	1	2	1	2	1	nf	2	1	2	1,4
Grasping	nf	3	3	3	3	3	3	3	nf	3	1	3	2,8
Luria	nf	1	1	1	3	1	2	2	nf	1	3	3	1,8
Gonogo	nf	3	1	2	3	0	3	3	nf	0	2	3	2
Ordres contraires	nf	0	3	3	2	1	2	3	nf	0	2	3	1,9

2.1.3 Mémoire

En mémoire verbale, on observe des scores déficitaires en rappel libre et en rappel total, avec une moyenne respectivement de 11,7 et 30,2. Le rappel indicé est relativement préservé (moyenne à 18,17), mais l'indiçage ne permet pas de normaliser les scores. Il existe de nombreuses intrusions (moyenne : 9,4).

Au test de la figure de Rey mémoire, les résultats sont particulièrement déficitaires. Un seul patient obtient des résultats normaux.

Patients numéro	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
Test RLRI 16													
Rappel libre	10	10	17	16	19	6	19	6	8	6	22	23	11,7
Rappel total	37	27	34	32	38	30	31	28	30	15	39	39	30,2
RL 1	2	4	7	6	7	3	7	2	6	3	7	7	5,083
RL 2	4	3	5	5	4	1	7	3	0	2	6	8	4
RL 3	4	3	5	5	8	2	5	1	2	1	9	8	4,417
RI 1	10	3	2	5	5	10	5	10	6	3	6	5	5,833
RI2	9	8	8	5	9	7	4	4	8	2	6	6	6,333
RI 3	8	6	7	6	5	7	3	8	8	4	5	5	6
Rappel indicé total	27	17	17	16	19	24	12	22	22	9	17	16	18,17
Intrusions	6	28	2	10	0	10	10	1	15	10	2		8,545
Test 10 36	4	nf	10	5	17	6	12	11	nf	10	8	nf	9,375
Rappel 1	2	nf	3	0	4	2	3	3	nf	5	1	nf	2,556
Rappel 2	2	nf	4	3	7	2	5	3	nf	3	3	nf	3,556
Rappel 3	nf	nf	3	2	6	2	4	5	nf	2	4	nf	3,5
Rappel différencié	nf	nf	4	4	8	1	3	3	nf	2	1	nf	3,25
Figure Rey mémoire	nf	nf	4	11	13	0	6	8	nf	nf	1	20	7

2.1.4 Atteinte instrumentale

2.1.4.1 Langage

Les résultats au test de dénomination orale sont extrêmement variables d'un patient à l'autre, avec une moyenne inférieure à la normale à 68 (58-80). Six patients ont des résultats anormaux, 4 des résultats normaux.

2.1.4.2 Capacités visuo constructives

Il existe une relative préservation des capacités visuo constructives, avec des scores quasi normaux à la figure de Rey (moyenne à 25,63).

Patients numéro	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
Figure de Rey	nf	nf	21	25	33	15	31	32	nf		14	34	25,63
Temps (sec)	nf	nf	236	321	220	480	260	930	nf	nf	324	240	376,4
Type	nf	nf	IV	III	I	I	IV	III-IV	nf	nf	IV	RQPR	
DO80	nf	58	68	77	79	63	79	61	nf	64	80	80	70,9
Paraphrasies sémantiques	nf	7	5	2	1	4	1	10	nf	5	0	0	4,375
Temps (sec)	nf	280	465	250	190	580	130	534	nf	549	180	125	372,3
Manque du mot	nf	4	4	1	0	4	0	6	nf	0	0	0	1,9
Erreurs visuelles	nf	0	3	0	0	3	0	0	nf	2	0	0	0,8

2.1.4.3 Dépression, fatigue

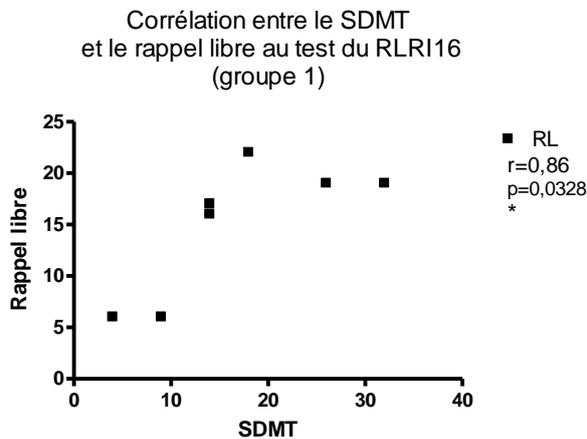
La moyenne des scores à la MADRS est de 15,9, soit juste au dessus du seuil de dépression (15).

Le score de fatigue moyen est à 104,6.

2.1.4.4 Corrélations

2.1.4.4.1 Corrélations entre paramètres de VTI, attention et mémoire de travail et paramètres de mémoire épisodique

Il a été retrouvé une corrélation significative entre les résultats au SDMT et au rappel libre au test du RLRI16. La corrélation entre SDMT et rappel total n'est pas significative ($r=0,71$; $p=0,081$).



Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la PASAT et le rappel libre au RLRI16 ($r=0,1097$ ns), ni avec le rappel total ($r=0,05448$ ns). On retrouve une corrélation non significative entre la PASAT et le rappel total au test des 10 localisations spatiales ($r=0,57$; ns).

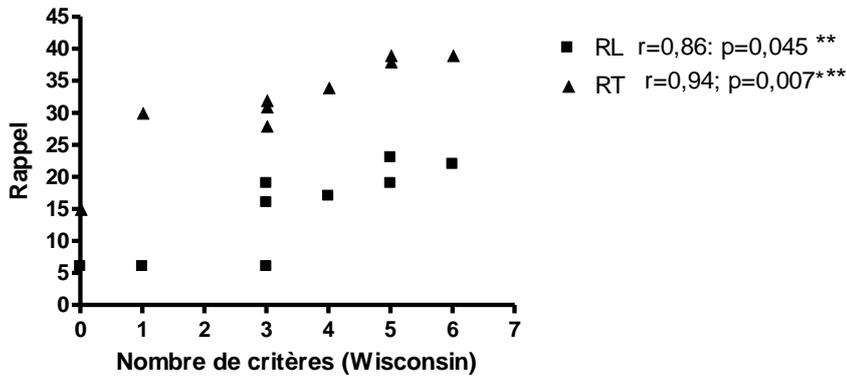
Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les empans endroits et envers et les rappels libres et totaux (empans endroits : respectivement $r=0,0217$ ns ; $r=0,0945$ ns et empans envers : respectivement $r=0,4451$ ns et $r=0,387$ ns).

On retrouve une corrélation non significative entre les résultats de la PASAT et le rappel différé au test des 10 localisations spatiales ($r=0,75$; $p=0,2$).

2.1.4.4.2 Corrélations entre paramètres exécutifs et paramètres de mémoire

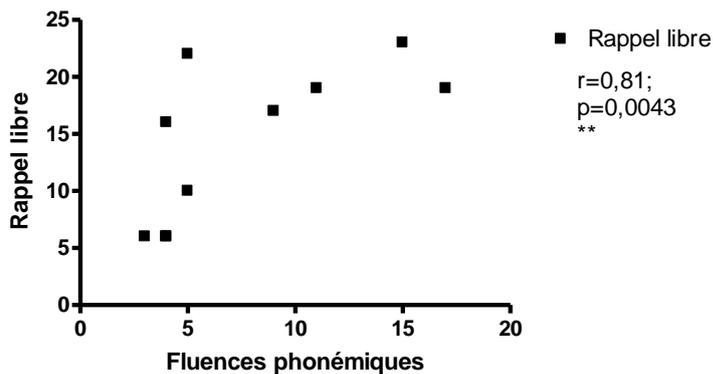
On retrouve une corrélation entre le nombre de critère trouvé au Wisconsin et le rappel libre et le rappel total au test du RL RI16.

Corrélation entre le nombre de critères trouvés au Wisconsin et les scores au rappels libres et totaux au RLRI16 (groupe 1)

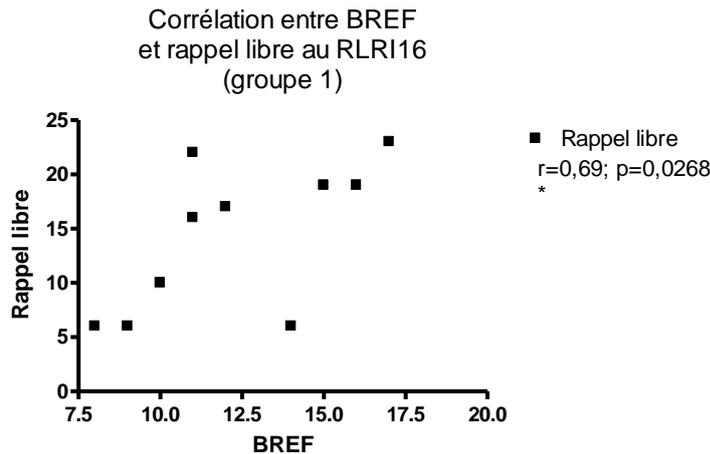


Il existe également une corrélation entre la fluence phonémique et le rappel libre au test du RLRI16. Il existe une faible corrélation entre fluence phonémique et rappel total non significative ($r=0,61$; $p=0,0667$).

Corrélation entre fluence phonémique et rappel libre (groupe 1)



Enfin, il existe une corrélation entre la BREF et le rappel libre au test du RLRI16. La corrélation avec le rappel total n'est pas significative ($r=0,6006$; $p=0,0663$).



2.1.5 Dépression, fatigue

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les scores à la MADRS et les scores à la PASAT ($r=-0,01046$ ns), au rappel libre ($r=0,1269$ ns) et au rappel total ($r=-0,1698$ ns) du RL RI16. Il existe une corrélation entre MADRS et empan spatiaux envers ($r=-0,8281$; $p=0,0418$).

Il n'existe pas de corrélation entre fatigue et MADRS ($r=0,3323$ ns), PASAT ($r=-0,3918$ ns) et le rappel total du RLRI16 ($r=0,2232$ ns).

2.1.6 Evolution de la maladie

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'EDSS et la PASAT ($r=0,1649$ ns), le rappel libre ($r=-0,3382$ ns) et le rappel total au test du RLRI16 ($r=-0,1526$ ns).

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la durée d'évolution de la maladie et ces trois derniers tests (PASAT : $r=0,0045$ ns ; RL : $r=-0,417$ ns ; RT : $r=-0,005$ ns).

2.1.7 Conclusion

Il existe une atteinte sévère de l'attention, la mémoire de travail et la VTI. L'atteinte exécutive est plus discrète, portant essentiellement sur la mise en place de stratégie, la conceptualisation et l'inhibition. L'atteinte de la VTI et l'atteinte exécutive (avec principalement la conceptualisation et la mise en place de stratégie) entraînent des troubles de la mémoire épisodique, notamment de l'encodage et du rappel. Néanmoins, il semble exister de manière associée une atteinte du stockage en mémoire épisodique. Les fonctions instrumentales sont relativement préservées, avec une discrète atteinte discrète du langage.

Les troubles cognitifs sont indépendants des paramètres de dépression. Une corrélation entre paramètre de fatigue et paramètres cognitifs est uniquement retrouvée pour les empan spatiaux envers.

L'atteinte cognitive est indépendante de la gravité de la maladie mesurée par l'EDSS et de la durée d'évolution de la maladie.

2.2 Groupe 2

2.2.1 Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail

Il existe une atteinte de la VTI, avec des scores à la PASAT déficitaires. L'attention et la mémoire de travail sont également touchés avec des empan endroits et envers déficitaires. La mémoire des chiffres est altérée (-1,4DS) de même que la mémoire spatiale (-2,5DS).

A la SDMT, les scores sont particulièrement déficitaires (-3,3DS).

Patients numéro	1	3	10	15	14	18	
PASAT	31	19	28	24	24	22	24,67
Mémoire spatiale	2	3		4	2	8	3,8
Empan endroit	4	5	4	4	3	5	4,167
Empan envers	2	3	5	4	3	4	3,5
Mémoire des chiffres	2	3	9	6	10	5	5,833
Empan endroit	4	4	6	5	6	4	4,833
Empan envers	3	3	5	3	4	3	3,5
SDMT	19	37	30	24	11	20	23,5
Nb erreurs	0	0	1	0	1	0	0,333

2.2.2 Fonctions exécutives

A la BREF, 5 patients ont des résultats anormaux, avec une moyenne à 15. La perte de points concerne surtout les fluences phonémiques, et de manière moins marquée les séquences de Luria et les similitudes.

Au test du Wisconsin, seule une patiente a des résultats anormaux et sur les 3 paramètres.

Au test des similitudes, les résultats sont discrètement déficitaires (-0,9DS).

Aux fluences phonémiques, deux patients ont des résultats à la limite inférieure de la normale. Aux fluences sémantiques, seul un patient a un résultat à la limite inférieure de la normale.

Patients numéro	1	3	10	15	14	18	
Similitudes	6	4	6	8	15	4	7,167
Fluence phonémique	23	11	19	10	11	9	13,83
Fluenc sémantique	25	21	18	21	18	21	20,67
Wisconsin							
Nb critères	2	5	6	4	5	6	4,667
Nb erreurs	31	9	8	11	14	0	12,17
Nb persévérations	22	4	4	2	8	0	6,667
Persévérations en pourcentage	71	44,4	50	18,2	57	0	40,1
Nb rupture de règles	0	2	1	2	1	0	1
Temps (sec)		192	386	250	435	180	288,6
BREF	15	15	17	15	15	0	12,83
Similitudes	2	3	3	3	3	13	4,5
Fluence	2	1	2	1	4	2	2
Grasping	3	3	3	3	3	0	2,5
Luria	2	3	3	2	1	3	2,333
Gonogo	3	3	3	3	3	2	2,833
Ordres contraires	3	2	3	3	3	3	2,833

2.2.3 Mémoire

En mémoire verbale, le rappel libre est déficitaire (moyenne à 23,6) mais est largement normalisé par l'indicateur (moyenne du rappel total à 46).

Les scores à la figure de Rey en mémoire sont déficitaires (moyenne à 12,5).

Numéro patients	1	3	10	15	14	18	
Test RL RI 16							
Rappel libre	33	22	20	33	15	19	23,67
Rappel total	47	44	47	47	44	47	46
RL 1	9	6	6	9	5	7	7
RL 2	12	8	5	12	6	6	8,167
RL 3	12	8	9	12	4	6	8,5
RI 1	6	8	9	6	9	8	7,667
RI2	4	7	11	4	9	10	7,5
RI 3	4	7	7	4	11	10	7,167
0							
Intrusions	4	5	0	0	RQPR	1	2
Test 10/36	19	26	23	17	9	3	16,17
Rappel 1	5	7	8	3	4	1	4,667
Rappel 2	7	9	7	8	2	1	5,667
Rappel 3	7	10	8	6	3	1	5,833
Rappel différé du 10							
36	8	10	9	5	1	1	5,667
Figure Rey mémoire	10	9	13	21	5	17	12,5

2.2.4 Fonctions instrumentales

Seul un patient obtient un score déficitaire au test de dénomination orale. La moyenne est normale à 77,8.

La réalisation de la figure de Rey est également préservée. Un seul patient a des résultats très déficitaires en rapport avec des troubles visuels marqués.

Numéro patients	1	3	10	15	14	18	
Figure de Rey	29	33	35	34	18,5	30	29,92
temps (sec)	330	235	258	300	245	350	286,3
type	I	I	I	II	II	I	
DO80	77	80	80	79	73	3	65,33
paraphasies	0	0	0	0	4	78	13,67
temps (min)	160	170	235		291	145	200,2
erreurs visuelles	3	0	0	1		2	1,2

2.2.5 Fatigue, dépression

Les patients ont un score moyen à la MADRS de 15,9, pour une limite du diagnostic de dépression à 15. Le score moyen de fatigue est de 119.

2.2.6 Corrélations

2.2.6.1 Corrélations entre paramètres de VTI, mémoire de travail et attention et paramètres de mémoire

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les rappels libres et totaux et la PASAT (respectivement $r=0,3088$ ns et $r=0,5251$ nd), les empan (empan endroits : $r=0,4070$ ns et $r=0,1128$ ns ; empan envers : $r=0,5488$ ns et $r=0,1225$ ns) et le SDMT ($r=0,3189$ ns et $r=0$) et le temps de passation du Wisconsin (respectivement $r=-0,3$ ns et $r=0,2887$).

2.2.6.2 Corrélation entre paramètres exécutifs et paramètres de mémoire

Il existe une faible corrélation non significative ($r=0,7165$; $p=0,1361$) entre le nombre de critères au Wisconsin et le rappel libre au RLRI16.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation les fluences phonémiques ($r=0,2941$ ns), la BREF ($r=0,1715$ ns) et les rappels libres et totaux au RLRI16.

2.2.6.3 Dépression, fatigue

Il existe une corrélation entre MADRS et PASAT ($r=0,07632$), mais qui reste non significative ($p=0,1333$).

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les scores à la MADRS et les scores au rappel libre et au rappel total du RL RI16 (respectivement $r=-0,1579$ ns et $r=0,1481$ ns).

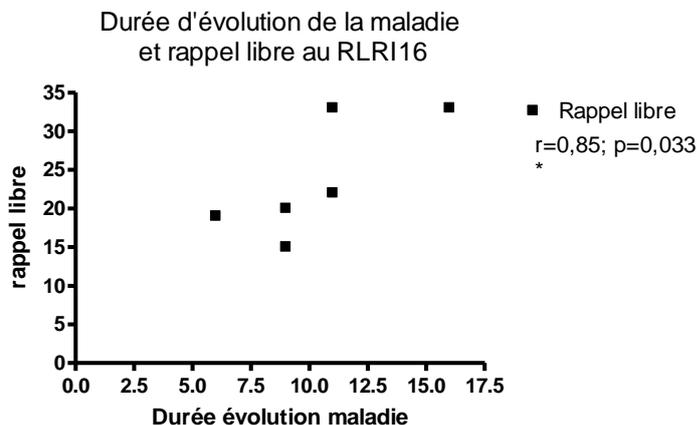
Il n'existe pas de corrélation entre échelle de fatigue et échelle de dépression ($r=-0,08$ ns).

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le score de fatigue et les résultats à la PASAT ($r=-0,3$ ns) et au rappel total du RLRI16 ($r=-0,3336$ ns).

2.2.6.4 Evolution de la maladie

On retrouve une corrélation non significative ($r=0,73$; $p=0,1028$) entre l'EDSS et le rappel libre au test du RLRI16. Il existe également une corrélation non significative entre l'EDSS et la PASAT ($r=0,84$; $p=0,0583$).

Enfin, il existe une corrélation significative entre la durée d'évolution de la maladie et les scores au rappel libre ($r=0,85$).



2.2.7 Conclusion

Les patients présentent une atteinte modérée à sévère de la VTI, de l'attention et de la mémoire de travail. L'atteinte exécutive est présente mais discrète. En mémoire épisodique, il existe de discrets troubles de l'encodage, avec un rappel libre légèrement déficitaire. Enfin les fonctions instrumentales sont préservées.

L'atteinte cognitive est indépendante des paramètres de fatigue. Seuls les paramètres de VTI avec la PASAT sont corrélés avec les scores de dépression, mais de manière non significative. Les paramètres de fatigue et de dépression sont corrélés mais de manière non significative.

Enfin, on retrouve un lien d'une part entre gravité de la maladie et atteinte cognitive et d'autre part entre durée d'évolution de la maladie et atteinte cognitive.

2.3 Groupe 3

Les patients ont un bilan normal ; des résultats anormaux sont retrouvés seulement pour deux tests :

-pour les similitudes, deux patients ont des résultats anormaux, 1 des résultats normaux. La moyenne des résultats est discrètement déficitaire à -0,5DS.

-de la même manière, au test de la mémoire spatiale, deux patients ont des résultats anormaux. La moyenne des résultats est discrètement déficitaire à -0,5DS.

Numéro patient	5	16	4	
PASAT	50	50	55	51,67
Similitudes (note standard)	8	8	10	8,667
Mémoire spatiale	11	8	6	8,333
Empan endroit	5	6	4	5
Empan envers	6	5	4	5
Mémoire des chiffres	10	10	10	10
Empan endroit	6	7	5	6
Empan envers	7	5	5	5,667
SDMT	61	61	45	55,67
nb erreurs	0	0	0	0

Numéro patient	5	16	4	
Fluence phonémique	25	26	27	26
Fluence sémantique	29	21	48	32,67
Wisconsin				
Nb critères	6	6	6	6
Nb erreurs	2	4	2	2,667
Persévérations	1	1	0	0,667
Nb erreurs persévératives pourcentage	50	25	0	25
Nb rupture de règles	0	1	0	0,333
Temps (sec)	115	200	105	140
BREF	18	18		18
Similitudes	3	3	3	3
Fluence	3	3	3	3
Grasping	3	3	3	3
Luria	3	3	3	3
Gonogo	3	3	3	3
Ordres contraires	3	3	3	3

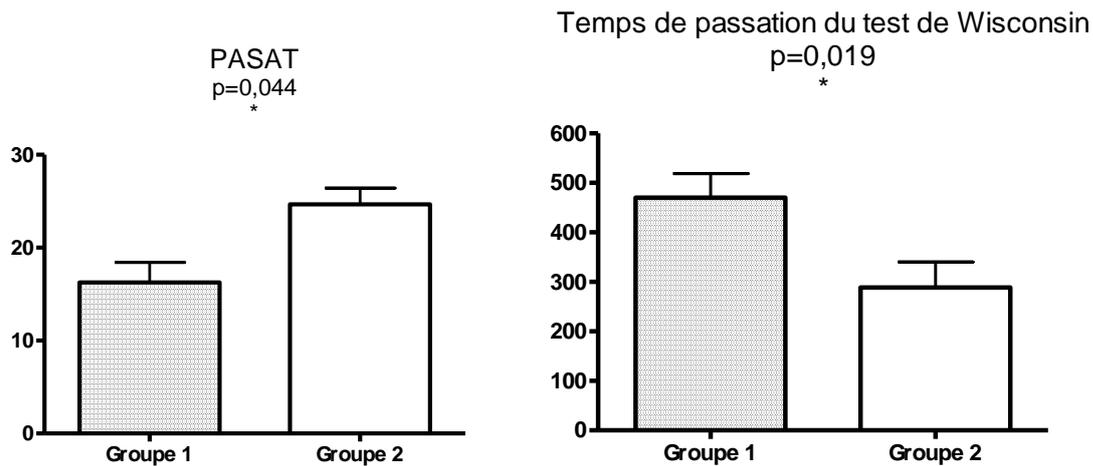
Numéro patient	5	16	4	
Test RLRI16				
Rappel libre	35	37	34	35,33
Rappel total	47	48	47	47,33
RL 1	12	11	10	11
RL 2	12	12	11	11,67
RL 3	11	14	13	12,67
RI 1	4	5	6	5
RI2	3	4	4	3,667
RI 3	5	2	3	3,333
Intrusions	0	0	0	0
Reconnaissance	16	16	16	16
test 10 36	26	22		24
Rappel 1	7	7	7	7
Rappel 2	9	8	8	8,333
Rappel 3	10	7	10	9
Rappel différé	10	8	10	9,333
Figure Rey mémoire	19	17	17	17,67

Numéro patient	5	16	4	
Figure de Rey	34	34	35	34,33
Temps (sec)	130	300	120	183,3
Type	III-IV	I	III-IV	
DO80	80	80	78	79,33
Paraphasies sémantiques	0	0	1	0,333
Erreurs visuelles	0	0	1	0,333

2.4 Comparaison entre groupes 1 et 2

2.4.1 Attention, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail

Il existe une différence significative entre les deux groupes pour la PASAT et le temps de passation du Wisconsin, témoin d'une atteinte plus sévère de la VTI dans le groupe 1.



Les deux groupes obtiennent des résultats similaires pour les empan droits (empan spatial : $p=0,5287$; empan de chiffres : $p=0,874$) comme pour les empan inversés (empan spatial : $p=0,8518$; empan de chiffres : $p=0,5622$), en faveur d'une atteinte comparable des capacités d'attention et de mémoire de travail.

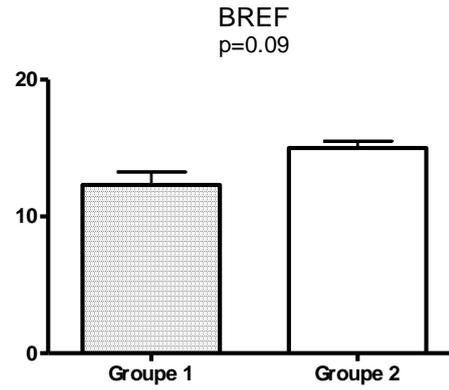
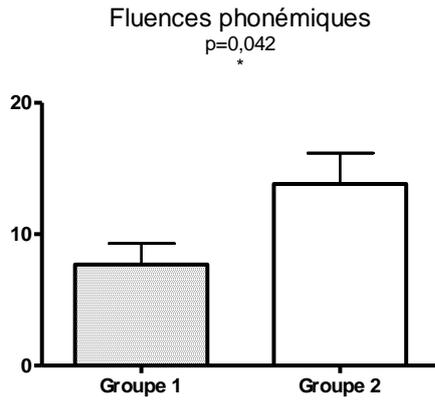
Les résultats aux codes de la WAIS ne diffèrent pas de manière significative ($p=0,2343$). Il y a beaucoup de données manquantes pour ce test dans le groupe 1 (seuls 7 patients l'ont réalisés), permettant peut être d'expliquer cette discordance entre résultats de la PASAT et au SDMT.

2.4.2 Fonctions exécutives

On retrouve une différence significative entre les deux groupes uniquement pour la fluence phonémique, en faveur d'un défaut plus sévère de mise en place de stratégies chez les patients du groupe 1. On peut également incriminer la VTI dans ces résultats déficitaires.

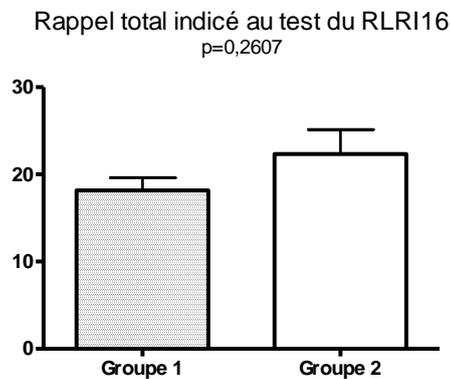
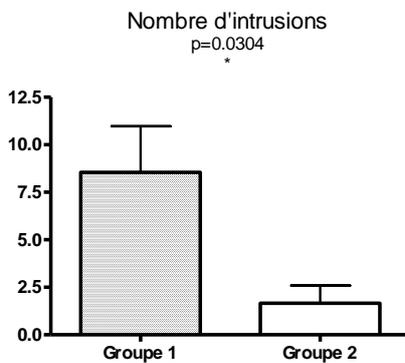
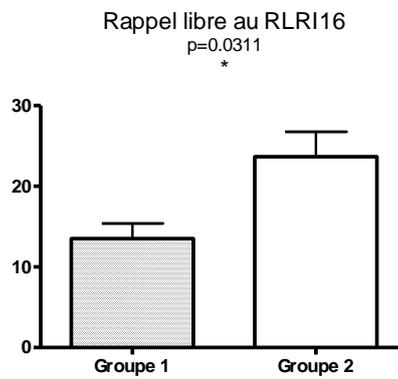
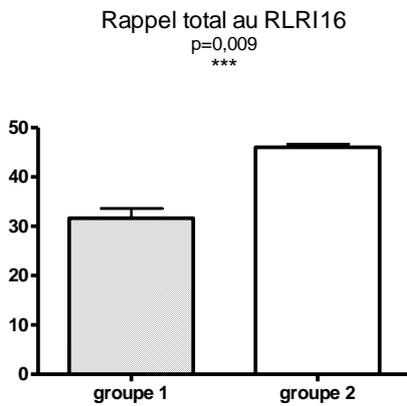
Il existe une différence aux scores de la BREF, mais qui reste non significative ($p=0,0934$).

Il n'y a pas de différences significatives concernant les résultats aux similitudes ($p=0,3884$), aux fluences sémantiques ($p=0,607$) et au test du Wisconsin (nombre critères : $p=0,181$; nombre d'erreurs : $p=0,1447$; nombre d'erreurs persévératives : $p=0,1447$ et nombre de rupture de règles : $p=0,7756$).

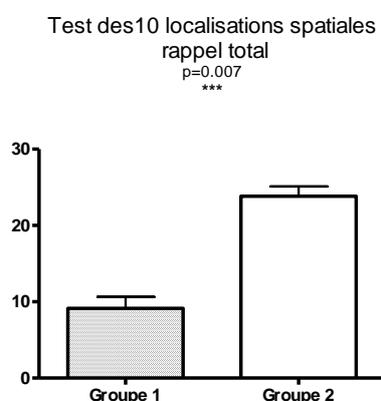


2.4.3 Mémoire

En mémoire verbale, il existe une différence significative pour le rappel total et le rappel libre, avec une atteinte plus sévère dans le groupe 1. Il n'y a pas de différence en ce qui concerne le rappel total indicé. Enfin, les patients du groupe 1 font significativement plus d'intrusions que les patients du groupe 2.



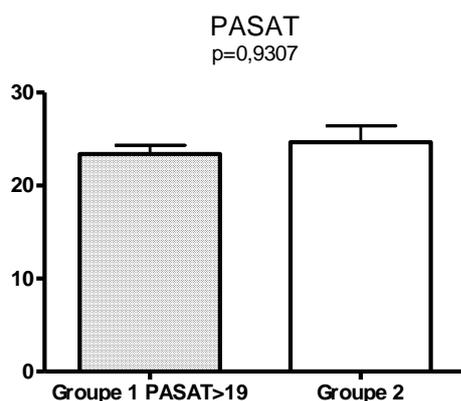
Il existe une atteinte significativement plus sévère sur les tests de mémoire spatiale (test des localisations spatiales) chez les patients du groupe 1.

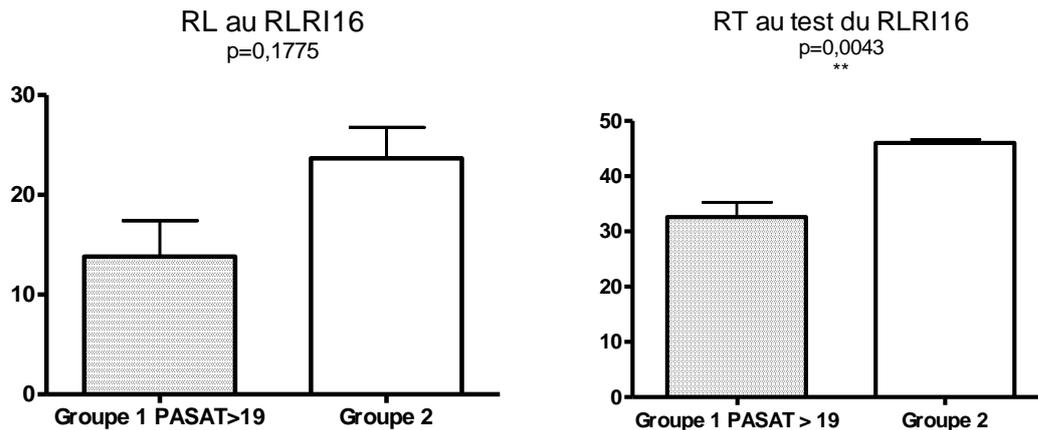


Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant la figure de Rey mémoire ($p=0,1812$).

Afin de contrôler le paramètre VTI, et ainsi distinguer plus aisément troubles du stockage et de l'encodage, nous aurions dû appairer les patients des deux groupes selon les valeurs de la PASAT.

Ainsi, si l'on exclut du groupe 1 les patients ayant une atteinte particulièrement sévère de la VTI, avec des résultats inférieurs à 19 à la PASAT, il reste 5 patients dans le groupe 1. Les résultats obtenus à la PASAT sont alors comparables entre les 2 groupes. Il n'existe pas de différence significative pour le rappel libre au test du RL RI 16 mais une différence significative pour le rappel total.





2.4.4 Fonctions instrumentales

Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les scores à la figure de Rey ($p=0,345$).

Il n'y a pas de différence significative sur les résultats à la DO80 ($p=0,2198$). Les patients du groupe 1 font plus de paraphrasies que les patients du groupe 2, mais de manière non significative ($p=0,093$).

2.4.5 Fatigue, dépression

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les résultats à la MADRS ($p=0,5491$).

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'échelle de fatigue ($p=0,5331$). Cependant, l'échelle de fatigue ne semble pas adaptée aux patients présentant une atteinte cognitive sévère ; en effet, ces patients sont partiellement anosognosiques de leurs troubles cognitifs et de leurs conséquences fonctionnelles. Par ailleurs, l'importance des troubles mnésiques ne leur permet pas de répondre correctement aux réponses.

3 Biomarqueurs

Aucun patient n'a eu d'effet secondaire à la ponction lombaire, notamment il n'y a eu aucun syndrome post ponction lombaire.

Dix huit ponctions lombaires ont été réalisées entre 11h30 et 16h ; 2 ponctions lombaires ont été réalisées à 9 et 10h (patients 17 et 5) et une à 17h50 (patient 4). On sait qu'il existe une fluctuation circadienne de la sécrétion des biomarqueurs dans le LCS (Bateman, 2007). La plupart des ponctions lombaires ont été ici réalisées à un horaire où les sécrétions varient peu.

3.1 Critère principal : profil de biomarqueurs type maladie d'Alzheimer

Un seul patient, appartenant au groupe 2, avait un profil de biomarqueurs comparable à celui retrouvé dans la maladie d'Alzheimer, bien que les valeurs de tau soient peu élevées. Comme les autres patients de son groupe, il présentait des troubles de l'attention et de la VTI mais pas de trouble du stockage en mémoire verbale. Il n'avait pas d'atteinte exécutive patente. Seule sa mémoire visuelle était particulièrement déficitaire.

3.2 T tau, P tau et le peptide beta amyloïde ne varient pas entre les groupes 1 et 2

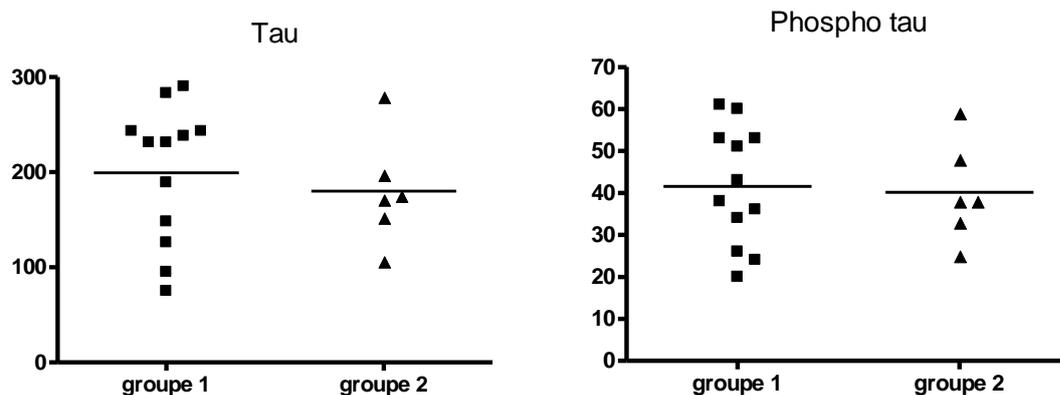
Groupe 1

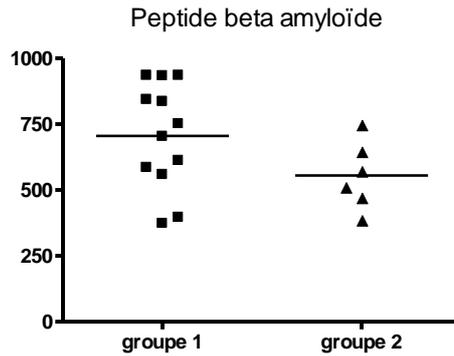
Numéro patient	12	6	13	9	7	17	8	2	19	11	20	21	
T tau	290	231	238	283	148	189	75	95	243	231	243	126	199,3
Ph tau	60	53	38	51	36	34	24	20	43	53	61	26	41,58
Peptide β amyloïde	836	935	585	844	559	396	612	373	704	935	934	751	705,3

Groupe 2

Numéro patient	1	3	10	15	14	18	
T tau	106	152	197	171	175	279	180
Ph tau	25	33	48	38	38	59	40,17
Peptide β amyloïde	572	646	748	471	511	386	555,7

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes pour les valeurs moyennes de tau ($p=0,5427$), phospho tau ($p=0,8148$) et β amyloïde. De manière surprenante, on retrouve des valeurs plus basses du peptide beta amyloïde dans le groupe 2, mais de manière non significative ($p=0,1223$).





Aucun patient n'avait de valeur anormale de tau, selon les normes définies par Blennow en 2001.

En s'appuyant sur les normes fournies par Sjogren en 2001, 2 patients du groupe 1 et 1 patient du groupe 2 avaient des valeurs de tau discrètement supérieures à la normale (respectivement à 283, 290 et 279). Ces patients avaient tous une phospho tau discrètement élevée (respectivement à 51, 60 et 59).

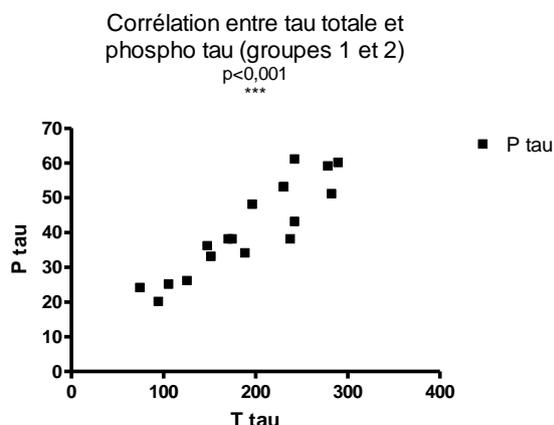
Trois autres patients du groupe 1 avaient une phospho tau discrètement élevée, et ce de manière isolée.

Concernant le peptide β amyloïde, 2 patients du groupe 1 avaient des valeurs basses, de manière isolée. Deux patients du groupe 2, en plus de celui présentant un profil type MA, avaient un peptide beta amyloïde bas, isolé également.

En prenant l'ensemble des patients des deux groupes, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre l'âge, l'EDSS, le type de SEP (SP ou PP) et chacun des 3 biomarqueurs.

3.3 P tau et t tau ne varient pas de manière indépendante

Nous avons montré une corrélation entre les valeurs de tau et de phospho tau, pour l'ensemble des patients des groupes 1 et 2 ($r=0,89$).



3.4 Groupe 3 : CIS

Les résultats ne sont disponibles que pour 3 patients du groupe symptôme cliniquement isolé.

Numéro patient	5	16	4	
T tau	270	204	179	217,7
Ph tau	61	40	35	45,33
Peptide β amyloïde	833	381	680	631,3

Un patient avait un peptide β amyloïde bas (381), alors que tau et phospho tau étaient normales.

Une patiente avait une protéine tau totale à la limite supérieure de la normale (270) et une protéine phospho tau augmentée (61).

Le troisième patient avait des résultats normaux.

4 Scintigraphie cérébrale

4.1 Groupe 1

Nous disposons des résultats des 12 patients.

L'ensemble des patients présente un hypodébit cortical, qui est marqué chez 75% d'entre eux. 58,3% ont un hypodébit sous cortical, marqué chez 41,6%.

25% des patients présentaient un hypodébit temporal interne, marqué chez seulement 8,3% des patients.

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le RT au RLRI16 et l'hypodébit temporal interne ($r=0,168$ ns) ni entre le RT au RLRI16 et l'hypodébit cortical marqué ($r=0,308$ ns).

4.2 Groupe 2

Nous n'avons les résultats que pour 4 patients.

100% présentent un hypodébit cortical, marqué chez 25% d'entre eux. 100% ont également un hypodébit sous cortical, marqué chez 25% d'entre eux. Aucun patient ne présentait d'hypodébit temporal interne.

4.3 Groupe 3

Les 2 patientes ayant bénéficié d'une scintigraphie cérébrale présentaient un hypodébit cortical modéré.

4.4 Comparaison entre les groupes 1 et 2

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour aucun des paramètres étudiés. Néanmoins, le faible échantillon de patients dans le groupe 2 rend la comparaison entre les 2 groupes difficiles. Il conviendra de comparer ces deux groupes de nouveau une fois l'inclusion terminée.

Discussion

1 Peut-on différencier deux types de troubles cognitifs chez les patients présentant une SEP ?

1.1 Les patients du groupe 1 ont une atteinte de l'encodage et du stockage en mémoire épisodique verbale

Les patients des groupes 1 et 2 peuvent être distingués sur plusieurs modalités du bilan neuropsychologique.

Les patients du groupe 1 présentent une atteinte plus sévère de la VTI et des fonctions exécutives notamment dans la mise en place de stratégie ainsi que des troubles plus sévères de la mémoire, tant en modalité verbale que visuelle.

L'atteinte de la mémoire verbale, dans la SEP, est classiquement rapportée à un défaut de rappel et d'encodage. Classiquement il était décrit que les troubles de mémoire épisodique étaient liés à un défaut de rappel (Beatty et Gange 1977 ; Rao et al 1984 ; Caine et al 1986 ; Rao, 1986 ; Rao et al 1989 ; Callanan et al 1989 ; Jennekens-Schinkel et al, 1990). Les troubles de la récupération étaient ramenés à une sensibilité excessive aux interférences rétroactives (Rao, 1984) ou proactives (Jennekens-Schnikel, 1990). Bien que ces données soient encore controversées, il semble que plus qu'un défaut de rappel de l'information, il existe un défaut d'apprentissage (DeLoire, 2005; DeLuca, 1994, Friend, 1999, Gaudino, Chiavarotti, DeLuca, 2001, Olivares, 2005). En effet, les patients mettent plus difficilement en place une stratégie d'encodage profond sémantique et si cette stratégie est instaurée, elle l'est de manière moins efficace (Carroll, 1984). Néanmoins, bien que les patients aient besoin de plus de répétitions avant d'apprendre l'information, une fois celle-ci acquise, le rappel est normal. (DeLuca, 1994, DeLuca, 1998).

Defer et al (2006) ont mis en évidence une corrélation entre les scores de rappel au California Verbal Learning Test et l'atteinte des fonctions exécutives, mesurée par les performances en fluence verbale, le pourcentage d'erreurs persévératives et le nombre de catégories achevées au Wisconsin Card Sorting Test. L'atteinte exécutive était également corrélée aux indices de regroupement sémantique. Ces données suggèrent la difficulté des patients à mettre en œuvre des stratégies opérantes dans le processus d'encodage, avec notamment l'utilisation d'un encodage superficiel, non sémantique, à l'origine d'une trace mnésique moins solide. L'atteinte exécutive est également responsable des déficits en rappel.

Le défaut d'apprentissage est également rapporté à l'atteinte de la vitesse de traitement de l'information, la susceptibilité à l'interférence et les déficits de perception.

La reconnaissance et le stockage de l'information sont quant à eux respectés (Friends, 1999).

Les résultats des patients du groupe 2 sont tout à fait en accord avec ces données ; ces patients ont un rappel libre déficitaire au test du RL RI 16 mais normalisent le rappel grâce à l'indiciage.

Les résultats des patients du groupe 1 sont plus délicats à interpréter. Il existe une atteinte des fonctions exécutives et de la VTI significativement plus sévère que chez les patients du groupe 2 ; ainsi, les patients ont des scores très bas au rappel libre du RL RI 16. L'indiçage ne permet cependant pas de normaliser le rappel et les patients présentent de nombreuses intrusions (moyenne de 8,5 intrusions par patient).

Ainsi, il semble qu'il existe, en plus de l'atteinte de l'encodage et du rappel, une atteinte du stockage en mémoire épisodique chez les patients du groupe 1.

L'atteinte du stockage en mémoire épisodique peut être rapportée à l'atteinte de différents sites anatomiques : les structures temporales internes et l'hippocampe, les noyaux antérieurs du thalamus et bien sûr les tractus reliant ces différentes structures.

Dans la SEP, plusieurs études anatomopathologiques ont mis en évidence des lésions démyélinisantes hippocampiques (Vercellino, 2005 ; Geurts 2007). De la même manière, en IRM en utilisant des séquences d'inversion récupération il existe des anomalies de signal hippocampique (Roosendaal, 2006). Sicotte, en 2008, a montré qu'il existait également une atrophie hippocampique, débutant dans la région CA1, mise en évidence dans les formes rémittente, s'étendant avec l'évolution de la maladie à l'ensemble de l'hippocampe, dans les formes secondairement progressives. Cette atrophie hippocampique est plus marquée que l'atrophie cérébrale globale. Toujours dans cette étude, aucune corrélation n'a été mise en évidence avec l'EDSS, la charge lésionnelle et la PASAT. Cependant, il existait une corrélation avec les troubles de la mémoire épisodique verbale. Benedict, en 2009, a mis en évidence une corrélation entre l'atrophie du lobe temporal mésial et le stockage d'information (CVLT, rappel différé à 20-25 minutes et reconnaissance).

L'atteinte thalamique est également décrite dans la SEP. Une étude récente a montré une corrélation entre atrophie thalamique et troubles cognitifs (notamment rappel total et différé au CVLT) (Houtchens, 2007).

Notre étude doit être complétée par une IRM cérébrale avec mesure du volume hippocampique. L'étude anatomique permettra peut être d'établir un lien entre atteinte du stockage en mémoire épisodique et l'atrophie hippocampique.

1.2 Les patients du groupe 1 ont des troubles cognitifs évocateurs d'une atteinte corticale

Notre hypothèse était que les patients du groupe 1 avaient une atteinte cognitive évocatrice d'une atteinte corticale surajoutée aux classiques troubles sous corticaux de la SEP.

Nos résultats montrent que les 2 groupes présentent une atteinte sous corticale marquée, avec des troubles de l'attention, de la mémoire de travail, de la VTI et des fonctions exécutives.

Les patients du groupe 1 présentent en plus des troubles évocateurs d'une atteinte de type cortical avec des troubles du langage et des troubles du stockage en mémoire épisodique verbale.

Dans la SEP, certaines descriptions font état de troubles cognitifs de type cortical, principalement mnésiques, mais également des troubles du langage, des troubles du calcul, des troubles visuospatiaux (Hotopf et al, 1994; Vighetto et al, 1991; Zarei et al, 2003).

La description neuropsychologique des patients du groupe 1 se rapprocherait de ces observations. Ainsi, il conviendrait d'individualiser, chez les patients SEP ayant des troubles cognitifs, ceux évocateurs d'une atteinte de type cortical associée.

1.3 Les patients d'une groupe 1 ont un hypodébit cortical plus marqué

Les données scintigraphiques permettent d'étayer l'hypothèse d'une atteinte de type cortical. En effet, on observe un hypodébit cortical chez tous les patients, qu'ils soient du groupe 1 ou du groupe 2. Néanmoins, cet hypodébit cortical est plus marqué chez les patients du groupe 1. Par ailleurs, l'hypodébit sous cortical concerne tous les patients du groupe 2 mais est observé de manière inconstante chez les patients du groupe 1. Il est probable que l'hypodébit cortical observé chez les patients du groupe 2 soit fonctionnel, lié à l'atteinte des fibres cortico sous corticales. Ainsi, il a été montré en PET que l'atteinte de la substance blanche est à l'origine d'une dysconnexion fonctionnelle (Blinkenberg, 2000).

Chez les patients du groupe 1 ayant un hypodébit cortical isolé, on peut supposer que l'hypodébit cortical est secondaire à l'atteinte corticale propre. Ainsi, chez les patients du groupe 1, on pourrait émettre l'hypothèse que l'hypodébit cortical est d'origine mixte, à la fois par dysconnexion cortico sous corticale et par atteinte corticale propre.

Les données de l'IRM permettront d'étayer cette hypothèse en montrant éventuellement un pattern d'atrophie différent selon les groupes.

1.4 L'atteinte cognitive des patients du groupe 1 est indépendante de l'atteinte physique et de la durée d'évolution de la maladie.

Nous avons mis en évidence une corrélation entre durée d'évolution de la maladie et troubles cognitifs uniquement chez les patients du groupe 2. De la même manière il existe chez les patients du groupe 2 une corrélation entre EDSS et troubles cognitifs.

Les données de la littérature sont contradictoires concernant le lien entre durée d'évolution de la maladie et importance des troubles cognitifs. Certains auteurs ont mis en évidence une détérioration cognitive au cours du temps (Huijgbregts, 2006 ; Bernardin, 1993 ; Amato, 2001), ce qui n'était pas retrouvé dans d'autres études (Passafiume, 1993, Jennekens-Schinkel, 1990 ; Jonsson, 2006 ; Sperling, 2001).

Par ailleurs, il semblerait que l'atteinte cognitive évolue en parallèle à l'atteinte physique chez les patients du groupe 2. Lynch, en 2005, a retrouvé une corrélation modérée entre handicap physique et troubles cognitifs.

Dans notre étude, les patients du groupe 1 ont une atteinte cognitive indépendante à la fois de l'atteinte physique et de la durée d'évolution de la maladie. Ce constat est en accord avec les descriptions de variant cortical de SEP, où les troubles parfois évoluent de manière isolée pendant plusieurs années, sans atteinte physique majeure associée (Hotopf et al, 1994; Vighetto et al, 1991; Zarei et al, 2003).

2 On ne peut distinguer les groupes 1 et 2 selon le profil de biomarqueurs du LCS

Nous n'avons pas mis en évidence de différence ni entre les profils combinés des biomarqueurs, ni entre les valeurs de chaque biomarqueur analysé individuellement entre les 2 groupes.

Nous avons vu que les patients des 2 groupes présentaient une atteinte sous corticale et que les patients du groupe 1 avaient en plus des troubles évocateurs d'une atteinte corticale.

Il est maintenant clairement établi qu'il existe une atteinte dégénérative dans la SEP, qui devient particulièrement importante lors de la phase progressive de la maladie. Nos résultats semblent indiquer qu'il existe une atteinte dégénérative dans nos deux groupes.

Notre hypothèse de départ était que les patients du groupe 1 avaient une atteinte dégénérative spécifique, en lien avec une présentation d'allure corticale, évocatrice de MA, avec donc un profil de biomarqueurs identique à celui rencontré dans la MA.

Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de profil de biomarqueurs spécifique au groupe 1, témoin d'une atteinte dégénérative spécifique aux troubles évocateurs d'une atteinte corticale.

2.1 Les valeurs de tau sont comparables à celles de la littérature

En s'appuyant sur les normes fournies par le laboratoire Innogenetics, établies dans le cadre de la prise en charge diagnostique des démences, tous nos patients avaient des valeurs normales de tau. La plupart des études ont été réalisées chez des sujets plus âgés que nos patients ; même s'il existe des normes selon l'âge, elles ont été établies à partir d'échantillons faibles (56 patients âgés de moins de 50 ans dans l'étude de Sjogren).

Plusieurs études se sont intéressées aux valeurs de tau totale dans le LCS de patients SEP. L'hétérogénéité de la maladie rend difficile la synthèse de l'ensemble des données. Il conviendrait de définir plusieurs groupes de patients : symptôme cliniquement isolé, SEP de forme rémittente pendant et en dehors des poussées, SEP secondairement et primitivement progressive.

Différentes études ont mis en évidence une augmentation de t tau chez les patients SEP. Ainsi, Bartosik-Pjusek, en 2004, a montré une augmentation de t tau chez 114 patients présentant une SEP, comparativement à 60 sujets contrôles, présentant une maladie neurologique non inflammatoire. Le même auteur, en 2006, a comparé la valeur de t tau et de p tau entre 60 sujets SEP et 18 sujets contrôles appariés par l'âge. T tau et p tau étaient augmentés dans le groupe SEP. Terzi, en 2007, a montré une augmentation de t tau chez 45 sujets SEP comparée à 38 contrôles, sans différence significative entre les 3 formes de SEP. Kapaki, en 2000, a mis en évidence une augmentation de tau chez 36 patients SEP présentant une forme RR ou progressive, comparativement à 29 contrôles. La moitié des patients SEP présentaient des valeurs de tau au dessus de la limite supérieure des sujets contrôles. Sussmuth, en 2001, a dosé t tau chez 17 patients SEP. Dix d'entre eux avaient des valeurs supérieures à la normale. Brettschneider, en 2005, a mis en évidence une augmentation de t tau chez 56 sujets SEP comparativement à 50 sujets contrôles.

Seule Brettschnider, en 2006, a mis en évidence une corrélation entre la valeur de t tau et l'EDSS. Aucune relation n'a pu être mise en évidence dans les autres études. De la même manière, aucune étude n'a retrouvé de relation entre t tau, le type de SEP et la durée de la maladie.

Plusieurs auteurs n'ont pas retrouvé d'augmentation significative de t tau chez les sujets SEP : Hein née Maier, en 2008, n'a pas retrouvé de différence significative entre 21 sujets CIS et 20 contrôles pour t tau. Guimaraes, en 2006, a dosé t tau chez 50 patients SEP et 19 sujets contrôles. La plupart des patients SEP avaient des valeurs normales. Rostasy, en 2005 n'a pas mis en évidence de différence dans la valeur de t tau et p tau entre 25 enfants présentant une SEP versus 67 enfants contrôles

Le tableau suivant résume les données des différentes études :

	nombre	âge	Tau
Brettschnider, 2005, CIS	50	30,5	236
Hein, CIS	21	31,7	216
Bartosik-Psujek, 2006, CIS	40	28,8	188,4
Valis, CIS	9	29	223,3
Valis, CIS + critères McDonald	14	37	167,2
Guimaraes, CIS	12		73
Moyennes CIS	146	30,7	169,9
Martinez-Yelamos, RR MS stable	16	23,6	125
Brettschnider, 05, RR MS stable	19	33,5	187
Sussmuth, MS inactive	6	50,5	109
Bartosik-Psujek, 2006, RR MS stable	20	31,4	166,5
Guimaraes, 2006, MS stable	38		71
Moyenne stable MS	79	31,8	154,8
Kapaki, RR MS	15	35	176,4

Terzi, RR MS	30	36.04	217,63
Bartosik-Psujek, 2006, RR MS	60	31,1	195
Guimaraes, 2006, RRMS tout confondu	32		93
Bartosik-Psujek, 2004, RR MS	84	32	229
Moyennes RR MS	221	32,5	194,9
Martinez-Yelamos, RRMS relapse	16	27,8	167
Sussmuth, active MS	11	41,1	188
Bartosik-Psujek, 2006, relapse	22	32,3	227,2
Guimaraes, relapse	22		69
Brettschnider, 2005, RRMS relapse	16	34	163
Jimeznez-Jimenez, RR MS relapse	20	37,2	233,7
Moyenne relapse	107	33,9	173,3
Bartosik-Psujek, 2004, progressive MS	30	44	203
Kapaki, PP MS	10	35	285,9
Terzi, PP MS	6	36.04	196,09
Brettschnider, 2005, PP MS	9	47	238
Moyenne PP MS	25	39,6	247,1
Kapaki, SP MS	11	35	309,2
Terzi, SP MP	9	36.04	337,11
Brettschnider, 2005, SP MS	8	43	160
Moyenne SP MS	28	37,6	275,5

Moyenne progressive MS	83	40,5	240,7
-------------------------------	-----------	-------------	--------------

Toutes ces études ont comparé des groupes SEP à des témoins. La plupart retrouvait une augmentation significative de tau chez les patients SEP. Ainsi, en se basant sur ces études, les résultats de nos patients sont comparables aux données de la littérature, avec des valeurs élevées de tau chez les patients SEP, avec une valeur moyenne de tau totale à 192,9, groupes 1 et 2 confondus.

Moins d'études se sont intéressées à ph tau dans la SEP, les études précédentes portaient uniquement sur des CIS ou des SEP rémittentes. Bartosik-Pjusek, en 2006, a comparé la valeur ph tau entre 60 sujets SEP et 18 sujets contrôles appariés par l'âge. Ph tau était augmentée dans le groupe SEP. Hein née Maier, en 2008, n'a pas retrouvé de différence significative entre 21 sujets CIS et 20 contrôles pour ph tau.

Il n'y a finalement aucune donnée sur les valeurs de phospho tau durant les phases progressives de la maladie. Les valeurs de phospho tau retrouvées chez nos patients semblent plus élevées que celles retrouvées dans les études précédentes, avec une moyenne de 41,1 pour les groupes 1 et 2 confondus. On pourrait supposer que phospho tau soit plus élevée lors des phases progressives de la maladie, lorsque la composante neurodégénérative passe au premier plan.

Le tableau suivant résume les données de la littérature.

	nombre	âge	Phospho tau
Hein, CIS	21	31,7	37
Bartosik-Psujek, 06, CIS	40	28,8	19
Valis, CIS	9	29	32,2
Valis, CIS + critères McDonald	14	37	32,6
Moyennes CIS	84	30,7	27,2
Bartosik-Psujek, 2006, RR MS	60	31,1	25,2
Bartosik-Psujek, 2006, relapse	22	32,3	26,4

2.2 L'augmentation de p tau est corrélée à celle de t tau

Plusieurs études ont montré une augmentation de tau totale et de phospho tau chez les patients SEP comparativement aux témoins.

L'augmentation de tau totale dans la SEP est classiquement attribuée au phénomène de dégénérescence axonale. Cependant, certaines données suggèrent un rôle spécifique de tau dans les processus neurodégénératifs observés dans la SEP. Ainsi, dans un modèle murin de SEP, l'encéphalomyélite auto immune, il a été mis en évidence une augmentation de la phosphorylation de tau dans des sites habituellement décrits dans la maladie d'Alzheimer. Il a également été observé, dans le soma et les axones des neurones situés dans les plaques de démyélinisation une accumulation de dépôts amorphes de tau hyperphosphorylée. Toujours dans cette même étude, il n'était pas retrouvé d'anomalie de tau dans des modèles de lésion de démyélinisation non inflammatoire, suggérant le rôle spécifique de l'inflammation dans l'hyperphosphorylation et l'agrégation de tau (Schneider et al, 2004).

En 2008, Anderson a confirmé la présence de tau anormalement phosphorylée dans l'EAE chronique. Il a également montré que l'accumulation de protéine tau insoluble était associée à la perte neuroaxonale qui est elle-même corrélée à l'évolution de la forme rémittente à la forme secondairement progressive de l'EAE. Anderson a également mis en évidence, dans des échantillons de plaques démyélinisantes de la substance blanche de 7 patients présentant une SEP secondairement progressive et âgés de moins de 57 ans, la présence de protéine tau insoluble et anormalement phosphorylée. A noter que tau ne s'accumule pas sous forme de filaments, à la différence de ce qui est observé dans les tauopathies. Néanmoins, des données récentes suggèrent la neurotoxicité de tau sans la présence de filaments (Wittman, 2001 ; Jackson 2002 ; Yoshiyama 2007).

En 2009, Anderson a mis en évidence, dans un échantillon de patiente décédée d'une SEP RR fulminante, la présence de tau hyperphosphorylée, mais uniquement sous forme soluble. Cette observation suggère que tau est initialement hyperphosphorylée mais soluble, puis deviendrait insoluble lors de l'évolution de la maladie.

Ces données permettent ainsi de suggérer un rôle spécifique de tau dans les phénomènes neurodégénératifs observés dans la SEP.

Dans notre étude, nous avons montré qu'il existait une forte corrélation entre tau totale et phospho tau. Cette corrélation permet de la même manière d'apporter des arguments en faveur du rôle spécifique de tau dans la SEP.

2.3 Peptide β amyloïde

Nous n'avons pas mis en évidence de variation du peptide β amyloïde en fonction du profil cognitif.

En s'appuyant sur les normes fournies par Sjogren, les résultats sont normaux ; néanmoins les dosages du peptide β amyloïde sont plutôt dans les valeurs normales basses, avec une moyenne de 655,4 pour les groupes 1 et 2 confondus.

Par ailleurs, il est surprenant de noter qu'il existe une grande variation interindividuelle puisque 6 patients sur 21 avaient un peptide β amyloïde bas (2 patients du groupe 1, 3 patients du groupe 2 et 1 patient du groupe 3).

Seules deux études se sont intéressées jusqu'à maintenant au peptide β amyloïde dans la SEP, mais uniquement chez des patients CIS. Concernant le peptide β amyloïde, Hein née Maier, en 2008, n'a pas retrouvé de différence significative entre 21 sujets CIS et 20 contrôles pour le peptide β amyloïde. Valis, en 2008, a étudié t tau et le peptide β amyloïde chez 23 patients CIS. Une augmentation du peptide β amyloïde a été retrouvée chez les patients SEP comparativement aux contrôles.

Le tableau suivant résume les études antérieures :

	nombre	âge	Peptide β amyloïde
Hein, CIS	21	31,7	911
Valis, CIS	9	29	1429,7
Valis, CIS + critères McDonald	14	37	1477,2
Moyennes CIS	44	30,7	1197

Les valeurs du peptide β amyloïde retrouvé chez nos patients semblent plus basses que celles retrouvées dans les études antérieures. Mais il est important de remarquer que nos patients, contrairement aux patients des études antérieures présentant un CIS, ont une SEP de forme progressive, où on sait que l'atteinte dégénérative est au premier plan.

Dans la MA, la diminution du peptide β amyloïde dans le LCS est attribué à sa séquestration dans les plaques amyloïdes.

Aucune étude n'a jamais montré la présence de plaques amyloïdes chez les patients porteurs d'une SEP. Ainsi, une étude récente a comparé les données neuropathologiques de lobes temporaux internes de patients présentant une SEP et de patients présentant une MA. Bien que les caractéristiques de l'activation microgliale soient similaires chez les patients SEP et les patients MA, les patients SEP ne présentaient pas plus de lésions de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques amyloïdes que les sujets contrôles (DalBianco, 2008). La principale hypothèse expliquant la diminution du peptide beta amyloïde dans le LCS dans la MA, à savoir la séquestration du peptide A β 1-42 dans les plaques amyloïdes ne peut donc être avancée dans la SEP.

Par ailleurs, le peptide β amyloïde a été retrouvé diminué dans le LCS d'autres maladies neurodégénératives dans lesquelles il n'y a pas de plaques amyloïdes. Ainsi, des taux bas

d'A β 1-42 ont été dosés chez des patients présentant une sclérose latérale amyotrophique, une atrophie multi systématisée ou une maladie de Creutzfeld Jacob (MCJ).

Certains auteurs suggèrent que la diminution du peptide amyloïde dans la MCJ est lié à la présence d'une protéine chaperonne, commune à la MA et à la MCJ, qui aurait une forte affinité pour un épitope masquant le peptide A β 1-42. Cette chaperonne se lierait spécifiquement au peptide A β 1 42 et le rendrait inaccessible aux anticorps monoclonaux (Otto, Neurology 2000 ; Wiltfang, Neurology, 2003).

Pour d'autres il existerait un défaut du métabolisme de l'APP, entraînant soit une diminution de la production, soit une augmentation de la clairance du peptide A β 1-42. Certains auteurs mettent en cause un défaut du métabolisme de l'APP, le précurseur du peptide β amyloïde, secondaire à une réduction du fonctionnement neuronal. Ce dysfonctionnement pourrait entraîner une diminution de la production du peptide A β 1 42, à l'origine d'une diminution de sa concentration dans le LCS (Holmberg, 2003).

On sait qu'il existe dans la SEP une accumulation de la protéine APP dans les terminaisons axonales ovoïdes, lors de la constitution de lésions axonales aiguës (Gerhmann, 1995 ; Trapp, 1998 ; Ferguson, 1997). En effet, la protéine APP est transportée par le transport axonal vésiculaire (Kaether, 2000) et l'inhibition du transport axonal du fait des transections axonales entraîne l'accumulation de la protéine APP dans les lésions axonales aiguës. Ainsi, on pourrait supposer qu'il existe un lien entre l'accumulation de l'APP dans les transections axonales et la diminution du peptide β amyloïde dans le LCS.

Néanmoins, les mécanismes permettant d'expliquer cette relative diminution du peptide A β 1- 42 chez nos patients restent à ce jour inconnus.

3 Limites

3.1 Nombre de participants

La principale limite de cette étude tient à la taille de l'échantillon, d'autant que l'inclusion n'est pas terminée. Si nous disposons de presque toutes les données du groupe 1, de nombreuses données manquent pour le groupe 2, particulièrement concernant les résultats des scintigraphies.

Enfin, nous ne disposons pas de groupe contrôle puisque seuls 3 patients du groupe 3 ont été inclus.

3.2 Heure de réalisation des ponctions lombaires

Des données récentes (Bateman, 2007) ont montré qu'il existait des variations circadiennes notables des valeurs du peptide β amyloïde dans le LCS, dépendant à la fois de l'activité et de l'heure. Toutes les ponctions lombaires n'ont pas été réalisées aux mêmes heures. Néanmoins la plupart d'entre elles ont été réalisées sur un intervalle horaire de 4 heures trente, où les données disponibles ne montrent pas de variation importante de la valeur du peptide β amyloïde.

3.3 Données neuropsychologiques

Plusieurs patients, appartenant uniquement au groupe 1, n'ont pu participer à l'ensemble du bilan neuropsychologique en raison de l'importance de leurs troubles cognitifs. Ceci entraîne deux biais : il existe des données manquantes et les deux groupes ne sont pas homogènes quant à la gravité des troubles cognitifs. Nous aurions pu ajouter des critères d'inclusion permettant de s'affranchir de ce biais en utilisant notamment la PASAT. Mais se serait alors posé le problème du recrutement puisque les patients du groupe 1 sont relativement rares ; en excluant les patients ayant des troubles cognitifs trop sévères nous nous privions de plusieurs inclusions.

Conclusion

Nous n'avons pas montré de corrélation entre profil de troubles cognitifs dans la SEP et pattern de biomarqueurs du LCS.

Néanmoins, les valeurs de tau totale retrouvés chez nos patients sont comparables aux données de la littérature, qui pour la plupart montraient une augmentation de ce biomarqueur chez les patients SEP comparativement aux témoins. Par ailleurs, il existe une corrélation entre les valeurs de tau totale et de phospho tau, en faveur d'une participation spécifique de tau dans le processus neurodégénératif de la SEP.

Le peptide β amyloïde est quant à lui retrouvé dans les limites basses des valeurs normatives et plusieurs patients présentaient des valeurs nettement pathologiques. Les mécanismes permettant d'expliquer cette chute du peptide β amyloïde restent pour l'instant inconnus.

Concernant le profil cognitif des patients, notre étude a permis de confirmer l'existence chez certains patients SEP d'une atteinte cognitive de type cortical. Ces patients ont, en plus de l'atteinte sous corticale classiquement décrite, avec atteinte de l'attention, de la VTI et des fonctions exécutives, une atteinte d'allure corticale associée se manifestant par des troubles du stockage en mémoire épisodique et des troubles du langage. Cette atteinte d'allure corticale est confirmée par les données préliminaires scintigraphiques qui montrent un hypodébit cortical plus marqué chez ce groupe de patient. Enfin, l'évolution des troubles cognitifs dans ce groupe de patient semble tout à fait indépendante de l'atteinte physique. Les données d'imagerie morphologique permettront de préciser les caractéristiques de ce groupe de patient.

Cette étude est la première à s'intéresser spécifiquement aux liens entre troubles cognitifs dans la SEP et biomarqueurs du LCS. Les premiers résultats ne confirment pas notre hypothèse de travail, à savoir l'existence d'un profil de biomarqueur spécifique au pattern de troubles cognitifs. Néanmoins, l'étude n'est pas terminée et très peu de patients du groupe CIS ont été inclus. Il sera intéressant de comparer l'ensemble des patients SEP présentant des troubles cognitifs, à savoir les groupes 1 et 2, aux patients CIS, indemnes de troubles cognitifs. La discussion pourra ainsi s'articuler entre valeurs des biomarqueurs et présence ou non de troubles cognitifs dans la SEP.

L'autre axe de recherche sera atteinte dégénérative et biomarqueurs du LCS. En effet, nous avons vu que l'ensemble des patients des groupes 1 et 2 inclus jusqu'à présents avaient une forme progressive de SEP et, on sait que l'atteinte dégénérative devient prépondérante lors de la phase progressive de la maladie. Comparer les valeurs des biomarqueurs de ces patients aux sujets CIS, pour qui l'atteinte dégénérative n'est pas au premier plan, permettra d'apporter des clés à la compréhension des mécanismes neurodégénératifs dans la SEP. Enfin, les données d'imageries fonctionnelle et morphologique, compléteront ces données.

Bibliographie

- Akiyama, H., T. Arai, et al. (2000). "Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain." *Alzheimer Dis Assoc Disord* **14** Suppl 1: S47-53.
- Alter, M., U. Leibowitz, et al. (1966). "Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel." *Arch Neurol* **15**(3): 234-237.
- Amato, M. P. and G. Ponziani (2000). "A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis." *Neurol Sci* **21**(4 Suppl 2): S831-838.
- Amato, M. P., G. Ponziani, et al. (2001). "Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years." *Arch Neurol* **58**(10): 1602-1606.
- Amato, M. P., E. Portaccio, et al. (2007). "Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis." *Arch Neurol* **64**(8): 1157-1161.
- Anderson, J. M., D. W. Hampton, et al. (2008). "Abnormally phosphorylated tau is associated with neuronal and axonal loss in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis." *Brain* **131**(Pt 7): 1736-1748.
- Anderson, J. M., R. Patani, et al. (2009). "Evidence for abnormal tau phosphorylation in early aggressive multiple sclerosis." *Acta Neuropathol* **117**(5): 583-589.
- Andreasen, N. and K. Blennow (2005). "CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease." *Clin Neurol Neurosurg* **107**(3): 165-173.
- Archibald, C. J. and J. D. Fisk (2000). "Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis." *J Clin Exp Neuropsychol* **22**(5): 686-701.
- Arnett, P. A. (2005). "Longitudinal consistency of the relationship between depression symptoms and cognitive functioning in multiple sclerosis." *CNS Spectr* **10**(5): 372-382.
- Arnett, P. A., C. I. Higginson, et al. (1999). "Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity." *Neuropsychology* **13**(4): 546-556.
- Arnett, P. A., C. I. Higginson, et al. (1999). "Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning." *Neuropsychology* **13**(3): 434-446.
- Arnett, P. A., S. M. Rao, et al. (1994). "Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis." *Neurology* **44**(3 Pt 1): 420-425.
- Baddeley, A. (2003). "Working memory: looking back and looking forward." *Nat Rev Neurosci* **4**(10): 829-839.
- Bakshi, R., D. Czarnecki, et al. (2000). "Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis." *Neuroreport* **11**(6): 1153-1158.
- Bakshi, R., Z. A. Shaikh, et al. (2000). "Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability." *Mult Scler* **6**(3): 181-185.
- Bartosik-Psujek, H. and J. J. Archelos (2004). "Tau protein and 14-3-3 are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and correlate with intrathecal synthesis of IgG." *J Neurol* **251**(4): 414-420.
- Bartosik-Psujek, H. and Z. Stelmasiak (2006). "The CSF levels of total-tau and phosphotau in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis." *J Neural Transm* **113**(3): 339-345.

- Beatty, P. A. and J. J. Gange (1977). "Neuropsychological aspects of multiple sclerosis." J Nerv Ment Dis **164**(1): 42-50.
- Beatty, W. W. (1999). "Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for databasing." Mult Scler **5**(4): 239-243.
- Beatty, W. W., R. H. Paul, et al. (1995). "Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI)." Neurology **45**(4): 718-723.
- Benedict, R. H., D. A. Carone, et al. (2004). "Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis." J Neuroimaging **14**(3 Suppl): 36S-45S.
- Benedict, R. H., D. Cookfair, et al. (2006). "Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS)." J Int Neuropsychol Soc **12**(4): 549-558.
- Benedict, R. H., D. Ramasamy, et al. (2009). "Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(2): 201-206.
- Benedict, R. H., B. Weinstock-Guttman, et al. (2004). "Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden." Arch Neurol **61**(2): 226-230.
- Benedict, R. H., R. Zivadinov, et al. (2005). "Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **26**(7): 1824-1831.
- Bergendal, G., S. Fredrikson, et al. (2007). "Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study." Eur Neurol **57**(4): 193-202.
- Bermel, R. A., R. Bakshi, et al. (2002). "Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis." Arch Neurol **59**(2): 275-280.
- Blennow, K., E. Vanmechelen, et al. (2001). "CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease." Mol Neurobiol **24**(1-3): 87-97.
- Blinkenberg, M., K. Rune, et al. (2000). "Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS." Neurology **54**(3): 558-564.
- Brass, S. D., R. H. Benedict, et al. (2006). "Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis." Mult Scler **12**(4): 437-444.
- Brettschneider, J., M. Maier, et al. (2005). "Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with early multiple sclerosis." Mult Scler **11**(3): 261-265.
- Brettschneider, J., A. Petzold, et al. (2006). "Axonal damage markers in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome improve predicting conversion to definite multiple sclerosis." Mult Scler **12**(2): 143-148.
- Brew, B. J., L. Pemberton, et al. (2005). "CSF amyloid beta42 and tau levels correlate with AIDS dementia complex." Neurology **65**(9): 1490-1492.
- Buee, L., T. Bussiere, et al. (2000). "Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders." Brain Res Brain Res Rev **33**(1): 95-130.
- Buerger, K., M. Ewers, et al. (2005). "Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study." Neurology **65**(9): 1502-1503.
- Buerger, K., S. J. Teipel, et al. (2005). "Increased levels of CSF phosphorylated tau in apolipoprotein E epsilon4 carriers with mild cognitive impairment." Neurosci Lett **391**(1-2): 48-50.
- Caine, E. D., K. A. Bamford, et al. (1986). "A controlled neuropsychological comparison of Huntington's disease and multiple sclerosis." Arch Neurol **43**(3): 249-254.

- Callanan, M. M., S. J. Logsdail, et al. (1989). "Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis. A psychometric and MRI study." Brain **112** (Pt 2): 361-374.
- Cardebat, D., B. Doyon, et al. (1990). "[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]." Acta Neurol Belg **90**(4): 207-217.
- Carroll, M., R. Gates, et al. (1984). "Memory impairment in multiple sclerosis." Neuropsychologia **22**(3): 297-302.
- Chataway, J., R. Feakes, et al. (1998). "The genetics of multiple sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen." Brain **121** (Pt 10): 1869-1887.
- Chiaravalloti, N. D., H. Demaree, et al. (2003). "Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis?" Clin Rehabil **17**(1): 58-68.
- Comi, G., M. Rovaris, et al. (1999). "A multiparametric MRI study of frontal lobe dementia in multiple sclerosis." J Neurol Sci **171**(2): 135-144.
- Confavreux, C., S. Vukusic, et al. (2000). "Relapses and progression of disability in multiple sclerosis." N Engl J Med **343**(20): 1430-1438.
- Dal Bianco, A., M. Bradl, et al. (2008). "Multiple sclerosis and Alzheimer's disease." Ann Neurol **63**(2): 174-183.
- Daumer, M., U. Held, et al. (2008). "Reducing the probability of false positive research findings by pre-publication validation - experience with a large multiple sclerosis database." BMC Med Res Methodol **8**: 18.
- De Stefano, N., S. Narayanan, et al. (2002). "Diffuse axonal and tissue injury in patients with multiple sclerosis with low cerebral lesion load and no disability." Arch Neurol **59**(10): 1565-1571.
- Debouverie, M., S. Pittion-Vouyovitch, et al. (2007). "Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis." Mult Scler **13**(8): 1026-1032.
- Defer, G. L., F. Daniel, et al. (2006). "[Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour altered encoding]." Rev Neurol (Paris) **162**(8-9): 852-857.
- Deloire, M. S., E. Salort, et al. (2005). "Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(4): 519-526.
- DeLuca, J., S. Barbieri-Berger, et al. (1994). "The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval." J Clin Exp Neuropsychol **16**(2): 183-189.
- DeLuca, J., G. J. Chelune, et al. (2004). "Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis?" J Clin Exp Neuropsychol **26**(4): 550-562.
- DeLuca, J., E. A. Gaudino, et al. (1998). "Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis." J Clin Exp Neuropsychol **20**(3): 376-390.
- Demaree, H. A., E. Gaudino, et al. (2003). "The relationship between depressive symptoms and cognitive dysfunction in multiple sclerosis." Cogn Neuropsychiatry **8**(3): 161-171.
- Denaro, F. J., P. Staub, et al. (2003). "Coexistence of Alzheimer disease neuropathology with herpes simplex encephalitis." Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) **49**(8): 1233-1240.
- Denney, D. R., S. G. Lynch, et al. (2004). "Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed." J Int Neuropsychol Soc **10**(7): 948-956.
- Diaz-Olavarrieta, C., J. L. Cummings, et al. (1999). "Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **11**(1): 51-57.

- Dickson, D. W., S. C. Lee, et al. (1993). "Microglia and cytokines in neurological disease, with special reference to AIDS and Alzheimer's disease." *Glia* **7**(1): 75-83.
- Dineen, R. A., J. Vilisaar, et al. (2009). "Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis." *Brain* **132**(Pt 1): 239-249.
- Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." *Lancet Neurol* **6**(8): 734-746.
- Dubois, B., A. Slachevsky, et al. (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." *Neurology* **55**(11): 1621-1626.
- Dujardin, K., P. Sockeel, et al. (2004). "[BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]." *Rev Neurol (Paris)* **160**(1): 51-62.
- Esiri, M. M., S. C. Biddolph, et al. (1998). "Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65**(1): 29-33.
- Feinstein, A., P. Roy, et al. (2004). "Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression." *Neurology* **62**(4): 586-590.
- Ferguson, B., M. K. Matyszak, et al. (1997). "Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions." *Brain* **120** (Pt 3): 393-399.
- Foong, J., L. Rozewicz, et al. (2000). "A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis." *J Neurol* **247**(2): 97-101.
- Foong, J., L. Rozewicz, et al. (1997). "Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology." *Brain* **120** (Pt 1): 15-26.
- Friend, K. B., B. M. Rabin, et al. (1999). "Language functions in patients with multiple sclerosis." *Clin Neuropsychol* **13**(1): 78-94.
- Gaudino, E. A., N. D. Chiaravalloti, et al. (2001). "A comparison of memory performance in relapsing-remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis." *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* **14**(1): 32-44.
- Gehrmann, J., R. B. Banati, et al. (1995). "Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions." *Glia* **15**(2): 141-151.
- Gentleman, S. M., D. I. Graham, et al. (1993). "Molecular pathology of head trauma: altered beta APP metabolism and the aetiology of Alzheimer's disease." *Prog Brain Res* **96**: 237-246.
- Geurts, J. J., L. Bo, et al. (2007). "Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis." *J Neuropathol Exp Neurol* **66**(9): 819-827.
- Geurts, J. J., I. E. Reuling, et al. (2006). "MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis." *Magn Reson Med* **55**(3): 478-483.
- Gilchrist, A. C. and F. H. Creed (1994). "Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis." *J Psychosom Res* **38**(3): 193-201.
- Green, D. A., E. Masliah, et al. (2005). "Brain deposition of beta-amyloid is a common pathologic feature in HIV positive patients." *AIDS* **19**(4): 407-411.
- Grober, E., H. Buschke, et al. (1988). "Screening for dementia by memory testing." *Neurology* **38**(6): 900-903.
- Gronwall, D. M. (1977). "Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion." *Percept Mot Skills* **44**(2): 367-373.
- Guimaraes, I., M. I. Cardoso, et al. (2006). "Tau protein seems not to be a useful routine clinical marker of axonal damage in multiple sclerosis." *Mult Scler* **12**(3): 354-356.
- Hammond, S. R., D. R. English, et al. (2000). "The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia." *Brain* **123** (Pt 5): 968-974.

- Hanger, D. P., H. L. Byers, et al. (2007). "Novel phosphorylation sites in tau from Alzheimer brain support a role for casein kinase 1 in disease pathogenesis." J Biol Chem **282**(32): 23645-23654.
- Hanger, D. P., K. Hughes, et al. (1992). "Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau: generation of paired helical filament epitopes and neuronal localisation of the kinase." Neurosci Lett **147**(1): 58-62.
- Hansson, O., H. Zetterberg, et al. (2006). "Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study." Lancet Neurol **5**(3): 228-234.
- Holmberg, B., B. Johnels, et al. (2003). "Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy." Mov Disord **18**(2): 186-190.
- Hotopf, M. H., S. Pollock, et al. (1994). "An unusual presentation of multiple sclerosis." Psychol Med **24**(2): 525-528.
- Houtchens, M. K., R. H. Benedict, et al. (2007). "Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis." Neurology **69**(12): 1213-1223.
- Huijbregts, S. C., N. F. Kalkers, et al. (2006). "Cognitive impairment and decline in different MS subtypes." J Neurol Sci **245**(1-2): 187-194.
- Huijbregts, S. C., N. F. Kalkers, et al. (2004). "Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS." Neurology **63**(2): 335-339.
- Ishiguro, K., H. Ohno, et al. (1999). "Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease." Neurosci Lett **270**(2): 91-94.
- Jackson, G. R., M. Wiedau-Pazos, et al. (2002). "Human wild-type tau interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in Drosophila." Neuron **34**(4): 509-519.
- Janculjak, D., Z. Mubrin, et al. (2002). "Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis." Clin Neurol Neurosurg **104**(3): 221-227.
- Jennekens-Schinkel, A., P. M. Laboyrie, et al. (1990). "Cognition in patients with multiple sclerosis After four years." J Neurol Sci **99**(2-3): 229-247.
- Jennekens-Schinkel, A., E. A. van der Velde, et al. (1990). "Memory and learning in outpatients with quiescent multiple sclerosis." J Neurol Sci **95**(3): 311-325.
- Johnson, G. V. and W. H. Stoothoff (2004). "Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction." J Cell Sci **117**(Pt 24): 5721-5729.
- Johnson, S. K., G. Lange, et al. (1997). "The effects of fatigue on neuropsychological performance in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and depression." Appl Neuropsychol **4**(3): 145-153.
- Jonsson, A., J. Andresen, et al. (2006). "Cognitive impairment in newly diagnosed multiple sclerosis patients: a 4-year follow-up study." J Neurol Sci **245**(1-2): 77-85.
- Kaether, C., P. Skehel, et al. (2000). "Axonal membrane proteins are transported in distinct carriers: a two-color video microscopy study in cultured hippocampal neurons." Mol Biol Cell **11**(4): 1213-1224.
- Kalmar, J. H., E. A. Gaudino, et al. (2008). "The relationship between cognitive deficits and everyday functional activities in multiple sclerosis." Neuropsychology **22**(4): 442-449.
- Kapaki, E., G. P. Paraskevas, et al. (2000). "Increased cerebrospinal fluid tau protein in multiple sclerosis." Eur Neurol **43**(4): 228-232.
- Kessler, H. R., R. A. Cohen, et al. (1992). "The relationship between disability and memory dysfunction in multiple sclerosis." Int J Neurosci **62**(1-2): 17-34.

- Krupp, L. B. and L. E. Elkins (2000). "Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis." Neurology **55**(7): 934-939.
- Kujala, P., R. Portin, et al. (1997). "The progress of cognitive decline in multiple sclerosis. A controlled 3-year follow-up." Brain **120** (Pt 2): 289-297.
- Kuo, Y. M., T. G. Beach, et al. (2001). "The evolution of A beta peptide burden in the APP23 transgenic mice: implications for A beta deposition in Alzheimer disease." Mol Med **7**(9): 609-618.
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-1452.
- Kurtzke, J. F. and A. Heltberg (2001). "Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome." J Clin Epidemiol **54**(1): 1-22.
- Kurtzke, J. F. and K. Hyllested (1987). "Multiple sclerosis in the Faroe Islands. III. An alternative assessment of the three epidemics." Acta Neurol Scand **76**(5): 317-339.
- Kutzelnigg, A. and H. Lassmann (2006). "Cortical demyelination in multiple sclerosis: a substrate for cognitive deficits?" J Neurol Sci **245**(1-2): 123-126.
- Kutzelnigg, A., C. F. Lucchinetti, et al. (2005). "Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis." Brain **128**(Pt 11): 2705-2712.
- Lovestone, S. and C. H. Reynolds (1997). "The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes." Neuroscience **78**(2): 309-324.
- Lublin, F. D. and S. C. Reingold (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." Neurology **46**(4): 907-911.
- Lynch, S. G., B. A. Parmenter, et al. (2005). "The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis." Mult Scler **11**(4): 469-476.
- Martinez-Yelamos, A., A. Saiz, et al. (2004). "Tau protein in cerebrospinal fluid: a possible marker of poor outcome in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis." Neurosci Lett **363**(1): 14-17.
- McCarthy, M., J. G. Beaumont, et al. (2005). "Modality-specific aspects of sustained and divided attentional performance in multiple sclerosis." Arch Clin Neuropsychol **20**(6): 705-718.
- McDonald, W. I., A. Compston, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis." Ann Neurol **50**(1): 121-127.
- McGeer, E. G. and P. L. McGeer (2003). "Inflammatory processes in Alzheimer's disease." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(5): 741-749.
- Meda, L., P. Baron, et al. (1999). "Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with beta-amyloid[25-35]." J Neuroimmunol **93**(1-2): 45-52.
- Minden, S. L. and R. B. Schiffer (1990). "Affective disorders in multiple sclerosis. Review and recommendations for clinical research." Arch Neurol **47**(1): 98-104.
- Montgomery, S. A. and M. Asberg (1979). "A new depression scale designed to be sensitive to change." Br J Psychiatry **134**: 382-389.
- Morgen, K., G. Sammer, et al. (2006). "Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS." Neuroimage **30**(3): 891-898.
- Mortimer, J. A., C. M. van Duijn, et al. (1991). "Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group." Int J Epidemiol **20** Suppl 2: S28-35.

- Nagy, H., K. Bencsik, et al. (2006). "The effects of reward and punishment contingencies on decision-making in multiple sclerosis." J Int Neuropsychol Soc **12**(4): 559-565.
- Nelson, H. E. (1976). "A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects." Cortex **12**(4): 313-324.
- Olivares, T., A. Nieto, et al. (2005). "Pattern of neuropsychological impairment in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis." Mult Scler **11**(2): 191-197.
- Olsson, A., H. Vanderstichele, et al. (2005). "Simultaneous measurement of beta-amyloid(1-42), total tau, and phosphorylated tau (Thr181) in cerebrospinal fluid by the xMAP technology." Clin Chem **51**(2): 336-345.
- Otto, M., H. Esselmann, et al. (2000). "Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease." Neurology **54**(5): 1099-1102.
- Parnetti, L., A. Lanari, et al. (2006). "Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers." Mech Ageing Dev **127**(2): 129-132.
- Patrick, G. N., L. Zukerberg, et al. (1999). "Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration." Nature **402**(6762): 615-622.
- Paulesu, E., D. Perani, et al. (1996). "Functional basis of memory impairment in multiple sclerosis: a[18F]FDG PET study." Neuroimage **4**(2): 87-96.
- Peskind, E. R., R. Riekse, et al. (2005). "Safety and acceptability of the research lumbar puncture." Alzheimer Dis Assoc Disord **19**(4): 220-225.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, et al. (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". " Ann Neurol **58**(6): 840-846.
- Polman, C. H., J. S. Wolinsky, et al. (2005). "Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later." Mult Scler **11**(1): 5-12.
- Rao, S. M. (1986). "Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review." J Clin Exp Neuropsychol **8**(5): 503-542.
- Rao, S. M., T. A. Hammeke, et al. (1984). "Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis." Arch Neurol **41**(6): 625-631.
- Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1991). "Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction." Neurology **41**(5): 685-691.
- Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1989). "Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis." Neurology **39**(2 Pt 1): 161-166.
- Rao, S. M., G. J. Leo, et al. (1989). "On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis." J Clin Exp Neuropsychol **11**(5): 699-712.
- Rao, S. M., S. C. Reingold, et al. (1993). "Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992." Arch Neurol **50**(6): 658-662.
- Roca, M., T. Torralva, et al. (2008). "Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts." Mult Scler **14**(3): 364-369.
- Ron, M. A., M. M. Callanan, et al. (1991). "Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study." Psychol Med **21**(1): 59-68.
- Roosendaal, S. D., B. Moraal, et al. (2008). "In vivo MR imaging of hippocampal lesions in multiple sclerosis." J Magn Reson Imaging **27**(4): 726-731.
- Rostasy, K., E. Withut, et al. (2005). "Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis." J Child Neurol **20**(10): 822-825.
- Rosti, E., P. Hamalainen, et al. (2007). "PASAT in detecting cognitive impairment in relapsing-remitting MS." Appl Neuropsychol **14**(2): 101-112.
- Rovaris, M., M. Filippi, et al. (2000). "Cortical/subcortical disease burden and cognitive impairment in patients with multiple sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **21**(2): 402-408.

- Sanchez, M. P., A. Nieto, et al. (2008). "Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis." Eur J Neurol **15**(10): 1091-1099.
- Sanfilipo, M. P., R. H. Benedict, et al. (2006). "Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis." Neurology **66**(5): 685-692.
- Schneider, A., G. W. Araujo, et al. (2004). "Hyperphosphorylation and aggregation of tau in experimental autoimmune encephalomyelitis." J Biol Chem **279**(53): 55833-55839.
- Sicotte, N. L., K. C. Kern, et al. (2008). "Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis." Brain **131**(Pt 4): 1134-1141.
- Sjogren, M., H. Vanderstichele, et al. (2001). "Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values." Clin Chem **47**(10): 1776-1781.
- Sperling, R. A., C. R. Guttmann, et al. (2001). "Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study." Arch Neurol **58**(1): 115-121.
- Strozyk, D., K. Blennow, et al. (2003). "CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study." Neurology **60**(4): 652-656.
- Sussmuth, S. D., H. Reiber, et al. (2001). "Tau protein in cerebrospinal fluid (CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases." Neurosci Lett **300**(2): 95-98.
- Swirsky-Sacchetti, T., D. R. Mitchell, et al. (1992). "Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis." Neurology **42**(7): 1291-1295.
- Tekok-Kilic, A., R. H. Benedict, et al. (2007). "Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis." Neuroimage **36**(4): 1294-1300.
- Terzi, M., A. Birinci, et al. (2007). "Cerebrospinal fluid total tau protein levels in patients with multiple sclerosis." Acta Neurol Scand **115**(5): 325-330.
- Tinnefeld, M., F. H. Treitz, et al. (2005). "Attention and memory dysfunctions in mild multiple sclerosis." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **255**(5): 319-326.
- Trapp, B. D., J. Peterson, et al. (1998). "Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis." N Engl J Med **338**(5): 278-285.
- Urakami, K., M. Mori, et al. (1999). "A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy." Neurosci Lett **259**(2): 127-129.
- Valis, M., R. Talab, et al. (2008). "Tau protein, phosphorylated tau protein and beta-amyloid42 in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients." Neuro Endocrinol Lett **29**(6): 971-976.
- Vercellino, M., F. Plano, et al. (2005). "Grey matter pathology in multiple sclerosis." J Neuropathol Exp Neurol **64**(12): 1101-1107.
- Vighetto, A., N. Charles, et al. (1991). "Korsakoff's syndrome as the initial presentation of multiple sclerosis." J Neurol **238**(6): 351-354.
- Walker, L. C. and R. F. Rosen (2006). "Alzheimer therapeutics-what after the cholinesterase inhibitors?" Age Ageing **35**(4): 332-335.
- Wegner, C., M. M. Esiri, et al. (2006). "Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis." Neurology **67**(6): 960-967.
- Weisman, D., E. Hakimian, et al. (2006). "Interleukins, inflammation, and mechanisms of Alzheimer's disease." Vitam Horm **74**: 505-530.
- Wiltfang, J., H. Esselmann, et al. (2003). "Beta-amyloid peptides in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease." Ann Neurol **54**(2): 263-267.

- Wittmann, C. W., M. F. Wszolek, et al. (2001). "Tauopathy in *Drosophila*: neurodegeneration without neurofibrillary tangles." Science **293**(5530): 711-714.
- Yoshiyama, Y., M. Higuchi, et al. (2007). "Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model." Neuron **53**(3): 337-351.
- Zakzanis, K. K. (2000). "Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes." Arch Clin Neuropsychol **15**(2): 115-136.
- Zarei, M., S. Chandran, et al. (2003). "Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(7): 872-877.
- Zorzon, M., R. de Masi, et al. (2001). "Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects." J Neurol **248**(5): 416-421.

Résumé

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central. Les troubles cognitifs sont fréquents dans la SEP, et de type sous corticaux. Cependant, des troubles cognitifs d'allure corticale, avec des troubles de la mémoire épisodique de type hippocampique ont été décrits. Dans les maladies neurodégénératives et notamment dans la maladie d'Alzheimer (MA), trois biomarqueurs du liquide cérébro spinal (LCS) sont dosés à visée diagnostic: *le peptide β amyloïde, les protéines tau totale et phospho tau*. Nous avons dosé ces biomarqueurs chez des patients SEP présentant des troubles cognitifs d'allure corticale, chez des patients SEP présentant des troubles cognitifs de type sous cortical et chez de patients présentant un premier évènement démyélinisant. L'objectif de l'étude était de mettre en évidence un pattern de biomarqueur spécifique à un profil cognitif, ce que nous n'avons pas montré. Néanmoins, les valeurs de tau totale sont comparables aux données de la littérature, qui pour la plupart montraient une augmentation de ce biomarqueur chez les patients SEP comparativement aux témoins. Il existe une corrélation entre les valeurs de tau totale et de phospho tau, en faveur d'une participation spécifique de tau dans le processus neurodégénératif de la SEP. Le peptide β amyloïde est quant à lui retrouvé dans les limites basses des valeurs normatives. Concernant le profil cognitif des patients, notre étude a permis de confirmer l'existence chez certains patients SEP d'une atteinte cognitive d'allure corticale.

Mots clés

Sclérose en plaques

Phospho tau

Troubles cognitifs

Tau

Scintigraphie cérébrale

Peptide β amyloïde