

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

**VIEILLISSEMENT, DURÉE DE LA MALADIE ET RÉSERVE
COGNITIVE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES : IMPACTS SUR LE
FONCTIONNEMENT COGNITIF**

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
ALEXANDRA TREMBLAY

Novembre 2023

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Ce long marathon qu'est le doctorat, ce projet dans lequel on se lance ne sachant pas trop par quels chemins, quels obstacles, quels accomplissements nous allons passer pour y arriver ; ce long trajet qui m'aura tant appris et surtout permis de grandir en tant que professionnelle, mais aussi tellement comme humaine ; cette aventure tire à sa fin, et je n'aurais jamais franchi la ligne d'arrivée sans la présence, l'écoute et le soutien de plusieurs personnes.

D'abord, un merci sans fin à ma précieuse directrice de thèse, Dre Isabelle Rouleau. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir fait une si belle place dans ta famille d'étudiants. Merci pour ta franchise, ton authenticité et ton rire tellement contagieux. Merci pour ton professionnalisme et tes mots toujours justes. C'est plus qu'un privilège d'avoir fait tout ce chemin à tes côtés.

J'aimerais également remercier Dr. Pierre Duquette de m'avoir accueillie à la clinique de SEP de l'Hôpital Notre-Dame et du CRCHUM et d'avoir rendu possible mon projet de recherche. Merci pour le partage de vos connaissances et pour vos précieux conseils. Je tiens aussi à remercier Éline Roger pour sa présence sécurisante dans l'élaboration du projet et dans tout le processus de récolte de données auprès des patients de la clinique de SEP. Je remercie par ailleurs tous les participants pour leur engagement et le temps qu'ils ont consacré à mon projet. Merci également à Hugues Leduc pour son aide avec les analyses statistiques et pour avoir mis une touche de légèreté et d'humour dans cette portion qui peut s'avérer souvent complexe et périlleuse.

Sur une note plus personnelle, je n'aurais jamais été capable d'accomplir ce long projet sans le soutien et tout l'amour de ma famille, mon conjoint et mes amis. Je serai toujours reconnaissante du support infini de mes parents, de leur fidèle présence à travers toutes

ces années. Merci de n'avoir jamais douté et de m'avoir laissé la liberté d'entreprendre les études de mon choix. Un merci sans fin à mon Julien, mon pilier, celui qui a toujours su voir le positif dans toutes les épreuves et certainement un de ceux qui a le plus cru en moi ; je t'aime. Elles sauront certainement se reconnaître, mais merci mille fois à mes précieuses amies qui ont toujours trouvé les mots justes pour m'encourager et célébrer chaque petite victoire. Évidemment un immense merci à mes trois fidèles collègues, amis, confidents et références : Éliane, Gabrielle et Pierre-Alexandre. Sans vous, ce parcours aurait été beaucoup moins doux et votre rencontre est une des plus belles réussites de ce long parcours. Kim et Estefania, merci infiniment pour votre implication et votre présence dans le projet. Vous avez rendu tout tellement plus facile, fonctionnel et c'était toujours un réel plaisir de travailler en votre compagnie. Merci également à tous mes collègues de laboratoire : Marie-Joelle, Jimmy, Alexandra, Sonia, Ariane et Jessica pour toutes les discussions et réflexions. Je suis chanceuse d'avoir grandi et évolué à vos côtés.

Merci finalement au soutien financier grandement apprécié des bourses d'excellence de l'UQAM, des IRSC, du FRQS et de la Société Canadienne de Sclérose en Plaques.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| LISTE DES TABLEAUX | 7 |
| LISTE DES FIGURES | 8 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 9 |
| RÉSUMÉ | 11 |
| INTRODUCTION | 13 |
| 1. CHAPITRE I – Contexte théorique | 15 |
| 1.1 Sclérose en plaques | 16 |
| 1.1.1 Définition | 16 |
| 1.1.2 Pathophysiologie..... | 17 |
| 1.1.3 Symptômes..... | 19 |
| 1.1.4 Étiologie..... | 22 |
| 1.1.5 Prévalence, incidence et espérance de vie | 23 |
| 1.1.6 Diagnostic tardif de SEP (<i>Late-onset</i> : LO)..... | 23 |
| 1.1.7 Déclin cognitif normal lié à l'âge | 24 |
| 1.2 Réserve cognitive | 25 |
| 1.2.1 Définition | 25 |
| 1.2.2 Mesures | 27 |
| 1.3 Le vieillissement cognitif et la réserve cognitive dans la SEP | 28 |
| 1.4 Objectifs et hypothèses de recherche | 32 |
| 2. CHAPITRE II – article 1: The Effects of Aging and Disease Duration on Cognition in Multiple Sclerosis | 34 |
| 2.1 ABSTRACT | 35 |
| 2.2 INTRODUCTION | 36 |
| 2.3 MATERIALS AND METHODS | 39 |
| 2.3.1 Subjects..... | 39 |
| 2.3.1.1 Participants with MS..... | 39 |
| 2.3.1.2 Control subjects | 40 |
| 2.3.2 Measures | 40 |
| 2.3.2.1 Questionnaires and screening test..... | 40 |
| 2.3.2.2 Neuropsychological evaluation..... | 41 |
| 2.3.3 Procedures..... | 42 |
| 2.3.4 Statistical analyses | 42 |
| 2.3.4.1 Preliminary analyses | 42 |
| 2.3.4.2 Creation of composite scores and comparisons between PwMS and control groups | 43 |
| 2.3.4.3 Main analyses..... | 43 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 2.4 | RESULTS | 44 |
| 2.4.1 | Preliminary analyses | 44 |
| 2.4.2 | <i>Main analyses</i> | 45 |
| 2.4.2.1 | Age and cognition in MS: two-way ANOVA results for each cognitive domain | 45 |
| 2.4.2.2 | Age, disease duration and cognition in MS: simple correlations, hierarchical regressions and ANCOVA results | 46 |
| 2.5 | DISCUSSION | 48 |
| 2.6 | CONCLUSION | 53 |
| 2.7 | DISCLOSURES | 54 |
| 2.8 | ACKNOWLEDGMENTS | 54 |
| 2.9 | REFERENCES | 54 |
| 2.10 | TABLES AND FIGURES | 59 |
| 3. | <i>CHAPITRE III – ARTICLE 2: Cognitive Reserve as a moderating factor between EDSS and cognition in multiple sclerosis</i> | 65 |
| 3.1 | Abstract | 66 |
| 3.2 | Introduction | 67 |
| 3.3 | Materials and Methods | 69 |
| 3.3.1 | Procedure | 69 |
| 3.3.2 | Participants..... | 69 |
| 3.3.3 | Assessments | 70 |
| 3.3.3.1 | Neuropsychological evaluation..... | 70 |
| 3.3.3.2 | Cognitive Reserve..... | 70 |
| 3.3.3.3 | Statistical Analyses | 71 |
| 3.4 | RESULTS | 71 |
| 3.5 | DISCUSSION | 72 |
| 3.6 | CONCLUSION | 76 |
| 3.7 | DISCLOSURES | 76 |
| 3.8 | DECLARATION OF COMPETING INTEREST | 77 |
| 3.9 | ACKNOWLEDGMENTS | 77 |
| 3.10 | REFERENCES | 77 |
| 3.11 | Tables and Figures | 81 |
| 3.11.1 | Table 1. Correlations between cognitive measures and EDSS score..... | 81 |
| 3.11.2 | Table 2. Moderating effect of CRIq Total on the association between EDSS and cognition | 82 |
| 3.11.3 | Figure 1. Moderating effect of CR on the relation between EDSS and cognitive scores..... | 83 |
| 4. | <i>CHAPITRE IV – DISCUSSION GÉNÉRALE</i> | 84 |

| | |
|---|------------|
| 4.1 Synthèse des résultats | 86 |
| 4.1.1 <i>Première étude : L'effet du vieillissement et de la durée de la maladie sur la cognition dans la SEP</i> | 86 |
| 4.1.2 <i>Seconde étude : Rôle modérateur de la RC sur la relation entre l'EDSS et la cognition dans la SEP.....</i> | 88 |
| 4.2 Discussion approfondie..... | 90 |
| 4.2.1 <i>Le vieillissement dans la SEP</i> | 90 |
| 4.2.2 <i>Durée de la maladie et vitesse de traitement de l'information</i> | 92 |
| 4.2.3 <i>La RC et son effet limité sur certaines fonctions cognitives</i> | 94 |
| 4.2.4 <i>RC : implications cliniques en pédiatrie.....</i> | 96 |
| 4.3 Limites de la thèse..... | 97 |
| 4.4 Perspectives | 97 |
| 5. CONCLUSION | 98 |
| RÉFÉRENCES | 100 |
| ANNEXE A Formulaires d'information et de consentement | 107 |
| ANNEXE B Approbation des comités d'éthique | 120 |
| ANNEXE C Procédure d'administration des tâches neuropsychologiques et des questionnaires | 123 |
| ANNEXE D Preuve de publication de l'article 1 et de soumission de l'article 2..... | 125 |
| ANNEXE E Article imagerie..... | 128 |
| ANNEXE F – Présentation par affiche | 137 |

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

| | |
|--|-------|
| Table 1. <i>Cognitive composite scores.</i> | p. 59 |
| Table 2. <i>Demographic and disease-related data.</i> | p. 60 |
| Table 3. <i>Cognitive score comparisons between PwMS and control participants (t-Tests)...</i> | p. 61 |
| Table 4. <i>Summary of multiple hierarchical regression analyses for the predictive role of disease duration in cognition</i> | p. 62 |
| Table 5. <i>Comparisons between late-onset and adult-onset elderly PwMS</i> | p. 63 |

CHAPITRE III

| | |
|---|-------|
| Table 1. <i>Correlations between cognitive measures and EDSS score</i> | p. 81 |
| Table 2. <i>Moderating effect of CRIq Total on the association between EDSS and cognition.</i> | p. 82 |

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II

Figure 1. Two-way ANOVA results as a function of age and group (MS vs. Controls). . . p. 65

CHAPITRE III

Figure 1. Moderating effect of CR on the relation between EDSS and cognitive scores . . . p. 83

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Termes français

| | |
|------|--|
| CHUM | Centre Hospitalier de l'Université de Montréal |
| ET | Écart type |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| MA | Maladie d'Alzheimer |
| QI | Quotient Intellectuel |
| RC | Réserve cognitive |
| SEP | Sclérose en plaques |
| TCLa | Trouble cognitif léger de type amnésique |
| UQAM | Université du Québec à Montréal |

Termes anglais

| | |
|------------|---|
| ADHD | Attention Deficit Hyperactivity Disorder |
| AO | Adult Onset |
| aMCI | Amnesic Mild Cognitive Impairment |
| BDI-FS | Beck Depression Inventory-Fast Screen |
| BICAMS | Brief International Cognitive Assessment for MS |
| BVMT-R | Brief Visuospatial Memory Test-Revised |
| CERAD-plus | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease neuropsychological Battery |
| CNS | Central Nervous System |
| COWAT | Controlled Oral Word Association Test |
| CVLT-II | California Verbal Learning Test Second Edition |
| CR | Cognitive Reserve |
| CRiQ | Cognitive Reserve Index questionnaire |
| D-KEFS | Delis-Kaplan Executive Function System |
| DP | Dependant Variable |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| EFA | Exploratory Factor Analyse |
| HADS | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| IQ | Intelligence Quotient |
| IV | Independent Variable |
| JLO | Judgment of Line Orientation |
| LO | Late Onset |
| MACFIMS | Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis |
| MFIS | Modified Fatigue Impact Scale |
| MoCA | Montreal Cognitive Assessment |
| MS | Multiple Sclerosis |
| MSNQ | Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire |

| | |
|----------|---|
| MSQOL-54 | Multiple Sclerosis Quality of Life-54 |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| PASAT-3 | Paced Auditory Serial Addition |
| PSQI | Pittsburgh Sleep Quality Index |
| PPMS | Primary Progressive MS |
| PwMS | People with MS |
| RRMS | Remittente Recessive MS |
| SD | Standard Deviation |
| SDMT | Symbol Digit Modalities Test |
| SPMS | Secondary Progressive MS |
| WAIS-IV | Wechsler Adult Intelligence Scale 4th Edition |
| WMS-III | Wechsler Memory Scale 3rd Edition |

RÉSUMÉ

La présente thèse a pour objectif d'approfondir les connaissances sur les effets de l'âge, de la durée de la maladie et de la réserve cognitive (RC) dans la sclérose en plaques (SEP). Jusqu'à présent, aucune thèse ne s'est intéressée à tous ces facteurs à la fois. L'espérance de vie est de plus en plus favorable dans la SEP, ce qui augmente par le fait même les questionnements concernant spécifiquement l'évolution cognitive des patients avec l'âge. En fait, comme l'âge moyen des patients augmente, il est pertinent pour les cliniciens, entre autres, de mieux comprendre le profil cognitif des patients âgés, surtout considérant la plus forte prévalence de comorbidités pouvant aussi affecter le fonctionnement cognitif en vieillissant (ex. trouble cognitif léger de type amnésique, maladie d'Alzheimer). Une meilleure compréhension des effets spécifiques de l'âge et de la durée de la maladie chez les patients SEP permettra d'avoir une idée du profil cognitif attendu et facilitera, par le fait même, l'identification de certains cas dont l'évolution est plus atypique, signant potentiellement la présence de comorbidités. Parallèlement à ces questionnements, plusieurs études s'intéressant au vieillissement cognitif normal et/ou pathologique ont montré une corrélation partielle entre l'atteinte cérébrale (atrophie, lésions) et le fonctionnement cognitif des personnes âgées. Ainsi, à des niveaux d'atteinte cérébrale équivalents, les profils cognitifs des individus sont assez hétérogènes. Plusieurs auteurs attribuent ce phénomène à la RC. La littérature actuelle portant sur la RC dans la SEP est encore embryonnaire, hétérogène, et n'inclut que très rarement des sujets âgés. Pour ces raisons, il semble nécessaire, tant pour les implications cliniques que théoriques, d'étudier le fonctionnement cognitif d'une population SEP vieillissante ainsi que les effets protecteurs de la RC sur la cognition.

Ainsi, il s'agit ici d'approfondir notre compréhension du fonctionnement cognitif et de la RC dans la SEP en relation avec l'âge et la durée de la maladie. Dans un premier temps, l'impact de la SEP, de l'âge et de la durée de la maladie sur la cognition sera documenté chez des patients jeunes et âgés touchés par la SEP, y compris un groupe de patients ayant développé la maladie tardivement, à 50 ans et plus (groupe *late-onset* : LO). L'inclusion d'un groupe de participants témoins permettra aussi de différencier l'ampleur du déclin cognitif avec l'âge entre ces participants et les patients touchés par la SEP (article 1). Dans un deuxième temps, le rôle protecteur de la RC sur la cognition sera examiné auprès d'un groupe de patients SEP âgé entre 27 et 78 ans. Pour ce faire, il sera question d'évaluer le potentiel effet modérateur de la RC sur la relation négative entre une mesure liée à la sévérité de la maladie couramment utilisée en clinique (l'échelle EDSS) et les performances cognitives (article 2).

Les résultats de la première étude confirment d'une part la présence d'atteintes cognitives dans la SEP comparativement à un groupe témoins et les effets délétères de l'âge sur le fonctionnement cognitif. Les résultats montrent que l'effet de l'avancement en âge sur

l'attention, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives est plus important chez les patients touchés par la SEP, comparativement aux témoins. Ceci suggère donc que l'écart entre les patients SEP et les témoins à ces domaines cognitifs s'agrandit avec le vieillissement, alors que pour la mémoire, l'écart entre les patients SEP et les témoins reste le même, peu importe l'âge. En ce qui concerne la durée de la maladie, on observe qu'à un âge équivalent, les patients qui ont la maladie depuis plus longtemps présentent plus de difficultés dans les tâches de vitesse de traitement de l'information, mais pas de façon marquée dans les autres sphères cognitives.

Dans la seconde étude, les résultats supportent d'abord le rôle protecteur de la RC sur la cognition dans une population SEP plus âgée que celle qui avait été étudiée jusqu'à maintenant. Les analyses de modulation montrent également un effet modérateur de la RC (estimée par le score total au CRIq, un outil standardisé) sur la relation entre l'invalidité liée à la maladie (estimée par l'échelle EDSS) et les performances dans les tâches de vitesse de traitement de l'information et en mémoire visuospatiale. Une tendance pour cet effet modérateur est aussi observée en mémoire verbale. Ainsi, pour les patients SEP ayant un haut niveau de RC, on ne retrouve plus de relation négative entre l'EDSS et ces domaines cognitifs.

En somme, cette thèse confirme que la SEP affecte l'intégrité du fonctionnement cognitif, et de façon encore plus prononcée avec le vieillissement pour les fonctions attentionnelles, exécutives et la vitesse de traitement de l'information. La durée de la maladie a aussi un effet sur le déclin cognitif dans la SEP, mais à un niveau moindre que ce qui était attendu, soit essentiellement sur la vitesse du traitement de l'information. Enfin, malgré l'effet délétère du vieillissement sur le fonctionnement cognitif des patients avec SEP, il est encourageant de constater que les effets protecteurs de la RC semblent s'appliquer chez ces patients, malgré la maladie et l'avancement en âge.

Mots clés : Sclérose en plaques, cognition, vieillissement, durée de la maladie, réserve cognitive

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est considérée comme une maladie du jeune adulte puisque la majorité des cas sont diagnostiqués entre 20 et 40 ans. Cependant, la population d'individus touchés par cette condition est de plus en plus vieillissante. En fait, les traitements disponibles depuis les deux dernières décennies ont considérablement contribué à l'augmentation de l'espérance de vie des patients. À cela s'ajoute également une population de patients diagnostiqués tardivement (LO) qui est encore peu étudiée et qui contribue aussi au vieillissement de la population de personnes touchées par la SEP. La symptomatologie associée à la SEP est sujette à changer de forme au cours de la maladie et est assez hétérogène entre les patients. Toutefois, il est bien reconnu que plus de la moitié des personnes touchées par la SEP présentent une atteinte cognitive, qui peut d'ailleurs interférer significativement avec la qualité de vie et le fonctionnement au quotidien. Avec une population SEP vieillissante, il devient donc important de mieux comprendre le rôle de l'âge et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif des patients, d'autant plus que le vieillissement en soi s'accompagne d'un certain déclin cognitif.

Encore très peu d'études se sont intéressées au vieillissement cognitif des patients avec la SEP et encore moins l'ont fait en incluant un groupe de patients LO dans leur échantillon. La grande hétérogénéité et les limites des études actuellement publiées motivent entre autres le présent projet. En fait, dans les études actuelles, incluant celles abordant les facteurs d'âge et de durée de la maladie, les échantillons de patients sont relativement jeunes ou très petits, et les batteries de tests neuropsychologiques sont souvent très restreintes, ce qui limite grandement la portée et la généralisation des résultats.

Lorsqu'on s'intéresse au vieillissement cognitif dans la SEP, il est pertinent de se pencher sur le concept de réserve cognitive. Ce construit théorique suggère une certaine compensation du cerveau et la réorganisation de réseaux neuronaux pour résister aux dommages que subit le système nerveux central causé par la maladie et/ou associé au vieillissement. L'étude de ce concept dans la SEP a fait l'objet d'un nombre grandissant

de travaux au cours des dernières années et l'effet protecteur de la RC sur le fonctionnement cognitif est de plus en plus démontré. Cependant, bien que la RC ait été initialement abordée en lien avec les maladies liées à l'âge, comme la maladie d'Alzheimer par exemple, la majorité des études qui s'intéressent à ce concept dans la SEP incluent principalement des patients jeunes dans leurs échantillons (20-40 ans). Là encore, l'hétérogénéité présente dans la littérature nuit à l'interprétation des résultats et à la compréhension actuelle du sujet. D'abord, le manque de consensus quant aux outils pour estimer le niveau de RC freine grandement la généralisation des résultats entre les études. Par ailleurs, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est souvent utilisée pour mettre en relation le niveau d'atteinte cérébrale, la RC et le fonctionnement cognitif, mais le transfert de ces résultats en clinique reste limité puisque les patients ont généralement peu accès à l'IRM durant les années au cours desquelles évolue la maladie. Il devient donc pertinent d'examiner cet effet modérateur de la RC avec une mesure d'invalidité physique plus accessible, qui donne une bonne idée de la sévérité de l'atteinte neurologique associée à la maladie.

La présente thèse vise donc, dans un premier temps, à documenter les impacts respectifs de la maladie, de l'âge et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif d'un groupe de patients touchés par la SEP incluant des patients plus jeunes, plus âgés et même un groupe LO, soit des patients ayant développé tardivement la maladie. Par la suite, il sera question d'examiner le rôle modérateur et donc potentiellement protecteur de la RC sur la cognition de ces mêmes patients, dont l'étendue d'âge s'avère plus grande que ce qu'on retrouve actuellement dans la littérature.

1. **CHAPITRE I** – Contexte théorique

1.1 Sclérose en plaques

1.1.1 Définition

La SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC) impliquant la moelle épinière et le cerveau, caractérisée par la formation de plaques (lésions) (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Cette maladie chronique attaque principalement la gaine de myéline, une couche protectrice des fibres nerveuses qui a comme fonction principale la propagation des influx nerveux (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Les femmes sont majoritairement affectées par cette condition (ratio de 3 femmes pour 1 homme) (Brassat, 2010; Jobin, Larochelle, Parpal, Coyle, & Duquette, 2010). Bien que, dans la majorité des cas, la SEP soit caractérisée par une alternance entre des épisodes de poussées et de rémission en début de maladie, cette condition est neurodégénérative (Bjartmar & Trapp, 2001). En effet, cette maladie implique habituellement une accumulation progressive de déficits neurologiques engendrant des atteintes cognitives et/ou physiques (Lezak, Howieson, & Loring, 2012; Trapp & Nave, 2008).

Il existe cinq formes de SEP ("Société Canadienne de Sclérose en plaques "). Environ 90% des patients présentent initialement le syndrome clinique isolé. Cette forme est la plus précoce et elle se caractérise par un seul épisode de symptômes associés à la SEP. À l'examen de l'IRM, il est possible d'observer plus d'une anomalie dans le cerveau ou la moelle épinière du patient. Plusieurs études longitudinales indiquent qu'environ 30 à 80% des patients avec ce syndrome présenteront d'autres poussées avec des lésions cérébrales séparées dans le temps et dans l'espace, indiquant l'évolution de la maladie vers un diagnostic de SEP cliniquement défini correspondant à une des formes cliniques suivantes (Dalton et al., 2002). La forme rémittente-récessive (ou cyclique) (RRMS), affectant environ 85% des patients, se définit par des poussées imprévisibles qui provoquent de nouveaux symptômes neurologiques ou qui exacerbent certains symptômes déjà présents, entrecoupées par des périodes de rémission qui varient en durée et qui sont rarement permanentes (Wingerchuk, Lucchinetti, & Noseworthy, 2001). La forme progressive secondaire (SPMS), principalement successive à la forme

rémittente-récessive, se qualifie majoritairement par une progression continue de la maladie avec des épisodes de poussées et de rémission de moins en moins distincts. Ensuite, la forme primaire progressive (PPMS), diagnostiquée dans approximativement 15% des cas, se caractérise par une absence de poussée bien définie et par une progression lente de la maladie et des incapacités. Finalement, la forme progressive récurrente, présente dans seulement 5% des cas de SEP, implique un déclin des capacités et une accumulation de symptômes dès le diagnostic, accompagné de poussées bien définies avec ou sans périodes de rémission (Defer, Brochet, & Pelletier, 2010). Le caractère neurodégénératif de la sclérose en plaques implique une progression chez environ 30 à 60% des patients, en 20 ans, de la forme rémittente-récessive vers la secondairement progressive (Larochelle, Uphaus, Prat, & Zipp, 2016). Les processus sous-jacents à cette transition ne sont toujours pas clairement définis. Certains auteurs pensent que les mécanismes de progression seraient présents dès l'apparition de la maladie, mais seraient cliniquement visibles dans un contexte d'épuisement des ressources lié à l'âge et à l'accumulation des dommages du SNC. D'autres pensent plutôt que des mécanismes totalement distincts de ceux impliqués dans la forme rémittente-récessive seraient en jeu et se déclencheraient lorsqu'un certain seuil d'inflammation ou de lésion du SNC serait atteint (Dendrou, Fugger, & Friese, 2015; Larochelle et al., 2016).

1.1.2 Pathophysiologie

La pathophysiologie de la SEP se caractérise principalement par l'apparition de plaques de démyélinisation affectant la matière blanche du cerveau et de la moelle épinière. Ces plaques (ou lésions) indiquent une perte de la gaine de myéline et des oligodendrocytes (cellules impliquées dans la formation de la gaine de myéline) (Dendrou et al., 2015). On note également une atteinte de la matière grise, dont des noyaux sous-corticaux comme le thalamus. La SEP est connue comme étant une maladie auto-immune (Kamm, Uitdehaag, & Polman, 2014). En effet, les plaques (lésions) de démyélinisation seraient causées par une attaque immunitaire. Plus précisément, les lymphocytes T parviendraient à traverser la barrière hémato-encéphalique et, une fois dans le SNC, provoqueraient des réactions inflammatoires (lésions actives). D'autres cellules telles les macrophages, les cellules

microgliales et les lymphocytes B participent aussi à ces réactions (Defer et al., 2010). Cette chaîne d'évènements entraînerait des dommages à la myéline et même parfois la destruction totale des axones. Ces atteintes seraient reliées aux divers symptômes éprouvés par les patients, car elles ont pour effet de bloquer ou de ralentir la transmission nerveuse (Defer et al., 2010; Salou, Elong Ngono, Garcia, Michel, & Laplaud, 2013; Wingerchuk et al., 2001).

Ces lésions peuvent apparaître à plusieurs endroits du SNC, mais ce sont principalement les régions périventriculaires, les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière qui sont affectés. Ces réactions inflammatoires sont présentes dans toutes les formes de SEP, mais davantage dans la forme rémittente-récessive, en début de maladie (Dendrou et al., 2015; Wingerchuk et al., 2001).

Tel que mentionné précédemment, il est maintenant reconnu que la SEP affecterait aussi la matière grise, principalement composée de corps cellulaires des neurones. Les mécanismes sous-jacents à cette atteinte ne sont toujours pas bien compris, mais le niveau d'atteinte de la matière grise serait fortement associé au niveau d'invalidité physique et cognitive des patients et serait plus important chez ceux ayant une longue durée de la maladie (Geurts & Barkhof, 2008; Vercellino et al., 2005). Cette atteinte de la substance grise serait caractérisée par des lésions sous-corticales ainsi que des lésions corticales dont la cause pourrait provenir de mécanismes complètement distincts de ceux impliqués dans la dégradation de la matière blanche (Defer et al., 2010). Les lésions sous-corticales ont tendance à être davantage délimitées (focales) tandis que les lésions corticales auraient un caractère diffus (Defer et al., 2010). La majorité des lésions corticales se situent dans les régions temporales, cingulaires, insulaires et frontales. Plusieurs lésions sont habituellement aussi retrouvées sous la pie-mère (Vercellino et al., 2005).

En parallèle à ces mécanismes pathophysiologiques, des mécanismes de compensation peuvent s'activer, permettant une remyélinisation et une réparation possible de certains tissus endommagés. Toutefois, ces mécanismes sont davantage observés en début de maladie dans la forme rémittente-récessive. Ceci pourrait expliquer la préservation des

axones et neurones chez la plupart des patients touchés par cette forme précoce. En cours de maladie, les pertes axonales s'accumulent et seraient associées au niveau d'invalidité des patients, à l'atrophie cérébrale et à l'élargissement des ventricules (Dendrou et al., 2015).

1.1.3 Symptômes

La symptomatologie de la SEP est sujette à changer de forme au cours de la maladie et est assez hétérogène entre les patients. Toutefois, il est possible de rassembler plusieurs symptômes souvent observés.

Symptômes physiologiques et psychologiques :

Parmi les symptômes physiologiques fréquents, on retrouve des manifestations motrices (majoritairement une paralysie partielle des membres inférieurs, des difficultés au niveau de la marche et de la coordination), des troubles visuels (l'atteinte la plus fréquente est la névrite optique rétrobulbaire), des troubles sensitifs variés (paresthésies, dysesthésies, fourmillement, sensations de ruissellement), de la fatigue (considéré comme le symptôme le plus invalidant), une sensibilité à la chaleur, une dysfonction sexuelle ainsi que des troubles sphinctériens et génitaux (Defer et al., 2010). Dans les formes plus avancées de la maladie, on peut observer des manifestations cérébelleuses caractérisées par une dysphagie ou des tremblements (Defer et al., 2010).

Des troubles psychologiques sont aussi fréquemment retrouvés chez les patients avec SEP. La prévalence de dépression chez ces patients est d'environ 20 à 30% et la présence de troubles anxieux est aussi assez fréquente (Defer et al., 2010; Schmitt & Falkai, 2015).

Symptômes cognitifs :

La présence d'une atteinte cognitive chez les patients avec SEP est commune. De nombreuses études ont mis en évidence des troubles cognitifs dans la SEP, mais la prévalence peut fortement varier selon les populations étudiées, le seuil défini pour déterminer ce statut ou encore les outils psychométriques utilisés (Fischer et al., 2014; Niino & Miyazaki, 2019). Les études continuent néanmoins de rapporter que l'atteinte

cognitive représente un symptôme fréquent pouvant affecter entre 40 % et 70 % des personnes atteintes de SEP, mais ces chiffres doivent être interprétés à la lumière des limites mentionnées dans la littérature (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Julian, 2011; Niino & Miyazaki, 2019). Ces difficultés peuvent être présentes tant dans les phases précoces que dans les stades plus avancés de la maladie et elles sont indépendantes du niveau d'atteinte physique (M. P. Amato, Zipoli, & Portaccio, 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Korakas & Tsolaki, 2016). Ces atteintes peuvent interférer significativement avec la qualité de vie, les activités et les tâches quotidiennes telles que l'entretien ménager, la vie sociale, les loisirs et le maintien d'un emploi (Amato et al., 1995; M. P. Amato et al., 2006; Benedict et al., 2005; Korakas & Tsolaki, 2016; Rao et al., 1991).

Les troubles cognitifs dans la SEP sont assez hétérogènes entre les patients, mais, de manière générale, l'atteinte correspond à un profil de type sous-cortical frontal et est dominée par un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ainsi que par des atteintes de l'attention, des fonctions exécutives, de la mémoire, de la fluence verbale et de la mémoire de travail (M. P. Amato et al., 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Defer et al., 2010). Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information est le déficit le plus courant en SEP et est fréquemment considéré comme une atteinte centrale dans cette condition (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Plusieurs auteurs suggèrent que ce déficit de vitesse de traitement de l'information pourrait expliquer, en partie, les difficultés attentionnelles et de mémoire de travail (Defer et al., 2010; Demaree, DeLuca, Gaudino, & Diamond, 1999). Cependant, plusieurs études ont mis en évidence des difficultés en mémoire de travail en l'absence de contrainte de temps, ce qui suggère que le ralentissement n'expliquerait pas tout (Lengenfelder et al., 2006; Parmenter, Weinstock-Guttman, Garg, Munschauer, & Benedict, 2007). De plus, les études suggèrent une atteinte assez globale du fonctionnement attentionnel dans la maladie. La vigilance, l'attention divisée, l'attention soutenue et la flexibilité attentionnelle seraient touchées dans la SEP (De Sonneville et al., 2002; Defer et al., 2010). En ce qui a trait aux fonctions exécutives, le raisonnement abstrait et conceptuel, ainsi que les habiletés d'organisation et de planification sont particulièrement affectés (Chiaravalloti & DeLuca,

2008). Les déficits mnésiques sont aussi très présents dans la maladie et touchent environ 40 à 65% des patients. L'atteinte mnésique serait principalement de type dysexécutif. Les études suggèrent que des difficultés en récupération de l'information seraient à la base des déficits en mémoire (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Sicotte et son équipe (2008) font partie des premiers à avoir démontré une association entre l'atrophie des volumes hippocampiques droit et gauche et une réduction de la performance à une tâche de mémoire verbale nécessitant l'encodage et la récupération d'une liste de mots auprès de patients RRMS et SPMS. Cette atteinte hippocampique semble d'ailleurs spécifiquement associée à l'atteinte mnésique puisqu'elle n'est pas reliée aux performances dans d'autres domaines cognitifs comme la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information, évaluées par le PASAT-3, par exemple (Sicotte et al., 2008). Des difficultés affectant l'apprentissage seraient aussi observées chez les patients. Le nombre d'essais nécessaire à la mémorisation lors d'une tâche de mémoire verbale serait plus élevé que la moyenne (DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson, 1994). Par ailleurs, en lien avec le fonctionnement mnésique dans la SEP et ses corrélats neuronaux, le volume hippocampique droit a été démontré comme étant associé aux mécanismes d'apprentissage, alors que le volume thalamique gauche prédirait plutôt les performances en mémoire verbale (Tremblay et al., 2018). En outre, des comparaisons effectuées entre des patients SEP avec et sans atteintes cognitives ont démontré que les patients atteints de troubles cognitifs avaient tendance à avoir un volume thalamique gauche réduit par rapport aux patients cognitivement intacts (Tremblay et al., 2018). Ce dernier article se retrouve d'ailleurs en annexe de la présente thèse.

Il existe un certain lien entre la durée de la maladie et l'atteinte cognitive des patients avec SEP. En effet, l'atteinte cognitive est souvent plus marquée chez les patients dont la SEP évolue depuis plus longtemps que des patients du même âge dont la maladie évolue depuis une durée plus courte (Achiron et al., 2013; Leclercq et al., 2014). À la différence des patients avec une courte durée de la maladie, ceux avec une durée plus longue présenteraient des déficits importants d'apprentissage du matériel visuospatial (Leclercq et al., 2014). Toutefois, le lien entre la durée de la maladie et l'atteinte cognitive n'est pas totalement clair puisqu'une atteinte cognitive peut être présente dans les phases précoces

de la maladie et peut même précéder l'atteinte sensori-motrice (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).

La forme clinique de SEP aurait aussi un lien avec le type d'atteinte cognitive des patients. En général, la forme secondairement progressive est associée à des déficits cognitifs plus sévères que ceux retrouvés dans la forme rémittente-récessive et ceci pourrait s'expliquer par une plus grande concentration de plaques de démyélinisation dans la forme progressive (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Leclercq et al., 2014).

Quelques études ont soulevé la présence de déficits plus importants en mémoire verbale dans les formes progressives et des difficultés plus marquées en mémoire visuospatiale dans la forme rémittente-récessive (Gaudino, Chiaravalloti, DeLuca, & Diamond, 2001). Toutefois, les études visant à comparer l'atteinte cognitive entre les différentes formes de SEP doivent être interprétées avec prudence puisqu'il y a souvent confusion entre la durée de la maladie et la forme clinique de SEP puisque, typiquement, les patients avec une forme secondairement progressive ont une durée plus longue de la maladie (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Leclercq et al., 2014).

1.1.4 Étiologie

À ce jour, l'étiologie exacte de la SEP est encore inconnue. La majorité des études suggèrent que cette condition impliquerait plusieurs facteurs génétiques, géographiques et viraux menant à des réactions immunologiques aberrantes (Brassat, 2010; Lezak et al., 2012; Tullman, 2013). Entre autres, la présence d'antigènes humains leucocytes (HLA) serait une prédisposition génétique cruciale à la SEP (Lezak et al., 2012). De plus, la répartition des diagnostics de cette condition à travers le monde n'est pas uniforme. Le taux de prévalence de la SEP augmente lorsqu'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles. Par conséquent, un faible taux de vitamine D serait un des facteurs de risque (Defer et al., 2010). En outre, des études montrent des associations entre plusieurs virus (rage, herpès, rougeole, rubéole, Epstein-Barr) et la SEP (Brassat, 2010). Somme toute, aucune de ces étiologies n'explique à elle seule l'apparition de la SEP.

1.1.5 Prévalence, incidence et espérance de vie

Le Canada fait partie des pays ayant le plus haut taux de SEP. La prévalence varie entre 1 cas sur 500 et 1 cas sur 1000 et la Société Canadienne de la Sclérose en Plaques estime l'incidence à environ 1000 nouveaux cas par année. Alors que la SEP est le plus souvent diagnostiquée chez de jeunes adultes âgés entre 20 et 40 ans, la maladie se manifeste aussi dans l'enfance et chez les personnes âgées (Defer et al., 2010). Par ailleurs, grâce aux traitements actuellement disponibles, l'espérance de vie des patients a considérablement augmenté depuis les deux dernières décennies et serait réduite d'environ 6 ans comparativement à celle de la population générale (Buhse, 2015; Sanai et al., 2016).

1.1.6 Diagnostic tardif de SEP (*Late-onset* : LO)

Bien que la majorité des cas de SEP soient diagnostiqués chez de jeunes adultes, il n'est pas impossible que les premiers signes de la maladie apparaissent à un âge plus avancé (Solaro et al., 2015). Le diagnostic tardif de SEP (LO) se définit par une première présentation de symptômes cliniques chez des patients de 50 ans et plus. La prévalence de ce phénomène varie entre 4 et 9,6% selon les études (Martinelli, Rodegher, Moiola, & Comi, 2004). Jusqu'à ce jour, les patients avec un diagnostic tardif ont été très peu étudiés et tant les caractéristiques que la progression de l'atteinte seraient encore controversées (Polliack, Barak, & Achiron, 2001). Azzimondi et ses collègues (1994) rapportent que ces patients présenteraient une progression plus rapide de l'invalidité et un moins bon pronostic alors que White et son équipe (1990) suggèrent qu'il n'existe aucune différence entre les patients ayant reçu un diagnostic tardif et les patients diagnostiqués entre 20 et 40 ans. Toutefois, un bon nombre d'études rapportent une plus grande prévalence de la forme primaire progressive chez les patients avec un diagnostic tardif (Martinelli et al., 2004; Polliack et al., 2001), lequel se traduirait par une évolution plus rapide. Une récente étude menée auprès de gens touchés par la SEP qui ont développé la maladie durant l'enfance, à l'âge adulte et à un âge tardif (LO) montrent par ailleurs que les personnes atteintes de LO SEP auraient principalement des atteintes motrices, sensorielles et visuelles (Mirrosayyeb et al., 2020). Ces patients auraient également plus

souvent de rechutes au cours des deux premières années, les scores d'invalidité physique à l'échelle EDSS seraient aussi plus élevés au début de la maladie et la progression d'une forme RRMS vers une forme SPMS se ferait environ en 14 ans pour 25,3% des personnes avec une LO SEP (Mirmosayyeb et al., 2020).

1.1.7 Déclin cognitif normal lié à l'âge

Une bonne compréhension du déclin cognitif lié à l'âge est essentielle en clinique afin de distinguer les états cognitifs normaux de ceux étant pathologiques (C. N. Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). Avec l'avancement en âge, des changements normaux peuvent être observés sur le plan du fonctionnement cognitif. Les changements relatifs à la mémoire font partie des plaintes cognitives les plus courantes chez les personnes âgées (Anstey & Low, 2004). Les difficultés mnésiques pourraient être reliées à un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, ainsi qu'à une difficulté à sélectionner l'information pertinente et à améliorer l'apprentissage par l'adoption de stratégies efficaces (C. N. Harada et al., 2013). De plus, il semble exister un effet significatif de l'âge sur la mémoire de travail, principalement lorsque la charge mentale est importante. Les fonctions attentionnelles (essentiellement l'attention divisée et sélective) seraient aussi affectées par le vieillissement (Marquié & Isingrini, 2001; Rioux, 2015). La vitesse de traitement de l'information est une habileté cognitive qui commence à diminuer dès la trentaine et tout au long de la vie. En outre, le vieillissement affecte les fonctions exécutives. Cette atteinte est principalement qualifiée par des difficultés d'autorégulation, de planification, d'organisation, d'abstraction, de résolution de problème et de flexibilité. Ces atteintes influencent inévitablement les performances notées dans les tests de mémoire. Les tâches chronométrées ou impliquant les fonctions motrices sont aussi plus difficiles pour les personnes âgées comparativement aux jeunes adultes (C. N. Harada et al., 2013). De manière générale, le langage est préservé dans le vieillissement. Le vocabulaire peut même s'améliorer. Toutefois, des difficultés en dénomination sous confrontation visuelle et une difficulté à trouver les mots, surtout les noms propres, peuvent toutefois débuter dans la soixantaine, voire plus tôt. Finalement, les habiletés visuo-constructives diminueraient aussi avec l'âge alors que les capacités visuo-spatiales seraient davantage préservées (C. N. Harada et al., 2013). Les concepts

d'intelligence fluide et cristallisée peuvent être utilisés pour analyser ce profil cognitif normal lié à l'âge. L'intelligence cristallisée, qui fait référence au vocabulaire et aux connaissances générales s'accumulant normalement avec les années, est habituellement préservée avec l'âge. En revanche, l'intelligence fluide faisant plutôt référence à la résolution de problème et au raisonnement concernant des informations nouvelles et peu familières a tendance à décliner avec l'âge (C. N. Harada et al., 2013). Néanmoins, ces changements sont très hétérogènes d'une personne à l'autre et cette diversité peut être due à une multitude de facteurs physiques, psychologiques, intellectuels ou relatifs aux habitudes de vie.

D'un point de vue anatomique, ce vieillissement normal est associé à une réduction du volume de la matière grise et de l'activité fonctionnelle de certaines régions impliquées dans le fonctionnement cognitif de haut niveau, comme les régions préfrontale, temporale médiane et pariétale. Par ailleurs, des changements dans la matière blanche sont également observés entre les régions préfrontales et postérieures corticales et sont aussi associés à la diminution dite normale de l'efficacité cognitive en vieillissant (Cabeza et al., 2018; Nyberg et al., 2010; Walhovd et al., 2011).

Il est intéressant de noter que plusieurs auteurs qui étudient la cognition chez les jeunes patients atteints de SEP notent une ressemblance entre le fonctionnement cognitif de ces patients et ce qui est observé chez les personnes âgées en santé (Denney & Lynch, 2009). Cela est peu surprenant puisque dans la SEP comme dans le vieillissement normal, les atteintes sont essentiellement de nature sous-corticale frontale avec une réduction de la vitesse du traitement de l'information et une dysfonction exécutive.

1.2 Réserve cognitive

1.2.1 Définition

D'abord, il faut dire que la RC est un construit théorique pour lequel il n'y a pas encore de consensus sur la définition. Selon certains chercheurs, la RC peut être considérée comme une adaptation du cerveau par la compensation et la réorganisation de réseaux

neuronaux afin de résister aux dommages que subit le système nerveux central causé par la maladie et/ou le vieillissement (Leon, Garcia-Garcia, & Roldan-Tapia, 2014; Y. Stern, 2009). Cette adaptation s'appuierait sur l'accumulation, au cours de la vie, de ressources cognitives. L'hypothèse derrière ce concept suggère que les gens ayant une plus grande réserve présenteraient moins de déficits fonctionnels sur le plan cognitif que ceux ayant une faible RC, à des niveaux d'atteintes cérébrales égales (Y. Stern, 2002; Villeneuve & Belleville, 2010). La réserve cognitive représenterait les propriétés de plasticité du cerveau qui permettrait une performance cognitive soutenue face aux changements cérébraux liés à l'âge ou à une pathologie (Steffener & Stern, 2012).

Un second groupe de chercheurs ont une conception similaire du concept de réserve, mais le nuance davantage en suggérant que les différences individuelles sur le plan cognitif en vieillissant seraient en fait attribuables aux effets de trois mécanismes qui s'inter-influencent, soit la réserve, la maintenance et la compensation (Cabeza et al., 2018). Ces trois mécanismes auraient un effet médiateur sur l'interaction entre la génétique, l'environnement et le vieillissement cognitif. La réserve cognitive ferait là encore référence à une accumulation de ressources neuronales au-delà de ce qui est "nécessaire" pour satisfaire aux exigences cognitives actuelles qui permet alors d'atténuer le déclin cognitif lorsque les ressources diminuent avec le vieillissement, par exemple. La maintenance ferait quant à elle référence à des processus d'entretien ou d'amélioration neuronale qui permettent de maintenir un certain niveau de fonctionnement cognitif malgré le déclin lié au vieillissement. Et finalement, la compensation serait plutôt un concept qui surviendrait rapidement, en termes de secondes ou de minutes, et qui serait associé aux variations dans les demandes cognitives.

Les différentes équipes de recherche semblent s'entendre sur l'idée que la RC s'accumulerait dès l'enfance, durant l'âge adulte et même durant le vieillissement (Cabeza et al., 2018; Stern, 2009). Un facteur très étudié et jouant un rôle majeur dans la construction de la réserve cognitive est le nombre d'années d'éducation. Déjà à l'enfance, l'éducation augmente les ressources neuronales, probablement en améliorant la densité synaptique, ce qui viendrait atténuer le déclin cognitif lié au vieillissement (Stern,

Alexander, Prohovnik, & Mayeux, 1992). Un autre facteur contribuant à la construction de la RC concerne le type d'emploi et le nombre d'années durant lesquelles il a été occupé. Certains domaines de pratique sont plus exigeants sur le plan cognitif et contribuent donc différemment à la construction de la réserve (ex. travail manuel non spécialisé versus emploi spécialisé comportant de hautes responsabilités). Bien qu'une partie importante de la RC se construise à l'enfance et jusqu'à l'âge adulte (par l'éducation et le type d'emploi pratiqué, par exemple), il est possible de continuer de la construire même en vieillissant par le biais d'activités ou de loisirs stimulants sur le plan cognitif (ex. apprendre une nouvelle langue, avoir une vie sociale active, se rendre au théâtre, lire, voyager, etc.) (Cabeza et al., 2018; Nucci, Mapelli, & Mondini, 2012).

1.2.2 Mesures

La RC ne se mesure pas directement. Par conséquent, les chercheurs utilisent différentes mesures reflétant l'enrichissement intellectuel pour estimer le niveau de RC comme le niveau d'éducation, l'intelligence verbale (QI verbal), le statut occupationnel et/ou la participation à des loisirs posant des défis sur le plan cognitif (Sandroff, Schwartz, & DeLuca, 2016; Steffener & Stern, 2012). Bien que ce soit courant en recherche, l'utilisation d'une seule mesure peut ne pas refléter correctement le concept de RC qui est un concept complexe et déterminé par plusieurs composantes (Kartschmit, Mikolajczyk, Schubert, & Lacruz, 2019). Une alternative qui a aussi été utilisée dans la littérature est la création de scores composites à partir de plusieurs mesures collectées individuellement. Cependant, cette façon d'estimer le niveau de RC limite grandement les possibilités de comparer les résultats entre les études. Par conséquent, la création d'outils standardisés comme des questionnaires, incluant les différentes dimensions mentionnées précédemment (ex. éducation, emploi, loisir, etc.), semble être une option de plus en plus encouragée dans la recherche qui permet d'abord d'obtenir une mesure plus complète ou disons précise de la RC, mais aussi de faciliter la comparaison des résultats entre les études (Kartschmit et al., 2019). Le *Cognitive Reserve Index questionnaire*, le *Cognitive Reserve questionnaire*, l'*Experience Questionnaire* et le *Cognitive Reserve Scale* sont des exemples d'outils standardisés construits spécifiquement pour estimer le niveau de RC de façon multidimensionnelle.

1.3 Le vieillissement cognitif et la réserve cognitive dans la SEP

Le vieillissement cognitif des patients avec SEP pose un défi aux cliniciens qui, lors de l'évaluation du fonctionnement cognitif, doivent distinguer l'atteinte cognitive proprement due à la maladie de celle associée au processus de vieillissement (Sanai et al., 2016). De plus, lorsque les patients avec SEP vieillissent, les comorbidités médicales et les changements physiologiques et psychologiques associés au vieillissement normal peuvent accentuer la gravité de la condition et des déficits associés à la SEP (Stern, Sorkin, Milton, & Sperber, 2010).

Très peu d'études ont directement examiné les impacts de l'âge et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif en SEP. Bodling et ses collègues (2009) semblent être une des premières équipes à l'avoir fait. Ils ont étudié l'impact de l'âge sur la performance à une tâche de vitesse de traitement de l'information de patients ayant la SEP et de participants témoins, divisés en 5 cohortes d'âges (Bodling, Denney, & Lynch, 2009). Les résultats suggèrent que l'effet de l'âge sur la cognition des participants témoins et des patients avec SEP serait équivalent. Par conséquent, les mécanismes de déclin cognitif reliés à l'âge seraient parallèles à ceux associés à la maladie, plutôt qu'en interaction. Toutefois, l'utilisation d'une seule tâche (version électronique maison du *Test de Stroop*), étant moins exigeante et moins sensible au dysfonctionnement exécutif que d'autres tests comme le *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) ou le *Paced Auditory Serial Addition* (PASAT), constitue une limite importante à cette étude. De plus, l'échantillon était composé de peu de participants âgés de 60 ans et plus (pourcentage exact non indiqué dans l'article) et les patients avec SEP avaient un faible niveau de sévérité de la maladie. Selon les auteurs, sans ces limites, il aurait pu être possible d'identifier une interaction entre les processus liés à la SEP et ceux associés au vieillissement. La généralisation des résultats de cette étude est donc limitée. Une étude a par la suite permis de reproduire les résultats publiés par l'équipe de Bodling et ses collègues (2009) par l'évaluation des fonctions mnésiques et de la vitesse de traitement de l'information à l'aide d'outils validés auprès de la population SEP (Roy et al., 2016). Les résultats de cette seconde étude suggèrent qu'au fil du temps, dans la SEP, l'altération des habiletés motrices serait amplifiée par le vieillissement alors que le déclin cognitif serait parallèle à

ce qui est observé dans le vieillissement normal. Ainsi, lorsqu'une accélération atypique de l'atteinte cognitive est observée chez un patient avec SEP, cela pourrait suggérer la présence d'un processus pathologique différent, qui se surajoute à la SEP (Roy et al., 2016). Bien que cette étude soit très intéressante, l'évaluation neuropsychologique était très brève et n'incluait aucune mesure exécutive ni de réserve cognitive.

Une autre étude très intéressante a voulu dissocier l'effet de l'âge de celui de la durée d'évolution de la maladie sur l'atteinte cognitive de patients avec SEP forme rémittente-récessive (Leclercq et al., 2014). L'équipe de chercheurs de cette étude a, en premier lieu, sélectionné des patients appariés en âge (entre 50 et 60 ans), mais avec une durée différente de la maladie (< ou > 14 ans). Ensuite, ils ont recruté des patients appariés selon la durée de la maladie (moyenne = 8 ans), mais se distinguant selon leur âge moyen (premier groupe : âge moyen de 26 ans ; deuxième groupe : âge moyen de 53 ans). Des groupes de participants témoins appariés en âge ont également été évalués. La vitesse de traitement de l'information, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives ont été examinées à l'aide d'outils neuropsychologiques standardisés et validés. Principalement, les auteurs rapportent que la durée de la maladie serait le principal facteur influençant la cognition des patients avec SEP âgés. Pour les patients avec un diagnostic récent, aucune différence n'a été observée entre les patients jeunes et âgés, à l'exception de la fluence verbale sémantique où le groupe de patients plus âgés avait mieux performé que les plus jeunes. Les auteurs ont expliqué cette différence par le concept de réserve cognitive. En effet, il a été démontré que les expériences individuelles cumulées au cours de la vie auraient une influence sur les performances lors de tâches de fluence verbale (Capitani, Laiacona, & Barbarotto, 1999). Les multiples expériences professionnelles et sociales du groupe de patients âgés avec un diagnostic récent pourraient expliquer la diversité de leur lexique et la plus grande production de mots lors d'une tâche de fluence verbale. Comme mentionné par les auteurs, la survenue de la SEP tôt dans la vie pourrait réduire les loisirs, les expériences professionnelles et sociales, et ainsi freiner le développement lexical du registre langagier chez les jeunes patients (Leclercq et al., 2014). Bien que les résultats et la méthodologie de cette étude soient intéressants, la petite taille de l'échantillon (8 participants par groupe) ainsi que l'inclusion de participants ayant

seulement la forme rémittente-récessive empêchent la généralisation des résultats. De plus, aucun patient âgé de plus de 60 ans n'a été évalué, ce qui limite sérieusement la portée de l'étude.

En parallèle à ces questionnements, le potentiel effet protecteur de la RC est important à considérer dans l'étude du vieillissement cognitif. En effet, bien que plusieurs facteurs influenceraient le fonctionnement cognitif dans la SEP (ex. forme de SEP, durée de la maladie), l'âge et la RC seraient des prédicteurs très significatifs de l'atteinte cognitive et de son évolution (Amato et al., 2019). En effet, plusieurs équipes de recherche suggèrent un rôle modérateur significatif de la RC sur la relation entre la progression de la maladie et la sévérité de l'atteinte cognitive dans la SEP (Arnett, 2010; Santangelo, Altieri, Enzinger, Gallo, & Trojano, 2019; Sumowski & Leavitt, 2013; J. F. Sumowski, 2015; J. F. Sumowski, N. Chiaravalloti, V. M. Leavitt, & J. Deluca, 2012). Il en demeure toutefois que la littérature actuelle sur le sujet est difficilement interprétable, entre autres en raison de la grande hétérogénéité entre les études quant à la façon de mesurer ou d'estimer le niveau de RC. En effet, tel que mentionné, il n'y a toujours pas de consensus à ce sujet et donc plusieurs équipes de recherche utilisent soit une seule mesure (ex. le QI verbal ou le nombre d'années d'éducation), soit des scores composites ou des outils standardisés comme des questionnaires de RC. Par ailleurs, la population de SEP étudiée varie aussi grandement d'une étude à l'autre (forme de SEP, âge moyen, durée de la maladie, etc.) de même que les tâches neuropsychologiques sélectionnées pour évaluer le fonctionnement cognitif. Une méta-analyse relativement récente menée par Santangelo et ses collègues (2019) a néanmoins fait l'effort de tenir compte et de corriger une certaine part de cette hétérogénéité afin d'obtenir un meilleur portrait de l'état actuel des connaissances et des questionnements sur la relation entre la RC et la cognition dans la SEP. Les conclusions de cette méta-analyse confirment effectivement une relation significative entre la RC et tous les domaines cognitifs inclus dans leur méta-analyse (mémoire verbale et visuospatiale, attention, vitesse de traitement de l'information, fluence verbale et inhibition) (Santangelo et al., 2019). En fait, plus le niveau de RC est élevé, plus les performances cognitives dans ces domaines sont efficaces. Par ailleurs, les plus fortes relations sur le plan statistique semblent être celles entre la RC et la vitesse

de traitement de l'information et l'inhibition. C'est en effet ces relations qui montrent les plus grandes tailles d'effet dans la littérature actuelle (Santangelo et al., 2019).

Artemiadis et ses collègues (2020) ont récemment mené une étude très intéressante qui visait, là encore, à explorer la relation entre le fonctionnement cognitif et la RC dans la SEP, auprès d'un très grand échantillon de patients avec SEP (N=526), avec un outil standardisé de RC (CRIq) et une batterie neuropsychologique couramment utilisée auprès de la population SEP (BICAMS : SDMT, CVLT-II, BVMT-R) (Artemiadis et al., 2020). Les résultats de cette étude montrent que le niveau de RC des patients présentant une atteinte cognitive est significativement plus faible que celui des patients cognitivement intacts. De plus, la RC est corrélée avec les performances aux tâches de vitesse de traitement de l'information et de mémoire verbale et visuospatiale. Ces auteurs ont également rapporté une interaction significative entre le niveau d'invalidité associé à la SEP (mesuré par l'échelle EDSS) et la RC sur les performances en vitesse de traitement de l'information (Artemiadis et al., 2020). Ce dernier résultat est particulièrement intéressant dans la mesure où il suggère que les effets délétères de la maladie sur la cognition seraient modérés par le niveau de RC. Ceci concorde avec les études en imagerie qui montrent, entre autres, que l'effet négatif de l'atrophie cérébrale sur le fonctionnement cognitif dans la SEP serait atténué par un haut niveau de RC (Conti et al., 2021; Fuchs et al., 2019; Sumowski, Chiaravalloti, & DeLuca, 2009; James F Sumowski, Chiaravalloti, Wylie, & DeLuca, 2009).

Bien que les connaissances sur le rôle de la RC dans la SEP s'accroissent, encore peu d'études ont mesuré le niveau de RC dans la SEP de façon multidimensionnelle avec un outil standardisé et, à notre connaissance, aucune équipe de recherche ne s'est penchée sur l'effet protecteur de la RC auprès de patients âgés. L'étude de la RC chez des patients avec une grande durée de la maladie et/ou un âge avancé est pertinente puisque les phénomènes de compensation associés à la réserve cognitive pourraient être limités par l'augmentation du degré d'atteinte tissulaire et de charge lésionnelle (Defer et al., 2010). De surcroît, les études utilisent souvent l'IRM comme mesure du niveau d'atteinte cérébrale pour étudier l'effet modérateur de la RC entre cette atteinte et la cognition. Cependant, il peut être difficile de généraliser les résultats de ces études à la pratique

clinique considérant que les patients n'ont pas régulièrement accès à une IRM cérébrale au cours de leur maladie. Comme le niveau d'atteinte physiologique est presque systématiquement estimé par l'échelle d'invalidité EDSS en clinique et que cette mesure est généralement fortement corrélée avec le fonctionnement cognitif des patients, il serait écologique et pertinent sur le plan clinique d'investiguer l'effet modérateur de la RC sur la relation entre l'échelle EDSS et la cognition (Deloire, Ruet, Hamel, Bonnet, & Brochet, 2010; Nunnari et al., 2016). À notre connaissance, une seule étude, publiée après le début de notre projet, s'est intéressée à cette question. Dans l'ensemble, rappelons que cette étude rapporte un effet modérateur significatif de la RC sur la relation entre l'EDSS et des mesures de vitesse de traitement de l'information et de mémoire verbale et visuospatiale (Artemiadis et al., 2020). Bien que l'échantillon soit imposant, très peu de mesures cognitives sont examinées. Par conséquent, davantage d'études, examinant un éventail plus large de fonctions cognitives, sont donc nécessaires. Des résultats concluants permettraient d'obtenir des précisions sur les conditions favorisant chez les patients un vieillissement cognitif harmonieux.

1.4 Objectifs et hypothèses de recherche

Le présent projet a donc pour objectif principal d'approfondir la compréhension du fonctionnement cognitif et de la RC dans la SEP en relation avec l'âge et la durée de la maladie.

Plus précisément, dans la première étude, l'impact de la SEP, de l'âge et de la durée de la maladie sur la cognition sera documenté chez des patients jeunes et âgés touchés par la SEP, y compris un groupe de patients LO ayant développé la maladie après 50 ans.

L'inclusion d'un groupe de participants témoins permettra aussi de différencier l'ampleur du déclin cognitif associé à l'âge entre ces participants et les patients touchés par la SEP. Des effets indépendants de la SEP, de l'âge et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif sont attendus, ainsi qu'un effet d'interaction entre la SEP et l'âge.

Quant à la seconde étude, l'objectif est d'investiguer le rôle protecteur de la RC sur la cognition auprès d'un groupe de patients SEP dont la moyenne d'âge est plus élevée que ce que l'on retrouve dans la littérature actuelle sur ce sujet (moyenne d'âge de 53,89). Le niveau de RC sera par ailleurs estimé par le score total à un questionnaire standardisé et multidimensionnel (CRIq). Nous évaluerons donc le potentiel effet modérateur de la RC sur la relation négative entre le niveau d'invalidité physique, estimé par un outil utilisé en clinique (l'échelle EDSS), et les performances cognitives. Nous nous attendons à trouver des effets d'interaction entre la RC et l'EDSS sur la cognition. Ces résultats suggèreraient alors que la relation négative entre le niveau d'invalidité lié à la SEP et le fonctionnement cognitif serait atténuée par la RC. Ainsi, plus le niveau de RC est élevé, moins on observerait d'impact négatif de l'invalidité sur l'efficacité cognitive des patients avec SEP.

2. **CHAPITRE II** – article 1: The Effects of Aging and Disease Duration on Cognition in Multiple Sclerosis

Tremblay, A., Charest, K., Brando, E., Roger, E., Duquette, P., & Rouleau, I. (2020). The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis. *Brain and Cognition*, 146, 105650

The Effects of Aging and Disease Duration on Cognition in Multiple Sclerosis

Auteurs : Tremblay Alexandra^a, Charest Kim^a, Brando Estefania^a, Roger Elaine^b, Duquette Pierre^b, Rouleau Isabelle^{a,b*}

Affiliations : ^a Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, succ. Centre-ville, Montreal, , H3C 3P8, Canada

^b Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, QC H2X 3H8, Canada

2.1 Abstract

Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a disease of the central nervous system that can interfere with cognitive functions. The purpose of this study is to document the impact of MS, aging and disease duration on cognitive functioning as both life expectancy and incidence of the disease among persons with MS (PwMS) aged 50 years and over (late-onset MS) are increasing in the last two decades. **Methods:** Exhaustive neuropsychological evaluation was performed in 84 PwMS (30 young, 30 elderly adult-onset, 24 elderly late-onset) and 50 control participants (25 young, 25 elderly). ANCOVAs and hierarchical linear regressions were used to meet the objectives. **Results:** Interaction effects were found between age and presence of MS on higher executive function and information processing speed/working memory. After controlling for confounding variables (fatigue, quality of life, depression, MS course, comorbidity), results demonstrated an important role of age on all cognitive functions but only a trend of disease duration on information processing speed/working memory. **Conclusion:** Decline in higher executive functions and information processing speed/working memory in aging is accentuated by the presence of MS, but the impact of age and MS on memory are independent. Age appears to be the variable having the most important role on cognition.

2.2 Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system (CNS) involving the brain and spinal cord, characterized by the formation of plaques (lesions) due to an inflammatory induced demyelination (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Many studies have highlighted cognitive impairment in MS, but the prevalence can vary greatly depending on the populations studied, the threshold defined to determine this status or even the psychometric tools used (Fisher et al. 2014; Niino & Miyazaki, 2019). Studies continue to report that cognitive impairment is a frequent symptom affecting between 40% to 70% of persons with MS (PwMS), but these figures should be interpreted in light of limitations mentioned in the literature (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Julian, 2011; Niino & Miyazaki, 2019). These cognitive difficulties can interfere with quality of life, household chores, social and leisure activities, as well as job retention (Amato, Zipoli, & Portaccio, 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Korakas & Tsolaki, 2016). While the symptomatology of MS is quite heterogeneous between PwMS, its characteristic cognitive impairments can be subsumed as a frontal-subcortical profile characterized by deficits in attention executive functions, memory and information processing speed in which a slowing of the last component dominates (Amato et al., 2006; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Defer, Brochet, & Pelletier, 2010).

MS is considered as a disease of young adulthood, since the majority of cases are diagnosed in individuals between the ages of 20 and 40 (adult-onset MS). However, over the past few years, an increased incidence of MS in individuals aged 50 years and over has been observed (Solaro et al., 2015). The phenomenon of late-onset MS is defined by a first manifestation of clinical symptoms after age 50 or older. Its prevalence is estimated to vary between 4% and 9.6%, depending on the study (Martinelli, Rodegher, Moiola, & Comi, 2004). The distinction between late-onset and adult-onset PwMS probably does not depend solely on age at diagnosis. It is possible that this also reflects different disease processes, but to date, PwMS with late-onset have seldom been studied and little is known about the characteristics and progression of the disease in this

population (Awad & Stüve, 2010). Some researchers report a faster progression of disabilities and a poorer prognosis for late-onset (Martinelli et al., 2004; Mirmosayyeb et al., 2020; Polliack, Barak, & Achiron, 2001; White, Swingler, & Compston, 1990), while others are more nuanced and do not necessarily arrive at these conclusions (Tremlett & Devonshire, 2006). Note that these studies focus mainly on motor or physical impairment, and, to our knowledge, no information seems to be available in the literature concerning specifically the cognitive evolution of individuals with late-onset MS. In addition, the prognosis of the disease has been greatly improved in recent decades due to the available treatments. Therefore, life expectancy of PwMS is increasing and more people are aging with the disease, or developing it at an advanced age (Buhse, 2015; Sanai et al., 2016; Vaughn et al. 2019).

So far, only few studies have focused on aging in MS and even less on the evolution of cognitive impairment in elderly PwMS. The specific impact of age and disease duration on cognitive functioning in MS has therefore been little explored. Bodling and colleagues (2009) examined the combined impact of aging and MS on the progression of information processing speed using a computerized version of the Stroop test. As expected, they found that younger PwMS were able to perform tasks more quickly than older ones, and healthy individuals were faster than PwMS. However, there was no age by group interaction: the decline in performance over time was comparable in healthy controls and PwMS, suggesting that age-related cognitive decline mechanisms were paralleled to those associated with the disease. This lack of interaction effect might be explained by the use of simple reading and naming tasks as discriminating tools in the experiment, rather than tasks such as SDMT (Symbol Digit Modality Test) or PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), which are frequently used to assess information processing speed, and are much more demanding and sensitive to executive dysfunction (Costa, Genova, DeLuca, & Chiaravalloti, 2017). In addition, the sample in the Bodling study included only a few participants aged 60 years and older. Another study aimed to reproduce these results by evaluating memory functions and information processing speed using validated MS tools (Roy et al., 2016). This study reported that, over time, motor impairment was amplified by aging, while cognitive decline paralleled that

observed in normal aging. The results also demonstrated a significant effect of disease duration on motor functioning, memory, attention and information processing speed measures when the duration was considered independently in the analyses, but only on motor functioning, information processing speed and visuospatial memory in a model also including age and education (Roy et al., 2016). As mentioned by these authors, the scope of the findings may be limited by the fact that participants were quite young on average ($M = 45.04$ years old), with a short disease duration ($M = 10.04$ years). In addition, the neuropsychological evaluation was very brief, with few executive measures and the analyses did not address the potential impact on cognition of certain psychosocial variables such as quality of life, fatigue and mental health. Another study sought to dissociate the effect of age from that of disease duration on the cognitive impairment of participants with relapsing-remitting MS (RRMS) (Leclercq et al., 2014). They selected two groups of PwMS matched by age, but with different disease durations and two groups with equivalent disease duration, but a different age. Information processing speed, verbal and visual episodic memory, attention and executive functions were evaluated with standardized neuropsychological tests. The authors reported that disease duration is the main factor influencing the cognition functioning of elderly PwMS in regard to information processing speed, episodic memory, attention and verbal fluency. Surprisingly, their results do not suggest an age effect on cognition since, with an equivalent disease duration, elderly PwMS performed as well as younger ones on cognitive tasks. Although the results and methodology of this study are interesting, the small sample size (8 participants per group) as well as the inclusion of participants with only RRMS limit the generalizability of the results. In addition, no PwMS over the age of 60 were evaluated, which seriously limits the scope of the study. Previous studies do not seem to have taken into account the potentially important role of other psychosocial variables (e. g. anxiety, depression, quality of life, fatigue, comorbidities) in the variance of the cognitive performance of elderly PwMS. The differences in methodology among these studies and heterogeneous results make their findings difficult to evaluate comparatively.

Cognitive impairment associated with aging is a major concern in our society and PwMS are not protected from this age-related impairment. More studies are therefore needed to gain a better understanding of age and disease duration related to cognitive functioning in MS and to facilitate clinical diagnosis and management of cognitive deficits in advanced stages of MS.

The objective of this study is therefore to explore the respective effects of the disease per se, age and disease duration on cognitive functioning in MS. More specifically, this study will examine if the difference between PwMS and controls is magnified by aging, given that aging itself has an impact on some aspects of cognition. This paper will also address how disease duration influences cognition in MS. Independent effects of MS, age and disease duration on cognitive functioning are expected, as well as an interaction effect between MS and age.

2.3 Materials and methods

2.3.1 Subjects

2.3.1.1 Participants with MS

Eighty-four (84) PwMS were recruited from the MS Clinic of the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM). The sample consisted of 25 men and 59 women ($N = 84$), aged between 27 and 78 years ($M = 53.89$; $SD = 14.43$). Women are more affected by MS than men (ratio of 3:1), and the biological sex distribution in our sample reflects this (Brassat, 2010; Jobin, Larochelle, Parpal, Coyle, & Duquette, 2010). To ensure that the study would be able to distinguish between the effects of age and disease duration on cognition, three types of PwMS were recruited. The first type corresponds to PwMS aged 55 years and older whose first symptoms appeared between 18 and 49 years old (Adult-onset MS, $n = 30$). The second type corresponds to PwMS also aged 55 and over but whose first symptoms appeared at or after age 50 (Late-onset MS, $n = 24$). The third type corresponds to PwMS aged between 18 and 54 years, with a disease duration equivalent to that of the participants in the second group (Young MS, $n = 30$).

To be included, PwMS had to meet the following criteria: (1) relapsing-remitting MS (RRMS), or secondary progressive MS (SPMS), or primary progressive MS (PPMS) according to MacDonald's criteria (Polman et al., 2005) ; (2) a maximum score of 7.0 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS); (3) fluent in French; (4) able to provide informed consent. Participants with any of the following criteria were excluded: (1) neurological disorders other than MS, psychiatric or other disorders, that may interfere with cognitive functioning; (2) major depression and / or significant symptoms of depression; (3) drug or alcohol abuse; (4) sensory or motor deficits that can interfere with neuropsychological assessment; (5) MS relapse in the last 3 months (90 days); (6) a change in MS-specific medication in the past 3 months (90 days); (7) history of a neurodevelopmental disorder (e.g., ADHD, learning disabilities).

2.3.1.2 Control subjects

Fifty control subjects, matched for age and education, were recruited from among relatives of CHUM staff and through internet posters and announcements (Elderly controls, $n = 25$; Young controls, $n = 25$). In order to be included in the project, these participants had to be fluent in French and aged 18 years and over. Candidates were excluded if they had any of the following criteria: (1) neurological disease, psychiatric disorder or other conditions that could interfere with cognitive functioning; (2) major depression and / or significant symptoms of depression; (3) drug or alcohol abuse; (4) sensory or motor deficits that can interfere with neuropsychological assessment; (5) history of a neurodevelopmental disorder (e.g., ADHD, learning disabilities).

2.3.2 Measures

2.3.2.1 Questionnaires and screening test

Questionnaires and screening tests were administered at recruitment to ensure eligibility and to control the effect of some confounding variables that could have an impact on cognitive performance: the Beck Depression Index Fast Screen (BDI-FS) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were completed to rule out the presence of anxiety and depressive symptoms; the Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL-54)

collects information related to the quality of life; the MS Neuropsychological Questionnaire (completed by the participant and a relative) (MSNQ) provides a subjective measure of the participant's cognitive status; the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) were administered to measure the level of fatigue and quality of sleep; the Comorbidity Questionnaire for MS was completed to document the presence of other medical conditions. Non-MS specific questionnaires were also administered to the control groups. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was also administered to all participants to obtain an overall measure of cognitive functioning.

2.3.2.2 Neuropsychological evaluation

The MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS) battery was chosen for its validity and reliability for cognitive assessment in an MS population (Benedict et al., 2006; Dusankova, Kalincik, Havrdova, & Benedict, 2012). It includes the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) (verbal episodic memory), the Brief Visual Memory Test (BVMT-R) (visual episodic memory), the Sorting Test (D-KEFS) (executive functions), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) (attention and processing speed), the Benton Line Orientation Judgment (JLO) (visuospatial functions) and the Controlled Oral Word Association Test (COWAT, letters P-T-L) (verbal fluency). Additional tasks were added to more thoroughly explore certain cognitive domains and other functions known to be affected in aging: the Logical Memory subtest A & B (WMS-III) (episodic memory of semantically-related information); the Rey-Osterrieth Complex Figure (visuo-constructive functions, organization/planning, non-verbal memory); the Trail Making Test A & B, the Tower of London, and the DKEFS Color-Word Interference (executive functions and processing speed). The Vocabulary subtest of the WAIS-IV was also administered to all participants in order to obtain an estimate of premorbid Verbal IQ. This, together with the matching of educational attainment between participants, made it possible to control for the variance related to premorbid IQ that can influence cognitive results.

2.3.3 Procedures

Depending on the availability and mobility of the participants, the neuropsychological evaluations took place either at the CHUM, the *Université du Québec à Montréal* (UQAM) or at the participant's home. All PwMS were initially selected from the *iMed* platform of the CHUM in order to verify whether they met the participation criteria for age, disease duration, EDSS, recent relapse and a change in MS specific medication. If these criteria were met, the participant was contacted by phone, information about the project, the course of the study and what participating would involve were provided, and they were invited to participate. The participant was asked about drug and alcohol use, as well as any psychiatric and/or neurodevelopmental disorders (e.g., significant signs of depression, ADHD). The consent form and questionnaires were then mailed to the participant to be completed and returned at their appointment for neuropsychological testing. A similar procedure was followed with controls: the project was explained and eligibility verified over the telephone, and the questionnaires, including the consent form, were sent by mail. An in-person assessment session of approximately two hours (duration may have varied depending on the level of fatigue and the rapidity of each participant) was conducted to complete the neuropsychological assessment. First, the consent form and questionnaires were checked to see whether any questions were left unanswered. Then the neuropsychological assessment was performed by a graduate student trained in neuropsychology, supervised by a licensed and qualified neuropsychologist (Quebec Licensing Board for psychologist, I.R.). The subjective fatigue measurement questionnaire (MFIS) was also administered. In addition, financial compensation of \$50 was given to each participant after the evaluation session was completed.

2.3.4 Statistical analyses

2.3.4.1 Preliminary analyses

Preliminary analyses were performed in order to compare PwMS groups to each other, then to compare them to healthy controls on demographic variables (age, sex, education, estimated premorbid Verbal IQ) and confounding variables such as fatigue, sleep quality, depression, anxiety, subjective cognitive complaints and presence of comorbidities. T-

tests were performed with continuous variables (age, education, disease duration and questionnaire scores). Chi-Square analyses were performed with dichotomous and categorical variables (sex and clinical form of MS).

2.3.4.2 Creation of composite scores and comparisons between PwMS and control groups

To reduce the number of variables associated with cognitive tasks and therefore to facilitate the interpretation of subsequent analyses, neuropsychological measures were grouped into composite scores. The variables for each composite score were selected according to clinical and theoretical knowledge on the association between neuropsychological tests and cognitive domains. Exploratory factor analyses (EFA) maximum likelihood was used to examine the quality of each created score and reliability analyses (Cronbach's alphas) were also performed to examine the internal validity. The appropriate transformations (X^2 , X^3) were applied to some variables in order to respect the postulate of normality of the distribution required for all the analyses. Each of the variables of interest was transformed into a standard Z score. Time (seconds) and error variables were reversed to ensure that a higher score represented better performance. The other postulates required for the factor analyses were examined and satisfied. The tasks included in each composite score obtained are shown in Table 1.

[Insert Table 1]

In order to characterize the sample of PwMS, t-test analyses were conducted between PwMS and control participants to compare the mean of each of the cognitive composite scores. These comparisons mainly aim to better understand the sample and qualify the presence of cognitive deficits compared to healthy adults.

2.3.4.3 Main analyses

Age and cognition in MS: Two-way ANOVAs were performed in order to examine the effect of age and MS disease on cognition and to observe whether these effects may interact and differ between PwMS and control subjects. Each of the cognitive composite

scores was introduced as a dependent variable (DV). The dichotomous independent variables (IVs) corresponded to age (young and elderly participants) and the presence of the MS (PwMS and healthy controls). The interaction effect between age and the presence of MS on each cognitive domain evaluated was also examined. Age, disease duration and cognition in MS: Simple correlations between the different cognitive domains and the disease duration were made initially in order to explore the presence of an association between these variables in our PwMS sample. Multiple hierarchical regressions were also used to examine the relative impact of age and disease duration on cognition, taking into account the variability potentially related to certain confounding variables. Each of the cognitive composite scores was introduced as a dependent variable. The following variables were introduced in a first block as control variable since they were found to be significantly associated with the composite cognitive scores: fatigue (MFIS total score), quality of life (MSQoL-54 total score), depression (BDI-FS total score), number of medical comorbidities (other than MS) and MS course (RRMS, SPMS and PPMS). Despite a significant association between the measure of EDSS and the different cognitive scores, this variable was removed from the regression models due to a problem of multicollinearity. Although the previous analyses enabled examination of the presence of an age effect, this variable was also introduced in a second block to assess its role in the variance of the different composite scores in our MS sample. The disease duration variable was introduced in a third block to assess its relationship with cognition, once the model was controlled for the other variables (age, fatigue, depression, quality of life, MS course). Disease duration was also explored in another way, by comparing our late-onset and adult -onset MS groups on cognitive performance (ANCOVAs). The two subgroups were also initially compared on all demographic and disease-related variables. Variables that distinguish these two subgroups were introduced as covariates.

2.4 Results

2.4.1 Preliminary analyses

The demographic characteristics of the participants are presented in Table 2. As expected, there was no significant difference between PwMS and control participants in terms of

age ($t [132] = 1.38, ns.$), sex ($\chi^2 [1] = .07, ns.$) or years of education ($t [132] = -1.89, ns.$). The WAIS-IV Vocabulary subtest was used as an estimate of Verbal IQ, in addition to controlling for education level. Results showed no difference between MS participants and controls on this measure ($t [131] = -1.30, ns.$). However, compared to controls, PwMS showed significantly more signs of depression (BDI-FS: $t [129] = 5.75, p < .001, d = -2.6$, respectively) and fatigue (MFIS: $t [127] = -5.83, p < .001, d = -1.27$, respectively). PwMS showed a mild to moderate MS-related physical disability on the EDSS scale. The results of the cognitive screening test confirmed the presence of cognitive deficits in PwMS, since they scored significantly lower on the MoCA test than controls ($t [132] = -3.98, p < .001, d = 1.01$). As expected, compared to controls, PwMS showed significantly more deficits and lower scores on all cognitive composite scores (the details of these t-test comparisons are presented in Table 3).

[Insert Tables 2 and 3]

2.4.2 Main analyses

2.4.2.1 Age and cognition in MS: two-way ANOVA results for each cognitive domain

The results are illustrated in Figures 1a to 1f. A significant effect of the presence of MS was found on memory encoding performance ($F [1, 130] = 14.52, p < 0.001, \eta^2 = .10$), total learning ($F [1, 130] = 18.32, p < 0.001, \eta^2 = .12$), delayed free recall ($F [1, 130] = 10.57, p < 0.001, \eta^2 = .08$), recognition in memory tasks ($F [1, 130] = 11.96, p = 0.001, \eta^2 = .08$), higher executive functions ($F [1, 130] = 22.75, p < 0.001, \eta^2 = .15$), and information processing speed and working memory ($F [1, 130] = 33.61, p < 0.001, \eta^2 = .21$), confirming that PwMS experienced more difficulties than healthy controls.

A significant effect of age was also found on all cognitive composite scores, as elderly participants had more difficulties than younger ones: encoding ($F [1,130] = 29.10, p < 0.001, \eta^2 = .18$), total learning ($F [1,130] = 41.99, p < 0.001, \eta^2 = .24$), delayed free recall ($F [1,130] = 36.37, p = 0.001, \eta^2 = .22$), recognition in memory tasks ($F [1,130] = 17.18, p < 0.001, \eta^2 = .18$), higher executive functions ($F [1,130] = 28.84, p < 0.001, \eta^2 =$

.40), and information processing speed and working memory ($F [1,130] = 36.18, p < 0.001, \eta^2 = .46$).

Analyses also demonstrated statistically significant interactions between the presence of MS and age on higher executive functions ($F [1,130] = 6.20, p < .05, \eta^2 = .05$) and information processing speed and working memory ($F [1,130] = 6.28, p < .05, \eta^2 = .05$), suggesting that the decrease in these cognitive functions related to advancing in age is significantly greater for PwMS. This interaction effect was not found for the other cognitive composite scores: encoding ($F [1,130] = .08, ns$), total learning ($F [1,130] = .06, ns$), delayed free recall ($F [1,130] = .35, ns$) or recognition in memory tasks ($F [1,130] = .02, ns$).

[Insert Figure 1]

2.4.2.2 *Age, disease duration and cognition in MS: simple correlations, hierarchical regressions and ANCOVA results*

Correlation analyses showed a statistically significant negative correlation between disease duration and all cognitive composite scores: encoding ($r [82] = -.24, p < .05$), total learning ($r [82] = -.27, p < .05$), delayed free recall ($r [82] = -.31, p < .01$), memory recognition ($r [82] = -.28, p < .05$), higher executive functions ($r [82] = -.33, p < .01$) and information processing speed and working memory ($r [82] = -.52, p < .001$).

As shown in Table 4, the results of the hierarchical regressions analyses revealed that, in a first block, the confounding variables of fatigue, depression, quality of life, MS course and comorbidity played a statistically significant role in the variance of these different cognitive composite scores: encoding ($p = .004$), total learning ($p = .01$), delayed free recall ($p = .004$) and higher executive functions ($p = .04$). However, these confounding variables were not significantly related to the variance of the recognition and information processing speed and working memory composite scores.

In a second block, the results also showed an important role of age in the variance of cognitive performance of PwMS: encoding ($p = .005$), total learning ($p = .001$), delayed

free recall ($p = .001$), recognition ($p = .009$), higher executive functions ($p < .001$) and information processing speed and working memory ($p < .001$).

However, once the portion of variance attributed to the target confounding variables (fatigue, depression, quality of life, comorbidities and MS course) and age was controlled, in a third block, hierarchical regression results demonstrated that the additional variance specifically related to the effect of disease duration on cognition was not statistically significant for any the cognitive domains explored (hierarchical regression analyses, block 3, $p = ns.$). Yet, a tendency was observed between disease duration and the information processing speed and working memory composite score: results demonstrated a close to average effect size ($B = -.21$) and a percentage of variance of about 3% for this relationship. A lack of statistical power may explain the failure to reach the threshold of statistical significance.

[Insert Table 4]

Comparisons between the elderly late-onset and adult-onset PwMS in our sample also allowed us to explore the impact of disease duration on an aging population and to characterize the cognitive profile of late-onset PwMS. Following preliminary comparisons on demographic and disease-related variables, the results demonstrated that these two subgroups differ significantly only for sex and quality of sleep (PSQI) variables. These two variables were therefore introduced as covariates in the ANCOVAs. This sex difference is not usually found in the MS population and seems to represent a specific bias in our sample. We also observed a slight tendency towards a difference in MS course between our two groups (more PPMS in late-onset group). The results of the ANCOVAs between late-onset and adult-onset showed that only the information processing speed and working memory score was significantly slower in adult-onset than in late-onset ($F [1, 43] = 6.54, p = .01.$). Results on the other cognitive domains were as follows: memory encoding ($F [1, 43] = .04, p = ns.$), total learning ($F [1, 43] = .002, p = ns.$), free delayed recall ($F [1, 43] = .02, p = ns.$), recognition ($F [1, 43] = .24, p = ns.$), and higher executive functions ($F [1, 43] = .05, p = ns.$). See Table 5 for the detailed results.

[Insert Table 5]

2.5 Discussion

Cognitive impairment in MS is now well recognized, with deficits primarily affecting information processing speed, attention, executive functions and memory. MS is considered a young adult disease, and consequently only a few studies have been conducted on the progression of cognitive impairment in aging PwMS. Our objective was to evaluate the impacts related to the presence of MS, age and disease duration on memory functioning (encoding, total learning, delayed free recall and recognition), higher executive functions and information processing speed and working memory.

Confirming our hypotheses, the results showed an effect of age and presence of MS on performance in all cognitive domains examined. We also demonstrated an important effect of age on the cognitive functioning of PwMS, even after controlling for several confounding variables such as fatigue, depression, quality of life, comorbidities and MS course. As expected, the cognitive performance of younger participants surpassed that of older ones, and healthy individuals performed better than PwMS. The present study also revealed parallel effects (no interaction) of age and MS disease on memory functions, which replicates findings of previous studies (Bodling, Denney, & Lynch, 2009; Roy et al., 2016). Thus, the differences between PwMS and healthy controls in terms of memory remain constant as they age. However, contrary to what has been reported to date, our results demonstrated an interaction effect between age and the presence of MS on higher executive functions and information processing speed and working memory. The deficits of PwMS in these cognitive domains, compared to healthy controls, are therefore accentuated as they age. Several authors agree that this group of cognitive functions represents those most affected in MS and would be considered central in the cognitive impairment profile (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Since they also represent functions affected by normal aging processes, it was expected that the combined effect of age and MS disease would accentuate impairment in elderly PwMS. This is precisely what we found. As PwMS age, they experience progressive brain atrophy, affecting both cortical and deep gray matter, at an accelerated rate compared to unaffected controls (Calabrese,

Filippi, & Gallo, 2010). In addition, it is now well known that even in normal aging, there is a decrease in the integrity of white matter, and therefore myelin damage, which would be associated with cognitive impairment (Bennett & Madden, 2014). The hypothesis of an interaction effect between aging mechanisms and those related to MS on information processing speed, attentional and executive functions has also been evoked in previous studies but, to our knowledge, has not been reported. Our results may reflect the inclusion of a greater number of validated neuropsychological measures and a wider age range (25 to 78 years) than previous studies.

Although there is a significant correlation between disease duration and cognitive functioning, when the confounding variables, such as fatigue, depression, quality of life, comorbidities, MS course and age, are taken into account, there is no longer any variance that can be explained independently by the disease duration. However, our findings suggest that disease duration may also influence information processing speed and working memory, although the data shows a trend rather than a clear effect. Specifically, comparison of the results of the two elderly MS groups on this cognitive composite score trends in that direction. Indeed, participants in the adult-onset MS group (average disease duration: 35.80 years) showed significantly poorer performance on information processing speed and working memory tasks compared to the late-onset PwMS participants of the same age (average disease duration: 9.85 years), while no differences were noted on the other functions. The pathophysiology of MS may explain these results. We now know that MS is mainly characterized by autoimmune reactions that cause demyelination plaques that in turn affect the white and gray matter of the CNS. These reactions damage the myelin sheath and can sometimes even completely destroy neurons and axons (Dendrou et al., 2015). This impairment is one of the sources of several symptoms in MS as it slows or blocks nerve transmission (Defer et al., 2010; Salou, Elong Ngonu, Garcia, Michel, & Laplaud, 2013; Wingerchuk et al., 2001). Consequently, it seems reasonable to suggest that in a disease that has been progressing for a longer time, the increasing accumulation of these pathophysiological mechanisms in the CNS would build up and have a greater impact, especially on the ability to perform tasks

involving rapid synaptic transmission, hence on tasks used to assess information processing speed.

The fact that we did not find a significant impact of disease duration added to those of age and confounding variables on other cognitive domains differs greatly from the findings reported by Leclercq and his colleagues (2014). However, our study included a larger number of participants and cognitive measures. PwMS were also more representative of the global MS population, with the inclusion of participants with various MS courses and a wider age range. This representativeness was, in part due to the possibility of evaluating participants at home, so that patients could agree to participate even if they had reduced mobility, for example.

Roy and his colleagues (2016) did not suggest an effect of disease duration on some of their measures of verbal memory, attention and executive functions when the variance was controlled for age and education. However, despite controlling for the effects of these variables, they demonstrated a significant relation between disease duration and measures of information processing speed (SDMT), which is in line with our findings.

One of the strengths of our study is the inclusion of late-onset elderly MS participants, a population that has been little studied but is increasingly present. This allows a more in-depth examination of the effect of disease duration, in addition to qualifying their cognitive status. Indeed, the current literature tends to demonstrate more rapid disability progression of late-onset PwMS but specifically on motor / physical functioning (Awad & Stüve, 2010). The cognitive evaluation of these patients therefore represents a strength of this study per se. Comparisons between elderly individuals with late-onset MS and those with adult-onset MS show similar performance in terms of memory, attention and executive functions. The predominance of a PPMS course was observed in our late-onset group, as expected. This MS course, which affects only around 10-15% of PwMS, is still poorly understood (Dobryakova, Rocca, Valsasina, DeLuca, & Filippi, 2017; Miller & Leary, 2007). Although axonal degeneration appears to be the basis of PPMS, the pathogenesis and immune mechanisms are unclear (Miller & Leary, 2007). This, together with the fact that the late-onset population itself is not yet well thoroughly characterized

in the MS literature, makes the interpretation of our results more difficult. However, one hypothesis would be that PwMS with a late-onset experience more disability, since participants in our late-onset group generally manifested the same deficits as those in the adult-onset groups who had a longer disease duration.

For both clinical and theoretical reasons, the results of the present study make an important contribution to the management of elderly PwMS. As cognitive impairment is common in MS and the average age of PwMS has tended to increase over the past two decades, this study is relevant since it allows a better understanding of the impact of age versus that of disease duration on the cognitive profile. We demonstrate the independent and parallel effects of age and MS disease on PwMS' memory functions, as well as the interaction effect on attentional, executive functioning and information processing speed. From this we can conclude that the effects of MS on memory functions are not accentuated by aging. As mentioned by Roy and colleagues (2016), this is relevant in the support of patients because the presence of atypical memory deficits in elderly ones could signal the presence of another age-related pathology, such as amnesic mild cognitive impairment (aMCI), a prodrome of Alzheimer's disease. This condition affects 10 to 20% of people aged 65 years and over in the general population (Petersen, 2011), including PwMS. Increasing our understanding of the cognitive functioning of aging PwMS facilitates the process of differential diagnosis in relation to other aging-related pathologies and their management by clinicians. In addition, despite the trend we observed between disease duration and information processing speed, the results suggest that age still plays a more important role in cognitive impairment than disease duration *per se*.

This study is not without limitations. The exclusion criteria limited the participation of some PwMS with greater physical impairment (EDSS > 7) or who have recently experienced changes related to the disease (relapses, medication). Furthermore, the PwMS included in this study were physically affected to a mild to moderate degree, which may limit generalization of the results. Nonetheless, the participating PwMS presented significant cognitive deficits compared to the controls in all the domains

examined. A larger number of participants would also have allowed greater statistical power and perhaps facilitated reaching statistical threshold in analyses.

The impact of aging on PwMS still poses a challenge to clinicians who aim to accurately distinguish cognitive impairment due to MS from that associated with normal or pathological aging processes (e.g., amnesic mild cognitive impairment, Alzheimer's disease) (Sanai et al., 2016). Additionally, as PwMS grow older, comorbidities, and physiological and psychological changes associated with normal aging may accentuate the severity of MS and its impact on cognitive functions (Stern, Sorkin, Milton, & Sperber, 2010). Moreover, it would be relevant to characterize aging in pwMS and clinically distinguish their cognitive profile from that observed in other populations (eg. Alzheimer's disease). In this respect, Jakimovski and colleagues have compared elderly pwMS and age-matched healthy controls using MS- and Alzheimer disease- specific neuropsychological measures in order to identify whether an atypical cognitive profile to MS would indicate the possible emergence of another concomitant pathology (Jakimovski et al., 2019). In order to truly understand the combined effect of aging and disease duration on cognition, it is essential to conduct a longitudinal study to follow each participant's trajectory. Some longitudinal studies have been conducted, but without specifically addressing aging and disease duration, in addition to generally not covering the main cognitive domains affected in MS (Piras et al., 2003; Ruet et al., 2013; Zivadinov et al., 2001). Many questions about differential impairment of specific functions in MS thus remain to be addressed more fully. This type of research would also provide a better understanding of the complexity of the disease duration variable, which can impact cognition differently due to the heterogeneity of MS progression and neurotoxicity across patients. Our results suggest that aging processes affect memory, higher executive functions, information processing speed and working memory in different ways. One hypothesis that would be relevant to explore to explain these results is the potential effect of cognitive reserve which could have a greater impact on memory functions than on other cognitive domains. As a theoretical construct, cognitive reserve suggest that by compensating and reorganizing neural networks, the brain adapts in order to resist damage inflicted on the CNS from disease and/or aging (Leon, Garcia-Garcia, &

Roldan-Tapia, 2014; Y. Stern, 2009). This adaptation is based on the accumulation of cognitive resources over the life course. The hypothesis behind this concept suggests that people with larger reserve have fewer functional deficits than those with lower cognitive reserve at an equivalent level of brain damage (Stern, 2002). In general, studies suggest that individuals with high cognitive reserve use more efficient, alternative and healthy neuronal networks when performing a task (Steffener & Stern, 2012; Vaughn et al. 2019; Villeneuve & Belleville, 2010). Several authors propose that activating the compensatory mechanisms associated with cognitive reserve is dependent on the age and/or level of brain damage (Benedict, Morrow, Weinstock Guttman, Cookfair, & Schretlen, 2010; Scarmeas et al., 2003; Sole-Padulles et al., 2009). A limited number of studies have addressed the effects of cognitive reserve in MS (Santangelo, Altieri, Enzinger, Gallo, & Trojano, 2019; Sumowski, 2015) and it could be relevant to address this topic to gain a better understanding of what distinguishes the effects of aging on the different cognitive domains in MS and how preventive measures could promote healthy cognitive aging.

2.6 Conclusion

In conclusion, this study provides additional evidence of the presence of cognitive deficits in MS and the effects of aging on cognitive functioning. An interaction effect between the mechanisms related to aging and those associated with MS is documented on attentional, executive and information processing speed performance. This therefore suggests that the difference between PwMS and healthy controls increases with age. At the same age, PwMS with a longer disease duration show greater difficulties in tasks involving information processing speed compared to those with a shorter disease duration. Despite this result and taking into account the potential effects of the level of fatigue, quality of life, depressive symptoms, MS course and presence of comorbidities, age appears to be the independent variable playing the most important role in memory, attentional, executive and information processing speed of PwMs.

2.7 Disclosures

A. Tremblay received a FRQS doctoral scholarship for this project in partnership with the Canadian Multiple Sclerosis Society.

K. Charest, E. Brando, E. Roger P. Duquette, and I. Rouleau have no disclosures related to this study.

P. Duquette has no commercial interests. PI for a CIHR grant to study the use of cannabis in MS. Co-PI for a MS Society grant to study sleep in MS (D Trojan PI), Co-Director with JP Antel of MSXchange, an educational program funded by multiple MS drug companies. Investigator- initiated clinical trials to study several themes with Biogen and Genzyme

2.8 Acknowledgments

The authors would like to thank all the individuals who participated in this study. A special thanks to Hugues Leduc for his suggestion regarding the statistical analyses and to Karen Grislis for manuscript editing.

2.9 References

Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, *245*(1-2), 41-46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643953>. doi:10.1016/j.jns.2005.08.019

Awad, A., & Stüve, O. (2010). Multiple sclerosis in the elderly patient. *Drugs & aging*, *27*(4), 283-294.

Benedict, Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(04), 549-558.

Benedict, R. H., Morrow, S. A., Weinstock Guttman, B., Cookfair, D., & Schretlen, D. J. (2010). Cognitive reserve moderates decline in information processing speed in multiple sclerosis patients. *J Int Neuropsychol Soc*, *16*(5), 829-835. doi:10.1017/S1355617710000688

- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187-205.
- Bodling, A. M., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2009). Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. *Arch Clin Neuropsychol*, 24(8), 761-767. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820246>. doi:10.1093/arclin/acp076
- Brassat, D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, 39(3), 341- 348.
- Buhse, M. (2015). The Elderly Person With Multiple Sclerosis: Clinical Implications for the Increasing Life-Span. *J Neurosci Nurs*, 47(6), 333-339; quiz E331. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26528951>. doi:10.1097/JNN.000000000000172
- Calabrese, M., Filippi, M., & Gallo, P. (2010). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 6(8), 438-444.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151.
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(6), 772-789.
- Defer, G., Brochet, B., & Pelletier, J. (2010). *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*: Elsevier Masson.
- Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*.
- Dobryakova, E., Rocca, M. A., Valsasina, P., DeLuca, J., & Filippi, M. (2017). Altered neural mechanisms of cognitive control in patients with primary progressive multiple sclerosis: An effective connectivity study. *Human brain mapping*, 38(5), 2580-2588.
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. (2012). Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Clin Neuropsychol*, 26(7), 1186-1200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034066>. doi:10.1080/13854046.2012.725101
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., . . . Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci*, 343(1-2), 91-99.

- Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., Roy, S., Jaworski III, M., Hancock, L., Nizinski, A., . . . Zivadinov, R. (2019). Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. *Frontiers in aging neuroscience, 11*, 105
- Jobin, C., Larochelle, C., Parpal, H., Coyle, P. K., & Duquette, P. (2010). Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Women's Health, 6*(6), 797-820.
- Julian, L. J. (2011). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics, 29*(2), 507- 525.
- Korakas, N., & Tsolaki, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cognitive and Behavioral Neurology, 29*(2), 55-67.
- Leclercq, E., Cabaret, M., Guilbert, A., Jougleux, C., Vermersch, P., & Moroni, C. (2014). [The influence of age and illness duration on cognitive impairment in aging patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS)]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 12*(3), 331-338. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25245320>. doi:10.1684/pnv.2014.0482
- Leon, I., Garcia-Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2014). Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PLoS One, 9*(7), e102632. doi:10.1371/journal.pone.0102632
- Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., & Comi, G. (2004). Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurological sciences, 25*(4), s350-s355.
- Miller, D. H., & Leary, S. M. (2007). Primary-progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology, 6*(10), 903-912.
- Mirmosayyeb, O., Brand, S., Barzegar, M., Afshari-Safavi, A., Nehzat, N., Shaygannejad, V., & Sadeghi Bahmani, D. (2020). Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine, 9*(5), 1326.
- Niino, M., & Miyazaki, Y. (2019). Cognitive impairment as one of the important non-motor symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical and Experimental Neuroimmunology, 10*(3), 152-160.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine, 256*(3), 183-194.
- Piras, M. R., Magnano, I., Canu, E. D. G., Paulus, K. S., Satta, W. M., Soddu, A., . . . Aiello, I. (2003). Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis:

neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 878-885.

Polliack, M. L., Barak, Y., & Achiron, A. (2001). Late-Onset Multiple Sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(2), 168-171.

Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*, 58(6), 840-846.

Multiple Sclerosis Journal, 23

Ruet, A., Deloire, M., Hamel, D., Ouallet, J.-C., Petry, K., & Brochet, B. (2013). Cognitive

impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple

sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*, 260(3), 776-784.

Salou, M., Elong Ngono, A., Garcia, A., Michel, L., & Laplaud, D. A. (2013).

[Adaptative

immunity and pathophysiology of multiple sclerosis]. *Rev Med Interne*, 34(8), 479-486.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622732>.

doi:10.1016/j.revmed.2013.03.327

Sanai, S. A., Saini, V., Benedict, R. H., Zivadinov, R., Teter, B. E., Ramanathan, M., & Weinstock-Guttman, B. (2016). Aging and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458516634871.

Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 33(3), 379.

Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., . . . Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage*, 19(3), 1215-1227. doi:10.1016/s1053-8119(03)00074-0

Roy, S., Frndak, S., Drake, A. S., Irwin, L., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2017). Differential effects of aging on motor and cognitive functioning in multiple sclerosis. (10), 1385-1393.

Sole-Padullés, C., Bartres-Faz, D., Junque, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 30(7), 1114-1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008

Steffener, & Stern. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 467-473. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 448-460.

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004

Stern, M., Sorkin, L., Milton, K., & Sperber, K. (2010). Aging with multiple sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 21(2), 403-417.

Sumowski, J. F. (2015). Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 6, 176. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347706>. doi:10.3389/fneur.2015.00176

Tremlett, H., & Devonshire, V. (2006). Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 67(6), 954-959.

Vaughn, C. B., Jakimovski, D., Kavak, K. S., Ramanathan, M., Benedict, R. H., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2019). Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nature Reviews Neurology*, 15(6), 329-342.

Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). [Cognitive reserve and neuronal changes associated with aging]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 8(2), 133-140. doi:10.1684/pnv.2010.0214

White, A., Swingler, R., & Compston, D. (1990). Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales. *Gerontology*, 36(3), 159-164.

Wingerchuk, D. M., Lucchinetti, C. F., & Noseworthy, J. H. (2001). Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory investigation*, 81(3), 263-281.

Zivadinov, R., Sepcic, J., Nasuelli, D., De Masi, R., Bragadin, L. M., Tommasi, M., . . . Ukmar, M. (2001). A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 773-780.

2.10 TABLES AND FIGURES

Table 1.
Cognitive composite scores

| Cognitive domain | Neuropsychological task (N) | Cronbach α |
|---|--|-------------------------------------|
| Memory encoding | - CVLT-II first recall and list B (N = 134) - WMS-III Logical Memory subtest first recall A (N = 134) and B (N = 130) - BVMT-R first recall (N = 133) | .81 |
| Total learning | - WMS-III Logical Memory subtest total immediate recall (N = 130) - BVMT-R Total (N = 133) - CVLT-II Total (N = 134) | .83 |
| Delayed free recall | - WMS-III Logical Memory subtest total delayed recall (N = 130) - BVMT-R delayed recall (N = 133) - CVLT-II delayed recall (N = 134) - Rey-Osterrieth Complex Figure delayed recall (N = 132) | .84 |
| Recognition | - WMS-III Logical Memory subtest total recognition (N = 133) - CVLT-II total recognition (N = 133) - Rey-Osterrieth Complex Figure total recognition (N = 130) | .60 |
| Higher executive functions | - D-KEFS Color-Word Interference test inhibition/flexibility [time] (N = 133) - D-KEFS Sorting test correct sort (N = 134) - D-KEFS Verbal Fluency Test switching [total] (N = 134) - COWAT [P-F-L total] (N = 134) - Tower of London total movement (N = 134) - Trail Making Test B [time] (N = 131) | .84 |
| Information processing speed and working memory | -PASAT-3 total score (N = 132) -SDMT – 90 sec total score (N = 133) - D-KEFS Color-Word Interference test color/reading [time] (N = 133) - Trail Making Test A [time] (N = 132) | .82 |

N. B. The number of participants (N) who performed the neuropsychological tasks can vary for several reasons such as: inability to perform the task, fatigue, color blindness, poor visual acuity.

Table 2.
Demographic and disease-related data

| | Control participants (N = 50) | PwMS (N = 84) | <i>p</i> |
|--|----------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sex: Men: <i>N</i> (%); Women: <i>N</i> (%) | 16 (32) 34 (68) | 25 (29.8) 59 (70.2) | .79 |
| Age: Mean (SD) | | | |
| Total sample (range, 28-78 years) | 50.18 (16.02) | 53.89 (14.43) | .17 |
| Young (N = 55; range, 25-53 years) | 35.96 (8.10) | 36.10 (6.07) | .94 |
| Elderly (N = 79; range, 55-78 years) | 64.40 (6.03) | 63.78 (5.23) | .64 |
| Years of education: Mean (SD) | 16.02 (2.20) | 15.14 (2.82) | .06 |
| Vocabulary WAIS-IV subtest – estimated premorbid Verbal IQ: Mean (SD) | 44.94 (4.22) | 43.61 (6.42) | .19 |
| Clinical Form | | | |
| Relapsing-remitting: <i>N</i> (%) | | 58 (69) | |
| Secondary progressive: <i>N</i> (%) | - | 18 (21.4) | - |
| Primary progressive: <i>N</i> (%) | | 8 (9.5) | |
| Disease duration: Mean years (SD) | - | 19.34 (13.96) | - |
| MoCA: Mean (SD) | 28.12 (1.62) | 26.48 (2.63) | <.001* |
| Depression (BDI-FS): Mean (SD) * PwMS: <i>N</i> = 81 | .67 (1.06) | 3.43 (3.30) | <.001* |
| Fatigue (MFIS): Mean (SD) * Control participants: <i>N</i> = 48 ; PwMS: <i>N</i> = 81 | 16.63 (12.49) | 32.49 (16.22) | <.001* |
| Sleep quality (PSQI): Mean (SD) * Control participants: <i>N</i> = 48; PwMS: <i>N</i> = 77 | 5.08 (2.47) | 5.97 (3.26) | .11 |
| Anxiety/Depression (HADS): Mean (SD) * Control participants: <i>N</i> = 48; PwMS: <i>N</i> = 77 | 14.28 (7.78) | 12.13 (7.99) | .14 |
| MSQOL Total * PwMS: <i>N</i> = 79 | - | 68.18 (18.53) | - |
| Subjective cognitive status (MSNQ): Mean (SD) * PwMS: <i>N</i> = 81 Informant (relative): <i>N</i> = 77 | - | 19.33 (9.31) 16.71 (11.28) | - |
| Disability status (EDSS) (range: 0-7): Mean (SD) | - | 2.91 (2.25) | - |
| Comorbidities: Mean number (SD) | 1.22 (1.34) | 1.44 (1.73) | .22 |

*: The number of participants varies for some measures due to incomplete or unreported questionnaires

-: Information not applicable

Table 3.*Cognitive score comparisons between PwMS and control participants (t-Tests)*

| Cognitive domains (Z score) | <i>ddl</i> | <i>t</i> | Control participants <i>M(SD)</i> | PwMS <i>M(SD)</i> | <i>p</i> | <i>d</i> |
|--|------------|----------|--------------------------------------|----------------------|----------|----------|
| Memory encoding | 132 | -4.15 | .33 (.72) | -.20 (.71) | <.001 | .75 |
| Total learning | 132 | -4.59 | .41 (.80) | -0.25 (.81) | <.001 | .83 |
| Delayed free recall | 132 | -3.76 | .32 (.78) | -.21 (.79) | <.001 | .68 |
| Recognition | 132 | -3.90 | .36 (.71) | -.19 (.71) | <.001 | .77 |
| Higher executive functions | 132 | -5.20 | .45 (.53) | -.23 (.74) | <.001 | 1.06 |
| Information processing speed and working memory | 132 | -6.04 | .38 (.45) | -.29 (.78) | <.001 | 1.05 |

NB. Sequential Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons was applied for each comparison.

Table 4.

Summary of multiple hierarchical regression analyses for the predictive role of disease duration in cognition

| Composite scores | R^2 | ΔR^2 | ΔF | p (model) | β (effect size) | Partial correlation ² (%) |
|--|-------|--------------|------------|----------------|--------------------------|---|
| Memory encoding | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .24 | .24 | 3.51 | .004 | | |
| Block 2 (Age) | .32 | .09 | 8.38 | .005 | -.36 | 8.41 |
| Block 3 (Disease duration) | .33 | .006 | .61 | .44 | .10 | .62 |
| Total learning | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .21 | .21 | 3.07 | .01 | | |
| Block 2 (Age) | .33 | .12 | 12.19 | .001 | -.43 | 12.25 |
| Block 3 (Disease duration) | .34 | .004 | .45 | .51 | .09 | .45 |
| Delayed free recall | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .24 | .24 | 3.54 | .004 | | |
| Block 2 (Age) | .36 | .12 | 12.30 | .001 | -.43 | 11.56 |
| Block 3 (Disease duration) | .36 | .000 | .000 | .99 | -.001 | <.001 |
| Recognition | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .13 | .13 | 1.75 | .12 | | |
| Block 2 (Age) | .22 | .08 | 7.23 | .009 | -.36 | 8.41 |
| Block 3 (Disease duration) | .22 | .001 | .06 | .81 | .03 | .07 |
| Higher executive functions | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .15 | .09 | 2.52 | .04 | | |
| Block 2 (Age) | .34 | .29 | 19.55 | <.001 | -.55 | 16.40 |
| Block 3 (Disease duration) | .35 | .28 | .34 | .56 | .07 | .34 |
| Information processing speed and working memory | | | | | | |
| Block 1 (Control variables) | .14 | .07 | 2.18 | .07 | | |
| Block 2 (Age) | .33 | .27 | 19.14 | <.001 | -.40 | 8.41 |
| Block 3 (Disease duration) | .35 | .29 | 2.71 | .10 | -.21 | 2.62 |

Block 1: MS course, comorbidities, fatigue (MFIS), quality of life (MSQoL), depression (BDI-FS)

Block 2: age

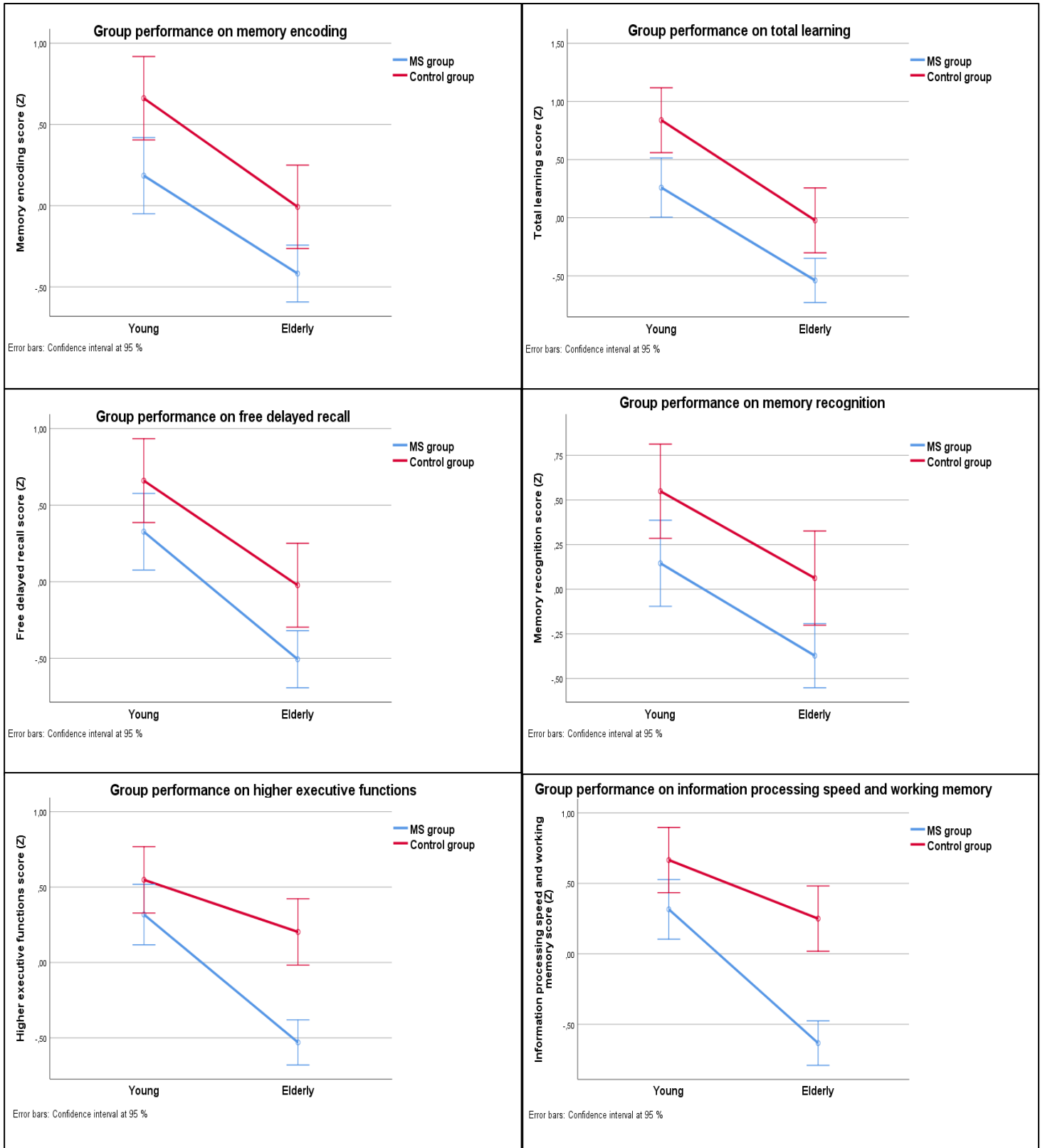
Block 3: disease duration

Partial correlation: approximate % variance for age and disease duration independently

Table 5.*Comparisons between late-onset and adult-onset elderly PwMS*

| | Late-onset (N = 24) | Adult-onset (N = 30) | <i>p</i> |
|--|------------------------------|-------------------------------|----------|
| Demographic and disease related variables comparisons | | | |
| Sex: Men: <i>N</i> (%); Women: <i>N</i> (%) | 14 (58.3) 10 (47.7) | 25 (83.3) 5 (16.7) | .04* |
| Age: Mean (SD) | 64.58 (4.85) Range: 56-74 | 63.13 (5.51) Range: 55-78 | .32 |
| Years of education: Mean (SD) | 15.33 (2.71) | 14.87 (3.34) | .58 |
| Vocabulary WAIS-IV subtest – estimated premorbid Verbal IQ: Mean (SD) | 44.61 (3.80) | 42 (8.34) | .17 |
| Clinical Form | | | |
| Relapsing-remitting: <i>N</i> (%) | 12 (50) | 18 (60) | .06 |
| Secondary progressive: <i>N</i> (%) | 6 (25) | 11 (36.7) | |
| Primary progressive: <i>N</i> (%) | 6 (25) | 1 (3.3) | |
| Disease duration: Mean years (SD) | 9.95 (3.75) Range: 5-17 | 35.30 (11.04) Range: 10-58 | <.001* |
| MoCA: Mean (SD) | 25.45 (2.67) | 26.20 (2.91) | .34 |
| Depression (BDI-FS): Mean (SD) | 3.13 (3.64) | 3.70 (2.76) | .45 |
| Fatigue (MFIS): Mean (SD) | 35.73 (16.56) | 38.17 (14.60) | .58 |
| Sleep quality (PSQI): Mean (SD) | 5.09 (2.49) | 7.16 (3.87) | .04* |
| Anxiety/Depression (HADS): Mean (SD) | 8.86 (5.43) | 13.19 (9.04) | .06 |
| MSQOL Total | 69.99 (17.26) | 62.44 (15.82) | .11 |
| Subjective cognitive status (MSNQ): Mean (SD) | | | |
| <i>PwMS</i> | 18.54 (9.39) | 20.85 (9.16) | .38 |
| <i>Informant (relative)</i> | 17.48 (11.60) | 16.24 (10.57) | .70 |
| Disability status (EDSS): Mean (SD) | 3.92 (1.87) | 4.02 (2.00) | .85 |
| Comorbidities: Mean number (SD) | 2.09 (2.54) | 1.59 (1.35) | .32 |
| Cognitive composite score comparisons (Z score): M (SD) | | | |
| Memory encoding | -.35 (.13) | -.39 (.12) | .84 |
| Total learning | -.46 (.15) | -.47 (.14) | .96 |
| Delayed free recall | -.46 (.15) | -.43 (.14) | .88 |
| Recognition | -.34 (.13) | -.25 (.12) | .63 |
| Higher executive functions | -.50 (.68) | -.56 (.70) | .76 |
| Information processing speed and working memory | -.38 (.60) | -.84 (.70) | .01* |

Figure 1: Two-way ANOVA results as a function of age and group (MS vs. Controls)



3. **CHAPITRE III – ARTICLE 2: Cognitive Reserve as a moderating factor between EDSS and cognition in multiple sclerosis**

Tremblay, A., Charest, K., Brando, E., Roger, E., Duquette, P., & Rouleau, I. (2023). Cognitive reserve as a moderating factor between EDSS and cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 70, 104482.

Cognitive Reserve as a moderating factor between EDSS and cognition in multiple sclerosis

Auteurs : Tremblay Alexandra^a, Charest Kim^a, Brando Estefania^a, Roger Elaine^b, Duquette Pierre^b, Rouleau Isabelle^{a,b*}

Affiliations : ^a *Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, succ. Centre-ville, Montreal, , H3C 3P8, Canada*

^b *Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, QC H2X 3H8, Canada*

3.1 Abstract

Objectives: It is now well recognized that brain damage and/or atrophy apparent on MRI is only moderately correlated to cognitive functioning. The cognitive reserve (CR) hypothesis has been proposed to explain this functional heterogeneity, but it has only been addressed recently in the MS literature and has not yet been thoroughly investigated. The objective of this study is to examine the protective role of CR in cognition using a standardized CR tool in a population with a wide age range.

Methods: A neuropsychological evaluation was performed on 84 pwMS aged between 27 and 78 years old and the CR Index questionnaire (CRIq) was used to estimate CR. The EDSS scale was used to assess the degree of neurologic impairment and estimate the disease burden.

Results: A moderating effect of CR was observed in the relationship between EDSS score and specific cognitive domains: processing efficiency, visuospatial learning and memory, as well as a tendency for verbal memory. In pwMS with a high level of CR, there was no negative relationship between these cognitive domains and EDSS.

Conclusion: The results support the protective role of CR in a sample of pwMS with a wide age range. This role seems to be limited to specific cognitive tasks that pose a greater challenge and therefore require greater adaptability.

3.2 Introduction

Cognitive impairment is frequently present in multiple sclerosis (MS) and affects up to about 70% of persons with MS (pwMS). This can significantly interfere with quality of life and daily activities, as well as employment, housekeeping, social life and leisure (Chiaravalloti and DeLuca, 2008; Fischer et al., 2014; Korakas and Tsolaki, 2016).

Several studies focusing on normal and/or pathological cognitive aging have shown that the presence of brain damage and/or atrophy does not strongly correlate with cognitive functioning. Thus, at equivalent levels of neurologic injury, the cognitive profiles and day-to-day functioning of individuals are quite heterogeneous (Katzman et al., 1989; Satz, 1993). This phenomenon could be attributed to cognitive reserve (CR), among other factors. CR is a theoretical construct that represents the plasticity properties of the brain as it compensates and reorganizes neural networks to resist central nervous system damage caused by disease and/or aging (Hohman et al.; Leon et al., 2014; Steffener and Stern, 2012; Stern, 2009). This capacity to adapt is thought to be based on accumulation of cognitive resources over a person's lifespan. CR is commonly estimated by level of education, verbal intelligence (verbal IQ), social engagement, occupational status and/or participation in leisure activities that present cognitive challenges (Steffener and Stern, 2012). Although these proxies are interrelated and seem to measure the same underlying concept, these tools each make a unique contribution to building up a CR (Opdebeeck et al., 2016). The Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) is a relatively recent and standardized tool developed specifically to estimate the level of CR (Nucci et al., 2012). This questionnaire conceptualize CR as a fluid construct, resulting from a combination of experiences and activities over the lifespan (Nucci et al., 2012). In addition, this tool is quick to administer (approximately 15 min) and consequently is frequently used in the research community.

Although the concept of CR was originally developed to explain the protective role of education in dementia onset (Stern et al., 1992), its application to MS is supported by the current literature (Arnett, 2010; Sumowski and Leavitt, 2013; Sumowski, 2015; Sumowski et al., 2012). More specifically, a recent meta-analysis focusing on the

relationship between cognitive functioning in MS and CR shows that a high level of CR is associated with better attentional, executive, information processing speed, verbal and spatial memory performance (Santangelo et al., 2019). A number of studies have evaluated the moderating role of CR in the relationship between brain atrophy measured on MRI and cognition. This atrophy is generally considered a measure of the disease burden, and the literature tends to show that a high level of CR limits the effects of this atrophy on cognition in MS (Bonnet et al., 2006; Fenu et al., 2018; Santangelo et al., 2019; Sumowski et al., 2010). From a clinical point of view, since patients do not have MRI scans on a regular basis, it is essential to use more accessible tools, such as the EDSS scale, to assess the degree of neurologic impairment and estimate the disease burden in MS. EDSS scores range from 0 (normal neurologic exam) to 10 (death due to MS), and may reflect the integrity of subcortical brain structures (Artemiadis et al., 2020; Kurtzke, 1983). EDSS scores are generally negatively associated with patients' cognitive functioning, but here again this relationship can be heterogeneous between individuals, which could be explained by a tertiary factor, such as CR (Deloire et al., 2010; Da Silva et al., 2015; Nunnari et al., 2016). Therefore, it is relevant and ecological to explore whether CR has a mitigating effect on the relationship between cognition and the disease burden, as estimated by the EDSS.

On another note, studies on CR in MS have been carried out mostly among young individuals, often aged between 20 and 40. However, research is increasingly including older PwMS in their sample. The life expectancy of pwMS has improved significantly in recent decades due to available treatments (Buhse, 2015; Polliack et al., 2001; Sanai et al., 2016). In addition, the concept of CR was initially studied in age-related pathologies, which adds to the relevance of studying this concept in a population with a wide age range in order to take aging into account. This variable is also of particular interest in MS, since the disease usually begins early in life and its duration is usually longer than that of other degenerative diseases, such as Alzheimer's disease.

The objective of this study is to examine the mitigating role of CR in the relationship between cognition and the disease burden estimated by EDSS score in a MS population with a wide age range. Cognitive functioning is generally negatively correlated with the

EDSS measure, but this relationship is very heterogeneous. We believe that CR plays a role in this variability. We therefore expect to find interaction effects between CR and EDSS score that have an impact on cognition, such that a significant negative association between EDSS score and cognition will be absent at higher levels of CR. This suggests that the physical/ neurological disability associated with the disease will not be associated with impairment in cognition in persons with high level of CR.

3.3 Materials and methods

3.3.1 Procedure

The participants in this cross-sectional study were 84 pwMS initially selected from the iMed platform of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). The research project was formally approved by the ethics committee of that institution. Potential participants were informed of the project by phone and invited to participate. The consent form and questionnaires were mailed to those who agreed, to be completed and returned at their appointment for neuropsychological testing. Each participant underwent a comprehensive in person neuropsychological assessment performed by a graduate student trained in neuropsychology, supervised by a licensed and qualified neuropsychologist (Quebec Licensing Board for psychologists, I.R.).

3.3.2 Participants

The sample consisted of 84 pwMS. To be included in the study, participants had to meet the following criteria: (1) a diagnosis of relapsing-remitting MS (RRMS), or secondary progressive MS (SPMS), or primary progressive MS (PPMS) according to MacDonald's criteria (Polman et al., 2005); (2) a maximum score of 7.0 on the Expanded Disability Status Scale (EDSS); (3) fluent in French; and (4) able to provide informed consent. Participants with any of the following criteria were excluded: (1) neurological disorders other than MS, psychiatric or other disorders that may interfere with cognitive functioning; (2) major depression and / or significant symptoms of depression; (3) drug or alcohol abuse; (4) sensory or motor deficits that can interfere with neuropsychological assessment; (5) MS relapse in the last 3 months (90 days); (6) a change in MS-specific

medication in the past 3 months (90 days); (7) a history of a neurodevelopmental disorder (e.g., ADHD, learning disabilities).

3.3.3 Assessments

3.3.3.1 *Neuropsychological evaluation*

The MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS) battery was chosen for its validity and reliability for cognitive assessment in an MS population (Benedict et al., 2006; Dusankova et al., 2012). It includes the California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT-II) (verbal episodic memory), the Brief Visual Memory Test (BVMT-R) (visual episodic memory), the Sorting Test (D-KEFS) (executive functions), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3) (attention and processing speed), the Benton Line Orientation Judgment (JLO) (visuospatial functions) and the Controlled Oral Word Association Test (COWAT, letters P-T-L) (verbal fluency). Additional tasks were added to more thoroughly explore certain cognitive domains and other functions known to be affected in MS: the Logical Memory subtest A & B (WMS-III) (episodic memory of semantically related information); Trail Making Test A-B[time]; the Rey-Osterrieth Complex Figure (visuo-constructive functions, organization/planning, non-verbal memory); and the DKEFS Color-Word Interference (executive functions and processing speed).

3.3.3.2 *Cognitive Reserve*

CR cannot be measured directly, and, to date, there is no consensus regarding its measurement. Nevertheless, studies tend to show that a combination of several factors reflecting previous experiences and intellectual enrichment constitutes an adequate and recommended operationalization of CR (Opdebeeck et al., 2016). The Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) was used to obtain information about the level of education, employment history and frequency of participation in several leisure, social, physical, and intellectual activities. From this questionnaire, an overall CR score was obtained (CRIq total). This CRIq total score was then converted into a Z-score to easily classify

participants within the sample and target those with the lowest (-1 standard deviation), a medium (mean) or a higher (+1 standard deviation) level of CR.

3.3.3.3 *Statistical Analyses*

Descriptive analyses were performed to characterize the participants according to demographic variables. Pearson's correlations were used to confirm the relation between EDSS score and cognitive measure. Moderation analyses (SPSS 28. Process V35) were used to examine if the relationship between EDSS score and cognition is moderated by CR (estimated by CRIq total). Interactions are expected between CR and EDSS.

3.4 **Results**

The sample consisted of 25 men and 59 women (N = 84) between 27 and 78 years old (M= 53.89; SD= 14.43) with a MS diagnosis for the past 5 to 58 years (M=19.52; SD= 14.33). Women are more affected by MS than men (ratio of 3:1), and the sex distribution in our sample reflects this (Brassat, 2010; Jobin et al., 2010). Moreover, we did not observe any significant difference between men and women in our sample in terms of age, CR or cognition, which explains why the sex variable was not addressed in the analyses. Sixty-nine percent (N = 58) of the participants had a relapsing-remitting (RRMS) form, 21.4% (N = 18) had a secondary progressive form (SPMS), while 9.5% (N = 8) had the primary progressive form (PPMS). The average number of years of education was 15.14 years (SD: 2.82). The mean EDSS score was 2.91 (SD: 2.25), with a range from 0 to 7. On average, participants in the study scored 26.48/30 on the MoCA cognitive screening test (SD: 2.63), with a range from 19 to 30. Twenty-nine (34.52%) participants scored less than 26, the cut-off score for the presence of a cognitive disorder. Significant and negative correlations were found between the EDSS score and all cognitive measures included in the study, except for the COWAT and the JLO total score (Table 1).

Insert Table 1

Moderation analysis was conducted to assess the moderating effect of the CR (estimated by CRIq Total). Results show a moderating effect of CR on the association of EDSS score and processing efficiency (SDMT, PASAT-3) and visuospatial learning and memory (BVMT-R total and delayed recall; Rey-Osterrieth Complex Figure delayed recall). More specifically, there was a significant and negative association between EDSS and SDMT, PASAT-3, total score and delayed recall of BVMT-R and delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure among participants with the lowest level of CR (CRIq total at -1SD) and those with an average level (CRIq total at mean), but no significant effect of EDSS for those with the highest level of CR (+1 SD). In addition, the moderating effect of CR explains between 4 and 9% of the variance of these cognitive scores, which is considerable. The results are presented in Fig. 1. The moderating effect (interaction term) was not statistically significant for the other cognitive measures administered. Simple effects are therefore not presented or interpreted. A tendency to achieve immediate recall of the Rey-Osterrieth Complex figure and the WMS-III Logical Memory subtest can be observed with an effect size of 4%, which is close to, but below the threshold for statistical significance. See Table 2 for data details. Note that the analysis was not carried out with the COWAT and the JLO, since those measures were not correlated with EDSS score in our sample.

[Insert Figure 1 and Table 2]

3.5 Discussion

The objective of this study was to examine the protective role of CR on the negative association between cognition and disease burden estimated by the EDSS scale in an MS population with a wider age range than has typically been examined in the literature to date.

As expected, the results demonstrate a significant moderating effect of CR estimated by total CRIq score on the negative relationship between EDSS and processing efficiency (SDMT, PASAT-3), and visuospatial learning and memory (BVMT-R total and delayed recall; Rey-Osterrieth Complex Figure delayed recall). We observed that performance on

these tasks was not significantly associated with EDSS in pwMS with the highest level of CR. For those with a low or medium level of CR, the higher the EDSS, the lower the cognitive performance. Although the significance threshold was not reached, we also observed a trend towards this same moderating effect for immediate recall in another visuospatial memory task (Rey-Osterrieth Complex Figure) and in verbal memory (WMS-III Logical Memory subtest). A lack of statistical power, possibly due to sample size, may have impeded attaining statistical significance.

The results also suggest that CR is not uniformly protective of overall cognition but plays a role in some specific functions. CR theory suggests that this concept is intimately related to the way cognitive tasks are executed (Tucker and Stern, 2011), such that people with greater CR perform tasks more efficiently and/or with more sophisticated strategies. Thus, it is suggested that the effect of CR is more noticeable in performing tasks that pose a greater cognitive challenge, in which more variability in terms of strategies can be observed (Sumowski et al., 2009). This could therefore explain why the Trail making test, which measures simple execution speed (Trail A) and basic switching abilities (Trail B), does not benefit from the protective effects of CR, despite our participants showing deficits in these two areas. Although these tasks are sensitive to damage in MS, they are probably not sufficiently discriminating in terms of resources required or distinct cognitive strategies involved to benefit from improved performance due to CR influence. For the other tasks in which we did not detect any moderating effect of CR, we believe that a sample bias might be involved. The exclusion criteria limited the participation of some PwMS with greater physical impairment (EDSS > 7) or recent changes related to the disease in some way (relapses, medication). In addition, the voluntary commitment to this relatively demanding study probably attracted participants with high cognitive functioning. Indeed, our participants performed better than expected on D-KEFS tasks (Color-Word Interference Test, inhibition condition, Sorting Test) and CVLT-II, and the majority obtained results in the normal range on those tests. Consequently, the lack of performance variability between participants may have limited the possibility of detecting any protective effect of CR on those tasks.

The present results are consistent with the current literature on CR in MS, although the marked heterogeneity between studies makes it difficult to organize the findings in a coherent portrait. In fact, while most researchers agree on the definition of the concept of CR, no consensus has been reached concerning its measurement. Many studies estimate the level of CR with a single proxy (e.g. education, verbal IQ), but it is increasingly recognized that it is a multidimensional concept (Nucci et al., 2012; Opdebeeck et al., 2016). In addition, the choice of neuropsychological tasks also has an impact on the extent to which the results of a study can be generalized to others and then limits interpretation of these results. There is also no consensus on the choice of measurement tools in cognition studies. This implies that, from one study to another, the same cognitive domains are not assessed by the same variables and this heterogeneity makes it difficult to generalize the results reported by different studies. It is also important to mention that MS is known to be a very heterogeneous condition per se in terms of cerebral lesions and clinical course, in comparison to Alzheimer's disease or normal aging, for example. Therefore, it is also possible that different results may be obtained in studies with a similar methodology, but different MS patient samples. Also, the correlational design of this study constitutes a limitation, because no causal effect can be drawn from the results. These limits warrant further research on CR in MS, and improved standardization of the work. It would also be relevant to undertake more longitudinal studies to follow the effect of CR on cognition of the same patients over time, since it can vary greatly. Fundamental studies aimed at better understanding the neuronal substrates associated with CR are also relevant to the overall understanding of this concept, but still a source of questioning.

To our knowledge, only one other study has obtained similar results to the present paper about a moderating effect of CR (estimated by the CRIq) on the relationship between cognition (BICAMS screening battery) and EDSS (Artemiadis et al., 2020). This previous study found a significant interaction between the CRIq and EDSS score, but only on the SDMT performance, which differs from the present results, which show this effect beyond the processing efficiency, but also in memory. In that study, Artemiadis and colleagues concluded that a high level of CR (75th percentile rank) exerts a

moderating role in the negative relationship between the EDSS and information processing speed. Those with a higher CR therefore have a higher information processing speed than those with a lower RC (25th percentile rank). However, a recent meta-analysis conducted by Santagelo et al. (2019) showed that CR did not moderate the correlation of EDSS score with any cognitive performances, which differs from the data reported by the present study and that of Artemiadis et al. (2020). Note that the studies included in the previous meta-analysis comprise patients with an EDSS score oscillating only between 1 and 4, whereas a higher score was tolerated in the present study (EDSS < or = 7) and in that of Artemiadis et al. (2020) (EDSS < or = 8.5), which may partly explain the discrepancy in results. Another potential explanation for this difference in results lies in the estimation of the CR which was made by single proxies (education or vocabulary) in the meta-analysis versus by a standardized questionnaire of CR (CRIq) in the present study and that of Artemiadis et al. (2020).

In another vein, our use of an accessible and common clinical tool to estimate the level of the disease burden (EDSS score) is a strength, since the results can easily be transferred to clinicians' daily practice. The present results therefore add to the literature suggesting that, at equivalent levels of neurological impairment and/or physical disability, cognitive and therefore functional repercussions can vary greatly, and may be influenced by CR. Based on these results, it would be interesting to study the impact of an intervention to directly increase the level of CR per se, in order to evaluate its protective effect on the negative association between disease burden and cognition. For example, it would be useful to know if a patient with a high EDSS score and a low level of CR could experience improved day-to-day cognitive functioning over time by increasing their level of CR through participation in more cognitively challenging leisure activities. Furthermore, since MS is often diagnosed in young adults and may compromise their motivation to remain physically and cognitively active, the results obtained in our study and similar ones could motivate pwMS to participate in challenging activities in order to increase their level of CR.

Finally, our findings also support the use of the concept of CR in studies among samples of pwMS older than those studied to date. MS is still considered to be a young adult

disease, and consequently only a few studies have been conducted on CR in aging. Cognitive reserve is a concept that was initially formulated in connection with age-related disease, so it merited application in an investigation conducted in a more diverse and older population. The concept of CR, and patient awareness of its importance, are even more relevant as pwMS age with the disease, since they are not protected from age-related cognitive decline or from developing pathologies related to aging, like Alzheimer's disease.

3.6 Conclusion

In conclusion, this study adds to the body of evidence on the application of the concept of CR in a population with MS, especially one with a wide age range. We have documented a moderating effect of CR on the relationship between EDSS disability score and specific cognitive domains, i.e. processing efficiency and visuospatial learning and memory. We also observed a tendency toward the protective role of CR in the relationship between verbal memory and EDSS score. The results show that for participants with a high level of CR, there is no negative association between EDSS and these cognitive domains, whereas at a low or medium level of CR, the higher the EDSS score, the more cognitive performance declines. This study also supports the use of CRiQ, a standardized tool developed specifically to estimate the level of CR.

3.7 Disclosures

A. Tremblay received a FRQS doctoral scholarship for this project in partnership with the Canadian Multiple Sclerosis Society.

K. Charest, E. Brando, E. Roger P. Duquette, and I. Rouleau have no disclosures related to this study.

P. Duquette has no commercial interests. PI for a CIHR grant to study the use of cannabis in MS. Co-PI for a MS Society grant to study sleep in MS (D Trojan PI), Co-Director with JP Antel of MSXchange, an educational program funded by multiple MS drug

companies. Investigator- initiated clinical trials to study several themes with Biogen and Genzyme

3.8 Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

3.9 Acknowledgments

The authors would like to thank the individuals who participated in this study, Hugues Leduc for his suggestion regarding the statistical analyses and Karen Grislis for manuscript editing.

3.10 References

- Arnett, P.A., 2010. Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis? *Neurology* 74 (24), 1934–1935.
- Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., Hadjigeorgiou, G., 2020. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: a cross-sectional study in 526 patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 41, 102047.
- Benedict, Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., Weinstock-Guttman, B., 2006. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 12 (04), 549–558.
- Bonnet, M.C., Deloire, M.S., Salort, E., Dousset, V., Petry, K.G., Brochet, B., Group, A.S., 2006. Evidence of cognitive compensation associated with educational level in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 251 (1-2), 23–28.
- Brassat, D., 2010. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Méd.* 39 (3), 341–348.
- Buhse, M., 2015. The elderly person with multiple sclerosis: clinical implications for the increasing life-span. *J. Neurosci. Nurs.* 47 (6), 333–339.
- Chiaravalloti, N.D., DeLuca, J., 2008. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 7 (12), 1139–1151.

- Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., Brochet, B., 2010. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult. Scler. J.* 16 (5), 581–587.
- Dusankova, J.B., Kalincik, T., Havrdova, E., Benedict, R.H., 2012. Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Clin. Neuropsychol.* 26 (7), 1186–1200. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>.
- Fenu, G., Loreface, L., Arru, M., Sechi, V., Loi, L., Contu, F., Fronza, M., 2018. Cognition in multiple sclerosis: Between cognitive reserve and brain volume. *J. Neurol. Sci.* 386, 19–22.
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J.H., Hoffmann, F., Sailer, M., Koehler, W., 2014. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J. Neurol. Sci.* 343 (1-2), 91–99.
- Hohman, T., McLaren, D., Mormino, E., Gifford, K., Libon, D., Jefferson, A., Initiative Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2016. Asymptomatic alzheimer disease: defining resilience. *Neurology* 87 (23), 2443–2450.
- Jobin, C., Larochelle, C., Parpal, H., Coyle, P.K., Duquette, P., 2010. Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Women's Health* 6 (6), 797–820.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Ooi, W.L., 1989. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann. Neurol.* 25 (4), 317–324. Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.
- Korakas, N., Tsolaki, M., 2016. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of neuropsychological assessments. *Cogn. Behav. Neurol.* 29 (2), 55–67.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (11), 1444, 1444.
- Leon, I., Garcia-Garcia, J., Roldan-Tapia, L., 2014. Estimating cognitive reserve in healthy adults using the cognitive reserve scale. *PLoS One* 9 (7), e102632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102632>.
- Da Silva, M., Moreira, C., Santos, B., Dias, P., 2015. Cognitive reserve in multiple sclerosis: protective effects of education. *Mult. Scler. J.* 21 (10), 1312–1321.
- Nucci, M., Mapelli, D., Mondini, S., 2012. Cognitive reserve index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin. Exp. Res.* 24 (3), 218–226.

- Nunnari, D., De Cola, M.C., Costa, A., Rifichi, C., Bramanti, P., Marino, S., 2016. Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: new findings from a cross-sectional study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 38 (10), 1158–1167.
- Opdebeeck, C., Martyr, A., Clare, L., 2016. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 23 (1), 40–60.
- Polliack, M.L., Barak, Y., Achiron, A., 2001. Late-onset multiple sclerosis. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49 (2), 168–171.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., O'Connor, P.W., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria. *Ann. Neurol.* 58 (6), 840–846.
- Sanai, S.A., Saini, V., Benedict, R.H., Zivadinov, R., Teter, B.E., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B., 2016. Aging and multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 22 (6), 717–725.
- Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., Trojano, L., 2019. Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neuropsychology* 33 (3), 379.
- Santangelo, G., Altieri, M., Gallo, A., Trojano, L., 2019. Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 30, 265–276.
- Satz, P., 1993. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 7 (3), 273.
- Steffener, J., Stern, Y., 2012. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis.* 1822 (3), 467–473.
- Stern, 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 (10), 2015–2028.
- Stern, Alexander, G.E., Prohovnik, I., Mayeux, R., 1992. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer’s disease. *Ann. Neurol.* 32 (3), 371–375. *Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.*
- Sumowski, J.F., Chiaravalloti, N., DeLuca, J., 2009. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 31 (8), 913–926.
- Sumowski, J.F., Leavitt, V.M., 2013. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 19 (9), 1122–1127.

Sumowski, J., Wylie, G., Gonnella, A., Chiaravalloti, N., Deluca, J., 2010. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology* 75 (16), 1428–1431.

Sumowski, J.F., 2015. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front. Neurol.* 6, 176. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00176>.

Sumowski, J.F., Chiaravalloti, N., Leavitt, V.M., Deluca, J., 2012. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 18 (10), 1454–1458. <https://doi.org/10.1177/1352458512440205>.

Tucker, Stern, 2011. Cognitive reserve in aging. *Curr. Alzheimer Res.* 8 (4), 354–360.

3.11 Tables and Figures

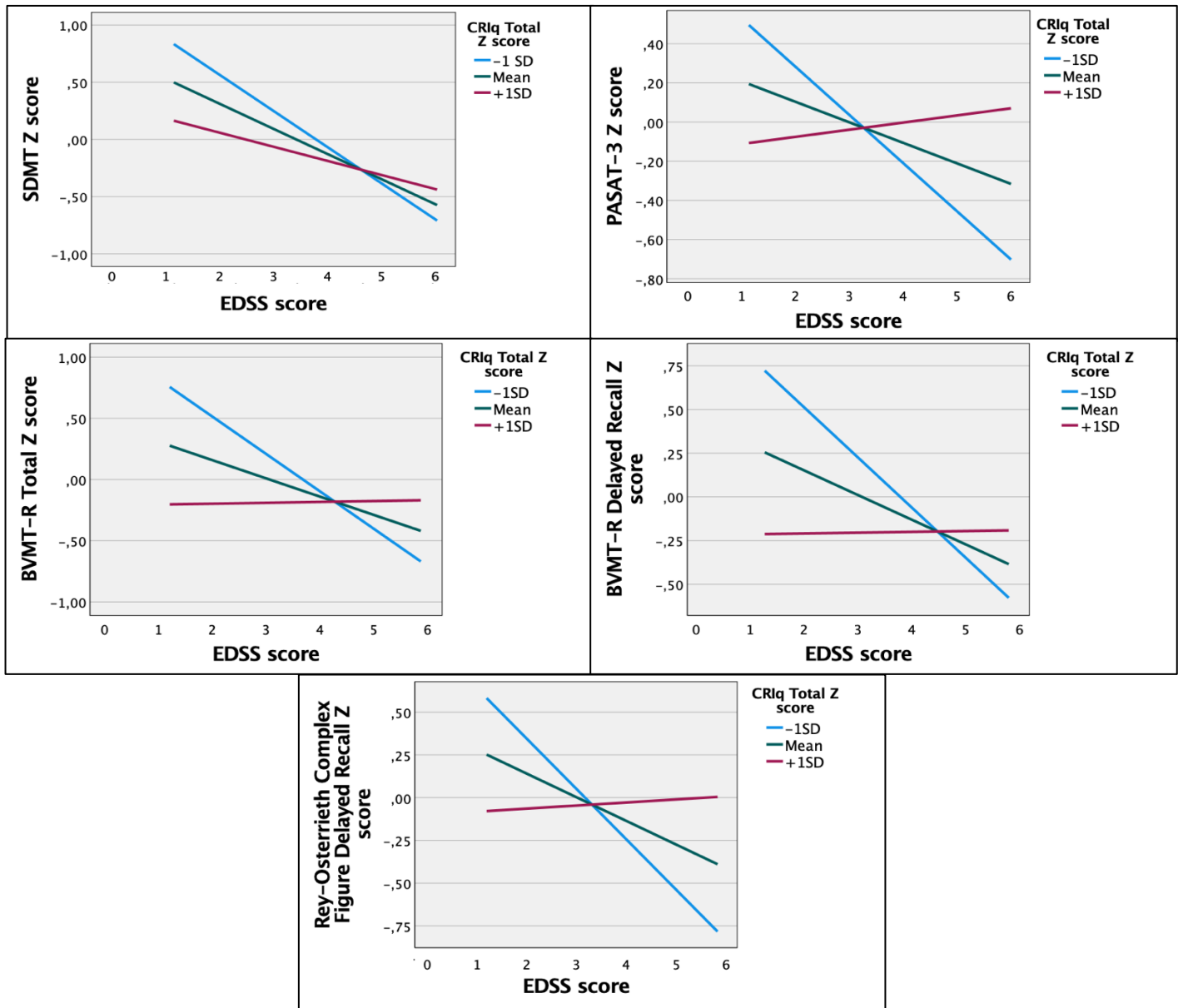
3.11.1 Table 1. Correlations between cognitive measures and EDSS score

| | Pearson's correlations with EDSS Score |
|---|---|
| SDMT – 90 sec total | -.60 (p<.001) |
| PASAT-3 total | -.33 (p = .003) |
| BVMT-R Total | -.44 (p<.001) |
| BVMT-R Delayed Recall | -.41 (p<.001) |
| D-KEFS Color-Word Interference test inhibition Time | -.28 (p=.01) |
| D-KEFS Sorting Test Correct sort | -.51 (p<.001) |
| Trail Making Test A [time] | -.38 (p<.001) |
| Trail Making Test B [time] | -.40 (p<.001) |
| COWAT [P-F-L total] | -.13 (p=.24) |
| WMS-III Logical Memory subtest total immediate recall | -.42 (p<.001) |
| WMS-III Logical Memory subtest total delayed recall | -.49 (p<.001) |
| CVLT-II Total | -.43 (p<.001) |
| CVLT-II delayed recall | -.45 (p<.001) |
| Rey-Osterrieth Complex Figure immediate recall | -.37 (p<.001) |
| Rey-Osterrieth Complex Figure delayed recall | -.38 (p<.001) |
| Benton Line Orientation Judgment (JLO) | -.07 (p=.55) |

3.11.2 Table 2. Moderating effect of CR1q Total on the association between EDSS and cognition

| Dependent variables | Relation between EDSS and cognition | | | Interaction effect between CR1q Total and EDSS score |
|---|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| | CR -1SD | CR mean | CR +1SD | |
| SDMT | $\beta=-.77$ $p<.001$ | $\beta=-.53$ $p<.001$ | $\beta=-.30$ $p=.05$ | $\Delta R^2 = .04, F(1,79)= 5.12, p =.026$ |
| PASAT-3 | $\beta=-.60$ $p<.001$ | $\beta=-.25$ $p=.019$ | $\beta=.09$ $p=.624$ | $\Delta R^2 = .08, F(1,79)= 7.94, p =.006$ |
| BVMT-R Total | $\beta=-.72$ $p<.001$ | $\beta=-.35$ $p<.001$ | $\beta=.02$ $p=.92$ | $\Delta R^2 = .08, F(1,79)= 9.71, p =.003$ |
| BVMT-R Delayed Recall | $\beta=-.66$ $p<.001$ | $\beta=-.32$ $p=.002$ | $\beta=.01$ $p=.06$ | $\Delta R^2 = .07, F(1,79)= 7.56, p =.007$ |
| Rey-Osterrieth Complex Figure delayed recall | $\beta=-.69$ $p<.001$ | $\beta=-.32$ $p=.003$ | $\beta=.04$ $p=.81$ | $\Delta R^2 = .09, F(1,79)= 8.59, p =.004$ |
| Rey-Osterrieth Complex Figure immediate recall | - | - | - | $\Delta R^2 = .04, F(1,79)= 3.78, p =.056$ |
| WMS-III Logical Memory subtest total immediate recall | - | - | - | $\Delta R^2 = .04, F(1,79)= 3.84, p =.054$ |
| WMS-III Logical Memory subtest total delayed recall | - | - | - | $\Delta R^2 = .004, F(1,79)= .43, p =.515$ |
| CVLT-II Total | - | - | - | $\Delta R^2 = .006, F(1,79)= .59, p =.444$ |
| CVLT-II delayed recall | - | - | - | $\Delta R^2 = .02, F(1,79)= 2.23, p =.139$ |
| D-KEFS Color-Word Interference test inhibition Time | - | - | - | $\Delta R^2 = .0001, F(1,79)= .01, p =.908$ |
| D-KEFS Sorting Test Correct sort | - | - | - | $\Delta R^2 = .008, F(1,79)= .86, p =.356$ |
| Trail Making Test A [time] | - | - | - | $\Delta R^2 = .02, F(1,79)= 2.34, p =.130$ |
| Trail Making Test B [time] | - | - | - | $\Delta R^2 = .005, F(1,79)= .45, p =.503$ |

3.11.3 Figure 1. Moderating effect of CR on the relation between EDSS and cognitive scores



4. CHAPITRE IV – DISCUSSION GÉNÉRALE

Les atteintes cognitives sont fréquentes chez les patients avec la SEP et celles-ci affectent significativement le fonctionnement au quotidien et la qualité de vie. Dans le contexte où l'espérance de vie et la moyenne d'âge des patients ont augmenté depuis les 2 dernières décennies, il convient de se pencher sur les effets du vieillissement et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif dans la SEP. Par ailleurs, lorsqu'on aborde le fonctionnement cognitif en relation avec l'âge et/ou une pathologie, le concept de RC mérite d'être examiné puisqu'il suggère une certaine adaptation du cerveau en réaction à ces changements que subit le SNC, par une compensation et une réorganisation potentielle de réseaux neuronaux. De façon générale, l'objectif principal de cette thèse était d'approfondir notre compréhension du fonctionnement cognitif dans la SEP, en examinant spécifiquement les impacts de l'âge et de la durée de la maladie, ainsi que les effets modérateurs de la RC sur ces changements cognitifs.

Ainsi, dans la première étude, nous avons examiné les impacts de la SEP, de l'âge et de la durée de la maladie sur la cognition par une sélection rigoureuse de groupes de patients avec SEP permettant de comparer directement les effets d'âge et/ou de durée et de participants témoins appariés sur ces variables. Dans la seconde étude, nous avons investigué le rôle protecteur de la RC sur la relation entre une mesure liée à l'atteinte neurologique (EDSS) et la cognition de patients SEP avec une large étendue d'âge (27 à 78 ans).

4.1 Synthèse des résultats

4.1.1 Première étude : L'effet du vieillissement et de la durée de la maladie sur la cognition dans la SEP

Cette première étude avait pour objectif d'explorer les effets respectifs de la SEP, de l'âge et de la durée de la maladie sur le fonctionnement cognitif. Pour ce faire, 84 patients avec SEP ont été recrutés et séparés en trois groupes se distinguant spécifiquement en termes d'âge et de durée de la maladie. En fait, le premier groupe correspondait aux patients âgés de 55 ans et plus avec une longue durée de la maladie, dont les premiers symptômes étaient apparus entre 18 et 49 ans (AO, $n = 30$). Le second groupe incluait aussi des patients âgés de 55 ans et plus, mais avec une durée de la maladie plus courte et dont la première apparition des symptômes était tardive, à 50 ans et plus (LO, $n = 24$). Le troisième groupe comprenait de jeunes patients, âgés entre 18 et 54 ans dont la durée moyenne de la maladie était équivalente à celle du second groupe (jeune, $n = 30$). Cinquante participants témoins en santé étaient aussi inclus dans cette étude. Ce groupe comprenait deux groupes (25 participants jeunes et 25 participants âgés de plus de 55 ans), appariés pour l'âge et le nombre d'années d'éducation avec les groupes de patients avec SEP.

Les effets de l'âge et de la maladie sur la cognition ont d'abord été examinés à l'aide d'ANOVAs bidirectionnelles. Ces analyses ont permis d'examiner comment les processus liés à l'âge et à la maladie pouvaient interagir dans leurs impacts sur la cognition. Chaque domaine cognitif correspondait à une variable dépendante. Les variables indépendantes dichotomiques étaient représentées par la présence ou non de SEP (patients VS témoins) et par l'âge (participants jeunes VS âgés). Par la suite, des analyses de régressions hiérarchiques multiples ont été effectuées pour étudier l'impact relatif de l'âge et de la durée de la maladie sur la cognition, tout en prenant en considération de potentielles variables confondantes (fatigue, qualité de vie, dépression, comorbidité et formes de SEP). Des ANCOVAs ont aussi été effectuées dans le but de

comparer les performances cognitives des groupes de patients AO et LO qui se distinguaient principalement en termes de durée de la maladie (AO : 35,80 ans; LO : 9,85 ans;).

Les résultats de cette première étude montrent un réel effet de l'âge et de la présence de la SEP sur tous les domaines cognitifs examinés, soit les fonctions mnésiques (encodage, apprentissage, rappel différé et reconnaissance), les fonctions exécutives de haut niveau, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. L'effet de l'âge sur la cognition demeure très significatif, même après le contrôle des variables confondantes (fatigue, qualité de vie, dépression, comorbidité et formes de SEP). En revanche, lorsque l'on contrôle pour l'effet de l'âge et l'effet de ces variables confondantes sur les différents domaines cognitifs, on ne retrouve pas d'effet statistiquement significatif de la durée de la maladie sur la cognition. Bien que le seuil statistique n'ait pas été atteint, la taille d'effet considérable suggérait tout de même une tendance entre la durée de la maladie et le score composite de vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail ($B = -.21$ et variance attribuée = 3%). On peut supposer qu'avec une meilleure puissance statistique, le seuil de significativité aurait été atteint. D'ailleurs, des analyses supplémentaires (ANCOVAs) visant principalement à comparer les patients SEP âgés LO et AO ont démontré des différences sur le plan cognitif uniquement au score composite de vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail : les participants du groupe de patients âgés avec une longue durée de la maladie (AO) montraient significativement de moins bonnes performances à ces tâches que ceux avec une plus courte durée de maladie (LO). Cette différence n'est pas retrouvée pour les autres domaines cognitifs évalués. En outre, comme attendu, toutes les performances cognitives des participants plus jeunes (moins de 50 ans) surpassaient celles des plus âgés (50 ans et plus), et les résultats aux tâches cognitives des participants témoins en santé étaient meilleurs que ceux des participants avec SEP, peu importe l'âge. Cette première étude a également révélé des interactions significatives entre les effets liés à la présence de la SEP et de l'âge sur le fonctionnement exécutif de haut niveau, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. Ces interactions suggèrent que l'effet délétère de la SEP sur les performances cognitives dans ces domaines s'accroît avec l'âge, ce qui

augmente l'écart entre les patients SEP et les participants témoins avec l'avancée en âge. Cet effet d'interaction entre l'âge et la présence de SEP n'est pas observé sur les fonctions mnésiques, alors que l'écart entre les patients et les témoins évolue de façon parallèle.

En somme, cette première étude confirme l'atteinte cognitive dans la SEP par le biais de comparaison entre les patients et les participants témoins à une batterie de tests neuropsychologiques exhaustive. Cette étude confirme aussi surtout l'importance de l'effet de l'âge sur le déclin cognitif des patients avec SEP, et l'influence de la durée de la maladie limitée aux performances en vitesse de traitement de l'information et en mémoire de travail. Les résultats apportent également une nuance quant à la relation entre les processus liés au vieillissement et à la maladie, qui par leur interaction, montre une accentuation chez les patients SEP du déclin du fonctionnement exécutif de haut niveau, de la vitesse de traitement de l'information et de la mémoire de travail avec le vieillissement. L'absence d'interaction entre l'âge et la présence de la maladie sur les fonctions mnésiques suggère plutôt que l'écart entre les patients SEP et les témoins en santé dans ce domaine demeure relativement stable avec le vieillissement.

4.1.2 Seconde étude : Rôle modérateur de la RC sur la relation entre l'EDSS et la cognition dans la SEP

L'objectif de cette seconde étude était d'examiner le rôle modérateur de la RC sur la relation entre la cognition et le niveau d'atteinte neurologique associée à la SEP. En d'autres termes, nous désirions vérifier si la RC pouvait modifier la relation entre la cognition et la sévérité de la maladie telle qu'estimée par l'échelle EDSS. L'échantillon de participants pour ce projet était constitué des mêmes 84 patients avec SEP que la première étude. Les participants étaient tous âgés entre 27 et 78 ans et la moyenne d'âge était de 53,89 ans. Cette moyenne d'âge est par ailleurs plus élevée que celle de la majorité des études publiées actuellement dans la littérature, dont l'âge des participants se situe généralement entre 20 et 40 ans. Pour répondre à l'objectif de cette seconde étude, une batterie de tests neuropsychologiques exhaustive a été utilisée pour évaluer le niveau de fonctionnement cognitif des patients (vitesse de traitement de l'information simple et

complexe, mémoire visuospatiale et verbale, fonctions exécutives, fonctions visuospatiales). Le niveau d'atteinte neurologique a été estimé à l'aide de l'échelle EDSS, un outil très utilisé en clinique et reflétant l'intégrité des structures cérébrales (Fisher et al., 2000; Paolillo et al., 2000). Le niveau de RC a été, quant à lui, estimé par le CRIq, un questionnaire standardisé permettant de collecter des informations concernant, entre autres, l'éducation, l'emploi, les loisirs et l'implication sociale. Des analyses de modération ont été effectuées pour examiner si la relation négative entre le score à l'échelle EDSS et les différentes mesures cognitives était modérée par la RC.

Les résultats montrent un effet modérateur de la RC sur l'association entre l'EDSS et les tâches impliquant la vitesse de traitement de l'information (PASAT-3, SDMT) et la mémoire en modalité visuospatiale (rappel total et différé au BVMT-R et rappel différé de la Figure complexe de Rey-Osterrieth). Plus précisément, on retrouve une association négative significative entre l'EDSS et les performances à ces tâches chez les participants de notre échantillon avec le plus faible niveau de RC (CRIq total à -1 ET) et ceux avec un niveau moyen (CRIq total sur la moyenne), mais cette différence n'est pas significative pour les participants avec le plus haut niveau de réserve cognitive (CRIq total à +1 ET). Bien que le seuil statistique n'ait pas été atteint, une forte tendance est observée pour un effet modérateur de la RC sur la relation entre l'EDSS et le rappel immédiat de la Figure complexe de Rey-Osterrieth et la tâche de mémoire verbale du WMS-III (Logical Memory). Ainsi, chez les participants avec le plus haut niveau de RC, l'atteinte neurologique liée à l'EDSS n'aurait pas d'impact négatif dans les tâches impliquant la vitesse de traitement de l'information et les fonctions mnésiques, ce qui n'est pas le cas des individus avec une RC plus limitée. Ces résultats montrent également que la RC n'aurait pas un effet modérateur sur tous les domaines cognitifs, ou du moins sur toutes les tâches neuropsychologiques. En fait, on pense que les individus avec une meilleure RC effectueraient les tâches cognitives de façon plus efficace et/ou avec des stratégies plus sophistiquées comparativement à ceux avec une moins grande réserve. Ceci suggère que les effets de la RC seraient principalement percevables lorsqu'on les met en relation avec l'exécution de tâches qui posent un défi plus important sur le plan cognitif, qui

requièrent donc une plus grande variété de stratégies pour l'individu (Sumowski et al., 2009).

4.2 Discussion approfondie

4.2.1 Le vieillissement dans la SEP

Actuellement, les connaissances sont très limitées sur la façon dont les patients vieillissent avec la SEP comparativement aux adultes en santé. À notre connaissance, une seule étude longitudinale a directement abordé ce sujet en décrivant l'impact de la SEP sur la santé et le fonctionnement de femmes âgées (Cortese, Bjornevik, Chitnis, Ascherio, & Munger, 2022). Dans cette étude, des questionnaires auto-rapportés ont été utilisés afin de documenter le fonctionnement physique, psychologique et cognitif de femmes touchées par la SEP sur une durée de 25 ans. Ces données ont été comparées à celles de participantes témoins dans le but de mieux décrire et quantifier l'impact du vieillissement dans l'évolution de la SEP. Les résultats montrent que les femmes avec SEP ont un plus faible niveau de fonctionnement physique comparativement aux contrôles. Cette variable décline graduellement avec le vieillissement dans les deux groupes, mais la chute serait 3 à 4 fois plus rapide chez les femmes touchées par la SEP (Cortese et al., 2022). Très peu d'informations sont rapportées quant aux plaintes cognitives, mais les femmes avec SEP en rapporteraient davantage comparativement aux femmes du groupe témoin.

Globalement, les résultats de cette étude longitudinale suggèrent une accélération d'environ 15 à 30 ans du vieillissement chez les femmes avec SEP affectant surtout le fonctionnement physique (Cortese et al., 2022).

Les études portant spécifiquement sur le vieillissement cognitif dans la SEP sont encore très limitées. Néanmoins, tout comme on l'observe dans les cohortes plus jeunes de gens avec SEP (25-45 ans), les atteintes cognitives dépeintes dans la littérature actuelle portant sur le vieillissement dans la SEP ciblent principalement la vitesse de traitement de l'information ainsi que le fonctionnement exécutif et attentionnel. Dans la présente thèse,

c'est d'ailleurs seulement sur ces domaines cognitifs que l'on observe un effet d'interaction entre l'âge (jeunes VS âgés) et la maladie (présence ou non de SEP). Ainsi, l'écart observé entre les performances des patients SEP et des participants témoins à ces domaines cognitifs (témoins > patients) s'accroît davantage avec le vieillissement. Il nous semble intéressant de discuter du fait que ce sont également ces sphères cognitives qui sont le plus touchées dans le vieillissement normal (C. N. Harada et al., 2013). En effet, la vitesse de traitement de l'information décline graduellement à partir de la trentaine et continue de diminuer tout au long de la vie, ce qui a un impact sur plusieurs autres domaines cognitifs, comme la fluence verbale entre autres. Les tâches attentionnelles plus complexes, la mémoire de travail et certaines habiletés exécutives comme l'inhibition et la flexibilité mentale s'avèrent également touchées dans le vieillissement normal (C. N. Harada et al., 2013). Ainsi, il est possible d'envisager que les effets combinés de la SEP et du vieillissement normal sur ces domaines cognitifs puissent expliquer les résultats mentionnés précédemment. En effet, on rapporte que l'écart entre les gens touchés par la SEP et les adultes en santé quant aux performances exécutives, en vitesse de traitement de l'information et en mémoire de travail s'accroît en vieillissant. Cependant, cette accentuation n'est pas observée pour les performances mnésiques (encodage, apprentissage total immédiat, rappel différé et reconnaissance). Il est possible de penser que l'absence d'interaction entre l'âge et la SEP sur ces fonctions mnésiques soit associée au fait que l'atteinte en mémoire qu'on retrouve dans la SEP et dans le vieillissement normal découle du ralentissement de la vitesse de traitement de l'information ainsi que de l'atteinte exécutive et attentionnelle. En effet, les déficits dans ces fonctions influencent la capacité à assimiler rapidement l'information, à porter attention aux informations pertinentes et à cibler la meilleure stratégie pour optimiser un apprentissage (Caroline N Harada, Love, & Triebel, 2013). Ce profil est souvent relié à une atteinte lésionnelle de certains réseaux neuronaux ou de structures qui facilitent l'échange d'informations, comme le thalamus (Jakimovski et al., 2019; Tremblay et al., 2018). Ainsi, bien que l'on observe des difficultés mnésiques dans le vieillissement normal et chez les patients SEP vieillissants, les déficits dans ce domaine semblent se distinguer de ceux associés à certaines pathologies liées à l'âge, comme la MA et son prodrome (TCLa). En effet, dans ces conditions, l'atteinte mnésique a une

origine différente, provenant entre autres, d'une dégénérescence de l'hippocampe et du cortex entorhinal, régions qui ne sont pas typiquement touchées dans la SEP (Mayeux & Stern, 2012; McKhann et al., 2011). Toutefois, les gens âgés avec la SEP ne sont pas exempts de présenter en comorbidité une telle pathologie liée à l'âge, ce qui ajoute à l'importance de bien comprendre l'évolution cognitive dans la SEP afin de mieux distinguer l'atteinte cognitive associée à la SEP, à l'âge ou à une autre pathologie comorbide.

4.2.2 Durée de la maladie et vitesse de traitement de l'information

Le rôle de la durée de la maladie sur la cognition dans la SEP semble plus limité que ce que nous attendions. En effet, seules les performances en vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail se sont avérées diminuées chez les patients avec une plus longue durée de la maladie. Bien que très peu d'études se soient penchées spécifiquement sur le rôle de la durée de la maladie sur la cognition dans la SEP, cette relation est un sujet de débat depuis déjà plusieurs années (Brochet & Ruet, 2019). En fait, plusieurs études montrent que plus la maladie progresse, plus les déficits cognitifs deviennent importants et variés en termes de domaines touchés. La proportion de patients SEP qui étaient cognitivement préservés en début de maladie aurait donc tendance à diminuer au fil du temps (Amato et al., 1995; Leclercq et al., 2014). D'un autre côté, les premières études transversales ne montrent pas une association aussi claire entre l'atteinte cognitive et la durée de la maladie, surtout lorsque les effets de l'âge et de la forme de SEP sont corrigés dans les analyses (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Grant, McDonald, Trimble, Smith, & Reed, 1984; Lynch, Parmenter, & Denney, 2005; Ruano et al., 2017).

En raison de cette difficulté à différencier les effets de l'âge de ceux de la maladie, nous avons opté pour le présent devis qui consistait à avoir des groupes qui se distinguaient spécifiquement en termes d'âge et de durée de la maladie. Par les comparaisons inter-groupes, nous étions donc en mesure de bien isoler ces deux effets et de répondre à cette limite soulevée précédemment. Contrairement à nos hypothèses, nos résultats montrent un effet de la durée de la maladie seulement sur le score composite de vitesse de

traitement de l'information et de mémoire de travail. En fait, c'est uniquement dans ce domaine que l'on observe une différence de performance entre les groupes de patients âgés LO et AO (appariés pour l'âge, mais avec une durée de la maladie différente). En effet, les participants du groupe AO avec une plus longue durée de la maladie, montraient en moyenne de moins bonnes performances en vitesse de traitement de l'information et mémoire de travail que les participants du groupe LO. Ce résultat mène évidemment à réfléchir sur cet impact isolé de la durée de la maladie sur ce secteur cognitif. En fait, tel que mentionné précédemment, l'atteinte de la vitesse du traitement de l'information est centrale et très précoce chez les patients avec SEP (Van Schependom et al., 2015). Rappelons qu'il est même bien reconnu que ce déficit serait sous-jacent aux atteintes dans les autres domaines cognitifs (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Forn, Belenger, Parcet-Ibars, & Avila, 2008). Ceci pourrait expliquer pourquoi la vitesse de traitement de l'information est aussi sensible à la progression de la maladie. D'ailleurs, les études en imagerie cérébrale montrent plus d'atteintes de la vitesse du traitement de l'information chez les patients qui ont une plus grande charge lésionnelle au niveau de la matière blanche (Snyder & CappelJeri, 2001). Ceci est tout à fait logique si on se réfère à la fonction première de la substance blanche du cerveau qui est constituée d'axones permettant principalement de transmettre les messages entre les neurones. Rappelons également que la gaine de myéline, composante de la substance blanche, permet d'augmenter la vitesse de transmission des influx nerveux et constitue la cible principale des processus pathologiques dans la SEP. En fait, l'atteinte de la substance blanche dans la SEP rendrait les connexions moins efficaces entre les structures cérébrales, les patients avec SEP auraient donc besoin de recruter davantage de réseaux neuronaux que les adultes en santé pour effectuer une tâche de vitesse de traitement de l'information (Leavitt, Wylie, Genova, Chiaravalloti, & DeLuca, 2012). Il ne faut par ailleurs pas oublier que la vitesse de traitement de l'information dépend de l'utilisation des ressources attentionnelles et de la manipulation de l'information en mémoire de travail, ce qui rend donc souvent difficile la distinction de ces fonctions entre elles et l'interprétation des résultats des études (Defer et al., 2010). Le SDMT est néanmoins souvent considéré comme l'outil le plus sensible à l'atteinte en vitesse de traitement de l'information dans la SEP et les performances à cette tâche s'avèrent atteintes chez environ 50% des patients

touchés par une SEP rémittente-récessive au tout début de la maladie (Chiaravalloti, Demaree, Gaudino, & DeLuca, 2003). Le modèle à trois facteurs de la vitesse de traitement de l'information offre une piste d'explication pour cette sensibilité du SDMT à l'atteinte dans ce secteur en SEP (Costa, Genova, DeLuca, & Chiaravalloti, 2017). En fait, selon ce modèle, dans la SEP, les déficits en vitesse de traitement de l'information résulteraient d'une combinaison de trois facteurs de vitesse de traitement et non d'un déficit global. Les auteurs proposent une distinction entre la vitesse liée à une entrée sensorielle (visuelle et auditive), la vitesse cognitive liée à la rapidité avec laquelle on effectue une tâche et la vitesse motrice associée au temps requis pour fournir une réponse (Costa et al., 2017). La SEP toucherait ces trois aspects, tout comme la tâche SDMT qui exige un traitement sensoriel, cognitif et moteur. Il est bien connu que la saisie d'informations par le système visuel est souvent touchée dans la SEP (ex. névrite optique) ainsi que les fonctions cognitives et motrices (Costa et al., 2017). L'accumulation des déficits dans ces trois sphères spécifiques peut expliquer pourquoi l'atteinte en vitesse de traitement de l'information est si importante dans la SEP et pourquoi ce domaine est si sensible à la progression de la maladie dans le temps.

4.2.3 La RC et son effet limité sur certaines fonctions cognitives

Comme on l'observe dans les résultats de la présente thèse, bien que les patients SEP présentent des atteintes cognitives dans plusieurs domaines comparativement aux adultes en santé, certains domaines spécifiques semblent décliner plus rapidement avec l'âge, avec la durée de la maladie, mais également bénéficier davantage des effets protecteurs de la RC. Il est intéressant de discuter davantage de cette observation afin d'ajuster nos attentes en clinique, surtout si on cible une intervention visant à enrichir le niveau de réserve cognitive. En théorie, le concept de RC a été décrit comme affectant positivement les performances cognitives en général, mais on observe dans la littérature que cette réserve n'affecterait pas systématiquement tous les domaines cognitifs étudiés (Lavrencic, Churches, & Keage, 2018; Stern, 2009). Il est toutefois difficile de se positionner quant à cet effet différentiel de la RC puisque les fonctions cognitives qui semblent bénéficier de ses effets protecteurs varient également d'une étude à l'autre. Plusieurs auteurs émettent l'hypothèse que l'effet de la RC serait surtout observé sur les

performances aux tâches plus complexes, impliquant les fonctions cognitives de haut niveau, sans s'étendre aux processus cognitifs dits fondamentaux, comme la vitesse de traitement par exemple (Lavrencic et al., 2018; Stern, 2009). Cependant, rappelons que nos résultats et ceux d'autres études sur la RC menés auprès d'une population SEP montrent une association significative entre la RC et les performances en vitesse de traitement de l'information (Artemiadis et al., 2020; Sumowski, Chiaravalloti, Leavitt, & DeLuca, 2012). En fait, il nous paraît un peu simpliste de penser que seulement certains domaines cognitifs prédéterminés pourraient bénéficier des effets protecteurs de la RC, d'autant plus que la RC ne se construit pas par un entraînement cognitif précis, mais plutôt par des stimulations multisensorielles variées tout au cours de la vie. Ceci alimente donc notre réflexion quant à cet effet différentiel de la RC et nous amène à penser que le rôle de cette réserve pourrait ne pas se restreindre à certaines fonctions bien délimitées, mais plutôt dépendre de la pathologie, de la population étudiée. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi on trouve un effet bénéfique de la RC sur le traitement de l'information dans la SEP (atteinte reconnue comme centrale dans cette pathologie), mais pas nécessairement auprès d'autres populations comme dans le vieillissement normal ou la MA. Évidemment, ceci n'est qu'une piste de réflexion, mais il nous semble intéressant de concevoir le concept de RC comme une façon globale de rendre certains circuits neuronaux plus efficaces et fonctionnels et donc d'observer son effet protecteur sur les fonctions touchées, moins efficaces, et nécessitant davantage de ressources. Selon cette idée, le concept de RC pourrait également s'avérer protecteur dans n'importe quel contexte où on observe une atteinte cérébrale et non seulement dans le vieillissement et dans les maladies neurodégénératives. En fait, le concept de RC a initialement été abordé comme une compensation du cerveau aux atteintes qu'il subit au cours du vieillissement qu'il soit normal ou pathologique, mais on retrouve maintenant de plus en plus d'études qui rapportent des effets positifs de cette réserve dans d'autres conditions, comme en contexte de récupération à la suite d'un accident vasculaire-cérébral ou un traumatisme cranio-cérébral par exemple (Stenberg et al., 2020; Umarova et al., 2019). Ainsi, la RC aurait probablement un effet plus global ou généralisé sur l'efficacité neuronale, permettant de compenser plus longtemps face à une dégénérescence ou de récupérer plus rapidement d'une atteinte focale. Néanmoins, comme la RC se construit graduellement

durant la vie par les multiples expériences cognitives, académiques, sociales et sensorielles auxquelles on est exposé, il convient toujours d'envisager que ses effets trouveraient probablement leur pleine utilité en vieillissant, alors que le niveau de RC est nécessairement plus élevé qu'en bas âge.

4.2.4 RC : implications cliniques en pédiatrie

Vu ma spécialisation clinique en neuropsychologie pédiatrique, il s'avère primordial selon moi de glisser un mot sur l'importance de l'éducation (principale composante de la RC) et de la stimulation cognitive précoce dès la petite enfance. Rappelons qu'un bon nombre d'études ont mis en relation le niveau d'éducation et l'efficacité cognitive et qu'il est maintenant bien reconnu que les individus avec un haut niveau d'éducation ont généralement une meilleure santé cognitive en vieillissant, comparativement aux adultes du même âge avec un plus faible niveau d'éducation (Chen et al., 2019; James F Sumowski, Chiaravalloti, Krch, Paxton, & DeLuca, 2013). L'éducation semble d'ailleurs jouer un rôle central dans la genèse de la RC puisqu'un haut niveau de scolarité est également associé à plus d'engagements dans des loisirs posant des défis sur le plan cognitif (apprentissage d'une nouvelle langue, lecture, utilisation de nouvelles technologies, etc.) et des emplois plus exigeants sur le plan cognitif (Li et al., 2013). Ceci étant dit, le rôle du neuropsychologue pédiatrique est alors important dans la sensibilisation quant aux impacts à long terme de l'éducation sur la santé cognitive et évidemment dans l'évaluation et l'accompagnement des enfants présentant des défis académiques reliés à des conditions neurodéveloppementales (ex. trouble déficitaire de l'attention, trouble spécifique des apprentissages) et/ou affectives (ex. enjeux comportementaux, motivationnels). Ces enfants sont à risque de décrocher beaucoup plus rapidement du parcours académique et il devient donc nécessaire de bien les outiller et d'offrir les accommodements pour permettre la meilleure progression scolaire possible, surtout si on pense aux bienfaits à long terme. De surcroît, l'intégration de ces jeunes à des activités stimulantes sur le plan cognitif qui diffère du rattrapage académique (ex. danse, musique, échec, art, etc.) permettra également une meilleure construction de leur RC.

4.3 Limites de la thèse

Bien que cette thèse contribue à l'avancement des connaissances, elle comporte des limites qui doivent être considérées. D'abord, une première limite concerne la taille d'échantillon assez restreinte. Bien qu'elle ait été suffisante pour nous permettre de détecter différents effets significatifs, certains n'ont pas atteint le seuil de significativité statistique malgré des tailles d'effet considérables. Ceci suggère un manque de puissance, qui aurait pu être contré par un plus grand échantillon. Il faut dire aussi que les patients inclus dans cette étude étaient relativement peu atteints en moyenne, ce qui limite aussi la validité externe des résultats. Les critères d'exclusion ont en fait limité la participation de certains patients avec SEP ayant une déficience physique plus importante ($EDSS > 7$) ou ayant récemment vécu des changements liés à la maladie (poussée, médication). Néanmoins, les patients avec SEP présentaient des déficits cognitifs significatifs par rapport aux témoins dans tous les domaines examinés. Une autre limitation de cette thèse concerne son devis corrélationnel qui restreint l'interprétation des résultats, car aucun effet causal ne peut être tiré des conclusions.

4.4 Perspectives

Dans le futur, il serait d'abord intéressant de reproduire les présents résultats avec un plus grand échantillon afin d'en connaître la portée sur une population plus représentative. Avec un plus grand échantillon, il serait d'ailleurs possible de contrôler pour davantage de paramètres dans les analyses afin d'augmenter la fiabilité des résultats, ce que nous n'avons pas pu faire pour toutes les analyses dans la présente thèse. Il serait aussi pertinent de poursuivre l'étude de populations SEP plus âgées, surtout considérant l'augmentation de la moyenne d'âge observée depuis les deux dernières décennies. Afin de bien comprendre l'effet combiné du vieillissement et de la durée de la maladie sur la cognition, il serait pertinent de mener une étude longitudinale afin de suivre la trajectoire de chaque participant. Certaines études longitudinales ont été menées, mais sans aborder spécifiquement le vieillissement et la durée de la maladie, en plus de ne généralement pas couvrir les principaux domaines cognitifs touchés dans la SEP (Piras et al., 2003 ; Ruet et al., 2013 ; Zivadinov et al., 2001). Il serait également important de suivre certains

patients avec des profils atypiques (TCLa) afin de d'identifier ceux susceptibles de développer une maladie d'Alzheimer ou d'autres syndromes apparentés.

Par ailleurs, la présente thèse soulève de nouvelles questions sur la possibilité d'étudier l'effet d'une intervention qui viserait directement à augmenter le niveau de réserve cognitive et de voir son effet protecteur sur la cognition. Par exemple, il serait intéressant d'évaluer si un patient avec un score EDSS élevé et un faible niveau de RC pourrait présenter avec le temps une amélioration du plan cognitif en augmentant son niveau de RC par la participation à des loisirs posant des défis sur le plan cognitif, l'apprentissage d'une nouvelle langue, la participation à des clubs sociaux, par exemple. De plus, étant donné que la SEP est souvent diagnostiquée chez les jeunes adultes et peut compromettre leur motivation à rester physiquement et cognitivement actifs, les résultats obtenus dans cette thèse pourraient être utilisés pour les inciter davantage à participer à des activités stimulantes afin d'augmenter leur niveau de RC.

En ce qui concerne la RC, une certaine standardisation dans la méthodologie entre les études portant sur ce sujet permettrait également de mieux comparer les résultats d'un projet à l'autre et donc un meilleur avancement des connaissances.

5. CONCLUSION

En conclusion, nous avons souhaité mieux comprendre les impacts relatifs de l'âge, de la durée de la maladie et de la RC sur le fonctionnement cognitif d'une population SEP vieillissante. Les résultats de cette thèse confirment l'impact important de l'âge sur l'évolution cognitive des patients avec SEP et soulèvent un apport plus limité de la durée de la maladie sur les tâches évaluant la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. On observe aussi des effets d'interaction entre la présence de SEP et l'âge sur leurs impacts aux tâches impliquant le fonctionnement exécutif, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail. Ainsi, l'écart observé à ces domaines cognitifs entre les patients avec SEP et les participants témoins a tendance à s'accroître en vieillissant. La présente thèse appuie également le concept de RC auprès d'un

échantillon de patients globalement plus âgés que ce qui avait été étudié jusqu'à présent. La RC s'avère jouer un rôle modérateur sur la relation négative observée entre une mesure d'invalidité neurologique/physique (EDSS) et les performances à des tâches impliquant la vitesse de traitement de l'information et la mémoire. Pris ensemble, les différents résultats de cette thèse apportent davantage de nuances quant à la compréhension du vieillissement cognitif des patients avec SEP et aux conditions favorisant une progression cognitive plus saine, ou du moins plus fonctionnelle.

RÉFÉRENCES

- Achiron, A., Chapman, J., Magalashvili, D., Dolev, M., Lavie, M., Bercovich, E., . . . Khilkevich, O. (2013). Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*, *8*(8), e71058.
- Amato, Ponziani, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, *52*(2), 168-172.
- Amato, Prestipino, Bellinva, Niccolai, Razzolini, Pastò, . . . Mattiolo. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis: An exploratory analysis of environmental and lifestyle risk factors. *PLoS one*, *14*(10), e0222929.
- Amato, M. P., Zipoli, V., & Portaccio, E. (2006). Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, *245*(1-2), 41-46. doi:10.1016/j.jns.2005.08.019
- Anstey, K. J., & Low, L.-F. (2004). Normal cognitive changes in aging. *Australian Family Physician*, *33*(10), 783.
- Arnett, P. A. (2010). Does cognitive reserve apply to multiple sclerosis? *Neurology*, *74*(24), 1934-1935.
- Artemiadis, A., Bakirtzis, C., Ifantopoulou, P., Zis, P., Bargiotas, P., Grigoriadis, N., & Hadjigeorgiou, G. (2020). The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: A cross-sectional study in 526 patients. *Multiple sclerosis and related disorders*, *41*, 102047.
- Azzimondi, G., Stracciari, A., Rinaldi, R., D'Alessandro, R., & Pazzaglia, P. (1994). Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. *Eur Neurol*, *34*(6), 332-336.
- Benedict, Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*, *231*(1), 29-34.
- Bjartmar, C., & Trapp, B. D. (2001). Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol*, *14*(3), 271-278.
- Bodling, A. M., Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2009). Cognitive aging in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional analysis of speeded processing. *Arch Clin Neuropsychol*, *24*(8), 761-767. doi:10.1093/arclin/acp076
- Brassat, D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, *39*(3), 341-348.
- Brochet, B., & Ruet, A. (2019). Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Frontiers in neurology*, *10*, 261.
- Buhse, M. (2015). The Elderly Person With Multiple Sclerosis: Clinical Implications for the Increasing Life-Span. *J Neurosci Nurs*, *47*(6), 333-339; quiz E331. doi:10.1097/JNN.000000000000172
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., . . . Reuter-Lorenz, P. A. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(11), 701-710.

- Capitani, E., Laiacona, M., & Barbarotto, R. (1999). Gender affects word retrieval of certain categories in semantic fluency tasks. *Cortex*, *35*(2), 273-278.
- Chen, Y., Lv, C., Li, X., Zhang, J., Chen, K., Liu, Z., . . . Luo, L. (2019). The positive impacts of early-life education on cognition, leisure activity, and brain structure in healthy aging. *Aging (Albany NY)*, *11*(14), 4923.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *7*(12), 1139-1151.
- Chiaravalloti, N. D., Demaree, H., Gaudino, E. A., & DeLuca, J. (2003). Can the repetition effect maximize learning in multiple sclerosis? *Clinical rehabilitation*, *17*(1), 58-68.
- Conti, L., Riccitelli, G. C., Preziosa, P., Vizzino, C., Marchesi, O., Rocca, M. A., & Filippi, M. (2021). Effect of cognitive reserve on structural and functional MRI measures in healthy subjects: a multiparametric assessment. *Journal of Neurology*, *268*(5), 1780-1791.
- Cortese, M., Bjornevik, K., Chitnis, T., Ascherio, A., & Munger, K. L. (2022). Aging with multiple sclerosis: A longitudinal study of physical function, mental health, and memory in two cohorts of US women. *Multiple Sclerosis Journal*, *28*(1), 121-131.
- Costa, S. L., Genova, H. M., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. D. (2017). Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Multiple Sclerosis Journal*, *23*(6), 772-789.
- Dalton, C. M., Brex, P. A., Miszkiel, K. A., Hickman, S. J., MacManus, D. G., Plant, G. T., . . . Miller, D. H. (2002). Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *52*(1), 47-53.
- De Sonneville, L., Boringa, J., Reuling, I., Lazeron, R., Ader, H., & Polman, C. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, *40*(11), 1751-1765.
- Defer, G., Brochet, B., & Pelletier, J. (2010). *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*: Elsevier Masson.
- Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., & Brochet, B. (2010). Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(5), 581-587.
- DeLuca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*, *16*(2), 183-189.
- Demaree, H. A., DeLuca, J., Gaudino, E. A., & Diamond, B. J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *67*(5), 661-663.
- Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*.
- Denney, D. R., & Lynch, S. G. (2009). The impact of multiple sclerosis on patients' performance on the Stroop Test: processing speed versus interference. *J Int Neuropsychol Soc*, *15*(3), 451-458. doi:10.1017/S1355617709090730
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., . . . Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the neurological sciences*, *343*(1-2), 91-99.
- Fisher, E., Rudick, R., Cutter, G., Baier, M., Miller, D., Weinstock-Guttman, B., . . . Simonian, N. (2000). Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *6*(6), 373-377.
- Forn, C., Belenguier, A., Parcet-Ibars, M. A., & Avila, C. (2008). Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the

- Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 30(7), 789-796.
- Fuchs, T. A., Benedict, R. H., Bartnik, A., Choudhery, S., Li, X., Mallory, M., . . . Jakimovski, D. (2019). Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 40(18), 5231-5241.
- Gaudino, E. A., Chiaravalloti, N. D., DeLuca, J., & Diamond, B. J. (2001). A comparison of memory performance in relapsing–remitting, primary progressive and secondary progressive, multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(1), 32-44.
- Geurts, J. J., & Barkhof, F. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(9), 841-851.
- Grant, I., McDonald, W. I., Trimble, M. R., Smith, E., & Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(3), 250-255.
- Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-752.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, 29(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Jakimovski, D., Weinstock-Guttman, B., Roy, S., Jaworski, M., Hancock, L., Nizinski, A., . . . Benedict, R. H. B. (2019). Cognitive Profiles of Aging in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. doi:10.3389/fnagi.2019.00105
- Jobin, C., Larochelle, C., Parpal, H., Coyle, P. K., & Duquette, P. (2010). Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Women's Health*, 6(6), 797-820.
- Julian, L. J. (2011). Cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, 29(2), 507-525.
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*, 72(3-4), 132-141.
- Kartschmit, N., Mikolajczyk, R., Schubert, T., & Lacruz, M. E. (2019). Measuring Cognitive Reserve (CR)—A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PloS one*, 14(8), e0219851.
- Korakas, N., & Tsolaki, M. (2016). Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Review of Neuropsychological Assessments. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 29(2), 55-67.
- Larochelle, C., Uphaus, T., Prat, A., & Zipp, F. (2016). Secondary Progression in Multiple Sclerosis: Neuronal Exhaustion or Distinct Pathology? *Trends in neurosciences*, 39(5), 325-339.
- Lavrencic, L., Churches, O., & Keage, H. (2018). Cognitive reserve is not associated with improved performance in all cognitive domains. *Applied Neuropsychology: Adult*, 25(5), 473-485.
- Leavitt, V. M., Wylie, G., Genova, H. M., Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2012). Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(4), 409-417.
- Leclercq, E., Cabaret, M., Guilbert, A., Jougleux, C., Vermersch, P., & Moroni, C. (2014). [The influence of age and illness duration on cognitive impairment in aging patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS)]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 12(3), 331-338. doi:10.1684/pnv.2014.0482
- Lengenfelder, J., Bryant, D., Diamond, B. J., Kalmar, J. H., Moore, N. B., & DeLuca, J. (2006). Processing speed interacts with working memory efficiency in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(3), 229-238.
- Leon, I., Garcia-Garcia, J., & Roldan-Tapia, L. (2014). Estimating cognitive reserve in healthy adults using the Cognitive Reserve Scale. *PLoS One*, 9(7), e102632. doi:10.1371/journal.pone.0102632

- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. 5th edn Oxford University Press. *Oxford, New York, ISBN, 10, 9780195395525*.
- Li, X., Ma, C., Zhang, J., Liang, Y., Chen, Y., Chen, K., . . . Initiative, B. A. B. R. (2013). Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing. *Journal of the American Geriatrics Society, 61*(12), 2111-2119.
- Lynch, S. G., Parmenter, B. A., & Denney, D. R. (2005). The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal, 11*(4), 469-476.
- Marquié, J. C., & Isingrini, M. (2001). Aspects cognitifs du vieillissement normal. *Vieillesse et psychomotricité, 77-113*.
- Martinelli, V., Rodegher, M., Moiola, L., & Comi, G. (2004). Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurological sciences, 25*(4), s350-s355.
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2*(8), a006239.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., . . . Mayeux, R. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia, 7*(3), 263-269.
- Mirmosayyeb, O., Brand, S., Barzegar, M., Afshari-Safavi, A., Nehzat, N., Shaygannejad, V., & Sadeghi Bahmani, D. (2020). Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. *Journal of clinical medicine, 9*(5), 1326.
- Müller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A. J., & Leyhe, T. (2013). Recognition performance differentiates between elderly patients in the long term course of secondary progressive multiple sclerosis and amnesic mild cognitive impairment. *Multiple Sclerosis Journal, 19*(6), 799-805.
- Niino, M., & Miyazaki, Y. (2019). Cognitive impairment as one of the important non-motor symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical and Experimental Neuroimmunology, 10*(3), 152-160.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research, 24*(3), 218-226.
- Nunnari, D., De Cola, M. C., Costa, A., Rifici, C., Bramanti, P., & Marino, S. (2016). Exploring cognitive reserve in multiple sclerosis: new findings from a cross-sectional study. *Journal of clinical and experimental neuropsychology, 38*(10), 1158-1167.
- Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., . . . Nilsson, L.-G. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 107*(52), 22682-22686.
- Paolillo, A., Pozzilli, C., Gasperini, C., Giugni, E., Mainero, C., Giuliani, S., . . . Bastianello, S. (2000). Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: relationship with 'black holes', disease duration and clinical disability. *Journal of the neurological sciences, 174*(2), 85-91.
- Parmenter, B., Weinstock-Guttman, B., Garg, N., Munschauer, F., & Benedict, R. H. (2007). Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Multiple Sclerosis Journal, 13*(1), 52-57.

- Polliack, M. L., Barak, Y., & Achiron, A. (2001). Late-onset multiple sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(2), 168-171.
- Rao, Leo, G. J., Ellington, L., Nauertz, T., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41(5), 692-696.
- Rioux, B., Duguay-Gagné, Mattheu. (2015). Le vieillissement cognitif normal In *Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec*.
- Roth, A. K., Denney, D. R., Burns, J. M., & Lynch, S. G. (2018). Cognition in older patients with multiple sclerosis compared to patients with amnesic mild cognitive impairment and healthy older adults. *Neuropsychology*, 32(6), 654.
- Roy, S., Frndak, S., Drake, A. S., Irwin, L., Zivadinov, R., Weinstock-Guttman, B., & Benedict, R. H. (2016). Differential effects of aging on motor and cognitive functioning in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis: Clinical and Laboratory Research*.
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Nicolai, C., Severo, M., Patti, F., . . . Ghezzi, A. (2017). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1258-1267.
- Salou, M., Elong Ngonu, A., Garcia, A., Michel, L., & Laplaud, D. A. (2013). [Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis]. *Rev Med Interne*, 34(8), 479-486. doi:10.1016/j.revmed.2013.03.327
- Sanai, S. A., Saini, V., Benedict, R. H., Zivadinov, R., Teter, B. E., Ramanathan, M., & Weinstock-Guttman, B. (2016). Aging and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458516634871.
- Sandroff, B. M., Schwartz, C. E., & DeLuca, J. (2016). Measurement and maintenance of reserve in multiple sclerosis. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-016-8104-5
- Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neuropsychology*, 33(3), 379.
- Schmitt, A., & Falkai, P. (2015). DGPPN guideline on anxiety disorders and cognitive dysfunction in the elderly or patients with multiple sclerosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 265(5), 361-362. doi:10.1007/s00406-015-0606-0
- Sicotte, N., Kern, K., Giesser, B., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., . . . Bookheimer, S. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 131(4), 1134-1141.
- Snyder, P. J., & CappelJeri, J. C. (2001). Information processing speed deficits may be better correlated with the extent of white matter sclerotic lesions in multiple sclerosis than previously suspected. *Brain and cognition*, 46(1-2), 279-284.
- Société Canadienne de Sclérose en plaques Retrieved from <https://scleroseenplaques.ca/>
- Solaro, C., Ponzio, M., Moran, E., Tanganelli, P., Pizio, R., Ribizzi, G., . . . Battaglia, M. (2015). The changing face of multiple sclerosis: Prevalence and incidence in an aging population. *Multiple Sclerosis Journal*, 1352458514561904.
- Steffener, & Stern. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 467-473. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012
- Stenberg, J., Håberg, A. K., Follestad, T., Olsen, A., Iverson, G. L., Terry, D. P., . . . Ek, J. A. (2020). Cognitive reserve moderates cognitive outcome after mild traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 101(1), 72-80.
- Stern. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stern, Alexander, G. E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of*

- Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 32(3), 371-375.
- Stern, Sorkin, L., Milton, K., & Sperber, K. (2010). Aging with multiple sclerosis. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 21(2), 403-417.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(03), 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Sumowski, Chiaravalloti, & DeLuca. (2009). Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 31(8), 913-926.
- Sumowski, Chiaravalloti, Leavitt, & DeLuca. (2012). Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(10), 1454-1458.
- Sumowski, & Leavitt. (2013). Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(9), 1122-1127.
- Sumowski, J. F. (2015). Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 6, 176. doi:10.3389/fneur.2015.00176
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Krch, D., Paxton, J., & DeLuca, J. (2013). Education attenuates the negative impact of traumatic brain injury on cognitive status. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(12), 2562-2564.
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Leavitt, V. M., & Deluca, J. (2012). Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 18(10), 1454-1458.
doi:10.1177/1352458512440205
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Wylie, G., & Deluca, J. (2009). Cognitive reserve moderates the negative effect of brain atrophy on cognitive efficiency in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(4), 606-612.
- Trapp, B. D., & Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu. Rev. Neurosci.*, 31, 247-269.
- Tremblay, A., Jobin, C., Demers, M., Dagenais, E., Narayanan, S., Araújo, D., . . . Duquette, P. (2018). Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis. *Brain and cognition*, 125, 61-68.
- Tullman, M. J. (2013). Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *Am J Manag Care*, 19(2 Suppl), S15-20.
- Umarova, R. M., Sperber, C., Kaller, C. P., Schmidt, C. S., Urbach, H., Klöppel, S., . . . Karnath, H.-O. (2019). Cognitive reserve impacts on disability and cognitive deficits in acute stroke. *Journal of Neurology*, 266, 2495-2504.
- Van Schependom, J., D'hooghe, M. B., Cleynhens, K., D'hooghe, M., Haelewyck, M.-C., De Keyser, J., & Nagels, G. (2015). Reduced information processing speed as primum movens for cognitive decline in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 21(1), 83-91.
- Vercellino, M., Plano, F., Votta, B., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2005). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 64(12), 1101-1107.
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 8(2), 133-140.
- Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., . . . Fischl, B. (2011). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of aging*, 32(5), 916-932.

- White, A., Swingler, R., & Compston, D. (1990). Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales. *Gerontology, 36*(3), 159-164.
- Wingerchuk, D. M., Lucchinetti, C. F., & Noseworthy, J. H. (2001). Multiple sclerosis: current pathophysiological concepts. *Laboratory investigation, 81*(3), 263-281.

ANNEXE A Formulaires d'information et de consentement



**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT À L'INTENTION
DES PARTICIPANTS AVEC SCLÉROSE EN PLAQUES**

Titre du projet: Vieillesse et cognition dans la sclérose en plaques : Rôle de la réserve cognitive et des facteurs de risque génétiques.

Chercheuse responsable: Dre Isabelle Rouleau, Ph.D.
Neuropsychologue Université du Québec à Montréal et Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Co-chercheur: Dr Pierre Duquette, M.D.
Neurologue, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Financement : Fonds du chercheur responsable

No de projet au CHUM: 17.214

PRÉAMBULE

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous êtes suivi(e) à la clinique de sclérose en plaques du CHUM. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET

Depuis les deux dernières décennies, l'âge moyen et l'espérance de vie des patients atteints de sclérose en plaques ont augmenté, principalement grâce aux avancées médicales et aux traitements disponibles. Ainsi, de plus en plus de gens vieillissent avec la sclérose en plaques (SEP). Parallèlement, plusieurs études ont documenté la présence d'une atteinte cognitive chez plusieurs individus atteints de SEP. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à l'évolution de cette atteinte cognitive chez les patients vieillissants.

Avec cette étude, nous documenterons et comparerons le profil cognitif de patients âgés et de patients plus jeunes étant suivis à la clinique de SEP du CHUM. Ainsi, nous prévoyons obtenir des données plus précises sur le fonctionnement cognitif des patients qui vieillissent avec la SEP. Nous vérifierons l'impact de l'âge, de la durée de la maladie, des autres maladies (par exemple : diabète, hypertension) et de certains marqueurs génétiques sur le vieillissement cognitif. La comparaison du profil cognitif des patients avec celui des participants du groupe témoin permettra de bien distinguer les manifestations associées au vieillissement cognitif habituel de celles associées au vieillissement de patients avec SEP. La participation d'un de vos proches est également requise afin de compléter un court questionnaire concernant leur perception de votre fonctionnement cognitif (comme par exemple la mémoire, le langage, l'attention, la planification, la résolution de problèmes, etc.) dans la vie quotidienne.

Les objectifs principaux de cette étude sont de départager l'effet de l'âge, de l'effet de la durée de la maladie, sur le fonctionnement cognitif et de faire la distinction entre l'atteinte cognitive directement due à la SEP, de celle associée aux processus de vieillissement normal ou à une pathologie liée à l'âge. Dans un deuxième temps, nous désirons étudier les facteurs prédictifs d'un vieillissement cognitif sain et les marqueurs génétiques (des gènes qui font partie de votre bagage génétique que vous avez à la naissance et qui sont hérités de vos parents) et pouvant influencer le déclin cognitif.

NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION

Nous prévoyons recruter 210 participants pour cette étude, soit 150 patients atteints de SEP et 60 sujets témoins. Les participants atteints de SEP seront divisés en trois groupes selon leur âge et le moment d'apparition de la maladie. Tous les participants étant atteints de SEP auront également un prélèvement d'échantillon de salive ce qui ne durera que quelques secondes, lors de la visite au CHUM ou à l'UQAM, l'endroit étant déterminé selon la disponibilité des locaux et votre préférence.

La durée prévue pour la participation individuelle est d'environ deux heures pour une

évaluation cognitive lors d'une visite au CHUM ou à l'UQAM, et de 30 à 45 minutes pour compléter à la maison des questionnaires. La durée totale prévue pour le projet est de 3 ans.

NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE

Si vous acceptez de participer à l'étude, et après avoir signé le présent formulaire, vous serez invité(e) à remplir à la maison des questionnaires, puis à participer à une séance d'évaluation cognitive au CHUM ou à l'UQAM lors de laquelle aura également lieu le prélèvement d'un échantillon de salive. Il n'y aura qu'une seule visite. Un de vos proches sera aussi sollicité afin de répondre à un court questionnaire concernant sa perception de votre fonctionnement cognitif dans la vie quotidienne.

DÉROULEMENT DU PROJET/PROCÉDURES

Comme vous êtes admissible à participer et que vous avez accepté de recevoir le formulaire d'information et de consentement, lorsqu'on a communiqué avec vous par téléphone, nous vous invitons à le signer après en avoir pris connaissance et avoir posé vos questions, s'il y a lieu. Des questionnaires en papier comprenant des questions sur la qualité de vie, le sommeil, l'état de santé et le niveau de fatigue vous seront remis afin que vous les complétiez à la maison. Nous vous remettrons également un questionnaire à faire remplir par l'un de vos proches. La perception des proches de votre fonctionnement cognitif est importante, car elle nous permet de saisir une autre facette de l'impact de la SEP dans la vie quotidienne. Cette participation est souhaitable mais non obligatoire. Nous prévoyons qu'il vous faudra environ 30 à 45 minutes pour compléter ces questionnaires. Nous vous invitons à nous rapporter ces questionnaires dûment remplis lors de votre visite d'évaluation au CHUM ou à l'UQAM, où un membre du personnel sera disponible pour répondre à vos questions s'il y a lieu.

La cognition sera évaluée au moyen de tests neuropsychologiques standardisés couramment utilisés dans la SEP chez tous les participants. Votre tâche consistera principalement à répondre au meilleur de votre connaissance à des questions variées (nommer des images, mémoriser des mots et de petites histoires, lire des mots simples, copier des dessins, etc.). Ceci se fera en une séance d'environ 2 heures au CHUM ou à l'UQAM. Les tests neuropsychologiques seront administrés par un membre de l'équipe de recherche formé à cet effet par un neuropsychologue.

Un échantillon de salive sera également prélevé au moment de la séance d'évaluation cognitive au CHUM ou à l'UQAM chez tous les patients atteints de SEP afin de procéder à l'analyse de certains marqueurs génétiques dans le but d'étudier leur impact sur le vieillissement cognitif. Le prélèvement sera fait au moyen d'un tube dans lequel vous devrez cracher, ce qui ne prendra que quelques secondes.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Aucun risque pour la santé n'est associé à votre participation à cette étude. Les inconvénients sont liés au déplacement, au temps requis et à la fatigue que vous pourriez ressentir lorsque vous complèterez les questionnaires et les tests neuropsychologiques. Aucun risque n'est associé au prélèvement de l'échantillon salivaire.

AVANTAGES

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances au sujet du vieillissement cognitif dans la SEP.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable de ce projet ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical, concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Les échantillons de salive prélevés dans le cadre du présent projet seront identifiés par un numéro de code et conservés aux fins exclusives du présent projet dans un bureau gardé sous clé et à accès contrôlé. La clé du code reliant votre nom à votre échantillon sera conservée par le chercheur responsable. Les échantillons seront acheminés pour analyse au laboratoire de l'Institut Douglas, puis seront détruits après analyse.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par la loi. Vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 10 ans par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle, de protection et de sécurité votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par des représentants de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin. Si vous désirez connaître les résultats de votre évaluation cognitive et/ou de votre analyse génétique, vous pouvez en faire la demande à un des membres de l'équipe de recherche qui vous dirigera vers la chercheuse responsable (Dre. Isabelle Rouleau, neuropsychologue) ou vers le Co-chercheur (Dr. Pierre Duquette, neurologue), selon la nature de la demande.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

FINANCEMENT DU PROJET

L'étude est financée par des fonds du chercheur responsable.

COMPENSATION

En guise de compensation pour les frais encourus en raison de votre participation au projet de recherche, vous recevrez un montant de 50\$. Ce montant vous sera remis lorsque vous aurez complété la séance de tests neuropsychologiques.

EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de toute procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉS DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche et le comité d'éthique de la recherche, peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information et le matériel déjà recueillis dans le cadre de ce projet seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait avoir un impact sur votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée.

IDENTIFICATION DES PERSONNES RESSOURCES

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec la chercheuse responsable, Isabelle Rouleau au numéro suivant : 514-618-5645, ou avec une personne de l'équipe de recherche au numéro suivant: 514-890-8000, poste 25175.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services, au 514-890-8484.

SIGNATURE

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

| | | |
|--------------------------|---------------------------------|------|
| Nom (en lettres moulées) | Signature du sujet de recherche | Date |
|--------------------------|---------------------------------|------|

SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

| | | |
|--------------------------|--|------|
| Nom (en lettres moulées) | Signature de la personne qui obtient le consentement | Date |
|--------------------------|--|------|

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e).

APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et en assurera le suivi.



**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT À L'INTENTION
À L'INTENTION DES PARTICIPANTS TÉMOINS**

Titre du projet: Vieillesse et cognition dans la sclérose en plaques : Rôle de la réserve cognitive et des facteurs de risque génétiques.

Chercheuse responsable: Dre Isabelle Rouleau, Ph.D.
Neuropsychologue Université du Québec à Montréal et Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Co-chercheur: Dr Pierre Duquette, M.D.
Neurologue, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Financement : Fonds du chercheur responsable

No de projet au CHUM: 17.214

PRÉAMBULE

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que vous êtes suivi(e) à la clinique de sclérose en plaques du CHUM. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

NATURE ET OBJECTIFS DU PROJET

Depuis les deux dernières décennies, l'âge moyen et l'espérance de vie des patients atteints de sclérose en plaques ont augmenté, principalement grâce aux avancées médicales et aux traitements disponibles. Ainsi, de plus en plus de gens vieillissent avec la sclérose en plaques (SEP). Parallèlement, plusieurs études ont documenté la présence d'une atteinte cognitive chez plusieurs individus atteints de SEP. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à l'évolution de cette atteinte cognitive chez les patients vieillissants.

Avec cette étude, nous documenterons et comparerons le profil cognitif de patients âgés et de patients plus jeunes étant suivis à la clinique de SEP du CHUM. Ainsi, nous prévoyons obtenir des données plus précises sur le fonctionnement cognitif des patients qui vieillissent avec la SEP. Nous vérifierons l'impact de l'âge, de la durée de la maladie, des autres maladies (par exemple : diabète, hypertension) et de certains marqueurs génétiques sur le vieillissement cognitif. La comparaison du profil cognitif des patients avec celui des participants du groupe témoin permettra de bien distinguer les manifestations associées au vieillissement cognitif habituel de celles associées au vieillissement de patients avec SEP.

Les objectifs principaux de cette étude sont de départager l'effet de l'âge, de l'effet de la durée de la maladie, sur le fonctionnement cognitif et de faire la distinction entre l'atteinte cognitive directement due à la SEP, de celle associée aux processus de vieillissement normal ou à une pathologie liée à l'âge. Dans un deuxième temps, nous désirons étudier les facteurs prédictifs d'un vieillissement cognitif sain et les marqueurs génétiques (des gènes qui font partie de votre bagage génétique que vous avez à la naissance et qui sont hérités de vos parents) et pouvant influencer le déclin cognitif. Cette partie du projet ne sera pas réalisée chez les témoins.

NOMBRE DE PARTICIPANTS ET DURÉE DE LA PARTICIPATION

Nous prévoyons recruter 210 participants pour cette étude, soit 150 patients atteints de SEP et 60 sujets témoins. Les participants atteints de SEP seront divisés en trois groupes selon leur âge et le moment d'apparition de la maladie. Tous les participants étant atteints de SEP auront également un prélèvement d'échantillon de salive ce qui ne durera que quelques secondes, lors de la visite au CHUM ou à l'UQAM, l'endroit étant déterminé selon la disponibilité des locaux et votre préférence.

La durée prévue pour la participation individuelle est d'environ deux heures pour une évaluation cognitive lors d'une visite au CHUM ou à l'UQAM, et de 30 à 45 minutes pour

compléter à la maison des questionnaires. La durée totale prévue pour le projet est de 3 ans.

NATURE DE LA PARTICIPATION DEMANDÉE

Si vous acceptez de participer à l'étude, et après avoir signé le présent formulaire, vous serez invité(e) à remplir à la maison des questionnaires, puis à participer à une séance d'évaluation cognitive au CHUM ou à l'UQAM. Il n'y aura qu'une seule visite.

Comme vous êtes admissible à participer et que vous avez accepté de recevoir le formulaire d'information et de consentement, lorsqu'on a communiqué avec vous par téléphone, nous vous invitons à le signer après en avoir pris connaissance et avoir posé vos questions, s'il y a lieu. Des questionnaires en papier comprenant des questions sur la qualité de vie, le sommeil, l'état de santé et le niveau de fatigue vous seront remis afin que vous les complétiez à la maison. Nous prévoyons qu'il vous faudra environ 30 à 45 minutes pour compléter ces questionnaires. Nous vous invitons à nous rapporter ces questionnaires dûment remplis lors de votre visite d'évaluation au CHUM ou à l'UQAM, où un membre du personnel sera disponible pour répondre à vos questions s'il y a lieu.

La cognition sera évaluée au moyen de tests neuropsychologiques couramment utilisés dans la SEP chez tous les participants. Votre tâche consistera principalement à répondre au meilleur de votre connaissance à des questions variées (nommer des images, mémoriser des mots et de petites histoires, lire des mots simples, copier des dessins, etc.). Ceci se fera en une séance d'environ 2 heures au CHUM ou à l'UQAM. Les tests neuropsychologiques seront administrés par un membre de l'équipe de recherche formé à cet effet par un neuropsychologue.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Aucun risque pour la santé n'est associé à votre participation à cette étude. Les inconconvénients sont liés au déplacement, au temps requis et à la fatigue que vous pourriez ressentir lorsque vous complèterez les questionnaires et les tests neuropsychologiques.

AVANTAGES

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à ce projet de recherche. À tout le moins, les résultats obtenus contribueront à l'avancement des connaissances au sujet du vieillissement cognitif dans la SEP.

CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable de ce projet ainsi que les membres de son personnel de recherche recueilleront, dans un dossier de recherche, les renseignements vous concernant et nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet de recherche.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans votre dossier médical, concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures qui seront réalisés. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront confidentiels dans les limites prévues par

la loi. Vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Ces données de recherche seront conservées pendant au moins 10 ans par le chercheur responsable de ce projet de recherche.

Les données de recherche pourront être publiées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance, de contrôle et de protection, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par des représentants de l'établissement ou du comité d'éthique de la recherche. Ces personnes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis et les faire rectifier au besoin. Si vous désirez connaître les résultats de votre évaluation cognitive, vous pouvez en faire la demande à un des membres de l'équipe de recherche qui vous dirigera vers la chercheuse responsable (Dre. Isabelle Rouleau, neuropsychologue) ou vers le Co-chercheur (Dr. Pierre Duquette, neurologue), selon la nature de la demande.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS GÉNÉRAUX

Vous pourrez connaître les résultats généraux de cette étude si vous en faites la demande au chercheur responsable à la fin de l'étude.

FINANCEMENT DU PROJET

L'étude est financée par des fonds du chercheur responsable.

COMPENSATION

En guise de compensation pour les frais encourus en raison de votre participation au projet de recherche, vous recevrez un montant de 50\$. Ce montant vous sera remis lorsque vous aurez complété la séance de tests neuropsychologiques.

EN CAS DE PRÉJUDICE

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de toute procédure reliée à ce projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé.

En acceptant de participer à ce projet de recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits et vous ne libérez pas le chercheur responsable de ce projet de recherche et l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET POSSIBILITÉS DE RETRAIT

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en informant l'équipe de recherche.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec les équipes qui les dispensent.

Le chercheur responsable de ce projet de recherche et le comité d'éthique de la recherche, peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement. Cela peut se produire si de nouvelles découvertes ou informations indiquent que votre participation au projet n'est plus dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou encore s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

Si vous vous retirez du projet ou êtes retiré(e) du projet, l'information et le matériel déjà recueillis dans le cadre de ce projet seront néanmoins conservés, analysés ou utilisés pour assurer l'intégrité du projet.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait avoir un impact sur votre décision de continuer à participer à ce projet vous sera communiquée.

IDENTIFICATION DES PERSONNES RESSOURCES

Si vous avez des questions ou éprouvez des problèmes en lien avec le projet de recherche, ou si vous souhaitez vous en retirer, vous pouvez communiquer avec la chercheuse responsable, Isabelle Rouleau au numéro suivant : 514-618-5645, ou avec une personne de l'équipe de recherche au numéro suivant: 514-890-8000, poste 25175.

Pour toute question concernant vos droits en tant que participant(e) à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services, au 514-890-8484.

SIGNATURE

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. On m'a expliqué le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement. On a répondu à mes questions et on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Après réflexion, je consens à participer à ce projet de recherche aux conditions qui y sont énoncées.

J'autorise l'équipe de recherche à avoir accès à mon dossier médical.

| | | |
|--------------------------|---------------------------------|------|
| Nom (en lettres moulées) | Signature du sujet de recherche | Date |
|--------------------------|---------------------------------|------|

SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI OBTIENT LE CONSENTEMENT

J'ai expliqué au/à la participant(e) le projet de recherche et le présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il/elle m'a posées.

| | | |
|--------------------------|--|------|
| Nom (en lettres moulées) | Signature de la personne qui obtient le consentement | Date |
|--------------------------|--|------|

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR RESPONSABLE

Je certifie qu'on a expliqué au/à la participant(e) le présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet de recherche avait.

Je m'engage, avec l'équipe de recherche, à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée et datée au/à la participant(e).

APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé le projet et en assurera le suivi.

ANNEXE B Approbation des comités d'éthique

CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE RENOUVELLEMENT

No. de certificat : 2020-2342

Date : 2022-03-09

Le Comité d'éthique de la recherche avec des êtres humains (CIEREH) a examiné le rapport annuel pour le projet mentionné ci-dessous et le juge conforme aux pratiques habituelles ainsi qu'aux normes établies par la *Politique No 54 sur l'éthique de la recherche avec des êtres humains* (janvier 2020) de l'UQAM.

Protocole de recherche

Chercheur principal : Isabelle Rouleau

Unité de rattachement : Département de psychologie

Titre du protocole de recherche : Aging and Cognition in Multiple Sclerosis: The Role of Cognitive Reserve and Genetic Risk Factors

Source de financement (le cas échéant) : s.o.

Date d'approbation initiale du projet : 2019-05-15

Équipe de recherche

Cochercheurs externes : Pierre Duquette (CHUM)

Modalités d'application

Le présent certificat est valide pour le projet tel qu'approuvé par le CIEREH. Les modifications importantes pouvant être apportées au protocole de recherche en cours de réalisation doivent être communiqués rapidement au comité.

Tout évènement ou renseignement pouvant affecter l'intégrité ou l'éthicité de la recherche doit être communiqué au comité. Toute suspension ou cessation du protocole (temporaire ou définitive) doit être communiquée au comité dans les meilleurs délais.

Le présent certificat est valide jusqu'au **2022-12-14**. Selon les normes de l'Université en vigueur, un suivi annuel est minimalement exigé pour maintenir la validité de la présente approbation éthique. Le rapport d'avancement de projet (renouvellement annuel ou fin de projet) est requis dans les trois mois qui précèdent la date d'échéance du certificat.

Louis-Philippe Auger
Coordonnateur du CIEREH

Pour: Yanick Farmer
Professeur

Président du CIEREH

ANNEXE C Procédure d'administration des tâches neuropsychologiques et
des questionnaires

Procédures de passation des tests et questionnaires

1. MoCA

2. WMS-III Histoires Logiques (Jeanne Duval) (Apprentissage)

3. COWAT – Fluence verbale

4. BVMT-R (Apprentissage)

5. PASAT

6. JOL

7. WMS-III (Rappel différé + Reconnaissance)

8. BVMT-R (Rappel différé + Reconnaissance)

9. CVLT-II (Apprentissage)

10. SDMT (Oral)

11. D-KEFS Assortiment de cartes

12. CVLT-II (Rappel différé + Reconnaissance)

13. Figure de Rey (Copie + Rappel immédiat)

14. Tour de Londres

15. Test de mémoire prospective

16. Trail A & B

17. Figure de Rey (Rappel différé + Reconnaissance)

18. Stroop test

19. Boston Naming Test

20. Test de vocabulaire

21. MFIS

22. CRiq

ANNEXE D Preuve de publication de l'article 1 et de soumission de l'article 2

Preuve d'acceptation de l'article 1



Alexandra Tremblay <alexandratremblay1093@gmail.com>

Decision on submission to Brain and Cognition

Brain and Cognition <em@editorialmanager.com>
Répondre à : Brain and Cognition <b-c@elsevier.com>
À : Alexandra Tremblay <alexandratremblay1093@gmail.com>

23 octobre 2020 à 09:24

Ref.: Ms. No. BRCG-D-20-00141R1
The effects of aging and disease duration on cognition in multiple sclerosis
Brain and Cognition

Dear Mrs Tremblay,

Thank you for adequately addressing all of the reviewers comments and suggestions in this revised version. I find the manuscript much enhanced following the thoughtful and competent review. I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check. You can read more about this [here](#). Meanwhile, you will be asked to complete a number of online forms required for publication.

Thank you for submitting your work to Brain and Cognition.

Kind regards,

Henri Cohen
Editor-in-Chief
Brain and Cognition

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our customer service site: <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/9435/>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. ([Remove my information/details](#)). Please contact the publication office if you have any questions.

Preuve d'acceptation de l'article 2

De: Multiple Sclerosis and Related Disorders em@editorialmanager.com
Objet: Your Submission
Date: 22 décembre 2022 à 16:12
À: Alexandra Tremblay alexandratremblay1093@gmail.com



Ms. Ref. No.: MSARD-D-22-00760R1
Title: Cognitive Reserve as a Moderating Factor between EDSS and Cognition in Multiple Sclerosis
Multiple Sclerosis and Related Disorders

Dear Mlle Alexandra Tremblay,

We are pleased to inform you that your paper "Cognitive Reserve as a Moderating Factor between EDSS and Cognition in Multiple Sclerosis" has been accepted for publication in Multiple Sclerosis and Related Disorders in the present form.

Below are comments from the editor and reviewers.

Thank you for submitting your work to Multiple Sclerosis and Related Disorders.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department and work will begin on creation of the proof. If we need any additional information to create the proof, we will let you know. If not, you will be contacted again in the next few days with a request to approve the proof and to complete a number of online forms that are required for publication.

To receive e-mail table of content alerts for Multiple Sclerosis and Related Disorders, register now by following the links at <http://www.sciencedirect.com/science/alerts>

We encourage authors of original research papers to share the research objects – including raw data, methods, protocols, software, hardware and other outputs – associated with their paper. More information on how our open access Research Elements journals can help you do this is available at https://www.elsevier.com/authors/tools-and-resources/research-elements-journals?dgcid=ec_em_research_elements_email.

Yours sincerely,

Michael Levy, MD, PhD
Managing Editor
Multiple Sclerosis and Related Disorders

Comments from the editors and reviewers:

Reviewer #2: The authors have responded to my comments satisfactorily. In my opinion the manuscript is now available for publication

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EM via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

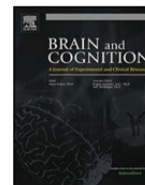
#AU_MSARD#

To ensure this email reaches the intended recipient, please do not delete the above code



ANNEXE E Article imagerie

Tremblay, A., Jobin, C., Demers, M., Dagenais, E., Narayanan, S., Araújo, D., ... & Rouleau, I. (2018). Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis. *Brain and cognition*, 125, 61-68.



Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis

Alexandra Tremblay^a, Céline Jobin^b, Mélanie Demers^a, Emmanuelle Dagenais^a, Sridar Narayanan^c, David Araújo^c, Arnold L. Douglas^c, Elaine Roger^b, Laury Chamelian^d, Pierre Duquette^b, Isabelle Rouleau^{a,b,*}

^a Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, succ. Centre-ville, Montreal H3C 3P8, Canada

^b Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, QC H2X 3H8, Canada

^c McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, 3801 University Street, QC H3A 2B4 Montreal, Canada

^d Department of Psychiatry, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1051 Rue Sanguinet, Montréal, QC H2X 3E4, Canada

ARTICLE INFO

Keywords:

Multiple sclerosis
Memory
Thalamus
Hippocampus
MRI volumetric

ABSTRACT

Objectives: Although multiple sclerosis (MS) has long been considered to primarily affect white matter, it is now recognized that cognitive deficits in MS are also related to neocortical, thalamic and hippocampal damage. However, the association between damage to these structures and memory deficits in MS is unclear. This study examines whether MS patients with cognitive impairment have a reduction of hippocampal and/or thalamic volumes compared to cognitively intact patients, and whether these volume reductions correlate with various aspects of memory function.

Methodology: Volumetric MRI measures of thalamus and hippocampus of forty-one patients with MS were performed. The patients were divided in two groups depending on the presence or absence of cognitive impairment, based on their neuropsychological tests scores.

Results: Right hippocampal volume was found to be associated with learning, and the left thalamic volume was found to predict performance in verbal memory. Cognitively impaired patients had a tendency to have a reduced left thalamic volume compared to cognitively intact patients.

Conclusions: This study does not support a direct relationship between hippocampal atrophy and verbal memory. These results add to the growing evidence of the involvement of thalamus in cognitive impairment in MS and its association with verbal memory deficits.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, characterized by the formation of plaques (lesions) (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). This chronic disease primarily affects the myelin sheath, a protective layer that facilitates propagation of nerve impulses (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Although this disease has long been considered to primarily affect white matter, neuro-imaging and pathological studies have shown that MS is also characterized by cortical and subcortical gray matter involvement, including hippocampus and thalamus (Benedict, Ramasamy, Munschauer, Weinstock-Guttman, & Zivadinov, 2009; Calabrese, Filippi, & Gallo, 2010; Cifelli et al., 2002; De Stefano et al., 2003). These gray matter lesions are more closely associated to cognitive impairment found in 54–65% of MS patients, than white matter lesions (Defer, Brochet, & Pelletier, 2010;

Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991). Cognitive impairment may be present in the early stages of the disease and impairs the patient's functional autonomy and quality of life (Amato et al., 1995). Verbal and visuospatial memory impairments are common in MS and are one of the main clinical complaints (Amato et al., 1995; Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Several authors claim that memory deficits in MS are related to encoding and retrieval difficulties that would significantly alter the learning of new information (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Defer et al., 2010). Memory deficits in MS have been associated with other cognitive impairments; such as executive function, information processing speed and strategy development (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; DeLuca, Barbieri-Berger, & Johnson, 1994). Thalamus is a gray matter structure that plays an important role in several cerebral circuits involved in executive function (Batista et al., 2012; Jurado & Rosselli, 2007; Rao et al., 2014). Hence, it is logical to envision an association between

* Corresponding author at: Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, succ. Centre-ville, Montreal H3C 3P8, Canada.
E-mail address: rouleau.isabelle@uqam.ca (I. Rouleau).

<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.05.013>

Received 14 October 2017; Received in revised form 28 May 2018; Accepted 29 May 2018
0278-2626/ © 2018 Published by Elsevier Inc.

memory difficulties in MS and the presence of thalamic damage. Indeed, a study measuring total lesion volume, third ventricle width, corpus callosum volume and thalamic volume demonstrated that the best predictor of memory and executive deficits in patients with relapsing-remitting (RR) MS was the total volume of the thalamus (Papathanasiou et al., 2015). However, this study did not distinguish between verbal and visuospatial memory performances, and only one global memory score was created. In addition, a study by Houtchens et al. (2007) demonstrated thalamic atrophy in a group of MS patients, compared to a control group. These authors reported a significant positive association between total thalamic volume and verbal and visuospatial memory (total score and delayed recall; California Verbal Learning Tests-II and Brief Visuospatial Memory Test-R). To our knowledge, the association between thalamic atrophy and verbal memory in MS has been frequently reported in the literature. However, the results remain contradictory for the association between thalamus and visuospatial memory. The results of recent studies suggest that memory impairment may also be associated with hippocampal atrophy. This gray matter structure plays an important role in the acquisition, and especially in the consolidation of new information (Ceccom, 2011; Zatorre, Fields, & Johansen-Berg, 2012). Sicotte et al. (2008) are one of the first teams to demonstrate an association between the loss of right and left hippocampal volumes and a reduction in a verbal memory task performance requiring encoding and retrieval of unrelated pairs of words in a combined group of RRMS and secondary progressive (SP) MS patients (Sicotte et al., 2008). Subsequently, other researchers have also shown hippocampal involvement in memory performance. Sacco et al. (2015) also demonstrated a reduction of right and left hippocampal volumes in patients with RRMS compared to control subjects. They reported an association between a decrease in verbal memory performance and left hippocampal atrophy. Some studies have also examined the association between memory performance of patients with MS and the volumes of thalamic and hippocampal structures simultaneously. Damjanovic et al. (2017), suggested that atrophy of hippocampus and deep gray matter nuclei, including thalamus, would be the best correlates of a global cognitive score in MS, compared to white matter measurements. Their results showed an association between visuospatial memory and thalamic volume but the association was not statistically significant between this cognitive domain and hippocampal volume. In addition, none of their MRI measurements were associated with verbal memory (Damjanovic et al., 2017). These results contrast with those from a recent study by Koenig et al. (2018) that showed a predictive role of hippocampal volume on immediate recall and of the left thalamic volume on delayed recall for a visuospatial episodic memory task. Benedict et al. (2009) examined the relative importance of the medial temporal lobe (hippocampus and amygdala) and deep gray structures (thalamus and caudate nucleus) in predicting verbal and visuospatial memory performance of MS patients. The results demonstrated that atrophy of target regions of deep gray matter was associated with lower performance in verbal and visuospatial memory tasks and was a strong predictor of learning performance. Moreover, medial temporal lobe volumes strongly predicted recognition measures (Benedict et al., 2009). In addition, Dineen, Bradshaw, Constantinescu, and Auer (2012) examined the total volume of hippocampus and thalamus in patients with RRMS and reported no associations between verbal and visuospatial memory measurements and hippocampal volume. The results revealed that the total volume of thalamus would be a positive predictor of performance in a word list recall task but not in visuospatial memory. As demonstrated above, there are currently inconsistencies in the literature on the exact role of hippocampal and thalamic atrophy in verbal and visuospatial memory deficits in MS.

The first objective of our study is to examine whether cognitively impaired patients with MS have significantly reduced hippocampal and/or thalamic volumes compared to cognitively intact patients. Secondly, associations between the right and left volumes of these structures and the measures of learning, verbal memory and

visuospatial memory are evaluated. An additional objective is to evaluate the link between these specific regions and executive and attentional functions since they are closely linked to memory.

We hypothesized that cognitively impaired patients with MS will have reduced hippocampal and thalamic volumes compared to cognitively intact patients. Hence, hippocampal volumes should be positively associated with memory measurements and thalamic volumes should predict attentional, executive and memory performances in these patients.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

Forty-one MS patients were recruited. The sample consisted of 12 men and 29 women, aged between 28 and 56 years ($M = 44.49$; $SD = 7.43$). Women are more affected by this condition than men (ratio of 3:1), which explains the gender distribution in this sample (Brassat, 2010; Jobin, Larochelle, Parpal, Coyle, & Duquette, 2010). To be included, patients had to meet the following criteria: (1) be between 18 and 55 years of age; (2) have RR or SP MS according to McDonald's revised diagnostic criteria (Polman et al., 2005); (3) have a maximum score of 7 in the Expanded Disability Status Scale (EDSS); (4) be fluent in French; (5) have completed high school; and (6) be able to give informed consent. Patients with the following criteria were excluded: (1) neurological disorders other than MS; (2) psychiatric or medical condition that may interfere with cognitive functioning; (3) significant depressive symptoms (score greater than 4 in the Beck Depression Inventory); (4) developmental disorders; (5) drug or alcohol abuse; and (6) a recent MS relapse (in the past 6 months). Psychostimulant use was not an exclusion criterion, if the dose was stable.

2.2. Measures

2.2.1. Questionnaires

Several questionnaires and scales were administered at recruitment to ensure eligibility and to control for the effect of the following confounding variables that could influence the participants' cognition; the Beck Depression Index Fast Screen (BDI-FS) was completed to rule out the presence of depressive symptoms; the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used for assessment of sleep quality; the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) was used to document the level of subjective fatigue; and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to examine the level of any neurological impairment. These questionnaires are commonly used in clinical and research settings and possess good psychometric properties (Lezak, Howieson, & Loring, 2012; Meyer-Moock, Feng, Maeurer, Dippel, & Kohlmann, 2014).

2.2.2. Neuropsychological evaluation

The selection of neuropsychological tests was based on their validity and reliability for the evaluation of cognition in MS patients (Benedict et al., 2006; Dusankova, Kalincik, Havrdova, & Benedict, 2012). The French version of each test was administered and appropriate norms for age and, if available, sex and education were used. Verbal memory was evaluated by the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT: validated for Quebec francophone population by Lavoie et al., 2018) and by two subtests of the Wechsler Memory Scale-III (Logical Memory Subtest and Paired Associates subtest: Wechsler, 2001). Immediate and delayed recall of the Rey-Osterrieth Complex Figure and the Brief Visual Memory Test (BVMT-R) as well as the delayed recall of the 10/36 Spatial Recall Test were used to examine visuospatial memory. Executive functions and attention were evaluated by the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3), the Symbol Digit Modality Test (SDMT), the execution time of the Trail Making Test A and B, the D-KEFS sorting test and inhibition and flexibility conditions of the D-KEFS Color-Word Interference test. The Controlled Oral Word Association

Table 1
Results to neuropsychological tests used to categorize patients cognitively impaired or intact.

| | Mean (SD) | Raw scores minimum-maximum | % with deficit* |
|---|------------------|-------------------------------|--------------------|
| <i>RAVLT</i> | | | |
| Total of 5 trials | 48.15 (8.19) | 30–59 | 14.63% |
| Delayed recall | 9.07 (2.94) | 1–14 | 12.20% |
| <i>Rey-Osterrieth Complex Figure</i> | | | |
| Immediate recall | 17.87 (5.88) | 5–30 | 24.39% |
| Delayed Recall | 17.63 (5.81) | 6–32 | 26.83% |
| <i>10/36 Spatial Recall Test</i> | | | |
| Total of 3 recall | 19.00 (4.33) | 9–27 | 12.20% |
| Delayed recall | 6.37 (2.30) | 2–10 | 7.32% |
| <i>PASAT total score</i> | | | |
| 3 s (N = 38)** | 42.74 (12.62) | 22–66 | 34.21% |
| Trail B (time sec.) | 78.19 (35.5) | 32–213 | 34.14% |
| SDMT (90 s) | 50.17 (10.03) | 27–79 | 2.44% |
| Verbal fluency (animals 60 s) | 17.71 (4.12) | 10–25 | 43.90% |
| Sorting test D-KEFS (number of correct sort) | 7.94 (4.98) | 2–12 | 12.19% |

* ≤ 1.5 standard deviation of the standardized means for age and sometimes for sex and education.

** Three participants were unable to complete the task. The mean, standard deviation, and failure percentage were calculated with those completing the task (N = 38).

Test (COWAT) with the letters P-T-L and the categorical verbal fluency test (Animals) were used to examine the verbal phonemic (letters) and categorical (animal) fluency. Quebec French norms were used for Verbal Fluency (St-Hilaire et al., 2016).

The 41 patients were classified into two groups based on a similar procedure adapted from Rao et al. (1991) using the number of tests failed. Participants who failed three or more neuropsychological tests among the 11 measures from the 8 tests selected to make the classification (performance equal or less than 1.5 standard deviations from the standardized means for age and if possible for sex and education) were categorized as Cognitively Impaired (N = 13). Those who failed 2 neuropsychological tests or less were categorized as Cognitively Intact (N = 28). The results of the neuropsychological tests used to classify patients in the two groups are presented in Table 1.

2.2.3. Structural magnetic resonance imaging

A brain MRI was obtained within a week of testing. Images were acquired on a 3 T Philips Achieva, including a high-resolution 3D T1-weighted sequence (Turbo Field Echo, TR 9ms, TE 4ms, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ voxel size) used for structural analysis. Brain tissue volume, normalized for subject head size, was estimated using SIENAX (Smith et al., 2002), part of FSL (Smith et al., 2004). The thalamus was identified on 3D T1-weighted images using an automated model-based segmentation method (Collins, Zijdenbos, Baare, & Evans, 1999b; Kerbrat et al., 2012), with manual review. The thalamic and hippocampal segmentations were reviewed by a neuro-radiologist (D.A.), trained in brain structure segmentation, who was blind to the cognitive results. Preprocessing included: (a) de-noising with an optimized non-local means filter (Coupe et al., 2008); (b) intensity non-uniformity correction of RF coil-related variations with a non-parametric estimation of the non-uniformity field (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998); (c) normalization of intensity ranges to 0–100 using histogram matching.

Subject's images were non-linearly registered (Collins, Zijdenbos, Baaré, & Evans, 1999a) to the latest version of the MNI Talairach ICBM152 stereotaxic template (Fonov et al. 2011). Thalamic labels were defined on the MNI template, then warped back to the subject's own MRI to obtain subject-specific labels.

The hippocampus was segmented through an automated technique using information from a dataset of 80 expertly-labeled MRIs from a healthy young adults' template library (Collins & Pruessner, 2010). Preprocessing was done as mentioned above. After selecting the 'n' most similar templates from the library, the ANIMAL (Collins et al., 1999b) registration-based segmentation method was used to create 'n' segmentations of each hippocampus. The resulting 'n' different segmentations are fused using a "voting" strategy at each voxel, where the label receiving the most votes is determined to be that voxel's final label. Combining multiple segmentations minimized errors and improved consistency. Native-space volumes for right and left thalamus and hippocampus were normalized using the volumetric scaling (VSC-ALING) factor computed by SIENAX via a skull-constrained registration to MNI152 space (Jenkinson & Smith, 2001; Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002).

2.3. Procedures

All participants were recruited from the MS Clinic of the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* (CHUM) during a regular follow-up meeting with their neurologist. If inclusion and exclusion criteria were met, the purposes of the study and the confidentiality of the data were explained to the patients. At the same session, the consent form and questionnaires were completed. Neuropsychological assessment and MRI were then scheduled. All assessments and imaging were performed at the CHUM. This study was approved by the CHUM Ethics Committee. Neuropsychological assessments were performed by a graduate student trained in neuropsychology and were overseen by a licensed and qualified neuropsychologist (Quebec Licensing Board for psychologist, I.R.). In order to control for fatigue and testing order effects, the neuropsychological tests were divided in two blocks of approximately 75 min, performed on the same day, using a counter-balanced design. MRI analyses were performed in the McConnell Brain Imaging Centre of the *Montreal Neurological Institute*.

2.4. Statistical analyses

2.4.1. Preliminary analyses

Preliminary analyses were performed to report demographic differences and to compare the scores on the various questionnaires between the two groups. T-tests were performed with continuous variables (duration of illness, age and questionnaire scores). Chi-square analyses were performed with the dichotomous variables of sex and clinical forms of the disease (RR or SP) and categorical variables of schooling (high school, college, university).

2.4.2. Creation of composite scores

In order to reduce the number of cognitive measures and to facilitate interpretations of subsequent analyses, neuropsychological test results were grouped into several composite scores. The variables included in each composite score were selected according to their importance on each score by clinical and theoretical knowledge. Exploratory factor analysis (EFA) was used to confirm the measures included in each composite score and to check the quality of each of these scores.

Appropriate transformations (\log_{10} , X^3 , $1/X^2$ and square-root) were applied on a few variables in order to respect the postulate of normality of the distributions required for the factor analysis and for all the subsequent analyses. Exploratory factor analysis (EFA) Maximum Likelihood was used since all variables were distributed normally. The other postulates underlying factor analysis were also examined and

Table 2
Cognitive domains (composite scores), inter-group differences (Z scores).

| Composite score | Tasks | Cognitively intact (N = 28) | Cognitively impaired (N = 13) | p |
|-------------------------------------|--|--------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Verbal memory | First recall and delayed recall: RAVLT, Logical Memory subtest (A, B), Paired Associates subtest | .21 (.59) | -.54 (.70) | < .01** |
| Visuospatial memory | First recall and delayed recall: Rey-Osterrieth Complex Figure, BVMT-R | .33 (.56) | -.71 (.69) | < .001*** |
| Learning | Delayed recall: 10/36 Spatial Recall Test | .48 (.61) | -1.03 (.90) | < .001*** |
| Executive and attentional functions | RAVLT (total), Logical Memory subtest A et B (total), BVMT-R (total), 10/36 Spatial Recall Test (total) PASAT-3, SDMT, Trail A & B (time), D-KEFS Color-Word Interference test (inhibition and flexibility) | .30 (.55) | -.72 (.74) | < .001*** |

Note: Values = *M* (*SD*). **p* < .05.

***p* < .01.

****p* < .001.

satisfied. An average of cognitive scores transformed into a standardized z score allowed creating the composite scores. For the time variable (seconds), each score was reversed to ensure that a higher score represented better performance. Reliability analysis (Cronbach's alphas) was also performed to examine the internal validity of each composite score and to confirm that the neuropsychological tests included in the same composite score examined the same construct. Four composite scores were created to combine measures of verbal memory, visuospatial memory, learning, and executive and attentional functioning. The tasks included in each composite score are shown in Table 2. The measure associated with the D-KEFS sorting test was not included in the executive score because it was not statistically associated with other measures of this score and was detrimental to the quality of the factor. The two tasks of verbal fluency were not associated with the executive functioning since they were not correlated significantly with measures of this composite score. These two measures were not grouped in the same fluency score because they were not significantly correlated. Because they were isolated (uncorrelated with other variables), these scores were excluded from statistical analyses.

2.4.3. Simple regressions

One of the objectives of this study was to examine the association between memory, executive and attentional functioning with the volumes of right and left hippocampus and thalamus. In order to meet these objectives, simple regressions were performed. This type of analysis is more robust than performing a simple correlation, because it examines whether the targeted volumetric structures significantly predict different cognitive domains.

3. Results

3.1. Preliminary analyses

The demographic and disease-related differences between the two groups are presented in Table 3. There was no significant age difference between the two groups. Cognitively impaired patients had an average age of 47 years and cognitively intact patients had an average age of 43.32 years, $t(39) = 1.50$, *ns*. The duration of the disease in cognitively impaired patients was similar to the cognitively intact patients ($M = 14.99$ years, $M = 12.79$ years, respectively), $t(39) = .97$, *ns*. In addition, the two groups presented similar scores on the various questionnaires. Cognitively impaired and cognitively intact participants had comparable levels of depressive symptoms ($t(39) = .89$, *ns*), fatigue ($t(39) = 1.30$, *ns*) and sleep quality ($t(39) = .16$, *ns*). Patients with cognitive impairment had a higher level of neurological impairment (mean EDSS = 3.42 [2.47]) than cognitively intact patients (mean EDSS = 1.71 [1.24]), $t(39) = 2.36$, $p < .05$. There was no significant difference between the two groups on education $\chi^2(2) = 4.65$, *ns*, but nonetheless the cognitively intact patients tended to be more educated

Table 3
Demographic and disease-related data.

| | Cognitively intact (N = 28) | Cognitively impaired (N = 13) | p |
|---|--------------------------------|----------------------------------|--------|
| <i>Sex</i> | | | |
| Men: N (%) | 10 (35.7) | 2 (15.4) | |
| Woman: N (%) | 18 (64.3) | 11 (84.6) | .18 |
| Age: Mean (SD) | 43.32 (7.97) | 47 (5.58) | .14 |
| <i>Education: N (%)</i> | | | |
| High School | 5 (17.9) | 7 (53.8) | |
| College | 6 (21.4) | 2 (15.4) | |
| University | 17 (60.7) | 4 (30.8) | .06 |
| <i>Clinical Form</i> | | | |
| Relapsing-remitting: N (%) | 27 (96.4) | 8 (61.5) | |
| Secondary progressive: N (%) | 1 (3.6) | 8 (38.5) | .003** |
| Duration of disease: Mean years (SD) | 12.79 (7.16) | 14.99 (5.91) | .34 |
| Depression (BDI-FS): Mean (SD) | 1.46 (1.37) | 2.08 (2.30) | .38 |
| Fatigue (MFIS): Mean (SD) | .38 (.21) | .48 (.24) | .20 |
| Sleep quality (PSQI): Mean (SD) | 6.07 (2.83) | 6.31 (5.02) | .88 |
| Neurological attainment (EDSS): Mean (SD) | 1.71 (1.24) | 3.42 (2.47) | .03* |

Note: Values = *M* (*SD*). ****p* < .001.

**p* < .05

***p* < .01

($p = .06$). The percentage of patients with SPMS was significantly higher in the cognitive impaired group (38.5%) compared to the cognitively intact group (3.6%), $\chi^2(1) = 8.65$, $p < .01$. The ratio of men/women did not differ significantly between the two groups, $\chi^2(1) = .18$, *ns*.

3.2. Intergroup differences: Cognition and imagery

For all the cognitive composite scores formed, the obtained Cronbach alpha was adequate and showed good internal consistency: verbal memory ($\alpha = .87$), visuospatial memory ($\alpha = .83$), learning ($\alpha = .75$), executive and attentional functions ($\alpha = .80$). The results of independent *t*-tests show significant mean differences between the two groups for the following cognitive domains: verbal memory ($t(39) = -3.78$, $p < .01$, $d = .98$), visuospatial memory ($t(39) = -5.08$, $p < .001$, $d = 1.31$), executive and attentional functions ($t(39) = -4.95$, $p < .001$, $d = 1.27$) and learning ($t(39) = -6.26$, $p < .001$, $d = 1.74$). These results remain statistically significant after the application of sequential Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons.

The first objective of this study was to examine whether MS patients

with cognitive impairment had a significantly reduced hippocampal and/or thalamic volumes compared to cognitively intact patients. *T*-tests were performed with the different volume averages of the cerebral structures as dependent variables and the two groups as independent variables. There was no significant volume difference for hippocampus and the right thalamus between the two groups (right thalamus: $t [39] = -1.70$, *ns*, right hippocampus: $t [39] = -1.49$, *ns*, left hippocampus ($t [39] = -1.49$, *ns*). Data analysis indicated that patients with cognitive impairment had a significantly lower volume of left thalamus than cognitively intact patients ($M = 6426.58 \text{ mm}^3$, $M = 7116.67 \text{ mm}^3$, respectively) ($t [39] = -2.36$, $p < .05$, $d = .76$). Although the left thalamus volume difference between the two groups was no longer statistically significant when applying the sequential correction of Holm-Bonferroni for multiple comparisons, the effect size of this volume comparison was large ($d = .76$), suggesting a considerable effect of group on this variable. This suggests that with a larger sample size, the analysis would have survived the multiple comparisons correction. Despite the non-statistically significant differences, the direction of comparisons was consistent and indicated that the volumes of hippocampus and thalamus in patients with cognitive impairment tend to be lower than those in cognitively intact patients. These results are presented graphically in Fig. 1.

3.3. Associations between structures and cognition

The second objective of this study was to examine the association between memory measurements and the volumes of the regions of interest. We were also interested in the attention and executive functions composite score as they are involved in memory. Several simple regressions analyses were performed with the different thalamic and hippocampal volumes (left and right) as independent variables and different cognitive domains as dependent variables.

3.3.1. Left Thalamus

First, the results showed that the volume of the left thalamus would positively predict verbal memory ($\beta = .38$, $p < .05$) explaining 14.6% of its variance, $F (1, 39) = 6.65$, $p < .05$. This volume was positively associated with learning performance ($\beta = .40$, $p < .01$) and explained 15.7% of the variance of this cognitive domain, $F (1, 39) = 7.27$, $p < .01$. Moreover, simple regression showed that the volume of the left thalamus positively predicted executive and attentional functioning ($\beta = .51$, $p < .01$) and explained up to 25.8% of its variance $F (1, 39) 13.58$, $p < .01$. However, no significant association between the left

thalamic volume and visuospatial memory composite score was revealed ($F [1, 39] = 2.54$, *ns*).

3.3.2. Right Thalamus

The results of simple regression analysis showed that the volume of the right thalamus is only predictive of executive and attentional functioning ($\beta = .38$, $p < .05$) and accounted for up to 14.2% of its variance ($F [1, 39] 6.45$, $p < .05$). In fact, the volume of this structure did not seem to be significantly associated with verbal memory ($F [1, 39] = 2.29$, *ns*), visuospatial memory ($F [1, 39] = .85$, *ns*) or learning ($F [1, 39] = 2.78$, *ns*).

3.3.3. Left Hippocampus

Regression analysis revealed that the volume of the left hippocampus was not a significant predictor of performance for all the different cognitive domains evaluated in this study. The regressions were not statistically significant between the volume of the left hippocampus and the following functions: verbal memory ($F [1, 39] = .03$, *ns*), visuospatial memory ($F [1, 39] = 2.68$, *ns*), learning ($F [1, 39] = 1.51$, *ns*) and executive and attentional function ($F [1, 39] = 3.24$, *ns*).

3.3.4. Right Hippocampus

The right hippocampal volume was a significant predictor of learning ($\beta = .41$, $p < .01$) and explained up to 16.4% of its variance $F (1, 39) = 7.67$, $p < .05$. Moreover, this structure seemed to be related to executive and attentional function ($\beta = .35$, $p < .05$) and explained up to 12.3% of its variance $F (1, 39) = 5.48$, $p < .05$. However, this structure was not a significant predictor of verbal memory performance ($F [1, 39] = 1.48$, *ns*) and visuospatial memory ($F [1, 39] = 2.78$, *ns*).

4. Discussion

Our data support the association between thalamic volume and cognitive performance in MS. Indeed, the results demonstrate a trend for atrophy of the left thalamus in the cognitively impaired patients, compared to the cognitively intact. It is particularly interesting to note that the effect size of this comparison was large ($d = .76$). With more participants, the significance of the comparison ($p = .02$) would probably have been stronger and survived multiple comparisons correction. No statistically significant differences were found between the two groups for hippocampal and right thalamic volumes. Nevertheless, the results show a tendency for patients with cognitive impairment to have lower volumes in these structures. Again, small sample size in each of

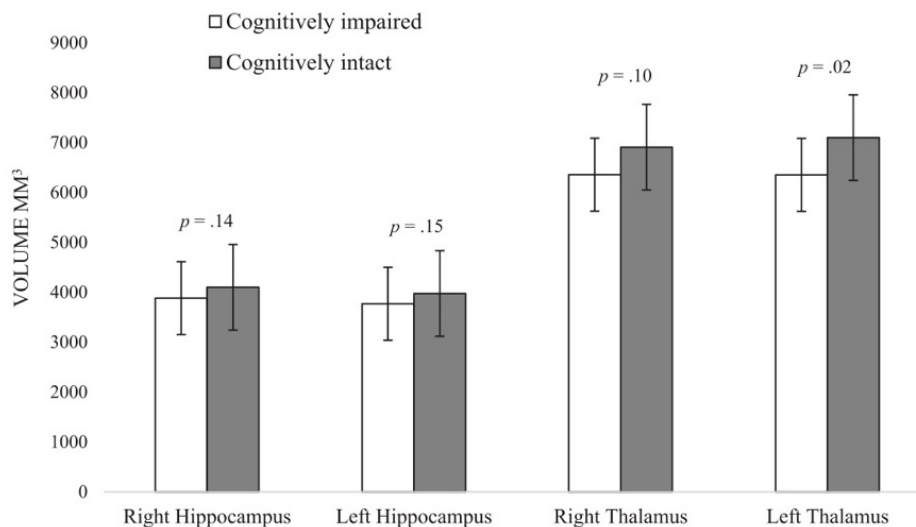


Fig. 1. Brain structures, intergroup differences.

our two groups may explain this difficulty in reaching the threshold of statistical significance. Our results also support a link between the two thalamic volumes and executive and attentional function. The volume of the left thalamus was shown to be a significant predictor of learning abilities and verbal memory performance. These results replicate the finding of some studies that have demonstrated positive associations between thalamic atrophy and these specific functions (Benedict et al., 2009; Dineen et al., 2012; Papathanasiou et al., 2015). For visuospatial memory, our data is concordant with studies not reporting a significant association between thalamus volume and this cognitive function (Dineen et al., 2012). The results are not entirely consistent with those reported by Benedict et al. (2013), suggesting a non-specific association of the thalamus with overall cognitive function. Contrary to what is proposed by the previously cited authors, our data suggest that despite inter-group differences in visuospatial memory, this function would not be associated with thalamic volume. In addition, the right hippocampus of our patients was significantly associated with learning and their executive and attentional performance. The percentages of variance explained by the thalamic volumes and the right hippocampal volume of the executive, attentional, learning and verbal memory performances were between 14% and 25%. These results underline the important role of these structures in the tasks involving these cognitive functions. This is also in line with a recent editorial in which the authors reported the importance of thalamus in cognitive decline and disability progression in patients with MS (Schoonheim & Ciccarelli, 2018). However, the association between right hippocampal volume and executive and attentional function was unexpected. To our knowledge, no study supports or allows the explanation of this result. Contrary to what is reported by the team of Sicotte et al. (2008), the verbal memory deficits found in MS patients in our study do not seem to be associated with hippocampal atrophy but rather with a reduction in the volume of the left thalamus, a structure involved in the executive aspect of memory. However, our results revealed a specific association between the volume of the right hippocampus and learning. Memory and learning are intimately related and this result could suggest an association between memory difficulties in MS and hippocampal damage. Several studies have reported hippocampal atrophy in MS (Damjanovic et al., 2017; Geurts et al., 2007; Koenig et al., 2018; Roosendaal et al., 2010), but they have been unable to specifically associate this atrophy with memory deficits. More data supporting this link between hippocampal atrophy and memory deficits in MS would provide an alternative explanation for the processes underlying these impairments. Indeed, memory deficits in MS are mainly explained by executive and attentional difficulties affecting both encoding and retrieval (Brissart, Morele, Baumann, & Debouverie, 2012). Very few studies have raised the hypothesis of an impairment of consolidation processes related to hippocampal atrophy in MS.

A comprehensive and detailed evaluation of the cognitive functions of the participants using a battery of tests validated for use with the MS population is a strength of the present study. Despite the fact that our small sample size greatly limited statistical power and did not allow us to perform multivariate analyses that included a large number of factors, potential confounding variables were well documented and compared between groups in order to control for their effect. Indeed, both groups met the inclusion and exclusion criteria and were similar in age, duration of illness, education, depressive symptoms (BDI-FS), quality of sleep (PSQI) and fatigue (MFIS). The percentage of patients with SPMS was significantly higher in the cognitively impaired group compared to cognitively intact group. The group of patients with cognitive impairment also had a higher EDSS mean score. These results are not surprising since SPMS is generally associated with more severe cognitive deficits than those found in the RRMS. Among others, this could be explained by a greater lesion burden in the progressive form (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Leclercq et al., 2014). In addition, several authors have reported a significant association between the deterioration of EDSS and cognitive deficits in MS (Caneda, 2016;

Deloire, Ruet, Hamel, Bonnet, & Brochet, 2010).

Some limitations may have biased the conclusions of this study. First, the small sample size reduces the generalization of these findings, in addition to limiting the utilisation of other types of statistical analyses. Moreover, associations between structures and cognition were correlational and non-causal. Thalamic and hippocampal volumes did not account for the full variance of the different cognitive domains to which they were associated. This suggests that other factors should be considered and explored to explain cognitive impairment in MS. Among other things, it might be interesting to investigate some variables associated with the concept of cognitive reserve, such as lifestyle, employment and leisure. The results of a study by Rocca et al. (2018) showed that cognitive reserve could have a significant role in preserving cognitive functions in MS by moderating the damaging effect of brain atrophy and lesions associated with the disease, a proposition originally suggested by Sumowski, Chiaravalloti, and DeLuca (2009, 2010). Rocca et al. (2018) also pointed out that the effect of cognitive reserve could be particularly sensitive to the severity of the disease and therefore could diminish as the disease progresses. Indeed, it is increasingly recognized that an active lifestyle with cognitive stimulation could protect the central nervous system from the damage caused by the disease (Stern, 2002). On the other hand, it is now well documented that a high level of education has a protective role against cognitive impairment in MS (Da Silva et al., 2015; Luerding, Gebel, Gebel, Schwab-Malek, & Weissert, 2016; Pinter et al., 2014). It would therefore be interesting to further investigate these variables, especially since there was a tendency in our sample for cognitively intact patients to be more educated. Furthermore, our study was focused specifically on the relationship between hippocampal and thalamic volumes and cognitive deficits in MS. A limitation is that we did not assess the contribution of global T2 lesion load to the cognitive measures. It would be informative for future studies to investigate the relative contributions of hippocampal and thalamic volume and T2 lesion load to cognitive impairment in MS patients.

In general, our results are consistent with hypotheses of cognitive impairment in MS associating these deficits and cortical and subcortical regions, including the hippocampus and the thalamus. Reproducing this study with a larger sample size would be relevant and would allow the results to have greater reach. Moreover, it may be useful to acquire MRI sequences that allow segmentation of hippocampal subfields since some studies have demonstrated association between atrophies of specific areas of hippocampus and verbal memory in MS (Planche et al., 2018; Sicotte et al., 2008). Sicotte et al. (2008) showed a relationship between the atrophy of the CA1 area and verbal memory in the early stages of MS. Planche et al. (2018) obtained similar results and also showed a degeneration of this sub-region very early in the disease. They reported an independent association between the CA1 area and episodic verbal memory performance one year after the first demyelinating event (clinically isolated syndrome) (Planche et al., 2018). Finally, other imaging modalities such as magnetization transfer ratio, regional cortical volume measurement or magnetic resonance spectroscopy could be investigated since these measurements provide information that is more pathologically specific to underlying mechanisms of damage in MS. Furthermore, studies should investigate the link between memory consolidation mechanisms and hippocampal volume in MS.

5. Conclusion

In conclusion, this study adds to the growing evidence of a thalamic involvement in cognitive impairment in MS. Our results also show that the right and left regions of this structure would predict the executive and attentional performances, whereas only the left thalamus is associated positively with verbal memory. We also revealed a predictive role of the right hippocampus for executive and attentional functions and for verbal and visuospatial learning.

Acknowledgements

The authors thank the patients who participated in this study. This study was supported by an unrestricted grant from Biogen-Idec Canada.

References

- Amato, M. P., Ponzianni, G., Pracucci, G., Bracco, L., Siracusa, G., & Amaducci, L. (1995). Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors, and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Archives of Neurology*, *52*(2), 168–172.
- Batista, S., Zivadinov, R., Hoogs, M., Bergsland, N., Heininen-Brown, M., Dwyer, M. G., ... Benedict, R. H. (2012). Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *259*(1), 139–146.
- Benedict, R. H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Garg, N., & Weinstock-Guttman, B. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(04), 549–558.
- Benedict, R. H., Hulst, H. E., Bergsland, N., Schoonheim, M. M., Dwyer, M. G., Weinstock-Guttman, B., ... Zivadinov, R. (2013). Clinical significance of atrophy and white matter mean diffusivity within the thalamus of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*, *19*(11), 1478–1484.
- Benedict, R. H., Ramasamy, D., Munschauer, F., Weinstock-Guttman, B., & Zivadinov, R. (2009). Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*(2), 201–206.
- Brassat, D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, *39*(3), 341–348.
- Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., & Debouverie, M. (2012). Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: Impairment in encoding, retrieval or both? *Neurological Sciences*, *33*(5), 1117–1123.
- Calabrese, M., Filippi, M., & Gallo, P. (2010). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *6*(8), 438–444.
- Caneda (2016). The correlation between EDSS and cognitive impairment in MS patients. Assessment of a Brazilian population using a BICAMS version. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *74*(12), 974–981.
- Ceccom, J. (2011). *Quel rôle pour l'hippocampe dans le stockage rapide d'un souvenir épisodique?* Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *7*(12), 1139–1151.
- Cifelli, A., Arridge, M., Jezzard, P., Esiri, M. M., Palace, J., & Matthews, P. M. (2002). Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *52*(5), 650–653.
- Collins, D., Zijdenbos, A., Baaré, W., & Evans, A. (1999). ANIMAL + INSECT: improved cortical structure segmentation. Paper presented at the Information processing in medical imaging.
- Collins, D. L., & Pruessner, J. C. (2010). Towards accurate, automatic segmentation of the hippocampus and amygdala from MRI by augmenting ANIMAL with a template library and label fusion. *NeuroImage*, *52*(4), 1355–1366.
- Collins, D. L., Zijdenbos, A. P., Baare, W. F. C., & Evans, A. C. (1999b). ANIMAL + INSECT: Improved cortical structure segmentation. Berlin: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *27*(4), 425–441. <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2007.906087>.
- Da Silva, A. M., Cavaco, S., Moreira, I., Bettencourt, A., Santos, E., Pinto, C., ... Dias, C. C. (2015). Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Multiple Sclerosis Journal*, *21*(10), 1312–1321.
- Damjanovic, D., Valsasina, P., Rocca, M., Stromillo, M., Gallo, A., Enzinger, C., ... De Stefano, N. (2017). Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: A multicenter study. *American Journal of Neuroradiology*, *38*(1), 18–24.
- De Stefano, N., Matthews, P., Filippi, M., Agosta, F., De Luca, M., Bartolozzi, M., ... Cifelli, A. (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, *60*(7), 1157–1162.
- Defer, G., Brochet, B., & Pelletier, J. (2010). *Neuropsychologie de la sclérose en plaques*. Elsevier Masson.
- Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., & Brochet, B. (2010). Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis Journal*, *16*(5), 581–587.
- Deluca, J., Barbieri-Berger, S., & Johnson, S. K. (1994). The nature of memory impairments in multiple sclerosis: Acquisition versus retrieval. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(2), 183–189.
- Dineen, R. A., Bradshaw, C. M., Constantinescu, C. S., & Auer, D. P. (2012). Extra-hippocampal subcortical limbic involvement predicts episodic recall performance in multiple sclerosis. *PLoS One*, *7*(10), e44942.
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. (2012). Cross cultural validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *The Clinical Neuropsychologist*, *26*(7), 1186–1200. <http://dx.doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>.
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., Collins, D. L., & Group, B. D. C. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*, *54*(1), 313–327.
- Geurts, J. J., Bö, L., Roosendaal, S. D., Hazes, T., Daniëls, R., Barkhof, F., ... van der Valk, P. (2007). Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *Journal of Neuro pathology & Experimental Neurology*, *66*(9), 819–827.
- Houtchens, M., Benedict, R., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., ... Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, *69*(12), 1213–1223.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, *17*(2), 825–841.
- Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, *5*(2), 143–156.
- Jobin, C., Larochelle, C., Parpal, H., Coyle, P. K., & Duquette, P. (2010). Gender issues in multiple sclerosis: An update. *Women's Health*, *6*(6), 797–820.
- Jurado, M. B., & Rosselli, M. (2007). The elusive nature of executive functions: A review of our current understanding. *Neuropsychology Review*, *17*(3), 213–233.
- Kerbrat, A., Aubert-Broche, B., Fonov, V., Narayanan, S., Sled, J. G., Arnold, D. A., ... Collins, D. L. (2012). Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*, *78*(3), 194–201. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318240799a>.
- Koenig, K. A., Rao, S. M., Lowe, M. J., Lin, J., Sakaie, K. E., Stone, L., ... Phillips, M. D. (2018). The role of the thalamus and hippocampus in episodic memory performance in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 1352458518760716.
- Lavoie, M., Bherer, L., Joubert, S., Gagnon, J.-F., Blanchet, S., Rouleau, I., ... Hudon, C. (2018). Normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in the older French-Quebec population. *The Clinical Neuropsychologist*, 1–14.
- Leclercq, E., Cabaret, M., Guilbert, A., Jougleux, C., Vermersch, P., & Moroni, C. (2014). The influence of age and illness duration on cognitive impairment in aging patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RR-MS). *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, *12*(3), 331–338. <http://dx.doi.org/10.1684/pnv.2014.0482>.
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th edn). Oxford, New York: Oxford University Press.
- Luerding, R., Gebel, S., Gebel, E. M., Schwab-Malek, S., & Weisert, R. (2016). Influence of formal education on cognitive reserve in patients with multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *7*, 46. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00046>.
- Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology*, *14*(1), 1.
- Papathanasiou, A., Messinis, L., Zampakis, P., Panagiotakis, G., Gourzis, P., Georgiou, V., & Papathanasopoulos, P. (2015). Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *Journal of the Neurological Sciences*, *358*(1), 236–242.
- Pinter, D., Sumowski, J., DeLuca, J., Fazekas, F., Pichler, A., Khalil, M., ... Enzinger, C. (2014). Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One*, *9*(1), e87567. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087567>.
- Planche, V., Koubyr, I., Romero, J. E., Manjon, J. V., Coupé, P., Deloire, M., ... Tourdias, T. (2018). Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Human Brain Mapping*.
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., ... O'Connor, P. W. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, *58*(6), 840–846.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, *41*(5), 685–691.
- Rao, S. M., Martin, A., Huelin, R., Wissinger, E., Khankhel, Z., Kim, E., & Fahrbach, K. (2014). Correlations between MRI and information processing speed in MS: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis International*.
- Rocca, M. A., Riccitelli, G. C., Meani, A., Pagani, E., Del Sette, P., Martinelli, V., ... Filippi, M. (2018). Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: A 2-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal* 1352458517750767.
- Roosendaal, S. D., Hulst, H. E., Vrenken, H., Feenstra, H. E., Castelijns, J. A., Pouwels, P. J., ... Geurts, J. J. (2010). Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology*, *255*(2), 595–604.
- Sacco, R., Bisecco, A., Corbo, D., Della Corte, M., d'Ambrosio, A., Docimo, R., ... Bonavita, S. (2015). Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: The role of white matter, gray matter and hippocampus. *Journal of Neurology*, *262*(7), 1691–1697. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7763-y>.
- Schoonheim, M. M., & Ciccarelli, O. (2018). The value of including thalamic atrophy as a clinical trial endpoint in multiple sclerosis: AAN Enterprises.
- Sicotte, N., Kern, C., Giesser, B., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, M., ... Bookheimer, S. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, *131*(4), 1134–1141.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *17*(1), 87–97. <http://dx.doi.org/10.1109/42.668698>.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, *23*(Suppl 1), S208–219. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.051>.
- Smith, S. M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P. M., Federico, A., & De Stefano, N. (2002). Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*, *17*(1), 479–489.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(03), 448–460.

- St-Hilaire, A., Hudon, C., Vallet, G. T., Bherer, L., Lussier, M., Gagnon, J.-F., ... Rouleau, I. (2016). Normative data for phonemic and semantic verbal fluency test in the adult French-Quebec population and validation study in Alzheimer's disease and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, 1–25.
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2009). Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(8), 913–926. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390902740643>.
- Sumowski, J. F., Wylie, G. R., DeLuca, J., & Chiaravalloti, N. (2010). Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: Functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*, 133(2), 362–374.
- Wechsler, D. (2001). MEM-III: échelle clinique de mémoire de Wechsler: Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: Neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*, 15(4), 528.

ANNEXE F – Présentation par affiche

Tremblay, A., Brando, E., Charest, K., Forget-Renaud, A., Roger, E., Duquette, P. & Rouleau, I. (2019) *Possible Cooccurrence of aMCI and MS in Elderly Patients: Empirical Case Study*. « Congrès stopSP », Calgary, Canada, December 8-11.

L'atteinte cognitive dans la SEP est un symptôme fréquent qui, rappelons-le, peut affecter près de la moitié des patients au cours de la maladie (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Grâce aux traitements pharmacologiques maintenant disponibles, l'espérance de vie des gens touchés par la SEP a considérablement augmenté au cours des dernières années. Cela fait en sorte que la proportion des patients âgés est de plus en plus importante et que ces derniers sont plus à risque de développer différentes comorbidités liées au vieillissement, comme un TCLa ou une MA.

À notre connaissance, quelques études seulement ont comparé le profil cognitif de patients touchés par la SEP à celui de patients avec un TCLa ou une MA. Ces études sont pertinentes dans la mesure où elles permettent de mieux cibler les domaines cognitifs pour lesquels il n'est pas attendu de retrouver une atteinte dans la SEP ou même dans le vieillissement normal, permettant possiblement d'identifier une pathologie concomitante à la SEP chez certains patients.

Une première équipe s'est intéressée à comparer des patients âgés avec SEP à des participants du même âge présentant un TCLa afin de qualifier le profil d'atteinte mnésique et donc aider à l'identification probable d'une pathologie telle que la MA chez les patients SEP vieillissant (Müller et al., 2013). Pour ce faire, ils ont comparé des patients avec SEP, des participants avec un TCLa et un groupe témoins à des tâches neuropsychologiques (CERAD-plus test battery). La batterie de tests utilisée a originalement été conçue pour identifier les premiers changements cognitifs associés à la MA. Parmi les tâches administrées dans l'étude de Müller et ses collègues (2013) on retrouve, entre autres, le Boston Naming Test, une tâche de fluence verbale sémantique et l'apprentissage d'une liste de 10 mots en 3 essais avec un rappel immédiat, différé et une reconnaissance. Les résultats montrent que les tâches de reconnaissance en mémoire sont généralement mieux réussies chez les patients SEP comparativement au groupe de participants avec un TCLa, ce qui est compatible avec l'atteinte sous-corticale-frontale souvent notée dans la SEP. Selon ces résultats, les tâches de reconnaissance en mémoire s'avèrent donc assez sensibles pour différencier les patients SEP de ceux ayant un TCLa. Ces connaissances permettent de demeurer vigilant quant à la présence de déficit en

reconnaissance chez les patients vieillissants avec SEP, ce qui pourrait potentiellement signaler la présence d'une autre condition pathologique comorbide à la SEP. En revanche, les performances aux tests évaluant les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information se sont avérées réduites chez les deux groupes de patients comparativement au groupe contrôle, mais chez les patients SEP, les performances dans ces domaines étaient corrélées aux tâches de rappel en mémoire verbale et visuospatiale, et non chez les TCLa. Ces résultats suggèrent alors que les difficultés mnésiques dans la SEP seraient plutôt secondaires à l'atteinte exécutive et non à un processus d'atrophie hippocampique comme ce qui est typiquement observé dans la MA (Müller et al., 2013). Les résultats de cette étude ont par la suite été reproduits par une autre équipe de recherche qui, à leur tour, a montré que les patients SEP présentaient surtout une atteinte de la vitesse de traitement de l'information et de meilleures performances dans les tâches de reconnaissance en mémoire comparativement aux patients avec un TCLa (Roth, Denney, Burns, & Lynch, 2018). Ces résultats ont donc motivé cette étude de cas qui a pour objectif d'identifier la présence d'atteintes cognitives atypiques chez certains de nos participants âgés touchés par la SEP, justifiant potentiellement pour eux un suivi clinique plus serré et la possibilité d'examens additionnels, comme une tomographie par émission de positrons (TEP) ou une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) à la recherche de biomarqueurs.

Durant la collecte de données de la présente thèse, nous sommes donc demeurés vigilants quant aux performances de tous les participants âgés de 50 ans et plus de notre échantillon (N = 49, âge moyen de 63,78 ans avec un ET de 5,47 : 50 à XX ans) à des tâches connues comme étant sensibles au TCLa et à la MA, mais moins au vieillissement normal ou à la SEP (MoCA, Boston Naming Test, dessin de l'horloge, fluence verbale, reconnaissance en mémoire). Selon les résultats des études présentées précédemment, nous avons l'hypothèse qu'une atteinte à plusieurs de ces tâches suggérerait la présence d'un profil cognitif atypique à la SEP et potentiellement un risque de développer une pathologie autre, justifiant potentiellement un suivi plus serré sur le plan cognitif. Un score égal ou inférieure à -1,5 ET comparativement à la moyenne normée pour l'âge était considéré comme déficitaire.

Parmi les 49 participants de notre échantillon, 5 d'entre eux ont montré des déficits à plusieurs tâches sensibles au TCLa. En effet, ces 5 participants ont cumulé entre 5 et 9 échecs aux 13 mesures ciblées comme étant sensibles au TCLa et à la MA (voir Annexe F pour le détail des mesures). Ce sous-groupe représente environ 10% de notre échantillon de patients SEP âgés, ce qui est tout de même considérable. De cette petite étude qualitative de cas nous retenons surtout l'importance de suivre les patients SEP sur le plan cognitif afin de leur offrir un suivi plus serré et, tel que mentionné, des examens additionnels.

Possible Co-occurrence of aMCI and MS in Elderly Patients: an Empirical Case Study

INTRODUCTION & OBJECTIVE

- Cognitive deficits in multiple sclerosis (MS) can affect 40 to 70% of elderly multiple sclerosis (MS) patients (Chiaravalloti & DeLuca, 2008).
- Cognitive impairment associated with aging is a major concern in our society and patients with MS are not exempt from it.
- Cognitive aging in MS represents a challenge for clinicians who seek to distinguish between cognitive impairment due to the disease and that associated with a normal or pathological aging process (e.g. Amnesic mild cognitive impairment [aMCI], Alzheimer's disease [AD]).
- Increasingly, studies have shown that the cognitive profiles of elderly patients with MS and those with aMCI are distinct. Patients with MS perform better on tasks involving recognition memory, cued recall and semantic memory (Muller et al., 2013; Roth et al., 2018).
- An increase in the incidence of MS in people over 60 years old has recently been observed (Solaro et al., 2015). Late onset MS is defined by a first manifestation of clinical symptoms in patients 50 years old or older. Few studies have examined the characteristics and progression of MS in these patients.

The objective of this study is to identify the presence of an atypical aging cognitive profile in some MS patients and to describe its characteristics in order to determine whether it can represent another pathological condition concomitant to MS. The cognitive impairment of patients with late onset MS will be compared to that of a group of patients with adult onset.

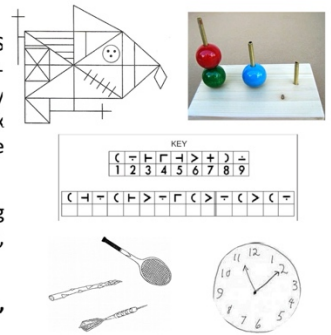
PARTICIPANTS & Methodology

| Demographic characteristics | | | | | | | |
|----------------------------------|---------|--------------|------------------|----------------------------------|-------------|-----------------|--------------|
| | Sex M/W | Age M (SD) | Education M (SD) | Clinical Form * | EDSS M (SD) | Duration M (SD) | MoCA M (SD) |
| Total sample (N = 49) | 14/35 | 63.78 (5,47) | 15.12 (3,12) | PPMS : 7 / RRMS : 25 / SPMS : 17 | 4.07 (1,94) | 24.14 (16,13) | 25.78 (2,87) |
| Late onset (LO) (N = 24) | 10/14 | 64.58 (4,85) | 15.33 (2,7) | PPMS : 6 / RRMS : 12 / SPMS : 6 | 3.92 (1,87) | 9.96 (3,75) | 25.50 (2,67) |
| Adult onset (AO) (N = 25) | 4/21 | 63 (6) | 14.92 (3,51) | PPMS : 1 / RRMS : 13 / SPMS : 11 | 4.22 (2,03) | 37.76 (10,62) | 26.04 (3,09) |

Significant difference between LO and AO groups: * = p<.05 ** = p<.001

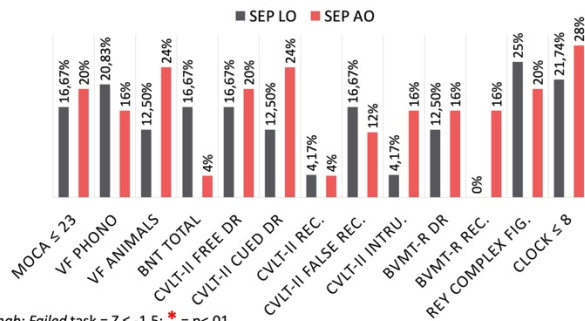
Administration

- **Tasks sensitive to deficits in MS:** MACFIMS (COWAT, BVMt-R, PASAT-3, JLO, SDMT [oral], CVLT-II, D-KEFS Sorting test), WMS-III Logical Memory Subtest, Trail A & B, Rey-Osterrieth Complex Figure, Tour of London, Stroop Test, Prospective Memory Test
- **Tasks sensitive to aMCI:** MoCA, Boston Naming Test, Semantic Verbal Fluency, Clock Drawing Test, Recognition Memory Task
- **Cognitive reserve questionnaire (Education, Work, Leisure):** CRiQ



RESULTS

Neuropsychological Tasks of Interest (Failure %)



nab: Failed task = Z ≤ -1.5; * = p<.01

Qualitative Case Analyses

Failures on Neuropsychological Tasks of Interest

| Participant | MoCA ≤ 23 | VF phono | VF animals | CVLT-II Free DR | CVLT-II Cued DR | CVLT-II Rec. | CVLT-II False Rec. | CVLT-II Intru. | BVMt-R DR | BVMt-R Rec. | Rey Complex Fig. | Clock ≤ 8 |
|-------------|-----------|----------|------------|-----------------|-----------------|--------------|--------------------|----------------|-----------|-------------|------------------|-----------|
| 1 | X | X | X | | X | | X | | | | | X |
| 2 | X | | X | X | X | | | | X | X | | X |
| 3 | X | X | X | X | X | X | | X | X | | X | X |
| 4 | X | X | | X | X | | X | | X | | X | X |
| 5 | X | | X | X | | | X | | X | X | | |

Personal Characteristics and Group Average

| | Mean (SD) | Participant 1 | Participant 2 | Participant 3 | Participant 4 | Participant 5 |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Age | 63.78 (5.47) | 65 | 59 | 60 | 60 | 64 |
| Education | 15.12 (3.12) | 16 | 17 | 21 | 11 | 18 |
| MS duration | 24.14 (16.3) | 6 | 19 | 35 | 36 | 5 |
| CRiQ | 123.37 (1733) | 120 | 112 | 145 | 99 | 136 |

DISCUSSION

- Memory deficits typically associated with MS are expected to be related to the deterioration of executive functioning and information processing speed, and not to deficits in memory consolidation.
- The use of tools sensitive to aMCI and AD, but not to normal aging or MS, would make it possible to identify the presence of atypical cognitive impairment in elderly patients with MS and thus to orient clinicians towards possible diagnosis of an additional cognitive pathology beyond MS.
- Qualitatively, 5 participants in this cohort simultaneously showed significant deficits in several of the aMCI-sensitive tasks, which may suggest the presence of another pathology concomitant to MS and therefore the need for closer medical follow-up.
- Based on this case study, some personal characteristics such as age, duration of illness, level of education, leisure or type of job do not appear to be related to the risk of developing atypical cognitive impairment in MS.

REFERENCES

Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). *The Lancet Neurology*; Muller, S., Saur, R., Greve, B., Melms, A., Hautzinger, M., Fallgatter, A. J., & Leyhe, T. (2013). *Multiple Sclerosis Journal*; Roth, A. K., Denney, D. R., Burns, J. M., & Lynch, S. G. (2018). *Neuropsychology*; Solaro, C., Ponzio, M., Moran, E., Tanganelli, P., Pizio, R., Ribizzi, G., ... Battaglia, M. (2015). *Multiple Sclerosis Journal* /

We thank the FRQS and the MSSC

