

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

COGNITION ET QUALITÉ DE VIE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
MÉLANIE DEMERS

JUIN 2016

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.07-2011). 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

Cette thèse représente le parachèvement d'un long parcours académique pour lequel je me dois de remercier plusieurs personnes qui ont contribué à ma réussite.

D'abord, mon parcours en neuropsychologie n'aurait pu être le même sans mes directeurs de recherche. D'abord, je remercie chaleureusement Dr. André Achim qui a su m'apprendre la rigueur nécessaire à la recherche et surtout rendre les analyses statistiques accessibles. Dre Isabelle Rouleau est quant à elle devenue un pilier nécessaire à ma formation tant clinique qu'en recherche. C'est en grande partie grâce à elle que mon intérêt pour la neuropsychologie clinique est des plus manifestes. Je lui serai éternellement redevable pour tous les apprentissages acquis.

Je dois également remercier l'équipe de la clinique de sclérose en plaques de l'hôpital Notre-Dame et plus particulièrement le Dr Pierre Duquette et Mme Élane Roger, une coordonnatrice hors pair.

Un merci également à tous les participants qui ont si gentiment accepté de donner leur temps et s'investir dans les projets de recherche.

Le doctorat m'a aussi été une occasion de faire plusieurs rencontres professionnelles, notamment mes différents mentors cliniques qui m'ont appris toutes les facettes du travail clinique. Cet apprentissage m'a aussi servi sur le plan de la recherche pouvant mieux interpréter la portée de mes résultats. Merci aux Dre Isabelle Rouleau, Dr Peter Scherzer, Dre Annie Malenfant, Dr Simon Lemay et Mme Carole Denault et M. Roger Marcotte.

Mon passage au doctorat m'a également permis de faire de belles rencontres, dont certaines personnes sont devenues de véritables amis, plus particulièrement Caroline Picard sans qui les participations aux différents congrès ne seraient entre autres pas les mêmes. Les différents échanges, l'appui et l'aide ont su rendre ce parcours des plus agréables.

Je ne peux oublier la contribution de mes amis qui m'ont encouragée et qui ont souvent porté le chapeau de psychologue à différents moments. Un merci tout spécial à Karine Langelier et Nathalie Dumais, qui ont toute ma gratitude.

Un remerciement tout particulier à mes parents qui ont su m'épauler à leur façon durant tout ce temps. Un soutien inestimable au plan moral pour lequel je serai éternellement reconnaissante.

Ce parcours doctoral n'aurait pu être possible sans la présence de mon amoureux, Stéphane Lemieux. Merci de m'avoir encouragée à poursuivre et d'avoir su sécher les larmes de découragement. Grâce à toi aussi, on partage notre vie avec notre petite poulette qui sait m'apporter chaque jour tout le bonheur dont j'ai besoin.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
RÉSUMÉ.....	xi
PROBLÉMATIQUE.....	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1. Sclérose en plaques .....	3
1.1.1. Définition et caractéristiques.....	3
1.1.2. Prévalence .....	4
1.1.3. Étiologie .....	4
1.1.4. Mécanismes pathophysiologiques.....	5
1.1.5. Symptomatologie .....	6
1.1.6. Plaintes subjectives et réalité objective.....	13
1.2. Qualité de vie et sclérose en plaques.....	16
1.2.1. Échelles de QV en SEP .....	16
1.2.2. Impacts et facteurs prédictifs.....	18
1.2.3. QV et cognition .....	20
1.3. Objectifs et hypothèses de recherche .....	22
CHAPITRE II	
ARTICLE 1. Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients .	25
2.1. Abstract .....	27
2.2. Introduction .....	28
2.3. Objectives.....	29
2.4. Method .....	30
2.4.1 Participants.....	30

2.4.2	Test battery .....	31
2.4.3	Procedures .....	32
2.4.4	Data analysis .....	32
2.5.	Results .....	33
2.5.1	PRMQ.....	33
2.5.2	Standardized memory tests.....	34
2.5.3	Executive function tests .....	35
2.5.4	BDI-II .....	36
2.6.	Discussion .....	36
<b>CHAPITRE III</b>		
<b>ARTICLE 2. Impact de la sévérité des troubles cognitifs sur la qualité de vie dans la</b>		
	<b>sclérose en plaques.....</b>	<b>45</b>
3.1.	Résumé.....	47
3.2.	Introduction .....	48
3.3.	Objectifs et hypothèses .....	52
3.4.	Méthodologie .....	52
3.4.1	Participants .....	52
3.4.2	Matériel .....	54
3.4.3	Procédure.....	55
3.4.4	Analyses de données .....	55
3.5.	Résultats .....	56
3.5.1	Mesures démographiques.....	56
3.5.2	BFI-FS.....	56
3.5.3	ISQV.....	56
3.5.4	Mesures neuropsychologiques .....	58
3.6.	Discussion .....	59
<b>CHAPITRE IV</b>		
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>		
		<b>73</b>
4.1	Estimation subjective selon la sévérité de l'atteinte cognitive.....	74

4.2 Qualité de vie et sévérité de l'atteinte cognitive .....	77
4.3 Limites méthodologiques .....	79
4.4 Pistes futures.....	83
CONCLUSION .....	85
ANNEXE A	
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT .....	86
ANNEXE B	
LISTE DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES .....	87
RÉFÉRENCES.....	88

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE II

Table 1. Demographic characteristics of patients ..... 39

Table 2. Neuropsychological tests results of participants ..... 41

### CHAPITRE III

Table 1. Données sociodémographiques des participants ..... 67

Table 2. Résultats mesures neuropsychologiques des participants ..... 68

Table 3. Matrice de corrélations significatives entre ISQV (écart) et mesures  
neuropsychologiques ..... 70

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE I

Figure 1. Expanded Disability Status Scale, EDSS .....	7
--	---

### CHAPITRE II

Figure 1. Prospective and retrospective memory errors (score on the PRMQ) as a function of group (controls, mild cognitive impairment, moderate to severe cognitive impairment). .....	43
Figure 2. Performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test (standardized RM task) as a function of group (controls, mild cognitive impairment, moderate to severe cognitive impairment).....	44

### CHAPITRE III

Figure 1. Inventaire Systémique de Qualité de Vie (ISQV). Exemple graphique d'un item du questionnaire.....	71
Figure 2. Résultats ISQV moyenne par domaine (variable écart) pour les participants contrôles, SEP atteinte légère, SEP atteinte modérée/sévère.....	72

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANOVA	Analyse de variance
BDI-II	Beck Depression Inventory- II
BDI-FS	Beck Depression Inventory Fast Screen
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests
D-KEFS	Delis Kaplan Executive Function System
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
ISQV	Inventaire Systémique de Qualité de Vie
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis
MusiQoL	Multiple Sclerosis International Quality of Life Questionnaire
MS	Multiple Sclerosis
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSIS	Multiple Sclerosis Impact Scale
MSNQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
MSQLI	Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory
MSQOL-54	Multiple Sclerosis Quality of Life-54
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PDQ	Perceived Deficits Questionnaire
PM	Prospective Memory
PRMQ	Prospective and Retrospective Memory Questionnaires
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RM	Retrospective Memory
QV	Qualité de vie
SCSP	Société Canadienne de Sclérose en Plaques

SEP	Sclérose en plaques
SF-36	Short Form 36
SNC	Système nerveux central
TMT	Trail Making Test
UQAM	Université du Québec à Montréal
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale- third edition
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale for Children- third edition
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

## RÉSUMÉ

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative qui peut avoir des répercussions sensorimotrices évidentes. Il est aussi maintenant bien documenté que le profil cognitif peut également être altéré par cette pathologie. Différentes fonctions cognitives peuvent être touchées de manière hétérogène, notamment la vitesse de traitement de l'information, la mémoire, l'attention et le fonctionnement exécutif. L'évaluation neuropsychologique exhaustive sert à bien documenter l'atteinte cognitive présente. Or, puisque ce genre d'évaluation peut nécessiter plusieurs heures, il est courant d'employer dans les cliniques de SEP des questionnaires de dépistage se basant sur une appréciation subjective de la présence ou non de troubles cognitifs. Toutefois, certaines études suggèrent que l'évaluation subjective des troubles cognitifs, ne constitue pas le reflet juste de l'atteinte cognitive. En effet, certains auteurs rapportent que les patients sous-estiment leurs capacités cognitives alors que d'autres suggèrent plutôt une surestimation de ces mêmes capacités.

Compte tenu des différentes atteintes que peut engendrer la SEP, il est aussi peu surprenant que la qualité de vie (QV) en soit affectée. En effet, on retrouve bon nombre d'études qui documentent l'impact de la maladie sur la QV. Différents facteurs permettent d'expliquer cette diminution de la QV, notamment les symptômes sensorimoteurs et dépressifs, mais aussi le statut cognitif.

Bien que plusieurs auteurs se soient intéressés à l'évaluation subjective de la cognition et de la QV, l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive sur ces deux variables reste très peu documenté, voire aucunement. Cette thèse vise donc à documenter l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive, d'une part sur l'estimation subjective des troubles de mémoire et d'autre part sur l'estimation de la QV.

Pour la première étude, 30 patients avec SEP ont été comparés à 24 témoins sans atteinte neurologique sur une mesure subjective de plaintes mnésiques (*Prospective and Retrospective Memory Questionnaire*, PRMQ) et différentes tâches psychométriques, dont le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Les tâches psychométriques ont aussi servi à départager les patients selon la sévérité de leur atteinte cognitive (légère et modérée/sévère). Les résultats montrent que les patients avec une atteinte modérée/sévère obtiennent des résultats significativement inférieurs

à ceux des deux autres groupes sur la tâche mnésique objective (RAVLT), alors qu'ils obtiennent des scores similaires aux témoins au questionnaire subjectif (PRMQ). En revanche, le groupe de patients avec une atteinte cognitive légère ne se distingue pas significativement des contrôles sur la tâche RAVLT, mais rapportent pourtant plus de plaintes au PRMQ. Cette étude explique donc la disparité des résultats dans la littérature scientifique quant à l'évaluation subjective des compétences cognitives. En effet, les patients avec une atteinte cognitive légère tendent à sous-estimer leurs capacités mnésiques alors que les patients avec une atteinte modérée/sévère surestiment ces mêmes habiletés.

Pour la seconde étude, 56 patients avec SEP ont été comparés à 189 contrôles sans atteinte neurologique sur un questionnaire de QV (*Inventaire Systémique de Qualité de Vie*, ISQV). Une batterie de tests psychométriques a aussi servi à départager le groupe SEP selon leur degré d'atteinte cognitive (légère et modérée/sévère). Les résultats montrent une différence entre les groupes SEP et témoins sur différentes sphères de QV dont la QV globale, l'entretien ménager, le travail et la cognition. Une fois de plus, les résultats doivent être modulés en fonction de la sévérité de l'atteinte cognitive : les patients avec SEP avec une atteinte modérée/sévère se distinguent des contrôles pour les indices QV globale, entretien ménager et travail, mais pas pour l'indice cognition. En revanche, les patients avec une atteinte légère se distinguent des contrôles uniquement pour l'indice cognition. Ces résultats mettent donc en évidence la contribution de la sévérité de l'atteinte cognitive quant à l'estimation de la QV chez les patients avec SEP. L'impact sur la QV est présent pour les deux groupes, mais n'affecte pas les mêmes sphères chez les patients avec une atteinte modérée/sévère que chez les patients avec une atteinte légère.

Ces deux études soulignent donc l'impact déterminant de la sévérité de l'atteinte cognitive tant sur l'évaluation subjective des habiletés cognitives (ici plus particulièrement la mémoire) que sur la satisfaction de la QV. Globalement, on retient que l'estimation subjective ne représente pas le reflet réel des compétences et que l'estimation de la QV est différente pour les deux groupes comparativement aux témoins.

*Mots clés* : sclérose en plaques, cognition, qualité de vie, évaluation subjective

## PROBLEMATIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC). Il s'agit de la maladie neurologique la plus fréquente chez les jeunes adultes. D'emblée, on y associe des séquelles motrices, mais les répercussions induites par cette maladie peuvent être aussi cognitives. En effet, dans la littérature scientifique, on documente que près de la moitié des patients présentent des troubles cognitifs. Les sphères touchées visent principalement la vitesse de traitement de l'information, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Ces lacunes cognitives sont objectivées à partir d'une évaluation neuropsychologique. La plupart des praticiens vont s'inspirer de questionnaires subjectifs et d'entrevues cliniques afin de connaître les plaintes de leurs patients avant qu'une évaluation plus exhaustive soit prescrite. Or, il semble que les résultats à ces mesures subjectives ne soient pas toujours le reflet juste des aptitudes cognitives. En effet, plusieurs travaux empiriques ont permis de mettre en évidence, comparativement aux plaintes relevées aux différents questionnaires, une sous-estimation ou une surestimation des lacunes cognitives. En revanche, l'évaluation d'un proche quant aux compétences du patient, donnerait une meilleure appréciation du rendement ou des capacités réelles du patient. Différentes hypothèses ont été formulées afin d'expliquer le défaut d'estimation des patients. La présence de symptômes dépressifs concomitants et la sévérité de l'atteinte cognitive sont les principaux postulats retenus. Il en demeure tout de même une absence de consensus dans la littérature scientifique quant à la compréhension de cette estimation subjective erronée des lacunes cognitives et de ses répercussions dans la vie quotidienne.

De plus, en raison de ses multiples atteintes possibles, il est évident que la SEP peut altérer la qualité de vie (QV) des personnes qui en sont atteintes. À l'aide de questionnaires subjectifs, différents chercheurs se sont intéressés à cette question et documentent effectivement une moins bonne QV chez les patients avec SEP comparativement aux individus sans atteinte neurologique. Tant les aspects physiques (mobilité, douleur, énergie, etc.) que psychologiques (affect, relations sociales et maritales, relations au travail et efficacité, fonctionnement cognitif) de la QV sont altérés dans la SEP.

Plusieurs facteurs sont identifiés comme étant de bons prédicteurs d'une QV moins satisfaisante, dont l'affect dépressif, la fatigue, le statut occupationnel, l'âge et le niveau de scolarité. La cognition aurait également une contribution non négligeable sur la QV, mais une fois de plus, on ne retrouve pas de consensus dans la littérature scientifique à cet effet. Alors que certaines études corrélationnelles montrent un lien entre des tâches cognitives et la QV, d'autres n'établissent pas une telle relation ou celle-ci demeure négligeable. De même, aucune étude ne permet de statuer sur l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive sur la QV des patients. Par exemple, est-ce qu'une atteinte cognitive sévère a plus d'impact sur la QV qu'une atteinte légère?

Le présent projet comporte des objectifs à la fois théoriques et cliniques. Il vise d'une part, à déterminer et à peaufiner la compréhension du lien entre la sévérité de l'atteinte cognitive des patients avec SEP et leur estimation subjective de cette même atteinte. D'autre part, il cherche à mieux documenter les répercussions de la sévérité de l'atteinte cognitive sur la QV. Les résultats de l'étude permettront donc de mieux comprendre le profil des patients en fonction de l'atteinte cognitive et aideront les cliniciens, nous l'espérons, à préciser davantage le type de service dont leurs patient pourraient réellement bénéficier (par exemple : programme de remédiation ou de rééducation cognitive, mesures compensatoires, soutien).

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THEORIQUE

#### 1.1. Sclérose en plaques

##### 1.1.1. Définition et caractéristiques

La SEP, maladie auto-immune du SNC, s'attaque à la gaine de myéline sous forme de plaques ou lésions qui rendent difficile, voire impossible, la transmission de l'influx nerveux dans les régions cérébrales et/ou médullaires touchées (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000).

L'altération de la transmission qui en résulte explique l'apparition d'une poussée et des symptômes décrits par les patients. Les manifestations cliniques (symptômes et localisation des plaques) et la progression de la maladie varient considérablement d'un individu à l'autre. Selon l'évolution clinique, quatre formes de la maladie sont décrites (Société Canadienne de Sclérose en Plaques [SCSP]). La forme la plus fréquente (75 % des cas) est la forme cyclique (ou rémittente-récessive). Celle-ci est caractérisée par l'apparition de symptômes neurologiques ou d'une poussée clairement définie suivie d'une rémission complète ou partielle. La forme cyclique peut être précédée d'un syndrome clinique isolé, où un épisode unique de symptômes neurologiques suggérant la présence d'une SEP est documenté. Dans près de 50 % de ces patients, l'état se chronicise et la forme cyclique devient secondairement progressive (forme secondaire progressive). Les poussées et rémissions sont alors de moins en moins précises. La forme progressive primaire, qui est moins fréquente

(10 % des cas), s'observe par une lente accumulation des symptômes ou altérations sans que des poussées clairement définies soient observées. La forme la plus rare (5 % des cas) est la forme progressive récurrente et est caractérisée par une aggravation continue durant laquelle des poussées peuvent se produire et être suivies ou non de rémissions.

### 1.1.2. Prévalence

Il s'agit de la maladie neurologique la plus fréquente chez les jeunes adultes. À ce jour, près de 100 000 Canadiens en seraient affectés avec un taux d'incidence estimé à environ 1000 nouveaux cas par année. La prévalence varie entre 1 cas pour 500 personnes et 1 cas pour 1000 personnes selon les régions. D'ailleurs, le Canada figure parmi les pays où cette maladie est plus fréquente. Il est bien documenté que la SEP est davantage répertoriée dans les pays plus éloignés de l'équateur pour des raisons qui demeurent inconnues. Bien qu'elle puisse être identifiée chez l'enfant ou la personne plus âgée, la SEP est généralement diagnostiquée entre l'âge de 15 et 40 ans. Il est également connu que cette pathologie touche davantage la femme que l'homme, à raison d'une proportion 3,5 pour 1 (SCSP).

### 1.1.3. Étiologie

Les causes de la SEP restent nébuleuses. Des facteurs génétiques (présence d'antigènes des leucocytes humains) et environnementaux (pays d'origine, agent infectieux) ont été identifiés, mais ne s'avèrent pas exclusifs. Il semble que la contribution conjointe de ces facteurs soit nécessaire à l'apparition de la maladie (Wingerchuk, Lucchinetti, & Noseworthy, 2001). Ainsi, la présence par exemple, d'agents infectieux, d'antigènes et de prédisposition génétique aurait chacun leur rôle à jouer dans le déclenchement de la pathologie.

#### 1.1.4. Mécanismes pathophysiologiques

La démyélinisation (perturbation de la gaine de myéline) des axones s'explique par l'implication des lymphocytes T du système immunitaire, d'où l'appellation auto-immune. Ainsi, la myéline est attaquée par le système immunitaire (lymphocytes T), ce qui engendre une réaction inflammatoire composée de lymphocytes et macrophages (Noseworthy et al., 2000, Wingerchuk et al., 2001). La démyélinisation ou perte de la gaine de myéline est généralement partielle et on note une préservation relative de l'axone. Une prolifération d'astrocytes est aussi objectivée (Lezak, 2004; Noseworthy et al., 2000). C'est cette démyélinisation qui rend plus difficile la transmission de l'influx nerveux et qui, par conséquent, produit l'apparition de symptômes chez l'individu. Cette démyélinisation se traduit par des plaques qui peuvent être actives ou inactives. La présence de macrophages serait la clé des lésions actives, où il y a un processus inflammatoire. Les plaques se retrouvent généralement dans la substance blanche et les zones les plus touchées se situent principalement au niveau des régions périventriculaires, du nerf optique, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière (Noseworthy et al., 2000; Wingerchuk et al., 2001). Bien que la SEP ait été considérée longtemps comme une maladie affectant uniquement la substance blanche du SNC, de plus en plus d'études documentent l'impact de la maladie sur la matière grise. Cette atteinte de la matière grise serait particulièrement déterminante pour les lacunes cognitives que l'atteinte de la matière blanche seule ne peut expliquer (Geruts & Barkhof, 2008).

Un autre point déterminant inhérent à la pathophysiologie de cette maladie permet d'expliquer les rémissions à la suite de poussées. En effet, l'inflammation ou l'œdème induit par le processus se résorbe graduellement pour laisser place aux canaux sodiques et la remyélinisation. Toutefois, la chronicité de la maladie peut également entraîner une perte axonale irréversible et donc des symptômes qui se résorbent peu.

### 1.1.5. Symptomatologie

Bien que les manifestations demeurent hétérogènes d'une personne à l'autre, on retient que la SEP peut engendrer des symptômes sensorimoteurs, affectifs et cognitifs.

Parmi les caractéristiques sensorimotrices fréquentes, on retrouve la fatigue, la faiblesse, la rigidité des bras et/ou des jambes, des dysfonctions sexuelles, la sensibilité à la chaleur, un trouble de la marche, de la coordination, de l'équilibre, de la vision et la perte de contrôle sphinctérien (Lezak et al., 2004; Miller & Allen, 2010). Deux échelles sont fréquemment utilisées en clinique et en recherche afin de documenter l'atteinte physique. Le *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtke, 1983) quantifie le degré d'incapacité dans huit systèmes fonctionnels. Ces huit systèmes sont : 1) pyramidal 2) cérébelleux 3) tronc cérébral 4) sensoriel ou sensitif 5) contrôle sphinctérien 6) visuel 7) cérébral et 8) autre. Un résultat entre 0 et 4.5 montre soit un examen neurologique normal ou un patient toujours ambulateur, alors qu'un score entre 5 et 9.5 fait état d'une gêne ambulateur. La figure suivante illustre bien les différents stades objectivés par l'EDSS.

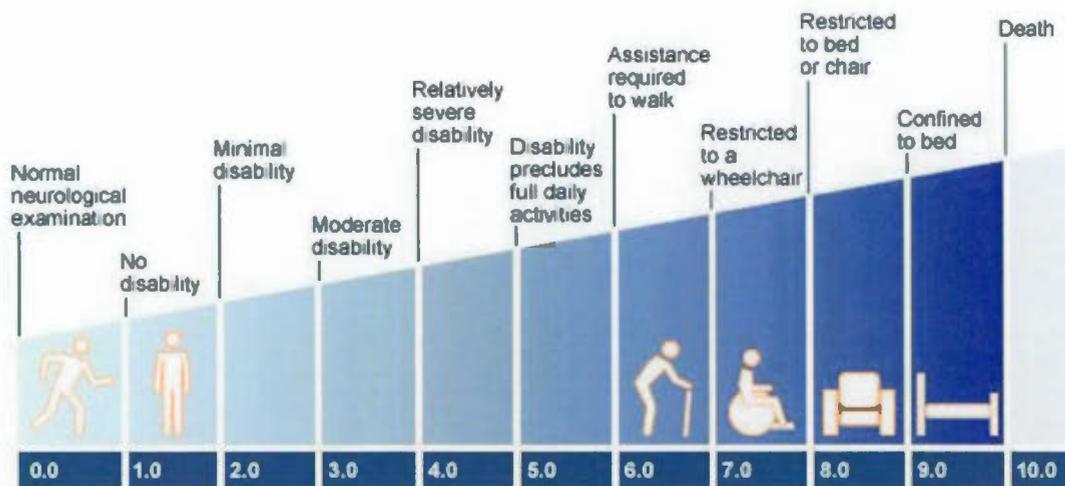


Figure 1. *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (<http://www.ccsvi-tracking.com>)

Le *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC; Fisher, Jak, Kniker, Rudick, & Cutter, G., 2001.) est quant à lui composé de trois mesures, dont deux concernent les symptômes physiques, une première mesure, le *Timed 25-Foot Walk*, pour l'examen fonctionnel des membres inférieurs et une seconde, le *9 hole peg test*, pour l'évaluation du contrôle moteur des membres supérieurs (bras et main). La troisième mesure est une mesure cognitive qui est documentée plus loin.

Parmi les symptômes affectifs, il faut souligner que la dépression est très fréquente, étant objectivée chez près de 50 % des patients (Feinstein, 2011; Lebrun & Cohen, 2009), ce qui est trois fois plus que pour la population générale. L'association entre la dépression et les indices cliniques de SEP (forme de la maladie, sévérité de l'atteinte) n'est pas clairement identifiable. Elle peut être présente dès le début de la maladie et est souvent liée à d'autres symptômes comme la fatigue et les déficits cognitifs (Lebrun & Cohen, 2009). Parmi les autres symptômes affectifs, on retrouve l'anxiété (36 %), l'abus de substance (alcool, 13.6 %; cannabis, 14-18 %) et plus rarement le trouble bipolaire (0.3 %) et l'euphorie (9 %) (Chwastiak & Ehde, 2007, Honarmand

& Feinstein, 2009 ; Korostil & Feinstein, 2007 ; Montel & Bungener, 2007). À l'égard de l'anxiété, les patients répondent aux critères diagnostics de trouble d'anxiété généralisée, trouble panique ou trouble obsessionnel-compulsif. Pour l'abus de substance, la consommation excessive d'alcool serait corrélée à la dépression alors que pour le cannabis, la consommation serait imputable à une gestion des symptômes rencontrés en SEP, notamment la douleur. Pour le trouble bipolaire, la manifestation de ces symptômes précéderait l'apparition de stigmates neurologiques connus en SEP lors d'une poussée ou de l'exacerbation de la maladie. L'euphorie serait quant à elle davantage associée à la forme secondairement progressive et impliquerait des troubles cognitifs.

Afin d'évaluer le profil affectif, de nombreuses échelles de dépistage peuvent être utilisées. Toutefois, une attention particulière doit être portée quant à la validité des outils chez une population avec SEP puisque certains symptômes peuvent également être attribuables aux caractéristiques de la maladie (fatigue, insomnie, appétit et altération de la concentration, tremblements) et non seulement au trouble affectif. (Benedict, Fishman, McClellan, Bakshi & Weinstock-Guttman, 2003). Parmi les outils validés en SEP qui tiennent compte des symptômes attribuables à la SEP, on retient le *Beck Depression Inventory Fast-Screen* (BDI-FS; Benedict, Fishman et al., 2003), le *Center for Epidemiologic Studies Depression scale* (CES-D), le *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS; Honarmand & Feinstein, 2009). Ces échelles d'auto-évaluation dressent une liste de symptômes dont le patient doit évaluer la présence et la sévérité. Une autre échelle, Le *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS; Hamilton, 1960) doit cependant être complété par le clinicien.

En ce qui a trait aux habiletés cognitives, les différentes études mettent en évidence qu'une atteinte cognitive peut être présente chez 43 à 70 % des patients (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Il est aussi bien documenté que le profil cognitif peut être altéré par la SEP au tout début de la maladie (Amato, Ponziani, Siracusa, & Sorbi, 2001 ;

Schulz, Kopp, Kunkel & Faiss, 2006) ou même lorsqu'aucune atteinte sensorimotrice n'est présente (Amato et al., 2010). Par ailleurs, les atteintes cognitives seraient plus fréquentes chez les patients qui présentent une forme progressive comparativement à ceux chez qui le profil est cyclique (ou poussées-rémissions) (Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt, 1991a, Winkelman, Engler, Apel & Zettl, 2007). Certaines fonctions sont plus souvent altérées, notamment, les fonctions exécutives, l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire et les habiletés visuospatiales (Chiaravalloti & DeLuca 2008; Ferreira, 2010; Guimaraes & Sa, 2012; Rao et al., 1991a, Winkelman et al., 2007).

Le fonctionnement exécutif implique toute action nécessaire pour atteindre un but. Les fonctions exécutives sont aussi appelées les processus cognitifs de haut niveau nécessaires pour s'adapter à des situations nouvelles, peu routinières. Le jugement, la résolution de problèmes, l'anticipation ou la planification de l'action, l'habileté à générer des réponses ou solutions et la capacité à modifier sa stratégie de réponse selon la demande sont des exemples de contrôle exécutif. Bien que la perturbation du fonctionnement exécutif soit moins fréquente que l'atteinte de la vitesse de traitement de l'information et la mémoire (Chiaravalloti & DeLuca, 2008 ; Ferreira, 2010), il est estimé que 17 % des patients présentent des lacunes dans cette sphère (Drew, Tippett, Starkey, & Isler, 2008).

La vitesse de traitement de l'information est compromise chez 20 à 30 % des patients. Cette habileté peut avoir un impact sur l'aptitude d'une personne à compléter ou gérer les informations d'une tâche demandée, dont par exemple, suivre une conversation ou enregistrer l'information donnée par une autre personne.

Les mécanismes attentionnels sont aussi altérés dans près de 25 % des cas.

L'attention comprend la vigilance, l'habileté à se mobiliser durant une longue période (attention soutenue), à se mobiliser sur une tâche ou stimulus en présence de distracteurs (attention sélective) et la capacité d'exécuter plusieurs tâches de manière

concomitante (attention partagée). Chez les patients avec SEP, ce sont souvent les sphères plus complexes (attention sélective et partagée) qui demeurent moins efficaces.

La mémoire reste la sphère la plus touchée chez les patients (40 à 65 % des cas). D'ailleurs, la grande majorité des plaintes des patients concerne l'efficacité de la mémoire. Les déficits concernent la mémoire à long terme et la mémoire de travail. En ce qui a trait à la mémoire à long terme, un débat est présent dans la littérature quant à la nature des perturbations mnésiques. Au départ, il était documenté que les mécanismes de récupération peu efficaces étaient responsables des lacunes mnésiques (Rao et al., 1991a). Les habiletés d'encodage et de consolidation restent alors épargnées. Plus récemment, d'autres auteurs mettent en évidence que les difficultés résident davantage dans la capacité à encoder une nouvelle information plutôt que de récupérer à long terme une information (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Enfin, pour certains auteurs (Sicotte et al., 2008) les mécanismes d'encodage et de récupération sont touchés et constituent le reflet d'une atteinte de la substance grise (hippocampes) et non seulement de la substance blanche.

Par ailleurs, la plupart des études qui traitent de la mémoire s'intéressent à la mémoire rétrospective qui vise la récupération de l'information ou d'un événement passé. Malgré de fréquentes plaintes à l'égard de la mémoire prospective qui demande de se rappeler une action à faire en temps voulu, cet aspect de la mémoire fait rarement partie des mesures neuropsychologiques utilisées en clinique et beaucoup moins d'outils pour l'évaluer sont validés et standardisés. Pourtant, les quelques études répertoriées qui traitent de la mémoire prospective confirment la vulnérabilité de cette habileté chez les patients avec SEP (Bravin, Kinsella, Ong, & Vowels, 2000; Dagenais et al. (2016); McIntosh-Michaelis et al., 1991; Rendell, Jensen, & Henry, 2007). Par ailleurs, Smith, Della Sala, Logie & Maylor, (2000),

rapportent que les erreurs de mémoire prospective auraient un impact plus important sur la vie quotidienne que les erreurs de mémoire rétrospective.

Afin d'objectiver les répercussions de la SEP sur le fonctionnement cognitif, bon nombre de mesures peuvent être utilisées. D'abord, certaines échelles permettent de dépister la présence de lacunes cognitives, notamment le MSFC et le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA; Nasreddine et al., 2005). Pour le MSFC déjà présenté, le dernier sous-test utilisé pour cette échelle, en plus des deux sous-tests moteurs, est une mesure cognitive, le *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT). Ce test évalue la vitesse de traitement de l'information présentée auditivement. Il s'agit également d'une mesure de mémoire de travail et de calcul. Par ailleurs, Dagenais et al., (2013) mettent en évidence l'utilité du MoCA. Cette échelle, construite à la base pour dépister une atteinte cognitive chez les personnes âgées, montre aussi sa validité pour le dépistage de lacunes cognitives dans la SEP.

Par ailleurs, des batteries plus spécifiques aux déficits souvent rencontrés dans la SEP ont aussi été élaborées. Ces mesures possèdent de bonnes propriétés psychométriques. Une première batterie, le *Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests* (BRB-N; Rao, 1990) était constituée de cinq tests (PASAT, *Selective Reminding Test*, *10/36 Spatial recall Test*, *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) et la fluidité verbale. Toutefois, après un consensus d'experts, celle-ci a été remplacée par une seconde batterie plus complète en termes de sphères cognitives évaluées : le *Minimal Assessment of Cognitive Function in MS* (MACFIMS; Benedict et al., 2001). Le MACFIMS est composé de tests qui mesurent cinq habiletés cognitives souvent affectées dans la SEP. La vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail sont objectivées par le PASAT et le SDMT. La mémoire et les habiletés d'apprentissage sont évaluées par le *California Verbal Learning Test II* (CVLT-II) pour la modalité verbale et le *Brief Visual Memory Test-Revised* (BVMT-R) pour la modalité visuospatiale. Le sous-test *Sorting* du *Delis-Kaplan Executive*

*Function System* (D-KEFS) est la mesure choisie pour le fonctionnement exécutif et elle consiste à générer différents critères, catégoriels et perceptifs, sous-tendant la classification de cartes. Les habiletés visuospatiales sont évaluées à l'aide du *Judgement of Line Orientation* (JLO). Enfin, la fluidité verbale est examinée par le *Controlled Oral Word Association Test* (COWAT). La fluidité verbale, qui consiste à produire le plus de mots possibles débutant par une lettre (contrainte alphabétique) ou appartenant à une catégorie sémantique (contrainte catégorielle), peut aussi être considérée comme une mesure du fonctionnement exécutif puisqu'elle implique de générer des réponses.

Bien que cette dernière batterie offre un avantage certain quant à sa rapidité relative de passation, certains auteurs trouvent ces outils insuffisants pour vraiment détailler l'ensemble des déficits cognitifs, notamment à l'égard du fonctionnement exécutif (Baumstarck-Barrau et al., 2011). D'autres mettent en évidence des limites quant aux données normatives pour les formes équivalentes, notamment la contribution de l'âge, du sexe et de la scolarité (Boringa et al., 2001).

En plus des différentes mesures psychométriques objectives, des questionnaires subjectifs quant à la présence de difficultés cognitives ont été élaborés. Parmi les plus utilisés dans la SEP on retrouve le Perceived Deficits Questionnaire (PDQ; Sullivan, Edgley, & Dehoux, 1990) qui consiste à évaluer les problèmes sur le plan de l'organisation, de la concentration et la mémoire s'étant manifestés au cours du dernier mois. Le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ ; Smith et al., 2000) évalue la fréquence des oublis (court terme et long terme) et s'intéresse strictement aux plaintes mnésiques, tant prospectives que rétrospectives. Ce questionnaire s'intéresse également à la nature des indices disponibles pour se rappeler l'événement passé ou l'action à ne pas oublier de réaliser (auto-généré vs présent dans l'environnement). Le Cognitive Failures Questionnaire (CFQ; Broadbent, Cooper, FitzGerald, & Parkes, 1982) évalue des erreurs communes du

fonctionnement cognitif dans la vie de tous les jours. L'attention, la mémoire et l'orientation visuospatiale sont les sphères abordées. Enfin, le *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* (MSNQ; Benedict, Munschauer et al., 2003) est un instrument qui offre l'avantage de pouvoir être administré non seulement au patient, mais aussi à un proche afin de documenter les lacunes neuropsychologiques présentes dans les activités de la vie quotidienne du patient. Les sphères cognitives ciblées sont l'attention, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire.

#### 1.1.6. Plaintes subjectives et réalité objective

Il s'avère tout à fait pertinent d'inférer que ces derniers questionnaires offrent l'avantage de pouvoir dépister la présence de lacunes cognitives. Ainsi, dans les cas où des déficits cognitifs significatifs sont rapportés, la conduite d'une évaluation neuropsychologique plus exhaustive s'avère justifiée, et ce, en considérant le temps significatif et les coûts qui y sont associés. Or, de nombreux auteurs soulignent qu'une attention particulière doit être portée quant à l'interprétation des résultats aux mesures subjectives administrées aux patients. En effet, plusieurs études mettent en évidence un écart entre la perception des habiletés cognitives et le profil cognitif réel, tel que mis en évidence à l'évaluation neuropsychologique. Toutefois, certains auteurs montrent une surestimation des compétences par les patients avec SEP alors que d'autres trouvent à l'inverse une sous-estimation des capacités cognitives (Benedict et al. 2004 ; Bruce, Bruce, Hancock & Lynch, 2009 ; Carone, Benedict, Munschauer, Fishman & Weinstock-Guttman, 2005 ; Maor, Olmer & Mozes, 2001 ; Sherman, Rapport & Ryan, 2008). L'étude d' O'Brien et al. (2007), rend également incertaine la sensibilité du questionnaire MSNQ, version patient, à pouvoir déterminer si les patients sont atteints cognitivement ou non.

La raison pour laquelle certains patients surestiment leurs compétences cognitives s'expliquerait par une composante neurocomportementale déjà illustrée par Charcot en 1877. Ces patients montreraient une indifférence, qui se caractérise par un bien-être physique qui s'accompagne d'une absence d'intérêt face à la maladie, et/ou une euphorie qui s'explique par un état de bien-être émotionnel exagéré ou une exaltation (Carone et al., 2005; Sherman et al., 2008). Les troubles du fonctionnement exécutif pourraient également jouer un rôle important dans cette surestimation des capacités cognitives (Goverover, Chiaravalloti & DeLuca, 2005). D'ailleurs, Sherman et al. (2008) mettent en évidence dans leur étude que la composante exécutive demeure le meilleur prédicteur de la surestimation des compétences. Ces derniers auteurs montrent également que cette altération du jugement ou de l'estimation des habiletés serait plus manifeste chez les patients qui présentent une forme secondairement progressive.

La sous-estimation des compétences cognitives, soit l'impression de la présence d'une atteinte alors que les résultats des mesures psychométriques sont comparables à celles de participants normaux ou sans atteinte, serait quant à elle attribuable à une composante affective (Carone et al., 2005). D'autres auteurs n'objectivent pas de corrélation entre les plaintes subjectives et les résultats aux mesures psychométriques, mais rapportent un lien significatif entre les plaintes des patients et les composantes affectives (Christodoulou et al., 2005; Lovera et al., 2006). D'ailleurs, dans l'étude de Lovera et al., les items du questionnaire PDQ étaient corrélés à l'échelle de dépression (BDI-IA) et non pas aux deux mesures psychométriques utilisées. Les plaintes subjectives seraient donc davantage corrélées à la dépression et ne seraient pas le reflet d'une atteinte cognitive significative. D'autres données suggèrent que, bien que les résultats des patients au MSNQ corrélerent avec les mesures neuropsychologiques, ces mêmes résultats corrélerent davantage avec les symptômes dépressifs (Benedict et al., 2004). D'ailleurs, les résultats des questionnaires complétés par les proches s'avéreraient beaucoup plus fiables quant à l'appréciation

des compétences cognitives réelles des patients (Benedict et al. ; Dagenais et al., 2013; O'Brien et al., 2007). Plusieurs autres auteurs mettent en évidence la contribution du volet affectif dans l'estimation erronée des compétences cognitives (Bruce et al, 2009; Goverover et al., 2005; Julian, Merluzzi & Morh, 2007; Middleton, Denney, Lynch & Parmenter, 2006; O'Brien et al.,). Les résultats de Goverover et al. suggèrent que cette estimation erronée peut dépendre à la fois d'un faible fonctionnement exécutif et de la présence d'anxiété. Julian et al., 2007 mettent quant à eux en évidence qu'une amélioration des symptômes dépressifs par un traitement ciblé a aussi un impact sur l'appréciation des compétences cognitives qui devient alors plus juste.

On retient donc que l'utilisation des mesures subjectives chez les patients avec SEP reste discutable pour l'estimation du profil cognitif et des lacunes possibles. Une sous-estimation et une surestimation des compétences restent possibles, mais la distinction entre les deux profils demeure nébuleuse de même que les conclusions qu'on peut en tirer quant à la sévérité de l'atteinte cognitive si celle-ci est présente. De plus, comme le soulève Bruce et al. (2009), certains patients sans atteinte affective sous-estiment leurs compétences et d'autres avec des symptômes dépressifs donnent un reflet juste de leurs habiletés. Par ailleurs, on ne peut exclure que les échelles subjectives ne permettent pas d'obtenir un reflet de toutes les compétences, mais sont davantage ciblées sur un nombre minimal de sphères, comme la mémoire ou le fonctionnement exécutif.

Peu importe le choix des instruments, la plupart des études s'intéressant au profil cognitif dans la SEP confirment l'importance de l'évaluation neuropsychologique puisque les déficits cognitifs peuvent se répercuter sur d'autres sphères, notamment le travail et la qualité de vie (Baumstarck et al., 2013 ; Benito-Leon, Morales, & Rivera-Navarro, 2002; Cutajar et al., 2000; Glanz et al. 2010; Mitchell, Benito-Leon, Gonzalez & Rivera-Navarro, 2005, Mitchell, Kemp, Benito-Leon & Reuber, 2010;

Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt., 1991b). D'ailleurs, l'évaluation neuropsychologique sera souvent conduite lorsqu'une atteinte fonctionnelle (travail ou vie de tous les jours) est déjà présente et rapportée par le patient ou ses proches.

## 1.2. Qualité de vie et sclérose en plaques

En raison de ses répercussions sur les capacités physiques, le profil affectif et le fonctionnement cognitif, la SEP a un impact évident sur la qualité de vie (QV) qui va au-delà de ce qui est relevé par les échelles cliniques couramment utilisées en SEP comme le EDSS et MSFC. Comme décrites précédemment, ces dernières échelles s'intéressent davantage aux symptômes sensorimoteurs qu'à l'atteinte cognitive, affective ou à la QV. Pourtant, la revue de Baumstarck et al. (2013) souligne la nécessité d'évaluer la QV afin de mieux dresser le profil des patients et d'assurer une meilleure compréhension des besoins. Par ailleurs, Miller & Allen (2010) appuient l'importance d'évaluer la QV puisqu'elle n'est pas corrélée aux échelles cliniques courantes comme le EDSS et le MSFC.

### 1.2.1. Échelles de QV en SEP

Bien la QV soit sous-évaluée dans la pratique clinique, il existe plusieurs échelles de QV dont certaines sont spécifiques à la SEP (Greenhalgh, Long & Flynn, 2005). Les sphères évaluées touchent les aspects physiques (mobilité, énergie/fatigue, douleur, fonctionnement sexuel) et mentaux ou psychologiques (affect, relations sociales, impact au travail, impact dans les tâches quotidiennes et le fonctionnement cognitif). Dans la littérature scientifique, diverses échelles sont plus fréquemment utilisées que d'autres pour l'évaluation de la QV dans la SEP. Alors que certaines d'entre elles sont génériques et peu spécifiques à la SEP, comme le *Short Form 36* (SF-36; Ware, & Sherbourne, 1992), la majorité sont spécifiques à la maladie, notamment le *Multiple Sclerosis Quality of Life* (MSQOL-54; Vickrey, Hays, Harooni, Myers, & Ellison, 1995) qui comporte une sous-échelle cognition de 4 items, le *Multiple Sclerosis*

*International Quality of Life questionnaire* (MusiQoL; Simeoni, et al., 2008), et le *Functional Assessment of Multiple Sclerosis quality of life instrument* (FAMS; Cella et al., 1996). On retrouve également le *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory* (MSQLI; Fisher et al., 1999) qui est un outil beaucoup plus complexe. Il regroupe 10 échelles qui permettent de détailler subjectivement toutes les sphères possiblement altérées par la SEP allant du contrôle sphinctérien à la cognition. D'ailleurs, dans leur revue de littérature, Miller & Allen (2010) discutent des différents outils de QV utilisés en SEP et prônent l'utilisation du MSQLI sur une base annuelle afin de bien documenter et étayer le profil du patient à l'égard de la QV. De plus, ces mêmes auteurs suggèrent l'utilisation combinée du *Multiple Sclerosis Impact Scale* (MSIS-29; Hobart, Lamping, Fitzpatrick, Riazi, & Thompson, 2001) qui, bien qu'il ne soit pas une mesure de QV, est une mesure subjective des impacts physiques et psychologiques que peut avoir la SEP. Cette dernière échelle est plus brève et permet de donner un aperçu du profil à chaque visite auprès du neurologue ou médecin traitant.

Ces différentes échelles s'intéressent à la QV reliée à la santé (QVRS). Toutefois, la QV peut également être identifiée par l'atteinte des objectifs de vie (qualité de vie basée sur les objectifs; QVBO). Dans la première catégorie (QVRS), le niveau de satisfaction actuel est mesuré chez l'individu. Pour les échelles qui s'intéressent à la QVBO, en plus du niveau de satisfaction, on retient également l'objectif visé. Le niveau de satisfaction est donc modulé d'une part, par la condition de la personne, et d'autre part, par l'objectif que la personne cherche à atteindre.

Certains travaux ont été faits sur la QV chez une population avec SEP (Dupuis, Marois & Etienne 2012) en s'intéressant à la QVBO. L'inventaire Systémique de Qualité de Vie (ISQV, Duquette, Dupuis & Perreault, 1994) a été alors utilisé. L'ISQV fait état de l'écart entre ce que la personne vit actuellement et ce qu'elle aimerait vivre (ou l'objectif), le tout par rapport à un idéal. Cet outil se distingue donc

des autres échelles où, en plus d'un niveau de satisfaction actuel, une mesure de l'objectif visé (but) par le répondant est établie et donc l'écart entre le niveau actuel et le but peut être apprécié. Ce questionnaire examine neuf différents domaines de la QV (santé physique, cognition, relations sociales/familiales, relations maritales, loisirs, travail, entretien ménager, affect et spiritualité) répartis sur 28 énoncés. Ainsi, en plus de mesurer l'état actuel et le but, une mesure d'écart est obtenue entre ces deux variables. Cet écart est également pondéré par la vitesse d'amélioration ou de détérioration et l'importance accordée à l'item (ou rang). De cette façon, l'ISQV permet d'évaluer la QV et le niveau d'adaptation de la personne en déterminant si le but est comparable à un groupe normatif ou si une condition X amène une personne à revoir ses attentes. Ainsi, la relativisation des objectifs les rend plus accessibles. L'ISQV demeure toutefois générique et non spécifique à la SEP, mais il a été utilisé chez des patients porteurs de maladies variées, incluant la SEP, dont certaines étaient chroniques.

### 1.2.2. Impacts et facteurs prédictifs

L'utilisation des différentes échelles a permis à de nombreux auteurs de documenter l'impact de la SEP sur la QV tant sur les sphères physiques que mentales (affective et cognitive). L'ensemble des études montre une détérioration significative de la QV chez les patients avec SEP comparativement à d'autres individus sans atteinte. (Amato, Ponziani, Rossi, et al., 2001, Benedict et al., 2005; Dupuis et al., 2012; Jones, Ford & Jones., 2013, McCabe & McKern, 2002, Miller & Dishon., 2006, Miller & Allen, 2010, Rao et al., 1991a). Les sphères touchées concernent tant le volet psychologique que physique. Toutefois, certains auteurs trouvent un écart plus important entre les patients avec SEP et les témoins pour le volet physique (Miller & Dishon, 2006). Ces auteurs proposent comme hypothèse explicative que les patients s'adaptent plus facilement à leur condition psychologique qu'à leur état physiologique.

Les patients avec SEP se distinguent également d'autres patients porteurs de pathologies variées (arthrite rhumatoïde et maladie inflammatoire chronique intestinale; Rudick, Miller, Clough, Gragg, & Farmer, 1992; épilepsie et diabète; Hermann et al., 1996; mucoviscidose et cancer; Dupuis et al., 2012). Des études de Rudick et al., et Herman et al., on retient que la QV est significativement moins satisfaisante chez les patients avec SEP comparativement aux autres patients, et ce, tant pour les volets physiques qu'affectifs. En ce qui a trait à l'étude de Dupuis et al. les patients avec SEP rapportent également une QV globale moins satisfaisante que les deux autres groupes (mucoviscidose et cancer). En revanche, ces mêmes patients restent comparables à d'autres groupes, notamment aux patients qui présentent une maladie pulmonaire obstructive chronique, des problèmes musculo-squelettique et des problèmes de valve cardiaque. Enfin, la QV des patients avec SEP serait globalement meilleure que celle des patients qui présentent un trouble des conduites alimentaires.

Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs qui prédisent une atteinte de la QV chez les patients avec SEP. De manière peu étonnante, la mobilité et les symptômes physiques associés à la maladie (fatigue, douleur, qualité du sommeil) sont rapportés dans bon nombre d'études comme facteurs déterminants pour le volet physique de la QV (Amato, Ponziani, Rossi et al., 2001, Benedict et al, 2005; Fernandez, Baumstarck-Barrau, Simeoni & Auquier, 2011; Jones et al., 2013, Lobentanz et al., 2004, Miller & Dishon, 2006, Shawaryn, Shiaffino, LaRocca, & Johnston, 2002, Zwibel, 2009). D'autres facteurs sont aussi identifiés comme de bons prédicteurs. L'affect dépressif, le statut occupationnel, l'âge et le niveau de scolarité auraient un impact significatif sur la QV, et ce, tant à l'égard du volet physique que mental ou psychologique (Feinstein, 2011, Fernandez et al., 2011, Goretti, Portaccio, & Zipoli, 2009, Jones et al., 2013, Lobentanz et al., 2004, Miller & Dishon, 2006, Zwibel, 2009). Certaines études mettent l'accent sur l'aspect affectif (ou la dépression) comme étant le principal prédicteur (Lobentanz et al., 2004, Benedict et al., 2005,

Feinstein, 2011) ou un important médiateur de la QV lorsque combiné à la mesure sensorimotrice (Janssens et al., 2003).

### 1.2.3. QV et cognition

Plusieurs études discutent de l'impact de la cognition sur la QV. Différentes études montrent un impact de la cognition sur les aspects mentaux ou émotionnels de la QV et également sur les aspects physiques (Benito-Leon et al. 2002 ; Cutajar et al., 2000 ; Mitchell et al., 2010 ; Shawaryn et al., 2002 ; Van Schependom et al., 2014).

La revue de Mitchell et al. (2010) met en évidence une association entre les lacunes cognitives et une moins bonne QV. Benito-Leon et al., (2002) montrent à l'aide du *Mini Mental State Exam* (MMSE; Folstein, Robins, & Helzer, 1983) et du *Clock Drawing Test* (CDT) une corrélation négative entre le rendement cognitif et la QV à l'échelle FAMS. Plus les déficits cognitifs sont importants et moins bonne est la QV, et ce, sur toutes les sphères de la QV (bien-être émotionnel, satisfaction générale, fatigue, relations familiales et sociales). Cutajar et al. (2000) ajoutent également une corrélation entre des mesures mnésiques (*Rivermead Behavioral Memory Test*; Wilwon, Cockburn, & Baddeley, 1985) et de fonctionnement exécutif (*Luria's Frontal Lobe Syndromes Test*; Malloy, Webster & Russel, 1985) et la QV physique et émotionnelle mesurée par le SF-36. Selon Shawaryn et al. (2002), la vitesse de traitement de l'information mesurée à l'aide du PASAT prédit les aspects mentaux ou émotionnels de la QV mesurés par le SF-36. Cette même mesure cognitive (PASAT) serait également un bon prédicteur des activités usuelles de la vie de tous les jours (Van Schependom et al., 2014). Gold, Schulz, Mönch, Schulz, & Heesen (2003) rapportent une différence significative sur la QV entre des patients avec et sans déficit cognitif. Les patients qui présentaient un déficit cognitif montraient un taux plus élevé de traits dépressifs et anxieux de même qu'une QV plus pauvre. La contribution

du volet affectif dans ces résultats doit donc être envisagée. Néanmoins, toutes ces études montrent que plus le statut cognitif est altéré et plus la QV est touchée.

D'autres études n'établissent pas de liens significatifs entre la cognition et la QV (Benedict et al., 2005, Glanz et al. 2010) ou les associations demeurent négligeables (Baumstarck-Barrau et al., 2011). Benedict et al. expliquent l'absence de lien significatif entre la cognition et la QV par une possible surestimation de la QV par les patients plus sévèrement touchés cognitivement. L'hypothèse d'un syndrome euphorique ou une indifférence est alors proposée comme explication alternative de ces résultats. Cette dernière hypothèse nous rappelle la composante neurocomportementale décrite par Carone et al. (2005) et Sherman et al. (2008) (absence d'intérêt face à la maladie, euphorie ou exaltation) lors d'une surestimation des capacités cognitives chez les patients avec SEP qui présentent une atteinte cognitive plus importante et plus particulièrement un dysfonctionnement exécutif. Dans l'étude de Baumstarck-Barrau et al. 2011, de faibles relations sont établies entre les indices de QV mesurés par le MusiQoL et les scores des sous-tests du BRB-N. Selon les auteurs, peu de mesures exécutives sont présentes dans cette dernière batterie et le MusiQoL comprend surtout des items se rapportant à la santé physique (health-related quality of life). Glanz et al. 2010 ont comparés deux groupes de patients avec SEP avec et sans déficit cognitif et n'ont observé aucun écart significatif aux différentes sphères du MSQLI. Toutefois, ces résultats peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des déficits cognitifs dans l'échantillon qui demeure constitué de patients légèrement atteints cognitivement. Un seul test du BRB-N en deçà de 1.5 écart type était nécessaire pour appartenir au groupe avec atteinte cognitive et pas nécessairement la même mesure pour tous les participants. On retient donc que les différents travaux demeurent contradictoires et peu concluants.

A notre connaissance, dans la grande majorité des études qui traitent de l'impact de la cognition sur la QV, très peu comparent des groupes avec un degré d'atteinte cognitive différent (ex. absence de déficit, déficit léger ou modéré-sévère).

Un autre point intéressant réside dans la validité des données recueillies pour la QV chez les patients qui montrent des déficits cognitifs, surtout dans le contexte où il existe un écart entre l'appréciation subjective des troubles cognitifs et leur évaluation objective. Les travaux de Baumstarck, Pelletier et al. (2012) et Baumstarck, Reuter et al. (2012) montrent toutefois que les déficits cognitifs, notamment pour le fonctionnement exécutif et la mémoire, ne semblent pas altérer la perception de la QV. D'autres études montrent que les patients avec SEP peuvent mal estimer leurs compétences cognitives, mais montrer une bonne évaluation des compétences fonctionnelles. Par exemple, Hoogervorst et al. (2001) objectivent une forte corrélation entre l'examen physique et les plaintes des patients à cet égard contrairement à ce qui est noté entre les plaintes cognitives et les tâches neuropsychologiques objectives.

### 1.3. Objectifs et hypothèses de recherche

Cette recension des écrits permet donc de cerner les points importants qui demeurent nébuleux dans la littérature scientifique et qui méritent d'être approfondis. On comprend que l'atteinte cognitive peut avoir des répercussions tant sur l'estimation subjective de cette atteinte que sur celle de la QV qui en résulte. Or, il s'avère des plus pertinents d'étoffer la compréhension de la sous-estimation et la surestimation des lacunes cognitives exprimées par les patients. Ainsi, l'analyse des profils obtenus aux échelles subjectives sera plus juste et permettra de mieux cerner le besoin d'une évaluation cognitive exhaustive. D'autre part, sachant que l'atteinte cognitive peut avoir un impact non négligeable sur la QV, il demeure justifié de prendre en considération le degré d'atteinte cognitive quant à l'estimation de la QV. Ainsi, en

connaissant mieux l'impact de l'atteinte cognitive sur la QV des patients, une compréhension plus approfondie du tableau clinique sera assurée et différents outils compensatoires ou programmes de remédiation adaptés à la réalité pourront alors être proposés aux patients.

Une première étude, qui a fait l'objet d'un article publié en 2011 dans le *Canadian Journal of Neurological Sciences*, vise à évaluer et à mieux comprendre la relation entre les évaluations objective et subjective des compétences cognitives, et plus particulièrement des habiletés mnésiques puisque la mémoire est l'un des domaines les plus souvent affecté dans la SEP. L'étude est réalisée à l'aide du questionnaire PRMQ (mesure subjective) et de l'apprentissage des 15 mots de Rey (ou *Rey Auditory Verbal Learning Test*, RAVLT; Rey, 1941; mesure objective de mémoire). En comparant la performance de groupes de patients avec SEP selon la sévérité de l'atteinte cognitive (léger vs modéré/sévère) à des participants sains, on s'attend à retrouver une différence entre les groupes sur les tâches neuropsychologiques. Pour la mesure subjective (questionnaire PRMQ), on s'attend également que les résultats montrent une différence d'estimation. Sachant que la sévérité plus importante des lacunes cognitives peut interférer avec le jugement, on s'attend que les patients avec une atteinte modérée/sévère surestiment leurs habiletés. À l'inverse pour les patients qui présentent un tableau d'atteinte légère, une sous-évaluation des compétences est attendue et plus particulièrement si une symptomatologie dépressive est objectivée à l'aide d'une échelle affective.

La seconde étude vise à documenter la QV en fonction du niveau de sévérité de l'atteinte cognitive. Le premier objectif est d'examiner si la QV reste similaire entre des patients avec SEP et des individus contrôles. Ensuite, le second objectif est de comparer le groupe contrôle aux patients avec SEP qui présentent une atteinte cognitive légère et aussi de voir si ces contrôles se distinguent des patients avec une atteinte modérée/sévère. On s'intéresse également à savoir quels domaines de la QV

sont les plus touchés. Par ailleurs, l'utilisation de l'ISQV permettra également de documenter à la fois le statut actuel, le but pour chacun des domaines et l'écart entre ces deux construits. Il est également attendu que la divergence soit plus importante chez les patients avec une atteinte cognitive modérée à sévère ou du moins, qu'un plus grand nombre de domaines soient touchés. Puisqu'un des domaines de l'échelle utilisée est la cognition, on s'attend que les patients avec une atteinte modérée/sévère surestiment leur QV à cet égard. Pour les patients avec une atteinte légère, on s'attend à une sous-estimation de la QV pour le domaine cognition.

## CHAPITRE II

### ARTICLE 1. IMPACT OF THE COGNITIVE STATUS ON THE MEMORY COMPLAINTS IN MS PATIENTS

## **Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients**

**Demers, M.** <sup>1</sup>

**Rouleau, I.** <sup>1,2</sup>

**Scherzer, P.** <sup>1</sup>

**Ouellet, J.** <sup>3</sup>

**Jobin, C.** <sup>4</sup>

**Duquette, P.** <sup>2</sup>

1. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal et Institut des sciences cognitives, UQAM, Montréal Canada
2. MS clinic, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Canada
3. Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal, Montréal, Canada
4. Hôpital du Sacré-Coeur, Montréal, Canada

Article publié dans : *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2011; 38 : 728-733.

Corresponding author :

Dr Isabelle Rouleau Ph.D.

Département de psychologie

Université du Québec à Montréal

CP 8888, Succ. Centre-ville

Montréal, Qc, Canada

H3C 3P8

[rouleau.isabelle@uqam.ca](mailto:rouleau.isabelle@uqam.ca)

Keywords : multiple sclerosis, memory questionnaire, anosognosia, prospective memory, frontal lobe semiology

Running title: Subjective memory complaints in MS patients

## 2.1. ABSTRACT

**Objective:** Despite the evidence of cognitive deficits in MS patients, evaluation of their cognitive integrity is often limited to the use of clinical interviews and questionnaires. However, the consensus in the literature is that these patients under- or overestimates their deficits and repercussions. The objective of this study was to clarify why some patients overestimate while others underestimate their memory deficits

**Method :** Fifty-four participants (30 MS, 24 controls) completed the *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ) and were tested on a battery of neuropsychological tests. Based on the test results, MS patients were categorized as having either mild or moderate/severe cognitive deficits.

**Results:** The moderate/severe MS group differed from the two other groups on the *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) but did not differ from the control group on the PRMQ. Conversely, the mild MS group did not differ from the control group on the RAVLT but did report significantly more problems than this group on the PRMQ. There was no difference between the two clinical groups on the Depression Index (Beck) but there was a significant correlation ( $r=.409$ ) between the depression scores and the overestimation of prospective memory problems (PRMQ).

**Conclusion:** The results explain the contradiction in the literature. It is the mild group who overestimates, maybe because they are overly concerned by their deficits, whereas the cognitive impairments of the moderate/severe group underestimates and may make a self-assessment unreliable. Formal testing or information from a significant other would be advisable.

## 2.2. INTRODUCTION

It is now well-established that cognitive assessment is important in the evaluation of patients with multiple sclerosis (MS). Cognitive deficits, which have been reported in up to 60% of the patients, may be totally independent of the sensori-motor signs often associated with MS and may have profound consequences on daily life activities of the individual with MS and their close relatives (Achiron & Barak, 2003; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; De Sousa, Albert & Kalman, 2002; Foong, Rozewiza, Quaghebeur, et al., 1997; Janculjak, Mubrin, Brinar & Spilich, 2002; Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt, 1991).

Although the cognitive profiles noted in patients with MS may vary, there are a number of cognitive domains that are more sensitive to brain lesions associated with MS. Deficits in episodic memory, working memory, speed of information processing, attention and executive functions have been repeatedly found in patients with MS (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Brassington & Marsh, 1998; Feinstein, 2004; Reuter et al., 2009).

In studies of episodic memory in MS, most authors were interested in retrospective memory that is, recalling or recognizing previous information, events, conversation, etc. However, despite frequent complaints concerning prospective memory, that is difficulties in carrying out an intended action at the appropriate moment, such as not forgetting to bring in the cleaning while driving home after work, it is rarely assessed in neuropsychological testing. The few studies of prospective memory in MS have confirmed the vulnerability of this memory ability in this population (Bravin, et al., 2000; McIntosh-Michaelis et al., 1991; Rendell, Jensen & Henry, 2007).

In most MS clinics, formal neuropsychological testing is not offered to all patients, only to those whose cognitive deficits may have an impact on their work or their functional autonomy. The assessment of cognitive integrity is usually determined

using a clinical interview and questionnaires. However, a number of studies have shown, that there is a discrepancy between perception and reality. Some authors found that MS patients tend to consistently overestimate their cognitive problems (Maor, Olmer, & Mozes, 2001) while others found that up to one third of their MS patients tend to underestimate their cognitive deficits (Sherman, Rapport & Ryan, 2008). This contradiction in the results might be related to the cognitive status of the MS patients enrolled in these studies.

### **2.3. OBJECTIVES**

The goal of this study was to examine the subjective appraisal of prospective and retrospective memory functioning in MS patients taking into account their cognitive impairment status determined by their performance on various neuropsychological tests (Rao et al., 1991). Subjective evaluations were carried out using the *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (Smith, Della, Sala, Logie & Maylor, 2000) originally developed for the study of Alzheimer's disease patients. A second objective was to compare the subjective evaluation of memory functioning in patients with MS to population norms. In addition, since the frontal lobe semiology often observed in MS patients could interfere with their subjective evaluation, tests sensitive to executive dysfunction were also administered (Sherman, Rapport & Ryan, 2008; Christoudoulou, Melville, Scherl et al., 2005; Middleton, Denney, Lynch, & Parmenter, 2006). We expected that MS patients with moderate to severe cognitive impairments would tend to underestimate their memory deficits. This problem of estimation is postulated to be related to the severity of their cognitive impairments, which would affect judgement of their abilities; especially when a frontal lobe semiology is present. On the other hand, we expected that MS patients without cognitive impairment, but with depressive symptoms would tend to overestimate their memory deficits.

## 2.4. METHOD

### 2.4.1 Participants

Thirty (30) patients with MS and 24 control subjects matched for age and education participated in this study. The demographic data are presented in table 1. For the MS group, the participants were included if they satisfied MacDonald's criteria (McDonald, Compston, Edan et al., 2001). Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores ranged from 0 to 7.5 (Kurtzke, 1983). Patients were recruited through the MS clinic of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. They were excluded if they a) had severe motor, visual or hearing impairment that might interfere with cognitive testing, b) had a history of drug abuse or had a nervous system disorder other than multiple sclerosis or c) were not clinically stable, i.e. did not experience a relapse in the last month. Control participants were recruited through MS patients, personal contacts and notices on the university and hospital bulletin boards. They were excluded if they had a history of drug abuse, psychiatric illness, head injury or other neurological problems. All subjects were recruited on a voluntary basis and their first language was French. The research project was formally approved by the ethics committees of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal and all subjects signed an informed consent.

Multiple sclerosis patients were classified for the severity of their cognitive impairment as determined by the number of tests failed (i.e. performance at or below the fifth percentile of the control group) (0-3 tests failed = mild; 4-6 tests failed = moderate; 7 + tests failed = severe). This classification was based on the same general procedure described by Rao et al. where the total number patients who performed at or below the fifth percentile of the control group was calculated for each of the 9 neuropsychological measures (Rao et al., 1991; Ouellet, Scherzer, Rouleau et al., 2010). Seven measures were individual scores from a neuropsychological test whereas

two were composite scores, namely executive functions and concept formation/reasoning. Composite scores for these cognitive functions were used to avoid overrepresentation of these functions, since they consisted respectively of four and five tests, as opposed to one or two tests for the other measures. Based on the criterion of the number of tests failed 14 MS patients were classified as mildly impaired, 10 as moderately impaired and 6 as severely impaired.

#### 2.4.2 Test battery

*Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* : The *PRMQ* is composed of 16 questions assessing the frequency of everyday memory errors on a five-point scale (1: never, 2: rarely, 3: sometimes, 4: often, 5: very often). Half of the questions concern prospective memory and half concern retrospective memory. The questionnaire also takes into account retention time (half short-term, half long-term) and whether or not relevant cues are available to prompt remembering an event or an action (half self-generated cues, half environmental cues). Thus, there are two questions for each of the eight categories. For example, the question *Do you forget something that you were told a few minutes before?* falls into the retrospective short-term self-cued category, whereas *Do you fail to mention or to give something to a visitor that you were asked to pass on ?* falls into the prospective long-term environmentally-cued category. The higher the score, the more frequent memory errors were reported.

Neuropsychological tests : all MS patients and 10 of the 24 control participants were evaluated using a comprehensive battery of neuropsychological tests : retrospective memory (*Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT*); executive functions (*Pictures arrangement- PA, (WAIS-III) Mazes (WISC-III), Similarities (WAIS-III), Stroop, Trail Making Test - TMT Wisconsin Card Sorting Test - WCST, Zoo Map*]); language (*Verbal Fluency*); working memory (*Paced Auditory Serial Addition Test - PASAT*)

and tests of perceptual (*Bell cancellation test*) and constructive abilities (*Clock drawing test*). Tests of theory of mind (social cognition) were also administered and the results are reported elsewhere (Ouellet et al., 2010). This exhaustive battery was preferred to the shorter screening batteries used in patients with MS because it covers more thoroughly the most relevant cognitive function known to be affected in MS, with special attention to executive functions. Because of the large number of variables produced by the neuropsychological evaluation, composite scores were computed: a memory score (mean of z scores obtained in the *RAVLT*) and an executive function score (mean of z scores obtained in *WCST*, *TMT*, *Mazes*, *Stroop*, *PA*, *Similarities*, *Zoo Map*). Depression was evaluated using the *Beck Depression Inventory (BDI)*.

#### 2.4.3 Procedures

All participants were tested individually in a university laboratory at the Université du Québec à Montréal, or in their own home, as long as it was a quiet environment. Most participants were assessed during three 90-minute sessions. The neuropsychological tests and the questionnaire were administered in the same fixed order for all participants.

#### 2.4.4 Data analysis

Analyses of variance (ANOVAs) (with repeated measures when it was appropriate) were performed to compare groups on the different measures (*PRMQ*, neuropsychological tests, *BDI*). When a significant result was detected, post-hoc Tukey analysis was added to explore and specify the differences observed. The effect size correlation (Rosenthal:  $r$ ) was also computed by first, measuring the Cohen's  $d$ . The significant level was set at 0,05 (two-tailed). The SPSS (v. 17,0) statistical program was used for these analyses.

## 2.5. RESULTS

### 2.5.1 PRMQ

The mean of the scores of the two questions was computed for each of the eight *PRMQ* categories. In addition, a mean score was computed for the prospective memory (PM) errors (mean of the four PM categories) and for the retrospective memory (RM) errors (mean of the four RM categories).

Analyses of variance were employed to determine whether MS patients differed significantly from control subjects. As expected, MS patients reported PM errors more frequently than control subjects ( $F [1, 52] = 9.77, p = .003; r = .40$ ), a tendency that was also noted for RM errors ( $F [1,52] = 3.57, p = .065; r = .25$ ). In addition, PM errors were reported more often than RM errors ( $F [1, 52] = 26.81, p < .001; r = .33$ ) but the Group X Condition (PM, RM) interaction failed to reach significance ( $F [1, 52] = 3.21, p = .079, r = .06$ ) suggesting that although PM deficits were more frequently reported than RM deficits, this was not specific to MS patients. Finally, among the 8 categories of errors, 3 reached significance (MS vs. NC :  $p < .05; r$  between .31 and .45), all related to prospective memory failures.

Additional analyses (ANOVAs) were performed using the level of cognitive impairment (established using Rao's criterion) as an independent variable. Because of the small sample size, MS groups with moderate ( $N = 10$ ) and severe ( $N = 6$ ) cognitive impairment were combined for these analyses. There was a significant difference between the groups (mild, moderate-severe, control) in their report of PM errors, ( $F [2,51] = 8.21, p = .001. r = .49$ ) and RM errors ( $F [2,51] = 3,825, p = .028, r = .36$ ). As shown in Figure 1, the tendency for MS patients to report more memory failures was inversely related to their level of cognitive impairment. The more cognitively impaired the MS patients were, the lower their scores on the PRMQ. In fact, no significant differences were observed in reporting, between MS patients with

moderate-severe cognitive impairment and control subjects on PM and RM errors (post-hoc Tukey test: all  $p$ 's > .05). In contrast, MS patients with mild cognitive impairment reported significantly more frequent memory errors than control subjects in both PM (post-hoc Tukey:  $p < .001$ ;  $r = .55$ ) and RM (post-hoc Tukey :  $p = .024$ ;  $r = .40$ ).

Analyses of the individual scores obtained on the eight categories of errors revealed significant differences between the groups on four categories : PM short-term self-generated cues ( $F[2,51] = 9.50$ ,  $p < .001$ ;  $r = .61$ ), PM short-term environmental cues ( $F[2,51] = 4.17$ ,  $p = .021$ ;  $r = .45$ ), PM long-term environmental cues ( $F[2,51] = 5.27$ ,  $p = .008$ ;  $r = .49$ ) and finally, RM short-term self-generated cues ( $F[2,51] = 4.81$ ,  $p = .012$ ;  $r = .45$ ). Post-hoc Tukey tests revealed that MS patients with mild cognitive impairments were reporting significantly more frequent memory errors in those four categories (all  $p$ 's < .05) while control subjects and MS patients with moderate-severe cognitive impairment did not differ (all  $p$ 's > .10).

### 2.5.2 Standardized memory tests

Because no standardized test of prospective memory was available, the subjective report given by MS patients and control subjects was compared to objective memory performance as assessed by the *RAVLT*. Data from only 10 control subjects were available but there was no significant differences between those subjects and the other 14 subjects on PM ( $t [1, 22] = .08$ ,  $p = .428$ ) and RM ( $t [1, 22] = -1.173$ ,  $p = .253$ ) as measured by the *PRMQ*. As expected, there was a significant effect of group (MS mild, MS moderate-severe, controls) on the total number of words recalled after five trials ( $F [2, 36] = 11.11$ ,  $p < .001$ ;  $r = .45$ ) and for immediate ( $F [2,36] = 11.36$ ,  $p < .001$ ;  $r = .59$ ) and delayed ( $F [2,36] = 6.97$ ,  $p = .003$ ;  $r = .56$ ) recall. The data are presented in Figure 2. Post-hoc Tukey test revealed that although MS patients with mild cognitive impairment and control subjects significantly differed in their

subjective judgment of their memory functioning, their performance on the *RAVLT* was not statistically different for the number of words recalled after five trials ( $p = .786$ ), and for immediate ( $p = .157$ ) and delayed ( $p = .122$ ) recall. In contrast, *RAVLT* performance in MS patient with moderate-severe cognitive impairment was significantly lower than in normal controls (Post-hoc Tukey test: total recall:  $p = .001$ ,  $r = .67$ ; immediate retention:  $p < .001$ ,  $r = .74$ ; delayed retention:  $p = .002$ ,  $r = .63$ ) although these two groups did not differ in their subjective appraisal of their memory functioning.

### 2.5.3 Executive function tests

As expected, significant differences between the groups were observed in a composite score of executive functions, ( $F(2,39) = 10.69$ ,  $p < .001$ ). Post-hoc tests revealed that there was no difference between MS patients with mild cognitive dysfunctions and control subjects on this index whereas significant differences were observed between those subjects (mild and control) and patients with moderate-severe cognitive deficits (all  $p$ 's  $< .01$ ). Additional analyses revealed that MS patients with moderate-severe cognitive impairment were deficient compared with the other groups (mild and control: all  $p$ 's  $< .05$ ) on various measures of executive functions such as the TMT (time on part B- part A ( $r = .42$ ), *Letter fluency* ( $r = .45$ ), errors on the *Maze test* ( $r = .46$ ), number of categories completed on the *WCST* ( $r = .49$ ), number of correct responses on the *PASAT* (3 sec.) ( $r = .46$ ), time taken to complete the *Zoo Map* ( $r = .44$ ), the *Stroop* (inhibition condition :  $r = .42$ ) and on the *Similarities* subtest of the *WAIS III*. The data are presented in Table 2. There was a significant correlation between the executive function index and report of PM errors (Pearson  $r = .469$ ,  $p = .009$ ) and RM errors (Pearson  $r = .466$ ,  $p = .01$ ) in MS patients but not in non clinical controls (all  $p$ 's  $> .10$ ). The better the MS group performed on the executive function tests, the more they complained of memory problems. Conversely, the worst they performed on these tests, the less they complained.

#### 2.5.4 BDI-II

There were no significant differences between patients with mild cognitive dysfunction and patients with moderate to severe cognitive dysfunction on the Beck scale of depressive symptoms ( $F(1,29) = 0,224, p = 0.801$ ), notwithstanding the fact that we used an adapted version that did not use the somatic symptoms to calculate the global score  $F(1,29) = 0,351, p = 0.558$  (Benedict, Fishman, McClellan, Bakshi, Weinstock-Guttman, 2003). There was a correlation between the PM index and the score on the *BDI* ( $r = .409; p = 0.022$  [two tailed]) which suggests that the overestimation of PM memory problems are at least partially explained by a depressive affect.

## 2.6. DISCUSSION

Our study shows that the subjective assessment of memory functions in daily life does not adequately reflect objective memory test results. In MS patients with mild cognitive dysfunction, there was a significant overestimation of their memory deficits, while in MS patients with moderate to severe cognitive impairment, a significant underestimation was found. To our knowledge, although a number of studies have shown a lack of correlation between subjective and objective results in MS patients, no studies have reported both overestimation and underestimation of memory deficits in a single study of MS patients. Because of the small number of subjects, these results must be interpreted with caution even though effect size was strong enough to support the relationship between cognitive status and subjective assessment of memory deficits.

The underestimation noted in patients with moderate to severe cognitive impairment was expected and is consistent with another study which reported that up to one third of their patients underestimate their cognitive or functional deficits (Sherman, Rapport & Ryan, 2008). This lack of awareness was observed mainly in patients with

executive functions impairment. This was also reported in an other study, although the patients were able to adequately judge changes over time in their cognitive status (Christodoulou et al., 2005).

Although MS patients with mild cognitive deficits did not differ from controls on objective memory tests results, they tend to overestimate their memory deficits. A possible explanation could be the presence of depressive/anxiety semiology as assessed by the *BDI* in this group. However, one can question the reliability of the self-reporting of depression symptoms. If these patients are not reliable judges of their cognitive abilities, one cannot presume that they are reliable judges of the symptoms used to diagnose depression.

One can also question the reliability of the answers given on the *PRMQ*. However, there are two arguments in favor of the reliability of the data. On the one hand, there is the effect size, the strong distinction between the two groups, moderate-severe cognitive deficits versus mild cognitive deficits. The groups responded in a coherent fashion as polar opposites. If the tendency would be to give unreliable answers to the questionnaire, there is no explanation for such a consistent pattern of answers, which are more characteristic of their respective clinical groups than of unreliable answers that by definition would tend towards a random distribution of under and overestimation. On the other hand, there is convergence between some of our results and those obtained by others, specifically those concerning patients with severe cognitive deficits (Carone et al., 2005; Goverover, Chiaravalloti, DeLuca, 2005; Julian, Merluzzi & Mohr, 2007; Marrie, Chelune, Miller & Cohen, 2005; Middleton et al., 2006; Sherman et al., 2008).

In order to better understand why MS patients overestimate or underestimate their cognitive deficits, it would be important to add measures of anxiety and fatigue to the list since these symptoms are well documented in MS. As well, a longitudinal study might shed more light on the phenomenon, especially if this error of estimation has

some clinical significance. It would be important to determine if this error of estimation is limited to cognitive abilities, or is more pervasive, affecting physical abilities, self-image and self-esteem. Moreover, some authors report that the patients' problem of estimation of their cognitive abilities also affects their perception of their daily functioning (Sherman, Rapport & Ryan, 2008). In order to study this phenomenon more systematically, it would be pertinent to consider comparing the patients' judgment of cognitive deficits with the judgment of a significant other (Crawford, Henry, Ward & Blake, 2006). As a discrepancy may have clinical significance, it can be used to justify a more complete neuropsychological evaluation in order to better characterize the abilities and needs of the patient.

These results demonstrate the difficulty of assessing cognitive deficits during a routine clinical evaluation. When there is a reported impact on activities of daily living, on learning, or on working capacities, the opinion of relatives should be sought and interfering factors, such as fatigue should be addressed. If the presumption is confirmed, a proper evaluation should be performed, leading to adapted reparative strategies.

Table 1. Demographic characteristics of participants (MS and controls Mean (standard deviation))

	Mild (0-3 tests failed) n = 14	Moderate/Severe (4 + tests failed) n = 16	Controls n = 24	<i>p</i>
Sex M/F	6/8	4/12	10/14	ns
Age	45.9 (7.5)	44.3 (8.5)	45.0 (10.1)	ns
Education	14.1 (2.3)	13.2 (2.6)	13.2 (2.3)	ns
EDSS	3.5 (2.6)	4.4 (2.7)	-	ns
Time since diagnosis	6.64 (5.8)	12.6 (8.5)	-	.038

Disease duration (years)	14.3 (9.3)	18.7 (10.5)	-	ns
<hr/>				
Disease course *				
RRMS/SPMS/PPMS	8/3/3	7/7/2	-	ns
<hr/>				

Table 2. Neuropsychological tests results of participants (MS with mild or moderate/severe cognitive deficit and Controls). Mean (standard deviation)

Test	MS mild	MS moderate/severe	Controls	Ms mild vs Controls	Ms mild vs Ms moderate/severe
TMT (time : part B – part A)	38.8 (18.3)	97.8 (88.9)	44.1 (30.4)	ns	*
Verbal Fluency (Letter P, 90secs)	17.1 (6.0)	11.9 (5.4)	19.4 (4.2)	ns	*
(Fruits and Vegetables, 90 secondes)	21.8 (4.8)	17.9 (5.5)	24.6 (5.1)	ns	ns
Maze test (number of errors)	2.6 (2.1)	7.0 (5.6)	2.6 (1.8)	ns	**
WCST (128 cards) (number of categories)	5.6 (0.9)	4.6 (1.2)	6.0 (1.2)	ns	*

PASAT (3 secs)	49.1 (10.8)	33.6 (17.6)	47.6 (9.0)	ns	**
(number correct/ 60)					
Zoo map	132.7 (59.3)	206.3 (86.6)	145.8 (89.6)	ns	*
(time in seconds)					
<b>Stroop inhibition</b>					
(time in seconds)	119.4 (39.1)	164.7 (57.6)	105.6 (23.7)	ns	*
<b>Similarities (WAIS III)</b>					
(scaled score)	11.5 (3.0)	9.1 (2.0)	13.7 (2.9)	ns	*
<b>Digit Span (WAIS III)</b>					
(scaled score)	11.0 (2.3)	8.3 (2.9)	9.8 (2.0)	ns	*
<b>Comprehension (WAIS III)</b>					
(scaled score)	12.4 (2.2)	9.3 (2.4)	14.0 (2.4)	ns	**
<b>Picture Arrangement (WAIS III)</b>					
(scaled score)	12.1 (3.8)	9.3 (3.5)	13.2 (4.6)	ns	ns
<b>Clock Drawing Test</b>					
(score on command /10)	9.9 (0.4)	8.4 (1.7)	9.8 (0.4)	ns	**
<b>Bell cancellation test</b>					
(time in sec.)	107.7 (25.3)	149.3 (54.5)	100.0 (37.3)	ns	*

Figure 1. Prospective and retrospective memory errors (score on the PRMQ) as a function of group (controls, mild cognitive impairment, moderate to severe cognitive impairment). The levels of significance are indicated as follows: \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ , ns: not significant.

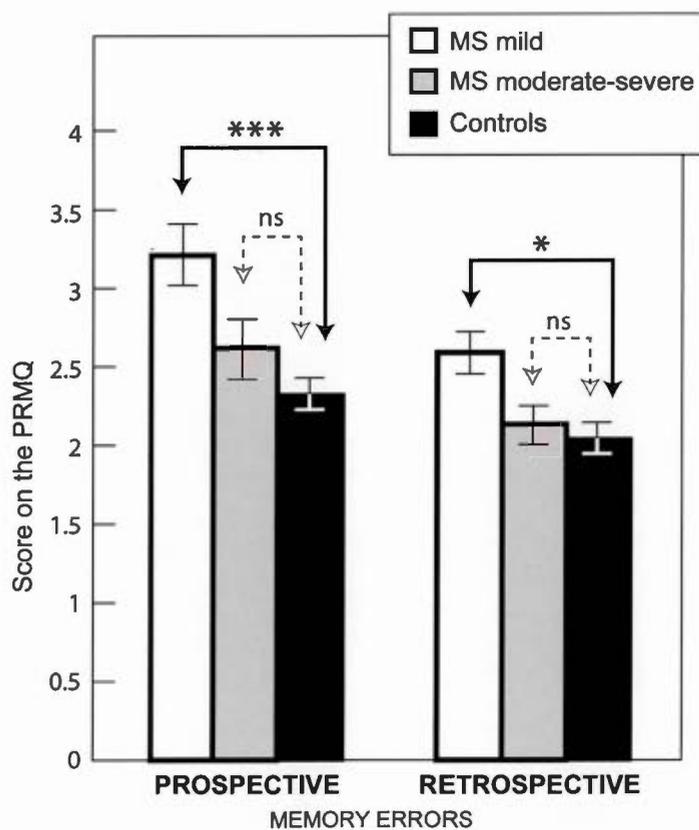
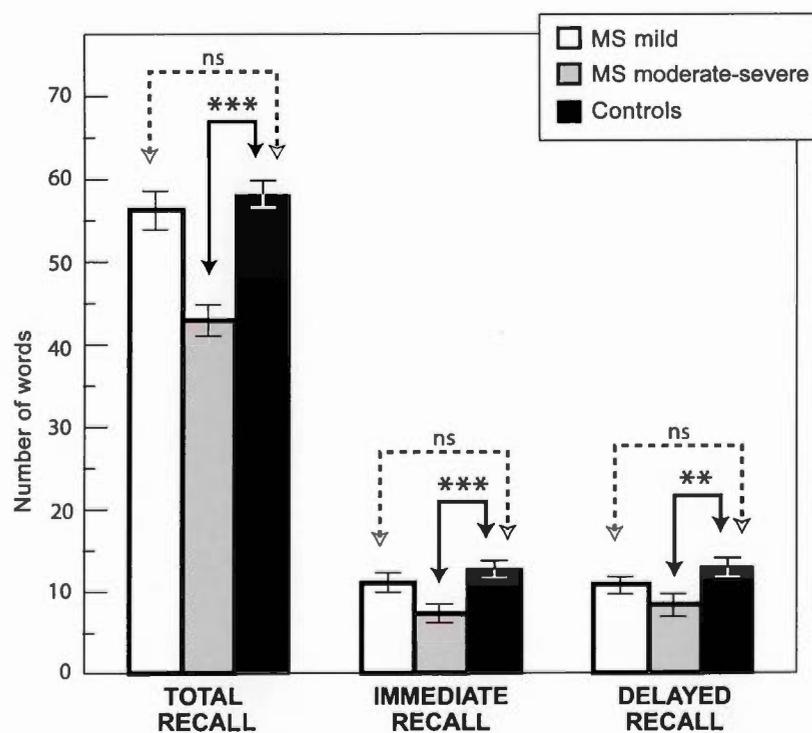


Figure 2. Performance on the Rey Auditory Verbal Learning Test (standardized RM task) as a function of group (controls, mild cognitive impairment, moderate to severe cognitive impairment). The levels of significance are indicated as follows: \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ , ns: not significant.



### CHAPITRE III

#### ARTICLE 2. IMPACT DE LA SEVERITE DES TROUBLES COGNITIFS SUR LA QUALITE DE VIE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

**Impact des troubles cognitifs sur la qualité de vie dans la sclérose en plaques****Demers, M.** <sup>1</sup>**Rouleau, I.** <sup>1</sup>**Achim, A.** <sup>1</sup>**Dagenais, E.** <sup>1</sup>**Ouellet, J.** <sup>3</sup>**Scherzer, P.B.** <sup>1</sup>**Dupuis, G.** <sup>1</sup>**Duquette, P.** <sup>2</sup>

1. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal et Institut des sciences cognitives, UQAM
2. Clinique de sclérose en plaques, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal
3. Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal, Montréal, Canada

Corresponding author :

Dr Isabelle Rouleau Ph.D.

Département de psychologie

Université du Québec à Montréal

CP 8888, Succ. Centre-ville

Montréal, Qc, Canada

H3C 3P8

[rouleau.isabelle@uqam.ca](mailto:rouleau.isabelle@uqam.ca)

Keywords : multiple sclerosis, cognition, quality of life,

### 3.1. RESUME

La sclérose en plaques (SEP) peut avoir un impact autant sur les plans sensori-moteur que cognitif. Ces atteintes cliniques ont une répercussion directe sur différentes sphères de la qualité de vie (QV). Bien que certaines études aient documenté le rôle de la cognition comme paramètre déterminant de la qualité de vie, peu d'études se sont intéressées à la relation entre la sévérité de l'atteinte cognitive et le degré d'altération de la QV. L'Inventaire Systémique de Qualité de Vie (ISQV) a été administré à 56 patients avec SEP. Les données ont été comparées à celles d'un groupe témoin de 189 participants. Une première analyse a mis en évidence une différence significative entre les patients avec SEP et les témoins quant à l'écart entre la situation vécue et le but visé. Les sphères les plus touchées chez les patients avec SEP sont la qualité de vie globale ( $p = .036$ ), le travail ( $p = .002$ ), l'entretien ménager ( $p = .002$ ) et la cognition ( $p = .002$ ). Lorsqu'une distinction est apportée quant au niveau de sévérité de l'atteinte cognitive (léger et modérée/sévère), les patients dont l'atteinte est modérée/sévère diffèrent des témoins pour la QV globale, le travail et l'entretien ménager, mais pas pour la cognition. En revanche, seuls les participants SEP avec atteinte cognitive légère se distinguent des contrôles ( $p = .002$ ) pour le volet cognition alors qu'objectivement, ils sont comparables aux normes pour les mesures psychométriques. On retient donc que la sévérité de l'atteinte cognitive a un impact déterminant sur la QV des patients et va au-delà des symptômes sensorimoteurs et dépressifs. De plus, cette étude contribue à préciser les répercussions de la SEP sur la QV selon le degré d'atteinte cognitive présentée par les patients.

### 3.2. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique qui peut engendrer non seulement des répercussions sensorimotrices, mais aussi une altération du profil cognitif (Amato et al., 2010 ; Calabrese, 2006 ; Chiaravalloti & DeLuca, 2008 ; Smestad, Sandvik, Landro & Celius, 2010). Il s'avère donc peu étonnant que la qualité de vie (QV) en soit affectée.

Plusieurs outils ont été validés ou utilisés pour mesurer la QV dans la SEP et vont au-delà des aspects physiques de la maladie ou de son impact sur la mobilité tels que mesurés par l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). La QV étant ici l'appréciation subjective et non pas une mesure de comportements associés à une sphère particulière. Parmi les plus utilisées dans les différentes études, on retrouve le SF-36 qui est une mesure générique et non spécifique à la SEP. Parmi les autres échelles spécifiques à la maladie, on retrouve le MSQOL-54, le MusiQoL et le MSQLI. Ces échelles (spécifiques ou non) permettent d'obtenir une estimation subjective des patients quant à leur satisfaction par rapport à différentes sphères de la vie quotidienne. Différents volets peuvent être examinés par ces échelles, notamment les symptômes physiques (par ex. énergie, douleur, mobilité) et psychologiques (p. ex. estime de soi, humeur) et les relations sociales, le fonctionnement sexuel, la cognition et l'efficacité au travail. Ainsi, une évaluation de la QV liée à la santé (QVRS) est obtenue.

Or, une autre échelle s'intéresse plus spécifiquement à la QV basée sur l'atteinte des objectifs de vie (QVBO). L'Inventaire Systémique de Qualité de Vie (ISQV, Duquette, Dupuis & Perreault 1994) est une échelle qui, comme la plupart des outils répertoriés, permet de documenter le statut actuel de satisfaction du répondant par rapport à la situation parfaite. En revanche, contrairement aux échelles précédentes, l'ISQV mesure également le but visé pour chaque situation. Pour chacun des 9 domaines (répartis sur 28 énoncés), le répondant doit évaluer sa situation actuelle par

rapport à une situation parfaite et le but visé toujours selon cette situation parfaite. La personne doit également indiquer la vitesse à laquelle elle s'approche ou s'éloigne du but et l'importance qu'elle accorde à cet item (inutile à essentiel). Ainsi, en plus de mesurer le but visé, une mesure d'écart est obtenue entre le statut actuel et ce but. Cet écart est également pondéré par la vitesse d'amélioration ou de détérioration de chaque item et de l'importance accordée à cet item. De cette façon, l'ISQV permet d'évaluer la QV et le niveau d'adaptation de la personne, ce qui favorise une meilleure orientation des besoins. En effet, de cette manière on sait si le niveau de satisfaction dépend de la condition de l'individu ou si les buts visés par la même personne sont trop élevés. À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'utilisation de l'ISQV chez une population avec SEP, mais il s'agissait d'un échantillon limité et le but était de comparer entre elles diverses conditions médicales sur la QV (Dupuis, Marois, & Etienne, 2012).

Indépendamment de l'échelle utilisée, l'ensemble des études montre une détérioration significative de la QV des patients avec SEP comparativement aux participants sans atteinte, et ce, tant pour les aspects physiques (mobilité, énergie/fatigue, douleur, fonctionnement sexuel) que mentaux ou psychologiques (affect, relations sociales, impact au travail, impact dans les tâches quotidiennes et le fonctionnement cognitif) (Amato et al., 2001; Benedict et al., 2005; Cutjar et al., 2000; Fernandez, Baumstarck-Barrau, Simeoni, & Auquier, 2011; Forbes, While, Mathes, & Griffiths, 2006; Jones, Ford & Jones, 2013; McCabe & McKern, 2002, Miller & Dishon, 2006, Miller, & Allen, 2010, Rao, Leo, Berardin, & Unverzagt, 1991). Les patients avec SEP se distinguent également d'autres patients porteurs de pathologies variées (arthrite rhumatoïde et maladie inflammatoire chronique intestinale; Rudick, Miller, Clough, Gragg, & Farmer, 1992; épilepsie et diabète; Hermann et al., 1996; mucoviscidose et cancer; Dupuis et al., 2012).

Certains auteurs se sont intéressés aux facteurs prédisant une plus faible QV chez les patients avec SEP. De manière peu étonnante, les symptômes physiques associés à la maladie sont rapportés dans bon nombre d'études comme facteurs déterminants pour le volet physique de la QV (Amato et al., 2001, Benedict et al., 2005, Jones et al., 2013, Lobentanz et al., 2004, Miller & Dishon, 2006, Shawaryn, Shiaffino, LaRocca, & Jonhston, 2002, Zwibel, 2009). D'autres facteurs sont aussi identifiés comme de bons prédicteurs. L'affect dépressif, le statut occupationnel, l'âge et le niveau de scolarité auraient un impact significatif sur la QV, et ce, tant à l'égard du volet physique que mental ou psychologique (Feinstein, 2011 ; Fernandez et al., 2011 ; Goretti, Portaccio, & Zipoli, 2009 ; Jones et al., 2013 ; Lobentanz et al., 2004 ; Miller & Dishon, 2006,; Zwibel, 2009). Le statut cognitif (présence ou non d'une atteinte cognitive) est aussi pris en compte dans plusieurs études. Ce dernier facteur influence la QV, tant sur les plans mental ou psychologique, que physique (Benito-Leon, Morales, & Rivera-Navarro., 2002, Cutajar et al., 2000 ; Mitchell et al., 2010, Motl, Suh, & Weikert, 2010, Shawaryn et al., 2002, Van Schependom et al., 2014). Toutefois, les résultats des différents travaux demeurent contradictoires et peu concluants. En effet, contrairement à ces dernières études, où un impact significatif de la cognition sur la QV est observé, d'autres n'établissent pas de lien significatif (Benedict et al., 2005) ou les liens demeurent négligeables (Baumstarck-Barrau et al., 2011).

Selon Benedict et al. (2005), l'absence de lien significatif entre la cognition et la QV serait le résultat d'une possible surestimation de la QV par les patients plus sévèrement touchés cognitivement. L'hypothèse d'un syndrome euphorique ou d'une indifférence est alors proposée comme explication alternative de ces résultats. Dans une étude antérieure (Demers et al., 2011), on retrouvait également une surestimation des habiletés mnésiques chez des patients avec SEP présentant une atteinte cognitive modérée à sévère lorsque comparés à un groupe contrôle. Ces patients rapportaient

des plaintes mnésiques comparables à celles du groupe contrôle alors qu'objectivement leurs performances étaient franchement déficitaires.

Enfin, pour les travaux de Baumstarck-Barrau et al. (2011), de faibles relations sont établies entre les indices de QV mesurés par le Multiple Sclerosis International Quality of Life (MusiQoL) et les scores aux sous-tests du Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N). Selon les auteurs, la faiblesse des liens notée entre le statut cognitif et la QV provient d'une part, du peu de mesures exécutives présentes dans la BRB-N, et d'autre part de l'utilisation d'une échelle de QV couvrant surtout des aspects liés la santé physique (health-related quality of life).

En plus de l'absence de consensus quant à la contribution du statut cognitif sur la QV, très peu d'études comparent des patients avec SEP présentant une atteinte cognitive à d'autres sans atteinte. De plus, à notre connaissance aucune étude ne montre l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive sur la QV, à savoir si une atteinte légère a les mêmes conséquences qu'une atteinte plus sévère.

Glanz et al. 2010 n'ont observé aucune différence significative sur les indices de QV tirés du MSQL-I entre les patients avec SEP qui présentent une atteinte cognitive et ceux qui n'en montrent pas. Cependant, la présence d'une atteinte cognitive était établie sur la base d'un résultat de -1,5 écart-type à l'une des mesures comprises dans le BRB-N. Il est donc possible que l'hétérogénéité de l'échantillon tant sur le plan des aspects cognitifs touchés que de la sévérité de l'atteinte ait rendu difficile l'observation du lien entre statut cognitif et QV. En revanche, Gold, Schulz, Mönch, Schulz, & Heesen (2003) ont rapporté une différence significative sur la QV entre des patients sans déficit cognitifs et d'autres patients qui présentaient un déficit cognitif. Toutefois, ces derniers montraient également un taux plus élevé de traits dépressifs et anxieux, ce qui a pu en soi moduler leur QV.

### **3.3. OBJECTIFS ET HYPOTHESES**

L'objectif de la présente étude est d'étudier la QV chez des patients avec SEP selon leur statut cognitif. À l'aide de l'ISQV, des patients avec SEP seront d'abord comparés à un groupe contrôle. Le but visé sur les différentes sphères et l'écart entre la situation actuelle et le but seront comparés. Les mêmes mesures seront ensuite étudiées en fonction du statut cognitif (léger ou modéré/sévère) déterminé par les résultats aux tests neuropsychologiques. Il est attendu que les patients avec SEP se distinguent d'abord des contrôles en faisant état d'une QV moins satisfaisante sur différentes sphères, mais aussi que le statut cognitif apporte sa contribution quant aux sphères touchées. On s'attend que le profil des sphères touchées pour les patients avec une atteinte légère soit différent de celui pour le groupe SEP modéré/sévère.

### **3.4. METHODOLOGIE**

#### **3.4.1 Participants**

Cinquante-six (56) participants avec SEP et 189 participants témoins comparables pour l'âge et le sexe ont pris part à l'étude. Les données démographiques sont présentées dans le tableau 1. Tous les participants avec SEP ont été recrutés par le biais de la clinique de sclérose en plaques de l'hôpital Notre-Dame du CHUM. Ils devaient tous satisfaire aux critères de McDonald (McDonald et al., 2001) pour une SEP présumée ou confirmée. Les participants étaient exclus de l'étude si a) un déficit sévère était présent au plan moteur, visuel ou auditif qui pouvait interférer avec l'évaluation neuropsychologique, b) un passé d'abus de substance ou une atteinte neurologique autre que la SEP était connue, c) un trouble d'apprentissage prémorbide était présent, d) ils n'étaient pas stable, i.e. présentaient une détérioration importante de leur état ou un épisode de poussée de la maladie dans le dernier mois, ou e) la présence d'une symptomatologie dépressive importante était relevée. L'indice du niveau fonctionnel de ces participants, mesuré par l'échelle EDSS (Kurtzke, 1983) se

situait entre 0 et 6,0. Tous les participants ont été recrutés sur une base volontaire. Les participants avec SEP ont signé un formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal et du département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal (UQAM). Pour les participants du groupe contrôle, ils proviennent de plusieurs projets de recherche différents, mais tous ont signé un formulaire de consentement approuvé par les différents comités de déontologie institutionnelle.

Les patients avec SEP ont ensuite été regroupés selon leur statut cognitif déterminé par le nombre de mesures neuropsychologiques échouées (en deçà du 5<sup>e</sup> rang centile selon un groupe normatif pour chaque mesure). Cette procédure, adaptée de la méthode suggérée par Rao et al. (1991), est couramment employée dans les études s'intéressant au fonctionnement cognitif dans la SEP. Ainsi, 0 à 3 tests échoués correspond à une atteinte légère, alors que 4 tests échoués et plus indiquent une atteinte modérée à sévère. Selon ces critères, 43 participants avec SEP présentaient une atteinte légère et 13 une atteinte modérée/sévère. Du groupe de patients avec SEP, 24 participants proviennent de l'étude de Ouellet et al. (2010). Les critères d'inclusion et d'exclusion restent les mêmes, seule la batterie de mesures psychométriques diverge.

Les participants du groupe contrôle sont issus d'une base de données de l'ISQV du laboratoire de psychologie de la santé et de la qualité de vie de l'UQAM dirigé par Dr Gilles Dupuis, Ph.D. Ce groupe (N = 584) est composé d'hommes et de femmes âgés entre 16 et 80 ans sans atteinte significative connue. Les participants ont été sélectionnés afin d'être comparables aux patients selon l'âge (moyenne et étendue) et le ratio hommes/femmes.

### 3.4.2 Matériel

La QV a été mesurée chez tous les participants à l'aide de l'ISQV décrit précédemment (Figure 1). Pour chacun des 28 énoncés, les participants devaient évaluer par rapport à une situation idéale leur état actuel, le but visé et la vitesse à laquelle ils estiment s'approcher ou s'éloigner du but. Donc plus l'écart est grand entre la situation actuelle et le but visé, moins satisfaisante est la QV dans ce domaine. De plus, pour chacune des questions, les participants devaient également indiquer sur une échelle de sept points (inutile à essentiel) l'importance subjective (ou le rang) accordée au domaine visé.

Les participants avec SEP ont également pris part à une évaluation neuropsychologique mesurant différentes sphères cognitives incluant l'attention et la vitesse de traitement de l'information (*Symbol Digit Modalities Test*), la mémoire de travail (*Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*), la mémoire verbale (*Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)*), les habiletés visuo-constructives et la mémoire visuospatiale (*Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)*), les habiletés perceptuelles (*Jugement d'orientation de lignes de Benton*) et le fonctionnement exécutif (*Trail Making Test (TMT)*, *Fluence verbale*, et certains sous-tests du *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)* : *Color-Word Interference Test* et *Sorting Test*). Comme l'échantillon provient de deux sources différentes et que tous les patients n'ont pas effectué les mêmes tests neuropsychologiques, seules les mesures comparables ont été utilisées pour les analyses, dont le *RAVLT*, *PASAT*, *TMT*, *Fluence verbale*, et le *Stroop Test* (comparable au *Color-Word Interference Test*), ce qui permettait d'avoir un échantillon de patients SEP plus substantiel.

Les patients avec SEP ont aussi complété le questionnaire *Beck Depression Inventory Fast-screen (BDI-FS)*. Cette échelle vise à documenter la présence d'une symptomatologie dépressive.

### 3.4.3 Procédure

Les participants ont été évalués individuellement à l'hôpital Notre-Dame du CHUM, dans un laboratoire de l'UQÀM ou à leur domicile en s'assurant de limiter au maximum la présence de distracteurs. La batterie de mesures neuropsychologiques d'une durée moyenne de 150 minutes a d'abord été administrée et une seconde séance d'environ 45 minutes était nécessaire pour l'administration du questionnaire sur la qualité de vie.

### 3.4.4 Analyses de données

D'abord, une analyse de variance a été produite pour les données démographiques. Le niveau de scolarité n'était pas disponible pour le groupe contrôle. Un test *t* de Student a aussi été employé pour les mesures propres aux deux sous-groupes de patients avec SEP (niveau de scolarité, durée de la maladie, indice EDSS, BDI-FS, mesures neuropsychologiques).

Pour l'ISQV, une transformation logarithmique après l'ajout d'une constante a été pratiquée sur chaque variable afin d'obtenir une distribution symétrique. Des analyses de variances multivariées (MANOVA) ont ensuite été utilisées pour comparer les groupes aux résultats du même questionnaire (2 analyses de 7 variables dépendantes). L'âge a été mis en covariable (MANCOVA). Pour les résultats significatifs ( $p < .05$ ) une analyse à postériori (Tukey) était ajoutée afin de préciser les différences observées. De plus, la taille d'effet a été déterminée à partir du *d* de Cohen<sup>1</sup>. Lorsque

---

<sup>1</sup> Pour le calcul de taille d'effet, lorsque les variances entre les groupes étaient homogènes le *d* de Cohen était utilisé. En cas d'inégalité des variances le *g* (en prenant la moyenne du groupe contrôle comme référence) était utilisé.

les analyses montrent une inégalité des variances, un test *t* de student a été ajouté afin de confirmer ou infirmer les analyses de variances qui présument d'une égalité de celles-ci.

Une analyse par corrélation a également été conduite afin d'extrapoler des liens entre les mesures neuropsychologiques et les indices de QV (buts et écarts). Une corrélation a également été obtenue entre les variables BDI-FS et les buts des 7 domaines de l'ISQV. Toutes les analyses ont été produites à l'aide du programme informatique SPSS (version 22.0).

### **3.5. RESULTATS**

#### **3.5.1 Mesures démographiques**

Aucune différence n'est présente entre les groupes quant à l'âge et au sexe. Pour les participants avec SEP, le niveau de scolarité, la durée de la maladie et la sévérité de l'atteinte sensori-motrice mesurée par l'EDSS sont comparables entre les patients avec atteinte cognitive légère et les patients avec atteinte cognitive modérée/sévère ( $p > .05$ ). Les données démographiques sont présentées dans le Tableau 1

#### **3.5.2 BFI-FS**

Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes de patients avec SEP quant à la présence de symptômes dépressifs ( $t[54] = 1.488, p = .142$ ).

#### **3.5.3 ISQV**

Pour sept des neuf domaines couverts par le questionnaire, le but visé (but) et l'écart ont été compilés. Les variables « relations maritales » et « spiritualité » n'ont pas été incluses dans les analyses étant donné le nombre trop considérable de données manquantes, d'où sept domaines au lieu de neuf. L'écart correspond à la distance

moyenne entre l'état actuel et le but, laquelle est pondérée (par multiplication) par la vitesse d'amélioration ou de détérioration et le rang (importance subjective) attribué à chaque item. S'ajoute également une mesure globale (but global et écart global) qui correspond à la moyenne des 28 items compilés.

La MANCOVA met en évidence une différence significative entre les groupes (SEP et contrôle), mais uniquement pour l'écart sur les différents domaines (Figure 2). Aucune différence significative entre les groupes n'a été notée quant aux buts visés (tous les  $p > .05$ ). En ce qui a trait à l'écart, des différences significatives sont relevées pour les domaines : loisirs ( $F [2, 241] 3.214, p = .042$ , travail ( $F [2, 241] 6.324, p = .002$ ), entretien ménager ( $F [2, 241] 6.400, p = .002$ ) et cognition ( $F [2, 241] 6.571, p = .002$ ). S'ajoute également un résultat significatif pour l'écart global ( $F [2, 241] 3.359, p = .036$ ). Pour les domaines santé physique, relations sociales/familiales, et affect, aucune différence significative n'a été enregistrée (tous les  $p > .05$ ).

Les analyses supplémentaires (Tukey) ont ensuite été produites en utilisant le niveau d'atteinte cognitive selon les critères de Rao (léger, modéré/sévère et contrôle) pour ainsi mieux préciser l'impact de l'atteinte cognitive sur les différents domaines de qualité de vie. Le groupe SEP modéré/sévère se distingue du groupe contrôle pour tous les indices d'écart où une différence entre les groupes a été observée, à l'exception des loisirs et de la cognition. Ainsi, les patients avec une atteinte modérée/sévère indiquent un écart supérieur au groupe contrôle pour l'écart global ( $p = .043$ ;  $d = 0.69$ ), le travail ( $p = .004$ ;  $g = 0.83$ ), et l'entretien ménager ( $p = .002$ ;  $g = 0.96$ ).

En revanche, le groupe SEP léger se distingue du groupe contrôle pour les loisirs ( $p = .043$ ;  $d = 0.41$ ) et la cognition ( $p = .002$ ;  $d = 0.57$ ), mais pas pour l'écart global, le travail et l'entretien ménager. Les patients avec SEP présentant une atteinte légère rapportent un écart plus important que les contrôles pour la cognition. Cependant, contrairement aux autres domaines, ce sont les participants du groupe contrôle qui

présentent un écart plus grand pour les loisirs. Les individus sans atteinte auraient donc une QV moins satisfaisante pour les loisirs lorsque comparés aux patients avec SEP avec atteinte légère.<sup>2</sup>

La corrélation effectuée afin d'établir les liens entre la symptomatologie dépressive (BDI-FS) des patients et les buts visés pour les différents domaines de l'ISQV s'est avérée peu concluante (tous les  $p > .05$ ).

#### 3.5.4 Mesures neuropsychologiques

Des analyses ont été produites afin de voir les différences entre les deux groupes de patients (léger vs modéré/sévère) sur chaque mesure. Pour rendre comparable les données des deux études sur le *Color-word interference test* et *Stroop test*, le ratio nombre de mots par seconde a été compilé. De manière peu étonnante, le tableau 2 montre que les patients du groupe avec atteinte modérée/sévère se distinguent significativement du groupe avec atteinte légère, et ce, pour la grande majorité des tâches. Seules les tâches de fluidité verbale (phonémique et sémantique) et les deux premières conditions du *Color-word interference test/Stroop* ne diffèrent pas significativement.

---

<sup>2</sup> Puisque certaines variances n'étaient pas homogènes entre les groupes, des analyses par test t de Student ont été ajoutées afin de s'assurer que les différences mises en évidence demeuraient. Les domaines travail et entretien ménager ont fait partie de ces analyses. Pour les autres domaines, les variances étaient égales. Pour les différences entre les groupes contrôle et SEP mod/sev, le test t demeure significatif l'entretien ménager :  $t[200] = 2.366, p = .035$  et pour le travail :  $t[200] = 2.323, p = .038$ .

À l'égard de la matrice corrélacionnelle, la corrélation a été établie en prenant l'ensemble de l'échantillon des patients avec SEP sans distinction quant à la sévérité de l'atteinte cognitive. Une première analyse a été faite entre le but des 7 domaines de l'ISQV et l'ensemble des mesures neuropsychologiques. Seule la mesure psychométrique fluence verbale (lettre P) corréle avec les variables but de l'ISQV (global; social et cognition). Bien que ces corrélations soient significatives, la valeur théorique s'avère peu intéressante. La seconde corrélation visait l'écart pour les 7 domaines de l'ISQV et les mesures neuropsychologiques. Cette fois-ci, certaines mesures psychométriques corrélent avec la variable écart de l'ISQV (Tableau 3). Ces mesures visent essentiellement le fonctionnement exécutif. Les sphères de l'ISQV pour lesquelles une relation est établie avec les variables exécutives sont l'écart global, la santé, les loisirs et le travail. Ainsi, plus les patients performant bien au plan exécutif, moins grand est l'écart (toujours entre la situation actuelle et le but visé), donc meilleure est leur QV.

### **3.6. DISCUSSION**

Cette étude confirme l'impact déterminant de la SEP sur la QV. Alors que les patients avec SEP se distinguent des participants du groupe contrôle quant à l'écart entre la situation actuelle et le but visé sur plusieurs sphères, aucune différence n'est relevée quant aux buts visés. Les patients ont donc le même niveau d'attente que les individus du groupe contrôle. Toutefois, comme les patients ne semblent pas ajuster leurs objectifs (ou but) selon leur condition actuelle et les lacunes qui en résultent, c'est l'écart entre la condition actuelle et le but visé qui s'accroît, et ce, pour certaines sphères de la QV, mais pas toutes. En effet, l'écart pour certaines sphères de QV dont la santé physique, les relations sociales/familiales et l'affect demeurent comparables entre les patients avec SEP et les témoins.

Le fait que l'écart pour la QV quant à la santé physique soit comparable entre les groupes apparaît d'emblée surprenant. Toutefois, cette absence de différence significative pourrait être attribuable au faible impact sensorimoteur actuel chez les patients de cette étude, tel qu'en témoignent les résultats à l'échelle EDSS (voir tableau 1). Bien qu'ils identifient certaines faiblesses au plan physique (par exemple, fatigue, équilibre plus fragile, spasticité), ces lacunes ne seraient pas suffisamment significatives pour avoir un impact sur la santé physique globale. De plus, la structure du questionnaire doit être prise en considération. La satisfaction doit être établie sur les trois dernières semaines. Or, puisque le diagnostic de SEP n'est pas récent il est probable que les patients se sont adaptés à la maladie. De plus, les patients ayant présenté une poussée au cours du dernier mois ont été exclus de l'étude, ce qui a certainement influencé les résultats sur l'impact de la maladie sur l'aspect santé physique de la QV.

Pour ce qui est de l'affect, les résultats au questionnaire sont compatibles avec ce qui est objectivé par le BDI-FS. L'échantillon de patients avec SEP était composé d'individus qui ne présentaient pas ou très peu de symptômes dépressifs. La situation actuelle des patients pour le domaine « affect » se situe donc près de l'objectif (ou but). La présence d'une symptomatologie dépressive plus importante pourrait contribuer à une diminution de la QV, ce qui a été rapporté dans plusieurs études (Amato et al., 2001, Benedict et al., 2005, Feinstein, 2011, Goretti et al., 2009, Lobentanz et al., 2004), et se répercuter aussi sur les relations familiales et sociales. Mentionnons cependant que nous notons une diminution de la QV malgré une faible symptomatologie dépressive dans notre échantillon. Ce dernier élément ajoute donc à l'utilité de mesurer la QV, et ce, peu importe le profil affectif ou la symptomatologie présentée par les patients.

D'ailleurs, dans une étude antérieure (Bonneville-Hébert, 2014), où l'ISQV a été utilisé, il est discuté qu'une situation moins satisfaisante ou une QV moins bonne

peut, à plus ou moins long terme, amener l'individu à chercher à réduire l'écart entre sa situation actuelle et son but. Une façon d'y arriver est de réduire les attentes et fixer un but plus réaliste et ainsi réduire l'écart.

Dans cette étude, aucune corrélation significative n'a été obtenue entre les buts de l'ISQV et l'échelle de dépression.

En revanche, les patients avec SEP se distinguent des témoins quant à l'écart sur les sphères suivantes: travail, entretien ménager, loisirs et cognition. L'écart global (moyenne des 7 domaines) est aussi significativement plus important chez les patients avec SEP. À l'exception de la variable Loisirs qui sera discuté plus loin, ceci indiquerait donc que la QV est moins satisfaisante pour les patients avec SEP que pour les témoins sur ces différentes sphères. Bien que ces données générales soient intéressantes, c'est vraiment l'analyse des résultats en fonction du statut cognitif (sévérité de l'atteinte cognitive légère vs. modérée/sévère) qui s'avère particulièrement pertinente. En effet, les sphères de la QV touchées dans les deux sous-groupes de patients avec SEP ne sont pas les mêmes. Alors que la QV pour la cognition est la seule sphère touchée chez les patients avec atteinte légère, pour les patients dont l'atteinte cognitive est modérée à sévère, les sphères les moins satisfaisantes sont le travail, l'entretien ménager et l'écart global, mais pas la cognition et les loisirs.

D'abord, pour le travail l'écart plus important permet d'appuyer d'autres études quant à l'impact du profil cognitif dans la SEP sur le travail (Rao et al., 1991, Benedict et al., 2005, Calabrese, 2006, Smith & Arnett, 2005) à savoir qu'une atteinte plus importante a plus de répercussions sur le travail. Plusieurs des patients du groupe SEP modéré/sévère étaient contraints à ne plus travailler ou à modifier leur statut occupationnel (nombre d'heures travaillées ou poste occupé), ce qui se répercute donc sur la QV dans ce domaine.

L'écart pour l'entretien ménager peut s'expliquer par la présence des caractéristiques physiques expliquées précédemment (fatigue, équilibre, spasticité) qui limitent l'accomplissement des tâches, en dépit de faibles lacunes sensorimotrices. Une variable telle que la fatigue qui n'a pas fait ici l'objet de l'étude pourrait être déterminante pour cette sphère.

En ce qui a trait aux différences entre le groupe SEP avec atteinte légère et les contrôles, on retient que ces patients se distinguent des contrôles pour les loisirs et la cognition, mais restent comparables aux contrôles pour le travail, l'entretien ménager et l'écart global.

Pour ce qui est des loisirs, contrairement aux autres domaines, un écart plus grand est documenté chez le groupe contrôle. Les patients avec SEP avec atteinte cognitive légère seraient donc plus satisfaits à l'égard de leurs loisirs. De prime abord, cette différence ne peut s'expliquer par le statut occupationnel puisque tous les participants des deux groupes occupent un travail à temps complet. En contrepartie, cette différence pourrait s'expliquer par l'implication dans des activités physiques souvent mentionnées par les patients. En effet, plusieurs d'entre eux rapportent s'investir davantage dans des activités sportives afin d'améliorer ou optimiser leur santé et d'autres rapportent consacrer davantage de temps dans les loisirs. On ne peut exclure le fait que les participants du groupe contrôle choisissent de mettre de côté les activités physiques ou les loisirs puisque l'horaire est souvent rempli d'autres obligations.

Une différence entre les deux groupes (SEP léger vs contrôle) est aussi objectivée pour la cognition. L'écart significativement plus important montre que ces patients se sentent moins compétents que les contrôles quant à leurs capacités cognitives. Les items du questionnaire pour le domaine cognition se rapportent à la perception de la mémoire et de l'attention. Or, si l'on considère les résultats aux tâches de mémoire et d'attention, aucune des moyennes du tableau 2 du groupe SEP avec atteinte légère ne

se différencie significativement des normes publiées, alors que celles du groupe SEP avec atteinte modérée/sévère s'en distinguent. Bien que les participants avec une atteinte légère soient comparables à la norme aux mesures objectives de mémoire et d'attention, ils rapportent un plus grand écart que le groupe contrôle quant à leur perception ou satisfaction de leurs capacités cognitives.

Les participants du groupe SEP léger tendent donc à sous-estimer leurs compétences lorsque comparés aux contrôles. Le groupe SEP modéré-sévère ne se distingue pas des contrôles sur cette même sphère, et ce, même si ces patients montrent selon les normes de moins bonnes habiletés cognitives. Ce qui suggère une surestimation des compétences par ces patients qui présentent une atteinte cognitive modérée à sévère. D'autres travaux ont rapporté, dans la SEP, une perception parfois erronée des habiletés cognitives (Benedict et al., 2004, Bruce, Bruce, Hancock, & Lynch, 2009, Demers et al., 2011, Maor, Olmer & Mozes, 2001, Sherman, Rapport & Ryan, 2008). Dans une étude effectuée dans notre laboratoire (Demers et al., 2011), les participants avec atteinte cognitive légère sous-estimaient leurs habiletés mnésiques alors que pour les participants avec une atteinte modérée/sévère, une surestimation était observée. Une fois de plus, on retrouve cette même disparité. Le jugement paraît donc altéré et se répercute sur l'estimation des compétences cognitives. Ces dernières particularités rejoignent les résultats de Benedict et al. (2004) quant à la surestimation des compétences chez des patients avec SEP présentant une atteinte cognitive significative. Par ailleurs, on ne peut exclure le fait que les items du questionnaire propre à la cognition soient davantage le reflet d'une estimation subjective des compétences plutôt que la QV sous-jacente aux sphères cognitives ciblées par le questionnaire, c'est à dire de donner son niveau de satisfaction par rapport aux répercussions qu'engendre une atteinte de la mémoire ou de l'attention.

Par ailleurs, puisque les différences sont objectivées à l'ISQV entre les groupes avec SEP selon la sévérité de l'atteinte cognitive, il est tout à fait pertinent de s'intéresser

aux corrélations entre les mesures cognitives et les indices de QV. Or, seules les variables écart pour les sphères écart global, santé, loisirs et travail sont corrélés avec certaines mesures neuropsychologiques et seulement pour les tâches exécutives. Une fois de plus, mise à part la relation plus évidente entre le fonctionnement exécutif et le travail, les conclusions qu'on peut en tirer restent moins certaines. D'ailleurs, l'écart pour la sphère cognition de l'ISQV n'est pas corrélé avec les mesures neuropsychologiques.

Une explication potentielle à ce tableau de corrélations peu concluant est que ces deux types de mesure sont tout à fait différents. Les mesures neuropsychologiques, basées sur des tests psychométriques, s'avèrent nettement plus objectives que les indices obtenus sur une échelle de QV, où une appréciation subjective est demandée.

Malgré les résultats très intéressants mis en évidence par l'utilisation de l'ISQV chez une population de patients avec SEP, notre étude comporte certaines limites.

L'absence de données neuropsychologiques et du niveau de scolarité pour le groupe contrôle en constitue une. Sachant que le niveau de scolarité peut être un prédicteur de la QV (Fernandez et al., 2011 ; Jones et al., 2013), cette variable aurait pu être prise en compte. Dans le même ordre d'idées, d'autres variables pourraient s'ajouter, dont une échelle de fatigue et une autre d'anxiété. De plus, pour l'ISQV une analyse item par item aurait pu s'avérer intéressante afin de distinguer davantage les éléments plus critiques (par exemple, mémoire vs attention ; travaux ménagers légers vs lourds) et ainsi s'intéresser au développement d'un questionnaire spécifique à la maladie. Une comparaison avec une autre échelle de QV aurait aussi pu apporter une contribution non négligeable. Une reformulation des questions quant à la cognition serait aussi intéressante. Par exemple, les questions pourraient refléter l'impact qu'ont les habiletés de mémoire et d'attention sur la vie de tous les jours et ainsi être un meilleur reflet de la QV plutôt qu'une estimation subjective de ces compétences. En

élaborant des situations concrètes, les patients sauraient davantage comment estimer leur situation.

Des considérations plus statistiques peuvent aussi être apportées, notamment sur le poids de la pondération pour chaque item. Rappelons que le score d'écart était d'emblée pondéré par l'amélioration ou la détérioration de la situation et par l'importance accordée au domaine. Les résultats mis en évidence pourraient s'expliquer par une pondération plus importante chez un des groupes. Toutefois, les données demeurent insuffisantes pour vérifier cette hypothèse. Il aurait en effet été intéressant d'examiner s'il existe une différence de pondération entre les groupes sur les différents domaines.

En résumé, cette étude montre d'abord que l'ISQV, bien que non spécifique à la SEP, apporte une information plus détaillée sur la QV dans la SEP que les autres échelles couramment utilisées. En effet, en plus de statuer sur la perception du profil actuel, l'ISQV permet aussi d'apprécier les buts visés, soit le niveau fonctionnel pour chaque domaine qui serait satisfaisant pour le patient, d'où l'importance de la mesure de l'écart entre le niveau actuel et le but. Bien qu'à l'échelle de groupe, aucune différence n'a été notée pour les buts entre les patients avec SEP et les individus sans atteinte, l'inclusion de cette variable à l'échelle individuelle peut fournir des renseignements précieux pour la prise en charge des patients.

On retient de nos résultats que le statut cognitif a un impact considérable quant à l'évaluation de la QV, et ce, même en contrôlant pour la présence de symptômes dépressifs et de l'atteinte sensorimotrice. D'ailleurs, il s'agit à notre connaissance de la seule étude qui documente la QV des patients avec SEP en fonction de la sévérité de l'atteinte cognitive.

L'étude met en évidence la nécessité d'évaluer le profil cognitif puisque ce dernier a un impact sur la QV, en dehors de l'impact d'autres variables comme la dépression ou l'atteinte sensori-motrice.

Tableau 1. Données sociodémographiques des participants. Moyenne (écart type)

	SEP léger (0-3 tests échoués)	SEP modéré/sévère (4+ tests échoués)	Contrôles	p
	n= 43	n= 13	n= 189	
Sexe H/F	10/33	2/11	73/116	ns
F %	76.74%	84.61%	61.4%	
Âge	44.95 (7.94)	47.54 (8.84)	46.48 (7.77)	ns
Scolarité	14.77 (2.72)	14.15 (3.84)	n.d.	ns
EDSS	2.13 (1.76)	3.15 (1.96)	-	ns

Tableau 2. Résultats des mesures neuropsychologiques, participants SEP (léger vs modéré/sévère) Moyenne (écart-type)

Test	SEP léger	SEP modéré/sévère	p
PASAT 3 (essais corrects/60)	47.09 (10.66)	33.55 (14.48)	.001
RAVLT essais 1 à 5 (nombre de mots/75)	52.48 (8.64)	43.76 (9.86)	.003
RAVLT Rappel immédiat (nombre de mots/15)	10.52 (2.74)	7.30 (3.28)	.001
RAVLT Rappel différé (nombre de mots/15)	10.57 (2.85)	8.15 (4.08)	.020
TMT A (secondes)	33.95 (13.78)	50.92 (19.72)	.001
TMT B (secondes)	66.15 (24.26)	122.69 (58.27)	.005
Fluence verbale 90secs Letter P (nombre de mots)	18.11 (5.23)	15.31 (4.61)	ns
Fluence verbale 90secs Category	22.65 (4.80)	20.23 (5.86)	ns

(nombre de mots)			
Color-Word Dénomination de couleurs (ratio (%) secondes/mots)	0.63 (0.13)	0.67 (0.11)	ns
Color-Word Lecture (ratio (%) secondes/mots)	0.46 (0.10)	0.46 (0.07)	ns
Color-Word Inhibition (ratio (%) secondes/mots)	1.14 (0.28)	1.35 (0.31)	.029
Color-Word Flexibility (ratio (%) secondes/mots)	1.34 (0.34)	1.78 (0.37)	< .001

Tableau 3. Matrice de corrélations significatives entre ISQV (écart) et mesures neuropsychologiques. Corrélation de Pearson (probabilité)

	Global	Santé	Loisirs	Travail
Score composite exécutif	-.386 (.004)	-.380 (.005)	-.300 (.028)	-.353 (.009)
Color-Word, dénomination	.273 (.044)	.316 (.019)		.336 (.012)
Color-Word Inhibition				.271 (.046)
Color-Word Alternance				.393 (.003)

Figure 1. Inventaire Systémique de Qualité de Vie (ISQV). Exemple graphique d'un item du questionnaire.

 **Qualité de vie**

Section sécurisée  
Quitter  
Visionner le tutoriel

**Sommeil** (capacité de bien dormir)  
Situation idéale : être parfaitement heureux(se) de la qualité de mon sommeil

Sans objet  
Refaire cette question  
Recommencer au complet  
1 / 28

**État de ma situation**  
Pire situation possible (éloignement maximal) Situation idéale  
Situation actuelle : Situation désirée :

**Vitesse de changement de ma situation**  
Je m'approche de l'idéal Je m'éloigne de l'idéal  
Situation idéale  
Pas de changement  
Prochaine question

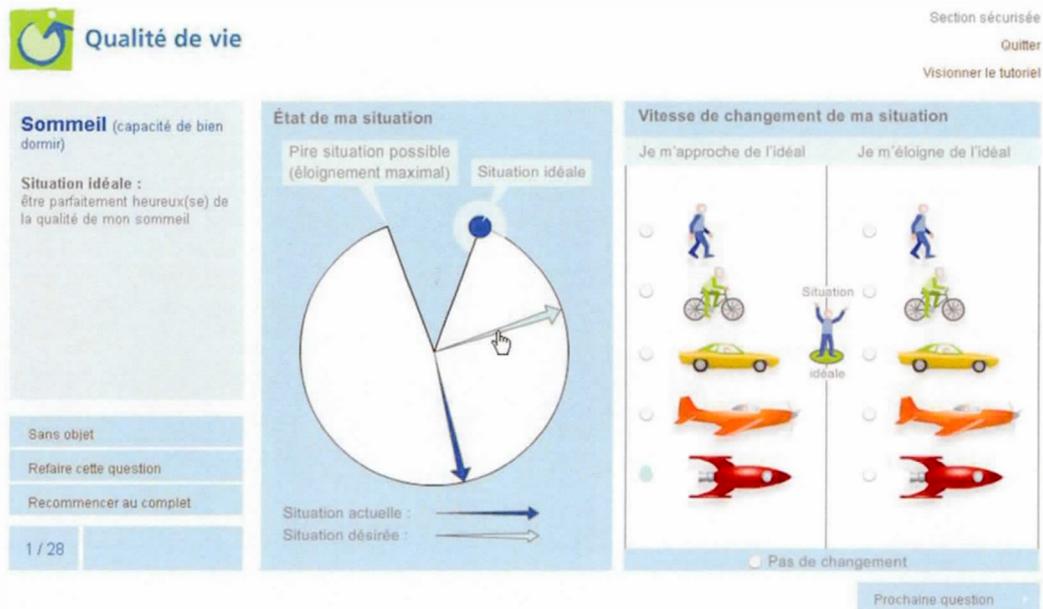
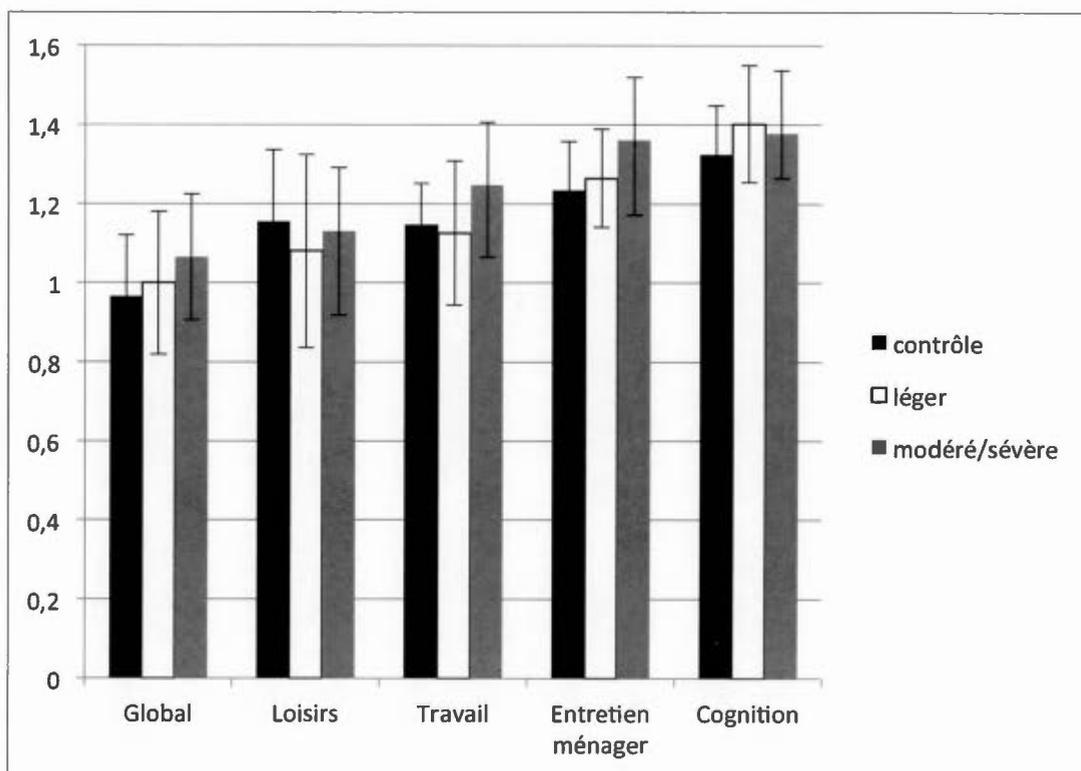


Figure 2. Résultats ISQV moyenne par domaine (variable écart) pour les participants contrôles, SEP atteinte légère, SEP atteinte modérée/sévère. Les barres d'erreurs représentent l'écart type.



## CHAPITRE IV

### DISCUSSION GENERALE

La SEP est une maladie neurodégénérative qui peut se manifester par différents symptômes souvent hétérogènes d'un patient à l'autre. Les plus connus sont les symptômes sensorimoteurs. Il est aussi maintenant bien documenté que la SEP peut aussi entraîner une diminution des habiletés cognitives (Chiaravalloti & DeLuca 2008; Ferreira, 2010; Guimaraes & Sa, 2012; Rao et al., 1991). Ainsi, certains patients peuvent présenter une perte d'efficacité des fonctions telle la mémoire, l'attention ou le fonctionnement exécutif (inhibition, flexibilité, organisation, etc.), mais comme pour la plupart des symptômes, tous les patients ne présentent pas de déficit cognitif.

Afin d'examiner l'impact de la SP sur la cognition, l'administration de tests standardisés est souhaitable. Toutefois, en raison des coûts élevés en termes de temps et d'argent, plusieurs questionnaires subjectifs de dépistage sont actuellement employés. Or, plusieurs études mettent en évidence que l'évaluation subjective n'est pas toujours le reflet juste des compétences cognitives. En effet, une sous-estimation ou une surestimation du profil sont documentées par différents auteurs (Benedict et al. 2004, Carone et al., 2005 ; Maor et al., 2001 ; Sherman et al., 2008). Toutefois, on ne retrouve pas de consensus quant à cette question et à notre connaissance, aucune

étude n'a documenté directement l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive sur l'estimation subjective de ces mêmes habiletés.

Par ailleurs, différents auteurs ont aussi mis en évidence les conséquences que peut avoir la maladie sur la QV. Une fois de plus, peu de travaux traitent des répercussions de la sévérité de l'atteinte cognitive sur la QV.

Cette thèse s'intéresse donc d'une part à l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive quant à l'évaluation subjective des troubles cognitifs et d'autre part à l'impact du statut cognitif sur la QV. La première étude a donc servi à mieux comprendre les défauts d'estimation subjective du fonctionnement cognitif dans la SEP. Un groupe de patients avec SEP a d'abord été comparé à un groupe contrôle. Les patients ont ensuite été regroupés selon le degré d'atteinte cognitive (léger et modérée/sévère). Chacun des groupes a été comparé au groupe contrôle tant sur des mesures objectives que subjectives afin d'apprécier l'écart entre ces mesures selon le statut cognitif.

La seconde étude visait à déterminer les répercussions du statut cognitif sur la QV. Comme pour la première étude, les patients avec SEP ont d'abord été comparés à des témoins puis ensuite les comparaisons ont été faites selon l'atteinte cognitive (léger vs modérée/sévère) de chacun des deux groupes de patients comparés aux témoins.

#### 4.1 Estimation subjective selon la sévérité de l'atteinte cognitive

Cette première étude visait à établir le lien entre les compétences objectives, évaluées à l'aide d'une tâche de mémoire rétrospective (RAVLT), et l'évaluation subjective estimée par un questionnaire traitant des erreurs commises en mémoire rétrospective et prospective (PRMQ). Comme hypothèses, il était attendu qu'on retrouve des différences entre les groupes au RAVLT au profit du groupe contrôle. Pour le PRMQ, il était postulé qu'on retrouve aussi une différence entre les groupes toujours au profit du groupe contrôle. L'analyse de la littérature scientifique nous amène également à

prévoir une surestimation des habiletés chez les patients avec une atteinte modérée/sévère et une sous-estimation des compétences chez les patients avec une atteinte légère.

Ces hypothèses ont été confirmées. En effet, d'une part, les groupes diffèrent quant à la mesure de mémoire verbale (RAVLT). Les témoins performant mieux que les patients avec SEP modérée/sévère. En contrepartie, les résultats du groupe contrôle et des patients avec atteinte légère restent comparables. D'autre part, pour l'échelle subjective (PRMQ), une différence entre les groupes est aussi relevée. Les patients avec SEP (lorsque les deux groupes sont mis ensemble) rapportent plus d'erreurs de mémoire rétrospective et de mémoire prospective que les individus du groupe contrôle. Toutefois, les analyses complémentaires, dans lesquelles les patients sont partagés selon leur atteinte cognitive, montrent des résultats contre-intuitifs qui confirment tout de même nos hypothèses. En effet, comparativement aux témoins les patients du groupe SEP avec atteinte légère sous-estiment leurs compétences mnésiques (subjectif < objectif) alors que les patients du groupe SEP avec atteinte modérée/sévère surestiment leurs aptitudes (subjectif > objectif). Ces résultats allant dans le sens opposé suggèrent une possible atteinte de l'autocritique (ou anosognosie) chez les patients qui surestiment leurs habiletés.

Cette méconnaissance ou cette fausse estimation des déficits a déjà été rapportée dans la littérature scientifique (Benedict et al. 2004, Carone et al., 2005 ; Christodoulou et al., 2005; Goverover et al., 2005 ; Maor et al., 2001 ; Sherman et al., 2008), mais aucune étude n'avait documenté conjointement les deux profils de sur et de sous-estimation des compétences cognitives en fonction de l'atteinte cognitive objective.

Différentes hypothèses ont été formulées pour expliquer cette estimation erronée des compétences mnésiques objectives. D'abord, pour la surestimation des compétences pour le groupe SEP modéré/sévère, la contribution du fonctionnement exécutif est soulevée par Goverover et al. (2005). L'évaluation subjective des compétences peut

être le reflet des aptitudes à juger une information, d'où l'anosognosie possible chez les patients avec atteinte modérée/sévère. Le jugement fait partie du fonctionnement exécutif. D'ailleurs, notre étude met aussi en évidence que le fonctionnement exécutif est significativement plus altéré pour les participants avec une atteinte modérée/sévère comparativement aux témoins et au groupe de patients (SEP) avec atteinte légère. Une corrélation était aussi présente entre l'indice de fonctionnement exécutif et les erreurs prospectives et rétrospectives rapportées par les patients au questionnaire. Meilleurs sont les patients à l'indice exécutif et plus ils rapportent de plaintes et inversement moins ils réussissent les tâches exécutives et moins ils rapportent de plaintes mnésiques.

Pour la sous-estimation des habiletés cognitives objectives, l'explication alternative réside dans la corrélation entre les données subjectives et la présence d'une sémiologie anxio/dépressive, dont les symptômes dépressifs sont ici mesurés par le BDI-FS. En effet, les erreurs de mémoire prospective étaient corrélées avec l'échelle BDI-FS, ce qui suggère que l'estimation de ces erreurs peut dépendre, du moins en partie, des symptômes dépressifs. Rappelons tout de même l'absence de différence significative entre les deux groupes de patients avec SEP quant au BDI-FS. De plus, la sévérité des symptômes dépressifs est estimée d'intensité légère et la corrélation n'est présente que pour les erreurs de mémoire prospective, ce qui n'explique pas les erreurs de mémoire rétrospective.

On retient donc que la fiabilité du questionnaire PRMQ de Smith et al. (2000) peut être discutable pour évaluer le fonctionnement mnésique réel lorsque l'autocritique est altérée. Une façon de contrer cette lacune serait d'obtenir le jugement d'un proche à l'aide du même questionnaire permettant ainsi de valider les résultats. D'ailleurs, Crawford, Henry, Ward & Blake (2006), ont développé à l'aide du même questionnaire des tables permettant d'évaluer si les résultats du patient divergent significativement de ceux rapportés par le proche. Benedict et al. (2003) proposent

également un autre questionnaire (le MSNQ) qui peut être rempli à la fois par le patient et par un proche. D'ailleurs, rappelons qu'en plus de ces auteurs, d'autres trouvent également que les proches estiment avec plus d'acuité que les patients eux-mêmes les capacités cognitives objectives (Dagenais et al., 2013). Ainsi, les jugements effectués par les proches deviendraient un meilleur outil de dépistage des troubles cognitifs et pourraient davantage être utilisés en clinique pour justifier l'indication d'une évaluation neuropsychologique exhaustive.

#### 4.2 Qualité de vie et sévérité de l'atteinte cognitive

Pour cette seconde étude, l'objectif principal était de déterminer l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive chez les patients avec SEP sur différentes sphères de la QV mesurées par l'ISQV. Pour ce faire, deux groupes de patients avec SEP ont été comparés à d'autres participants témoins. Une fois de plus, la sévérité de l'atteinte cognitive a servi à départager les patients avec SEP en deux sous-groupes (atteinte légère vs modérée/sévère). L'hypothèse retenue était que la QV est plus altérée chez les patients comparativement aux témoins et on s'attendait à ce que le profil des sphères touchées soit différent lorsque chacun des deux groupes SEP (léger et modéré/sévère) était comparé aux témoins.

Les hypothèses ont une fois de plus été confirmées. Tel qu'attendu, cette étude met en évidence et confirme l'impact déterminant de la SEP sur la QV. Les patients se distinguent des participants témoins quant à l'écart entre la situation actuelle subjective et celle qui était attendue (ou le but visé), mais pas pour toutes les sphères de QV. En plus de l'écart global (moyenne des 28 items), les sphères touchées visent le travail, l'entretien ménager, les loisirs et la cognition. En revanche, les relations sociales/familiales, l'affect et la santé physique restent comparables entre les patients avec SEP et les témoins. Le but ou l'objectif visé pour chaque domaine est aussi comparable entre les groupes.

L'absence de différence entre les groupes pour la santé physique bien que surprenante, peut s'expliquer par la faible symptomatologie sensorimotrice relevée par l'EDSS alors que pour l'affect, le BDI-FS montre aussi un profil de symptômes dépressifs légers.

Comme les patients montrent les mêmes attentes que les témoins (les buts visés pour chaque domaine sont équivalents dans les deux groupes), cela engendre des écarts importants entre la situation actuelle et le but visé sur plusieurs domaines pour les patients.

Par ailleurs, les analyses complémentaires (Tukey) selon la sévérité de l'atteinte cognitive confirment également l'hypothèse à savoir que le profil des domaines touchés est différent lorsque chacun des deux groupes de patients est comparé aux contrôles. Pour le groupe SEP avec atteinte modérée/sévère la QV est moins satisfaisante que les contrôles pour le travail, l'entretien ménager et l'écart global de QV, alors que seule la QV pour la cognition est significativement moins satisfaisante pour les patients avec atteinte légère.

Comme nous l'avons mentionné dans la discussion du deuxième article, les écarts significatifs notés pour le travail, l'entretien ménager et l'échelle globale chez les patients avec atteinte modérée à sévère peuvent s'expliquer directement par certaines limitations physiques restreignant la poursuite d'activités professionnelles et domestiques. Pour le domaine cognition, les résultats montrent un profil similaire à la première étude, à savoir la satisfaction de la cognition est différente de la réalité objective, et ce, pour les deux groupes. Ainsi toujours comparativement aux témoins, les patients avec atteinte légère s'estiment moins satisfaits (sous-estimation) de leur efficacité attentionnelle et mnésique et les patients avec atteinte modérée-sévère identifient aucune difficulté (surestimation) quant à ces mêmes compétences. En effet, les énoncés du questionnaire s'avèrent essentiellement une appréciation subjective des compétences plutôt que le reflet de ces compétences sur la QV.

### 4.3 Limites méthodologiques

D'abord, malgré la taille d'effet objectivée pour les deux études, une réplication des résultats s'avère souhaitable. L'échantillon de patients avec SEP comportait un grand nombre de participants avec atteinte légère, mais peu avec atteinte modérée ou sévère, ce qui nous a obligés à fusionner ces deux sous-groupes. Avec un nombre plus considérable de participants SEP, l'obtention de trois groupes d'atteinte cognitive, soit léger, modéré et sévère pourrait nous permettre de vérifier si la même polarité des profils (sous-estimation vs surestimation des compétences) s'inscrit quant à l'évaluation subjective des compétences cognitives et si les domaines de QV restaient les mêmes ou si un continuum était documenté. Par exemple, une analyse préliminaire (3 groupes de patients : léger/modéré/sévère) de l'ISQV montre que les patients avec une atteinte sévère se distinguent des autres groupes (contrôles, léger et modéré) uniquement pour le domaine travail. Le domaine cognition reste une fois de plus comparable entre les contrôles et les patients avec atteinte sévère, suggérant ainsi sans grande surprise une surestimation des compétences. Toutefois, on ne peut conclure que cet effet sur le plan du travail est déterminant puisque les patients se distinguent aussi quant à la sévérité de l'atteinte motrice (EDSS). D'autres variables auraient pu être ajoutées ou considérées, notamment l'estimation du niveau de fatigue et la présence de symptômes anxieux.

Il serait aussi intéressant d'examiner si ces mêmes patrons de réponses sont observés à d'autres échelles d'évaluation subjective des habiletés cognitives et à d'autres outils de QV. Par exemple, on pourrait s'intéresser à des questionnaires portant sur le fonctionnement exécutif et/ou attentionnel, par exemple sur la facilité à planifier un repas ou à se concentrer sur une tâche. L'hypothèse serait que les évaluations subjectives restent erronées peu importe la fonction cognitive abordée et plus particulièrement pour les patients avec une atteinte modérée/sévère. Par contre, pour les patients avec une atteinte légère, la sous-estimation des compétences exécutives

paraît moins évidente. Pour les échelles de QV, l'impact de la sévérité de l'atteinte cognitive pourrait être déterminante pour les outils spécifiques à la SEP, par exemple le MSQLI qui couvre toutes les sphères pouvant être touchées par la maladie.

Par ailleurs, puisque dans la littérature scientifique on retrouve une relation entre la sévérité de l'atteinte cognitive et la forme de SEP (Langdon, 2011), l'impact de la forme de la maladie quant à l'évaluation subjective des habiletés cognitives et l'estimation de la QV pourrait s'avérer intéressant et contributif. En comparant les différentes formes de la pathologie (poussées-rémissions; progressif secondaire et progressif primaire), on pourrait d'abord statuer sur l'estimation subjective des compétences cognitives. Puisque les troubles cognitifs semblent plus présents dans la forme secondaire progressive, on pourrait s'attendre à ce que la surestimation des compétences le soit aussi. Dans le même ordre d'idée, on pourrait également s'attendre que la QV soit moins satisfaisante chez les patients avec les formes progressives primaire et secondaire puisque d'une part, il y a plus d'atteintes sensorimotrices et d'autre part, la cognition est aussi plus affectée chez les patients avec la forme secondaire progressive ce qui peut avoir des répercussions notables sur le travail.

Un autre point important à considérer est le biais d'échantillonnage. En effet, on ne peut exclure un profil différent chez des patients plus touchés au plan sensorimoteur et affectifs qui n'auraient peut-être pas pris part à l'étude, et plus particulièrement à l'égard de la QV. Ainsi, pour une atteinte sensorimotrice plus importante, on pourrait s'attendre à une QV moins satisfaisante puisque le patient est plus limité dans les tâches de la vie quotidienne. La présence de symptômes dépressifs plus importants aurait pu avoir un impact sur les sphères relationnelles de la QV. Quant à l'estimation des capacités cognitives, l'atteinte sensorimotrice plus sévère ne devrait pas avoir d'impact. Toutefois, l'affect plus altéré devrait trouver un prolongement sur l'estimation des habiletés cognitives. Dans certaines études on retrouve justement que

l'affect dépressif module l'estimation des capacités cognitives chez les patients MS (Bruce & Arnett, 2004). Ces patients sous-estiment davantage leur efficacité.

Par ailleurs, une différence significative est présente entre les deux études quant au ratio du niveau de sévérité de l'atteinte cognitive (léger vs. modéré/sévère) des patients ( $\chi^2 (1) = 7.93, p = .005$ ). En effet, malgré les mêmes critères d'exclusion, il semble que les participants avec SEP de la première étude montraient des signes plus importants d'atteinte cognitive. Les facteurs ayant pu contribuer à ces divergences peuvent dépendre, par exemple, de la personne responsable du recrutement des patients (2 personnes différentes pour les 2 études), mais aussi de caractéristiques cliniques ou démographiques des patients. Quatre variables ont été prises en compte afin de voir si on retrouvait une différence significative entre les patients des deux études. Le niveau de scolarité, la durée de la maladie et les scores aux échelles BDI-FS et EDSS ont été comptabilisés à l'aide d'une analyse par test *t*. Une seule différence entre les deux études est objectivée et concerne les résultats de l'échelle BDI-FS qui sont plus élevés pour les patients de la première étude ( $t [54] = 3.382, p = .002$ ). Malgré cette différence significative, le score moyen n'indique pas pour autant que les patients de cette étude étaient cliniquement plus déprimés. De plus, ce dernier résultat ne crée pas de confusion quant à la validité des résultats des deux études obtenus, bien au contraire. Cette divergence dans l'échantillon permet justement d'objectiver une généralisation des profils de sous-estimation et de surestimation des compétences cognitives, peu importe les caractéristiques cliniques.

En ce qui a trait à l'étude sur la QV, une mesure d'impact de la SEP avait été obtenue pour une certaine proportion des participants. En effet, pour les patients avec SEP issus de l'étude de Ouellet al. (2010), la mesure d'impact n'avait pas été compilée. Pour les autres patients, ils devaient déterminer pour chaque domaine, quel était l'impact de la maladie. Donc pour chaque question, ils devaient identifier où ils se situeraient s'ils n'avaient pas la SEP. Malheureusement, aucune comparaison entre

groupes n'était possible pour cette variable puisque la grande majorité des patients ayant complété la mesure d'impact avait une atteinte cognitive légère. En revanche, cet indice aurait pu apporter une contribution certaine à la compréhension de la QV chez ces patients. En effet, on aurait pu documenter chez les patients jusqu'à quel point l'écart entre la situation actuelle et la situation envisagée sans la maladie est différent selon la sévérité de l'atteinte cognitive. Puisque le jugement paraît altéré chez les patients avec une atteinte modérée/sévère et plus particulièrement pour l'appréciation de la cognition, on peut émettre l'hypothèse que l'écart entre la situation actuelle et la situation estimée sans la maladie resterait plus faible que chez les patients avec une atteinte légère pour lesquels l'impact de la maladie serait plus important comparativement à la situation actuelle. Cette mesure d'impact permettrait également de déterminer chez les patients si le but visé est comparable à l'estimation de leur QV s'il n'avait pas la maladie. Par ailleurs, tout comme la mesure du but visé, cette mesure d'impact reste une variable peu présente, voire aucunement, dans les autres échelles de QV comme le SF-36 ou le MSNQ. Il en demeure donc que l'ISQV montre une information plus détaillée pour chacune des sphères traitées par le questionnaire.

L'absence de données neuropsychologiques et du niveau de scolarité pour le groupe contrôle constitue également une limite. De plus, pour l'ISQV une analyse item par item aurait pu s'avérer intéressante afin de distinguer davantage les éléments plus critiques (par exemple, mémoire vs attention) et ainsi s'intéresser au développement d'un questionnaire plus spécifique à la maladie. L'analyse du rang ou de l'importance accordée à chaque item aurait pu aussi permettre de détailler davantage la QV des patients.

#### 4.4 Pistes futures

À la lumière des résultats obtenus, de nouvelles pistes s'ouvrent sur l'étude de la cognition dans la sclérose en plaques. D'abord, il s'avère primordial de tenir compte, en plus de l'atteinte sensori-motrice et affective, de la présence et la sévérité des troubles cognitifs dans les différentes études portant sur l'estimation subjective du fonctionnement cognitif et de la QV puisque des résultats contre-intuitifs sont souvent observés. Sachant que l'appréciation subjective peut être inexacte, il est souhaitable d'obtenir l'avis d'un proche pour les questionnaires portant sur la cognition. Bien que l'estimation de la QV reste subjective, les observations d'un proche pourraient aussi être pertinentes. De cette façon, les besoins réels des patients pourraient être mieux définis. D'ailleurs, l'utilisation de l'ISQV apporte un avantage certain dans l'appréciation du but visé et non seulement du niveau de satisfaction actuel. Bien que l'administration de l'ISQV demande plus de temps que d'autres échelles, cet outil pourrait être utilisé périodiquement afin d'une part, d'obtenir un niveau de base et d'autre part, pouvoir suivre l'évolution des besoins du patient ou de sa satisfaction face à la QV. De la même manière, le profil cognitif objectif pourrait être obtenu et comparé aux estimations subjectives du fonctionnement cognitif et de la QV.

Dans le présent travail, une évaluation exhaustive du fonctionnement cognitif a été réalisée chez les patients avec SEP. Ce n'est pas toujours possible en clinique, mais une batterie de tests telle que la MACFIMS pourrait être administrée afin d'apprécier le statut cognitif et d'examiner son impact sur les résultats obtenus aux autres échelles subjectives comme le MSNQ ou le PRMQ. Toutefois, une ou deux mesures, comme le Stroop (sensible aux troubles d'inhibition et de flexibilité) et la tour de Londres (une mesure de résolution de problèmes), devraient être ajoutées à la MACFIMS afin de mieux documenter le fonctionnement exécutif, un aspect souvent affecté précocement dans la SEP.

Il pourrait également être intéressant d'explorer le concept de réserve cognitive dans la sclérose en plaques et son impact dans l'appréciation subjective et la survenue objective des troubles cognitifs. Enfin, la conduite d'une étude longitudinale serait souhaitable afin de documenter chez un même individu l'évolution de l'estimation subjective des habiletés cognitives et de la QV dans le temps.

## CONCLUSION

Cette thèse avait pour but de documenter l'impact du profil cognitif sur l'appréciation subjective des compétences et sur la QV. Les deux études ont permis de mettre en évidence qu'effectivement une atteinte cognitive légère n'a pas les mêmes conséquences qu'une atteinte modérée/sévère, et ce, tant sur l'évaluation subjective que sur la QV. Bien qu'une sous-estimation des habiletés cognitives soit documentée, l'atteinte légère paraît moins altérer la QV. De manière opposée, malgré une surestimation des compétences cognitives, la QV reste plus touchée lorsque l'atteinte cognitive est modérée à sévère.

En prenant en considération les différentes limites inhérentes aux deux études, cette thèse appuie l'importance d'une part, de documenter le statut cognitif, mais d'autre part, de considérer l'inexactitude du jugement ou de l'estimation sur toutes les facettes impliquées dans la SEP. On retient également l'importance du statut cognitif malgré l'atteinte sensorimotrice et dépressive qui peut être présente chez les patients. En effet, les erreurs d'estimation subjective et l'altération de la QV sont objectivés même si les conditions sensorimotrices et affectives sont prise en considération ou contrôlées. D'ailleurs, les résultats exposés apportent déjà une meilleure compréhension des répercussions du statut cognitif sur la réalité des patients et de leurs proches. De cette façon, l'aide compensatoire nécessaire sera mieux ajustée à cette réalité et les résultats qui en découlent ultimement devraient être plus concluants.

ANNEXE A

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

**AMENDEMENT AU FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

**Cognition et imagerie**

**#09 - 182**

Dans le cadre de l'étude « Cognition et imagerie », une neuropsychologue vous a administré des tests neuropsychologiques visant à évaluer diverses fonctions cognitives dont l'attention, la mémoire, les capacités de planification, la résolution de problèmes et la motricité. Nous souhaitons ajouter une mesure de qualité de vie présentée sous forme de questionnaire. Il est connu que la sclérose en plaques peut avoir un impact considérable sur la qualité de vie, mais le lien entre le fonctionnement cognitif et la qualité de vie demeure nébuleux, d'où l'intérêt de cette étude.

Votre implication consistera à répondre à un questionnaire d'une durée de 30 à 45 minutes qui vise à établir votre statut actuel selon les différentes sphères abordées (par exemple, travail, relations sociales et maritales, famille, loisirs) et le niveau souhaité. La neuropsychologue sera présente en tout temps pour répondre à vos questions et vous assister dans la complétion du questionnaire.

Je consens à répondre au questionnaire sur la qualité de vie aux conditions énoncées dans le formulaire de consentement. Une copie signée et datée de l'amendement au formulaire de consentement m'a été remise.

\_\_\_\_\_  
Nom et signature du participant

\_\_\_\_\_  
Date

## ANNEXE B

### LISTE DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

#### Attention, vitesse de traitement et mémoire de travail

- Paced Auditory Serial Addition Test
- Test de repérage des cloches
- Symbol Digit Modalities Test

#### Fonctions exécutives

- Fluidité verbale (P- Animaux- Légumes et Instruments de musique)
- Labyrinthes du WISC-III
- Delis-Kaplan Executive Function System :
  - Color-Word Interference Test
  - Sorting
- Trail Making Test

#### Fonctions motrices

- 9 hole peg
- Planche de Purdue

#### Fonctions perceptivo-visuelles

- Jugement d'orientation de lignes

#### Mémoire :

- Histoires logiques WMS-III
- Mots Pairés WMS-III
- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
- Brief Visual Memory Test-Revised
- Figure Complexe de Rey
- 10/36 spatial recall test

## REFERENCES

- Achiron, A., & Barak, Y. (2003). Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 443-446. doi: 10.1136/jnnp.74.4.443
- Amato, M.P., Ponziani, G., Rossi, F., Liedl, C.L., Stefanile, C., & Rossi, L. (2001). Quality of life in multiple sclerosis : the impact of depression, fatigue and disability. *Multiple Sclerosis*, 7, 340-344.
- Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive Dysfunction in Early Onset Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 58, 1601-1606.
- Amato, M.P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Hakiki, B., Giannini, M., ... Razzolini, L. (2010). Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 31 (2), S211-214.
- Baumstarck, K., Boyer, L., Boucekine, M., Michel, P., Pelletier, J., & Auquier, P. (2013). Measuring the Quality of Life in Patients with Multiple Sclerosis in Clinical Practice : A Necessary Challenge. *Multiple Sclerosis International*, 1-8. doi : 10.1155/2013/524894.
- Baumstarck, K., Pelletier, J., Aghababian, V., Reuter, F., Klemena, I., Berbis, J., ... Auquier P. (2012). Is the Concept of Quality of Life Relevant for Multiple Sclerosis Patients with Cognitive Impairment ? Preliminary Results of a Cross-Sectional Study. *PLoS One*, 7(1), 1-9. doi : 10.1371/journal.pone.0030627
- Baumstarck, K., Reuter, F., Boucekine, M., Aghababian, V., Klemena, I., Loundou, A., ... Auquier, P. (2012). Relevance of Quality of Life Assessment for Multiple Sclerosis Patients with Memory Impairment. *PLoS One*, 7(12), 1-8. doi : 10.1371/journal.pone.0050056
- Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M.-C., Reuter, F., Klimena, I., Aghababian, V., Pelletier, J., & Auquier, P. (2011). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients : a cross-sectional study. *BioMed Central Neurology*, 11(17),1-10.

- Benedict, R.H.B., Cox, D., Thompson, L.L., Foley, F., Weinstock-Guttman, B., & Munschauer, F. (2004). Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 10, 675-678. doi : 10.1191/1352458504ms1098oa
- Benedict, R.B.H., Fishman, I., McClellan, M.M., Bakshi, R. & Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9, 393-396. doi: 10.1191/1352458503ms902oa
- Benedict, R.H.B., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., ... Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95-101. doi : 10.1191/1352458503ms861oa
- Benedict, R.H.B., Whalig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zidavinov, R., ... (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis : accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of the Neurological Sciences*, 231, 29-34. doi : 10.1016/j.jns2004.12.009
- Benito-Leon, J., Morales, M., & Rivera-Navarro, J. (2002) Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. *European Journal of Neurology*. 9, 497-502.
- Bonneville-Hébert, N., (2014). *L'interrelation entre la qualité de vie au travail et la qualité de vie personnelle : son rôle dans l'épuisement professionnel et la détresse psychologique*. Thèse doctorale non publiée. Université du Québec à Montréal, Montréal.
- Boringa, J.B., Lazeron, R.H.C., Reuling, I.E.W., Adèr, H.J., Pfenning, L.E.M.A., Lindeboom, J.,... Polman, C.H. (2001). The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Multiple Sclerosis*, 7, 263-267.
- Brassington, J.C., & Marsh, N.V. (1998). Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. *Neuropsychology Review*., 8(2), 43-77.
- Bravin, J.H., Kinsella, G.J., Ong, B., & Vowels, L. (2000). A study of performance of delayed intentions in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 418-429. doi: 10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT418

- Broadbent, D.E., Cooper, D.F., FitzGerald, P., Parkes, K.R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, 21, 1-16.
- Brito Ferreira, M.L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis. A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 632-641.
- Bruce, J.M., Bruce, A.S., Hancock, L., & Lynch, S. (2010). Self-Reported Memory Problems in Multiple Sclerosis : Influence of Psychiatric Status and Normative Dissociative Experiences. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(1) 39-48. doi : 10.1093/arclin/acp092
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253(Suppl. 1), 10-15. doi : 10.1007/s00415-006-1103-1
- Carone, D.A., Benedict, R.H., Munschauer, FE 3<sup>rd</sup>, Fishman, I., & Weinstuck-Guttman, B. (2005). Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 11(5), 574-583. doi: 10.1017/S135561770505068X
- Cella, D.F., Dineen, K., Arnason, B., Reder, A., Webster, K.A., Karabatsos, G., ... Stefoski, D. 1996. Validation of the Functional Assessment of Multiple Sclerosis Quality of life instrument. *Neurology*, 47(1), 129-139. doi.org/ 10.1212/ WNL. 47. 1. 129
- Chiaravalloti, N.D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 7(12), 1139-51.
- Christodoulou, C., Melville, P., Scherl, W.F., Mogan, T., Macallister, W.S., Canfora, D.M., ... Krupp, L.B., (2005). Perceived cognitive dysfunction and observed neuropsychological performance: Longitudinal relation in persons with multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 11, 614-619. doi: 10.1017/S1355617705050733
- Chwastiak, L.A., & Ehde, D.M. (2007). Psychiatric Issues in Multiple Sclerosis. *Psychiatric Clinics of North America*, 30(4), 803-817. doi : 10.1016/j.psc.2007.07.003
- Crawford, J.R., Henry, J.D., Ward, A.L., & Blake, J. (2006). The prospective and retrospective memory questionnaire (PRMQ): Latent structure, normative data and discrepancy analysis for proxy-ratings. *British Journal of Psychology*, 45, 83-104. doi: 10.1080/09658210244000027

- Cutajar, R., Ferriani, E., Scandellari, C., Sabbatini, L., Trocino, C., Marchello, L.P., & Stechi, S. (2000). Cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *Journal of NeuroVirology*, 6 (Suppl 2.), S186-S190.
- Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40, 410-415.
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Jobin, C., & Duquette, P. (2016). Role of executive functions in prospective memory in multiple sclerosis: impact of the cue-action association. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38, 127-140. doi: 10.1080/13803395.2015.1091063
- Demers, M., Rouleau, I., Scherzer, P., Ouellet, J., Jobin, C., & Duquette, P. (2011). Impact of the Cognitive Status on the Memory Complaints in MS Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 38,728-33.
- DeSousa, E.A., Albert, R.H., & Kalman, B. (2002). Cognitive impairment in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer Disease and Other Dementia*, 17, 23-29.
- Drew, M., Tippett, L.J., Starkey, N.J., & Isler, R.B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand : A descriptive study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 1-19.
- Dupuis, G., Marois, D., & Etienne, A.-M. (2012). La mesure de qualité de vie : le modèle des systèmes de contrôle, une approche théorique pratique pour parler du bonheur. *Revue Francophone de Clinique Comportementale et Cognitive*, 17(1), 4-14.
- Dupuis, G., Perreault, J., Lambany, M.C., Kennedy, E., & David, P. (1989). A new tool to assess Quality of life : The Quality of life systemic inventory. *Quality of life and cardiovascular Care*, 5, 36-45
- Duquette, R.L., Dupuis, G., & Perreault, J. (1994). A new approach for quality of life assessment in cardiac patients : rationale and validation of the quality of life systemic inventory. *The Canadian Journal of Cardiology*. 10(1),106-12.
- Engel, C., Breim, B., & Zettl, U.K. (2007). Diagnostics of cognitive dysfunctions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(suppl. 2) II/30-II/34. doi : 10.1007/s00415-007-2009-2

- Feinstein, A. (2003). The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(3), 157-163,
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(11), 1276-1281. doi : 10.1177/1352458511417835
- Fernandez, O., Baumstarck-Barrau, K., Simeoni, M.-C., & Auquier, P. (2011). Patient characteristics and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis : Assessment using the MusiQoL and SF-36 questionnaires. *Multiple Sclerosis Journal*, 0,1-12. doi : 10.1177/13424585114079751
- Fisher, J.S., Jak, A.J., Kniker, J.E., Rudick, R.A., & Cutter, G. (2001). Multiple Sclerosis Functional Composite. Administration and Scoring.
- Fisher, J.S., LaRocca, N.G., Miller, D.M., Ritvo, P.G., Andrews, H., & Patty, D.W. (1999). Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis*, 5, 251-259.
- Folstein, M.F., Robins, L.N., & Helzer, J.E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *Archives of General Psychiatry*, 40(7), 812
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C.A., Karsounis, L.D., Thompson, Miller, D.H., & Ron, M.A. (1997). Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120, 15-26.
- Forbes, A., While, A., Mathes, L., & Griffiths, P. (2006). Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clinical Rehabilitation*, 20, 67-78. doi : 10.1191/0269215506cr880oa
- Geurts, J.J.G. & Barkhof. (2008). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *The Lancet, Neurology*, 7, 841-851.
- Glanz, B.I., Healy, B.C., Rintell, D.J., Jaffin, K., Bakshi, R., & Weiner, H.L. (2010). The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 290, 75-79. doi : 10.1016/j.jns.2009.11.004
- Gold, S.M., Schulz, H., Mönch, A., Schulz, K.-H., & Heesen, C. (2003). Cognitive impairment in multiple sclerosis does not affect reliability and validity of self-report health measures. *Multiple Sclerosis*, 9, 404-410. doi : 10.1191/1352458503ms927oa

- Goretti, B., Portaccio, E., & Zipoli, V. (2009). Coping strategies, psychosocial variables and their relationship with quality of life in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*, 30, 15-20. doi : 10.1007/s10072-008-0009-3
- Goverover, Y., Chiaravalloti, N., & DeLuca, J. (2005). The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 203-212. doi: 10.1191/1352458505ms1153oa
- Greenhalgh, J., Long, A.F., & Flynn, R. (2005). The use of patient of reported outcome measures in routine clinical practice: lack of impact or lack of theory. *Social Science and Medicine*, 60, 833-843. doi:10.1016/j.socscimed.2004.06.022
- Guimaraes, J., & Sa, M.J. (2012). Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 3, 1-8.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
- Hermann, B.P., Vickrey, B., Hays, R.D., Cramer, J., Devinsky, O., Meador, K...Ellison, G.W. (1996). A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Research*, 25(2), 113-118. doi: 10.1016/0920-1211(96)00024-1
- Hobart, J., Lamping, D., Fritzpatrick, R., Riaza, A, & Thompson, A. (2001). The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): A new patient-based outcome measure. *Brain*, 124, 962-973.
- Honarmand, K., & Feinstein, A. (2009). Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 13, 1-7. doi: 10.1177/135248509347150
- Janculjak, D., Mubrin, Z., Brinar, V., & Spilich, G. (2002). Changes of attention and memory in a group of patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery.*, 104, 221-227.
- Janssens, A.C.J.W., van Doorn, P.A., de Boer, J.B., van der Meché, F.G.A., Passchier, J., & Hintzen, R.Q. (2003). Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression, and distress of patients and partners. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 389-395. 10.1046/j.1600-0404.2003.00166.x

- Jones, K.H., Ford, D.V., & Jones, P.A. (2013). How People with Multiple Sclerosis Rate Their Quality of Life : An EQ-5D Survey via the UK MS Register. *PLoS One*, 8(6), 1-8. doi :10.1371/journal.pone.0065640
- Julian, L., Merluzzi, N.M., & Mohr, D.C. (2007). The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 13, 81-86. doi: 10.1177/1352458506070255
- Korostil, M., & Feinstein, A. (2007). Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis*, 13, 67-72.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis : An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.
- Langdon, D.W. (2011). Cognition in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 24, 244-249. doi : 10.1097/WCO.0b013e328346a43b
- Lezak, M.D., Howieson, B.D., Bigler, D., & Tranel, D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New-York : Oxford University Press. 2012.
- Lobentanz, I.S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klösch, G., Kolleger, H., ... Zeitlhofer, J. (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients : disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110, 6-13. doi :10.1111/j.1600-0404.2004.00257.x
- Lovera, J., Bagert, B., Smoot, K.H., Wild, K., Frank, R., Bogardus, K., ... Bourdette, D.N. (2006). Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *Journal of Rehabilitation Research & Development*, 43(1), 73-82.
- Malloy, P.F., Webster, J.S., & Russel, W. (1985). Test of Luria's frontal lobes syndromes. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 7(2), 88-95.
- Maor, Y., Olmer, L., & Mozes, B. (2001). The relationship between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients – the role of depression. *Multiple Sclerosis*, 17(2), 131-135.
- Marrie, R.A., Chelune, G.J., Miller, D.M., & Cohen, A. (2005). Subjective cognitive complaints relate du mild impairment of cognition in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 69-75. doi: 10.1191/1352458505ms1110oa

- McCabe, M., & McKern, S. (2002). Quality of Life and Multiple Sclerosis : Comparison Between People With Multiple Sclerosis and People From the General Population. *Journal of Clinical Psychology and Clinical Settings*, 9(4), 287-95.
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 50, 121-127.
- McIntosh-Michaelis, S.A., Roberts, M.H., Wilkinson, S.M., Diamond, I.D., McLellan, D.L., Martin, J.P., et al. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, 30, 333-348.
- Middleton, L.S., Denney, D.R., Lynch, S.G., & Parmenter, B. (2006). The relationship between perceived and objective cognitive functioning in multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 487-494. doi: 10.1016/j.acn.2006.06.008
- Miller, D.M., & Allen, R. (2010). Quality of Life in Multiple Sclerosis : Determinants, Measurements, and Use in Clinical Practice. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10, 397-406. doi : 10.1007/s11910-010-0132-4
- Miller, A., & Dishon, S. (2006). Health-related quality of life in multiple sclerosis : The impact of disability, gender and employment status. *Quality of Life Research*, 15, 259-271. doi : 10.1007/s11136-005-0891-
- Mitchell, A.J., Benito-Leon, J., Morales-Gonzalez, J.M., & Rivera-Navarro. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis : integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurology*, 4, 556-566.
- Mitchell, A.J., Kemp, S., Benito-Leon, J., & Reuber, M. (2010). The influence of cognitive impairment on health-related quality of life in neurological disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 22, 2-13. doi : 10.1111/j.1601-5215.2009.00439.
- Montel, S., & Bungener, C. (2007). Les troubles de l'humeur et des émotions dans la sclérose en plaques: une revue de littérature. *Revue Neurologique*, 163(1), 27-37.
- Morales-Gonzales, J.M., Benito-Leon, J., Rivera-Navarro, J., Mitchell, A.J., GEDMA Study Group. (2004). A systematic approach to analyse health-related quality of life in multiple sclerosis: the GEDMA study. *Multiple Sclerosis*, 10, 47-54. doi: 10.1191/1352458504ms967oa

- Motl, R.W., Suh, Y., & Weikert, M. (2010). Symptom Cluster and Quality of Life in Multiple Sclerosis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(6),1025-1032. doi : 10.1016/j.jpainsymman.2009.11.312
- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ...Chertkow. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening test for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatric Society*, 53(4), 695-699.
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B.G. (2000). Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.*, 343 (13), 938-952.
- O'Brien, A., Gaudino-Goering, E., Shawaryn, M., Komaroff, E., Moore, N.B., & DeLuca, J., (2007). Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 933-948. doi: 10.1016/j.acn.2007.07.002
- Ouellet, J., Scherzer, P.B., Rouleau, I., Métras, P., Bertrand-Gauvin, C., Djerroud, N., Boisseau, E., ... Duquette, P (2010). Assessment of social cognition in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*.16, 287-96. doi: doi:10.1017/S1355617709991329
- Rao, S.M. & Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990). *A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Medical College of Wisconsin: Milwaukee, W.I.
- Rao, S.M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G.J. Luchetta, T., & Unverzagt, F. (1993). Memory Dysfunction on Multiple Sclerosis: Its Relation to Working Memory, Semantic Encoding, and Implicit Learning. *Neuropsychology*, 7(3), 364-374.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis I: frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41, 685-691.
- Rao, S.M., Leo, G.J., Ellington, M.S., Nauertz, B.S., Bernardin, M.S., & Unverzagt, M.S. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*, 41, 692-696.
- Rendell, P.G., Jensen, F. & Henry, J.D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of International Neuropsychological Society*, 13, 410-416. doi: 10.10170S1355617707070579

- Reuter, F., Audoin, B., Rico, A., Malikova, I., Ranjeva, J.P., & Pelletier, J. (2009). Cognitive Impairment. *Revue Neurologique*, 165, S113-122. doi: 10.1016/S0035-3787(09)72122-8
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286-340.
- Rothwell, P.M., McDowell, Z., Wong, C.K., & Dorman, P.J. (1997). Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ*, 314, 1580-1583.
- Rudick, R.A., Miller, D., Clough, J.D., Gragg, L.A., & Farmer, R.G. (1992). Quality of Life in Multiple Sclerosis: Comparison With Inflammatory Bowel Disease and Rheumatoid Arthritis. *Archives of Neurology*, 49(12), 1237-1242. doi: 10.1001/archneur.1992.00530360035014
- Schulz, D., Kopp, B., Kunkel, A., & Faiss, J.H. (2006). Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 253, 1002-1010. doi: 10.1007/s00415-006-0145-
- Shawaryn, M.A., Shiaffino, K.M., LaRocca, N.G., & Johnston, M.V. (2002). Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness. *Multiple Sclerosis*, 8, 310-318. doi: 10.1191/1352458502ms808o
- Sherman, T.E., Rapport, L.J., & Ryan, K.A. (2008). Awareness of deficits in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(3), 301-311. doi: 10.1080/13803390701380617
- Sicotte, N.L., Kern, K.C., Giesser, B.S., Arshanapalli, A., Schultz, A., Montag, A., Wang, H., ... Bookheimer, S.Y. (2008). Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain*, 131, 1334-1141. doi:10.1093/brain/awn030
- Simeoni, M.C., Auquier, P., Fernandez, O., Flacheneker, S., Stecchi, C.S., Constancetiscu, E., ... Pelletier, J. (2008). Validation of the multiple sclerosis international quality of life questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 14(2), 219-230.
- Smestad, C., Sandvik, L., Landro, N.I., & Celius, E.G. (2010). Cognitive impairment after three decades of multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 17, 499-505. doi: 10.1111/j.1418-1331.2009.02889.x

- Smith, M.M., & Arnett, P.A. (2005). Factors related to employment status changes in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 11, 602-609. doi: 0.1191/1352458505ms1204oa
- Smith, G., Della Sala, S., Logie, R.H., & Maylor, E.A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311-321.
- Sullivan, M.J., Edgley, K., & Dehoux, E. (1990). A survey of multiple sclerosis: I. perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4(2), 99-105.
- Van Schependom, J., D'hooghe, M.B., De Shepper, M., De Shepper, M., Cleynhens, K., D'hooge, M., Haelewyck, M.-C., De Keyser, J., .... Nagels, G.(2014). Relative contribution of cognitive and physical disability components to quality of life in MS. *Journal of Neurological Sciences*, 336, 116-121. doi: 10.1016/j.jns.2013.10.020
- Vickrey, B.G., Hays, R.D., Harooni, R., Myers, L.W., & Ellison, G.W. (1994). A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research*, 4, 187-206.
- Ware, J.E., & Sherbourne, C.D. (1992). A 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473-483.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddely, A. (1985). *Rivermead Behavioral Memory Test*. Manual. Thames Valley Test Company. England.
- Wingerchuk, D.M., Lucchinetti, C.F., & Noseworthy, J.H. (2001). Multiple Sclerosis: Current Pathophysiological Concepts. *Laboratory Investigation*, 81(3), 263-81. doi: 0023-6837/01/8103-263\$03.00/0
- Winkelmann, A., Engel, C., Appel, A., & Zettl, U. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 254(2), 35-42. doi : 10.1007/s00415-007-2010-9
- Zwibel, H.L. (2009). Contribution of Impaired Mobility and General Symptoms to the Burden of Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy*. 26(12), 1043-1057. doi : 10.1007/s12325-009-0082-x