



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

Ecole Doctorale BIOSE (Biologie, Santé et son Environnement)

Laboratoire IMOPA (Ingénierie moléculaire, cellulaire et physiopathologie)

Thèse présentée par **Héloïse JOLY**

En vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Spécialité : Neurosciences

**LES DIFFICULTES AU TRAVAIL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES :
VALIDATION FRANÇAISE DU MSWDQ-23
PERMETTANT DE LES EVALUER ET PROPOSITION DE
REMEDIATION NEUROPSYCHOLOGIQUE EN VUE DE LES
DIMINUER**

Soutenue le 19 Décembre 2024

Devant le jury composé de :

Dr Hélène BRISSART (Directrice de thèse) : Docteure en Neuropsychologie (HDR)

Pr Marc DEBOUVERIE : Professeur en Neurologie (Président du jury)

Pr Bruno BROCHET (Rapporteur) : Professeur en Neurologie

Pr Sophie JACQUIN-COURTOIS (Rapporteuse) : Professeure en Neurosciences et MPR

Pr Gilles DEFER : Professeur en Neurologie

Dr Bruno LENNE : Docteur en Neuropsychologie (HDR)

Dr Tal SEIDEL MALKINSON : Professeure junior en Neurosciences et Neuropsychologie

UNIVERSITE DE LORRAINE

Ecole Doctorale BIOSE (Biologie, Santé et son Environnement)

Thèse présentée par **Héloïse JOLY**

En vue d'obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

Spécialité : Neurosciences

**LES DIFFICULTES AU TRAVAIL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES :
VALIDATION FRANÇAISE DU MSWDQ-23
PERMETTANT DE LES EVALUER ET PROPOSITION DE
REMEDIATION NEUROPSYCHOLOGIQUE EN VUE DE LES DIMINUER**

Mes plus chaleureux remerciements

*A Hélène, ma directrice, collègue, et chère amie,
Pour m'avoir accompagnée et soutenue dans cette aventure
Malgré mes doutes et incertitudes
Qui a toujours su trouver les mots justes pour m'encourager
A la joie d'avoir partagé et mené ensemble ce fabuleux projet*

*A Bernadette, ma collègue neuropsychologue
Qui m'a formée à la pratique de la neuropsychologie
Et a su me transmettre ses valeurs humaines
En m'inculquant les compétences cliniques
Nécessaires à ma profession
Toujours avec tact et bienveillance*

*A Christine, ma cheffe de Service et de laboratoire de recherche
Pour avoir cru en moi et mes idées depuis le début
M'avoir initiée à la recherche clinique
Avec la capacité de transformer mes intuitions
En études scientifiques profitables à nos patients*

*A mes amis Catherine et Edgar,
Qui sont les traducteurs bilingues ayant participé à
L'adaptation des questionnaires sur le travail et la sexologie
Et pour leur aide précieuse
Dans la relecture de mes travaux en anglais*

*Au personnel du CRC SEP Nice et du CHU de Nice
Saskia qui m'a aidé dans le recrutement des patients
Roxane pour son aide dans les analyses statistiques
Marie-Christine, Patou, Joachim, Sénia, Alec, Raja,
Mika, Cassandre, Sébastien, Margaux et tant d'autres*

*A mon père Jean-Pierre,
Qui par vocation pour son métier de psychiatre psychanalyste
M'a donnée l'inspiration de faire des études
Sur la psychologie cognitive et les neurosciences
En vue de mieux comprendre
Le fonctionnement des humains et de leur cerveau*

*A mes amies Céline et Katel
Qui savent me rassurer dans mes moments de doute
Et rendre la vie si douce dans nos moments de partage
Pour nos échanges intellectuels si riches et stimulants*

*A Julien mon ami d'enfance
Qui a disparu dans la période de ce travail de thèse
Nos échanges intenses et passionnants me manquent*

*A mes collègues de la Commission Cognition de la SFSEP
Julie, Aurélie, Renato, Caroline, Bruno, Françoise,
Fanny, et Stéphanie
Pour la richesse de nos discussions et collaborations*

*A la fondation ARSEP devenue France SEP
Pour son soutien financier
Qui a permis la réalisation de ce travail de recherche*

*Aux membres du Jury et plus particulièrement
Le Pr Marc Debouverie et le Pr Bruno Brochet
Pour avoir accepté de manière enthousiaste d'en faire partie*

*Enfin et surtout à mes patients
Pour leur confiance et leur implication dans ce projet
Leur enthousiasme et leurs encouragements
Ils me donnent l'inspiration et la motivation
Qui ont fait de cette expérience une fabuleuse aventure*

TABLE DES MATIERES

Résumés	p 7
Liste des travaux issus de la recherche	p 8

A. INTRODUCTION

1. La Sclérose en plaques : Définition et épidémiologie	
1.1. Les critères diagnostiques	p 12
1.2. Epidémiologie	p 14
1.3. Les traitements médicamenteux et symptomatiques	p 14
2. Neuropsychologie de la SEP	
2.1. Les troubles cognitifs dans la SEP	p 15
2.1.1. La vitesse de traitement	p 16
2.1.2. Les capacités attentionnelles	p 17
2.1.3. La mémoire de travail	p 17
2.1.4. La mémoire épisodique	p 18
2.1.5. Les fonctions exécutives	p 18
2.1.6. Le langage	p 19
2.2. Les troubles thymiques et comportementaux	
2.2.1. La dépression	p 20
2.2.2. L'anxiété	p 20
2.2.3. Autres troubles psychiatriques et du comportement	p 21
2.3. La remédiation cognitive dans la SEP	
2.3.1. L'efficacité de la remédiation cognitive	p 22
2.3.2. Les techniques de remédiation cognitive	p 22
2.3.3. Les outils de remédiation cognitive et la psychoéducation	p 23
3. La Problématique : la SEP et le travail	
3.1. Données socio-économiques	p 25
3.2. Les outils d'évaluation des difficultés au travail dans la SEP	p 25
3.3. Le Multiple Work Difficulties Questionnaire	p 26
3.4. Les facteurs liés à la maladie impactant le travail	p 27
3.5. Lien entre les troubles cognitifs et le travail	p 27
4. Objectifs du travail de thèse	
4.1. Etablir un consensus concernant l'évaluation neuropsychologique	p 28
4.2. L'adaptation et la validation Française du questionnaire MSWDQ-23	p 29
4.3. Intégrer la remédiation cognitive dans le contexte du travail	p 29

B. TRAVAUX ISSUS DE LA RECHERCHE

1. Le consensus sur l'évaluation neuropsychologique dans la SEP en langue Française	p 30
2. Adaptation et diffusion du questionnaire MSWDQ-23 en langue Française	p 41
3. Etude de validation du MSDWQ-23 en Français et détermination de scores seuils	p 45
4. La remédiation de la mémoire de travail dans la SEP	p 81

C. SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

1. Un consensus sur l'évaluation neuropsychologique de la SEP	
1.1. La commission cognition de la SFSEP	p 87
1.2. L'élaboration d'un consensus d'expert sur l'évaluation neuropsychologique en Français	p 87
2. Résultats de la validation du MSWDQ-23 en Français et sa diffusion	
2.1. Adaptation du MSWDQ-23 à la langue Française	p 88
2.2. L'étude WORKSEP	p 88
2.3. La diffusion dans le cadre d'une enquête en France et la création d'un registre national	p 89
3. Détermination de scores seuils au MSWDQ-23 à l'international	
3.1. Etude préliminaire du score seuil sur les données Françaises	p 90
3.2. Elaboration d'un groupe de travail à l'international	p 90
3.3. Mise en commun des données	p 91
3.4. Analyses statistiques	p 91
3.5. Publication en cours de préparation	p 92
4. Liens entre les troubles neuropsychologiques et les difficultés au travail	p 92
4.1. L'étude de sous-groupe du projet WORKSEP	p 92
4.2. Les résultats	p 93
5. Les effets de la remédiation personnalisée sur les difficultés au travail	
5.1. La méthode de remédiation	p 96
5.2. Les effets de la remédiation sur la cognition	p 97
5.3. Les effets de la remédiation sur le niveau d'anxiété	p 100
5.4. Les effets de la remédiation sur les difficultés au travail et l'emploi	p 100
5.5. Retour d'expérience et préconisations	p 101
6. Les limites	p 102
7. Les perspectives futures	
7.1. Les outils informatisés pour la remédiation	p 105
7.2. Développement d'une échelle de troubles du comportement dans la SEP	p 105
7.3. Le concept du « Brain Health »	p 106
8. Conclusion	p 107
9. Références	p 108

ANNEXES :

1. Le questionnaire MSWDQ-23	
Annexe 1 : MSWDQ-23 en Français	p 141
Annexe 2 : MSWDQ-23 en Anglais	p 143
2. Le dossier de demande de financement à l'ARSEP : Annexe 3	p 145
3. Matériel de remédiation	
Annexe 4 : Descriptifs des trois livrets d'exercices	p 180
Annexe 5 : Procogsep	p 182
Annexe 6 : Managmind	p 183
Annexe 7 : L'accès au lexique	p 184
Annexe 8 : Le logiciel d'entraînement : Cognifit	p 185
Annexe 9 : La fiche de méditation	p 186
4. Liste des centres associés	
Annexe 10 : Les centres associés à l'étude WORKSEP	p 189
Annexe 11 : Centres associés à l'étude sur les scores seuils	p 190
5. Présentation poster	
Annexe 12 : Poster présenté à l'IMSCOG Berne 2024	p 191
6. Publications d'articles associées	
Annexe 13 : L'alexithymie dans le syndrome radiologiquement isolé	p 193
Annexe 14 : Validation Française de l'échelle de dépistage des troubles sexuels	p 202

RESUME

Titre : Les difficultés au travail dans la Sclérose en Plaques : Validation française du Multiple Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23) permettant de les évaluer et proposition de remédiation cognitive personnalisée et à distance en vue de les diminuer.

La Sclérose en Plaques (SEP) est une pathologie démyélinisante et dégénérative qui se déclare fréquemment chez des patients adultes jeunes en pleine activité socio-professionnelle. Le questionnaire MSWDQ-23 (Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire) a été spécifiquement développé pour évaluer les difficultés au travail des patients atteints de SEP. Il a été validé dans de nombreuses langues mais n'était pas disponible en langue Française. Les objectifs principaux de ce travail de thèse étaient de produire un consensus concernant l'évaluation de la cognition dans la SEP en langue Française, d'adapter valider et diffuser le questionnaire MSWDQ-23 en France, de déterminer des valeurs seuils à ce questionnaire, et de proposer de la remédiation cognitive personnalisée supervisée et à distance en vue de réduire les difficultés au travail des patients évalués.

Dans le cadre de la « Commission Cognition de la Société Française de la SEP » constitué d'un groupe d'experts neuropsychologues, psychologues cliniciens et neurologues, un consensus concernant l'évaluation neuropsychologique des patients atteints de SEP a été élaboré. Ce consensus fournit un descriptif de la procédure à suivre et des tests à utiliser en vue d'effectuer un bilan cognitif en langue Française en complément de la BICAMS qui est la batterie courte de dépistage validée à l'international. Une étude multicentrique prospective (le projet WORKSEP) a permis d'inclure 206 patients dans 14 centres en France avec le soutien de la Fondation ARSEP. Cette étude a permis de valider le questionnaire MSWDQ-23 en langue Française. De plus, des valeurs de seuil pathologique ont été calculées et déterminées permettant de faciliter l'interprétation des résultats pour identifier les patients sollicitant des prises en charges ou des adaptations au travail. Ce questionnaire a ensuite été diffusé en version informatisée pour réaliser une enquête nationale. Dans l'étude ancillaire de ce projet, un sous- groupe de 70 patients à effectuer des évaluations de la fatigue, de l'anxiété, de la dépression et des troubles cognitifs. Les résultats ont mis en évidence au premier plan des liens entre les difficultés au travail et la plainte cognitive de nature exécutive, la fatigue, la dépression et l'anxiété.

Dans une dernière partie, 43 patients ont ensuite été inclus dans une étude visant à diminuer les difficultés au travail au travers d'un programme de remédiation cognitive personnalisée, à distance, et supervisée comprenant la proposition de la pratique de la méditation de pleine conscience. Des améliorations significatives ont été observées suite à cette prise en charge sur l'anxiété, la cognition (mémoire de travail, mémoire épisodique, concentration, dénomination), et les difficultés au travail.

Des travaux en cours et futurs visent à constituer un registre national du travail dans la SEP, définir des valeurs seuils sur la base de données internationales au MSWDQ-23, et à développer des programmes de remédiation cognitive personnalisés et multimodaux.

ABSTRACT

Title : Work difficulties in Multiple Sclerosis: French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23) and proposal of neuropsychological rehabilitation to reduce work difficulties.

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating degenerative pathology which frequently occurs in young adults while in the process of developing their social and professional activity. The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23) was specifically developed to assess work difficulties in MS. It was validated in a number of languages but not yet in French. The main objectives of the present project were to produce a French consensus about cognitive evaluation in MS, to adapt and validate the MSWDQ-23 into the French language, to determine the cut-off values of the questionnaire, and to propose personalized, supervised, and home-based cognitive rehabilitation programme to reduce work difficulties in patients with MS.

A French consensus about neuropsychological evaluation in MS was produced within the framework of "the Cognition Commission of the French MS society (SFSEP)", a group of experts comprising neuropsychologists, clinical psychologists and neurologists. This consensus paper provides a procedure to follow as well as a selection of cognitive tests to choose in order to evaluate MS patients in addition to the short screening international battery BICAMS. A multicentric prospective study supported by the ARSEP foundation, the WORKSEP project, was conducted in 14 centers in France and allowed inclusion of 206 patients with MS. This study allowed validation of the MSWDQ-23 in the French language. This questionnaire was then shared in its hardcopy version through the publication of two scientific papers and in a computerized version as part of a national survey. Cut off values for the MSWDQ-23 were determined to facilitate interpretation of the results to identify patients in need of rehabilitation or work adjustments. The ancillary study from the WORSEP Project allowed evaluation of 70 MS patients fatigue, depression, anxiety and cognitive functions within the context of work difficulties. Results indicated strong links between work difficulties, depression, anxiety and executive cognitive complaints. 43 patients were then included in a home-based personalized and supervised cognitive rehabilitation program which included the practice of mindfulness meditation. Significant improvements were observed with respect to anxiety, cognition (working memory, episodic memory and naming) and work difficulties.

On-going and future research is aimed at building a national MS work register, determine cut-off values on international data from MSWDQ-23 and develop multimodal personalized cognitive rehabilitation programs.

Liste des travaux issus de la recherche

a. Articles scientifiques

- Brissart H, Forthoffer N, **Joly H**. Entraînement 2.0 de la mémoire de travail : Que proposer à des patients atteints de Sclérose en Plaques ou d'Épilepsie ? Revue de neuropsychologie, 2022 :59-63.
- **Joly H**, Lebrun-Frenay C, Brissart H, et les membres du projet WORKSEP. Questionnaire de difficultés au travail dans la Sclérose en Plaques : Validation française du MSWDQ (Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire). Pratique Neurologique. 2023 Dec 14; 4:195-197.
- Jougleux C,- **Joly H**, Brissart H, Lenne B, François S, Hamelin F, Derache N, Morin J, Reuter F, Colamarino R, Ruet A. French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2024 Jul 12:S0035-3787(24)00558-7.
- **Joly H**, Brissart H , Fabre R., Cambiaggio S, Honan CA., and, Lebrun-Frenay C on behalf of WORKSEP group. French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: A valuable tool in clinical practice. Rev Neurol. Sous révisions mineures.

b. Communications orales

- **Joly H**, Brissart H, Fabre R, Honan C, and Lebrun-Frenay C. WORKSEP: validation du MSWDQ Adaptation française d'un outil évaluant les difficultés au travail des patients atteints de Sclérose en Plaques. Présentation orale au congrès de la SFSEP, Le Touquet, France, 2023.
- **Joly H**, Brissart H, Fabre R, Cohen Mikael, Bresch S, Zerlini M, Honan C, Mondot L, et Lebrun-Frenay C. Neuropsychologie de la Sclérose en plaques : Etat des lieux et perspectives. Réunion de service Neurologie, CHU Nice, 2023.

- **Joly H**, Brissart H, Fabre R, Honan C, and Lebrun-Frenay, C. Les difficultés au travail dans la Sclérose en plaques: Le projet WORKSEP. Conférence au Galet du CHU de Nice, 2023.

c. Communications affichées

- **Joly H**, Brissart H, Cohen M, Bresch S, and Lebrun Frenay C. Personalized home based rehabilitation decreases cognitive impairment, cognitive fatigue, anxiety, and the level of work difficulties in patients with Multiple Sclerosis. Présentation poster au congrès de l'IMSCOG, Berne, Suisse.
- **Joly H**, Brissart H, Fabre R, Cambiaggio S, Bresch S, Cohen M, et Lebrun-Frenay C. Validation française et informatisée du questionnaire MSWDQ évaluant les difficultés au travail des patients atteints de Sclérose en Plaques: Résultats de l'étude WORKSEP. Présentation poster au congrès des Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), Paris, France, 2024.
- **Joly H**, Brissart H, Cohen M, Bresch S, et Lebrun-Frenay C. Personalized home-based cognitive rehabilitation decreases cognitive impairment in Multiple Sclerosis. Présentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Milan, Italie, 2023.
- **Joly H**, Brissart H, Fabre R, Cohen M, Bresch S, Honan C, et Lebrun-Frenay C. Validation in French of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: A valuable tool in clinical practice on behalf of the WORKSEP study group. Présentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Milan, Italie, 2023.
- **Joly H**, Brissart H, Cohen M, Bresch S, Honan C, and Lebrun-Frenay C. Validation in French of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: A valuable tool in clinical practice. Présentation poster au congrès de l'ARSEP, Paris, 2023.

- **Joly H**, Brissart H, Bresch S, Zerlini M, Cohen M, and Lebrun-Frenay C. French validation of the work difficulties questionnaire in Multiple Sclerosis: WORKSEP Project preliminary data focus on anxiety. Présentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Amsterdam, Pays-Bas, 2022.
- **Joly H**, Brissart H, Bresch S, Zerlini, M Cohen, M and Lebrun-Frenay C. French validation of the work difficulties questionnaire in Multiple Sclerosis: The WORKSEP project Preliminary data. Présentation poster au congrès de l'IMSCOGS, Bordeaux, 2022.

Liste des autres travaux issus de la recherche

d. Articles scientifiques

- Bresch S, **Joly H**, Colamarino R, Bentellis I, Tur S, Fakir S, Burte C, Lebrun-Frenay C. French validation of the sexual complaints screener (SCS) for patients with Multiple Sclerosis. Rev Neurol. Sous presse. (Annexe 14)
- **Joly H**, Gerbier E, Zerlini M, Fabre R, Landes-Château C, Mondot L, Cohen M, Lebrun-Frenay C. Alexithymia in radiologically isolated syndrome. Mult Scler Relat Disord. 2024 Sep 23;91:105905. doi: 10.1016/j.msard.2024.105905. Epub ahead of print. PMID: 39341200. (Annexe 13)
- Polet K, Hesse S, **Joly H**, Cohen M, Morisot A, Kullmann B, Mondot L, Louchart de la Chapelle S, Lebrun-Frenay C & Pesce A. Facial emotion impairment is linked to modification of observation strategies of emotional faces in multiple sclerosis phenotypes. Mult Scler Relat Disord. 2022 Dec 5;69:104439.
- Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Ehrlé N, Charré-Morin J, Saubusse A, Ruet A; BICAFMS study investigators. Validation of the French version of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). Mult Scler Relat Disord. 2021 Feb;48:102692.

- Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Erhlé N, Charré-Morin J, Saubusse A, Ruet A; BICAFMS study investigators. French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2021 Jan-Feb;177(1-2):73-79.

e. Communications affichées

- **Joly H**, Zerlini M, Cohen M, Mondot L, and Lebrun-Frenay C. Alexithymia is linked to depression and cognitive fatigue in radiologically isolated syndrome. Presentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Vienne, Autriche, 2021.
- **Joly H**, Zerlini M, Cohen M, Bresch S, Mondot L, et Lebrun-Frenay C. L'alexithymie dans le syndrome radiologiquement isolé. Présentation poster au congrès des JNLF, Strasbourg, 2022.

A. INTRODUCTION

1. La Sclérose en plaques : Définition et épidémiologie

1.1 Les critères diagnostiques

La Sclérose en Plaques (SEP) est une pathologie chronique auto-immune et neurodégénérative du système nerveux central. Avec un âge de début de maladie se situant principalement entre 20 et 40 ans, elle représente la première cause de handicap acquis suite à une pathologie neurologique chronique d'origine non traumatique chez les adultes jeunes et d'âge moyen (Krokvacova, *et al*, 2010). Il s'agit d'une pathologie inflammatoire dite auto-immune et démyélinisante car le système immunitaire attaque le système nerveux central et plus particulièrement la gaine de myéline qui entoure et protège les axones qui sont les prolongations des cellules nerveuses. De plus, ces lésions de démyélinisation entraînent une dégénérescence des cellules nerveuses. Il ne s'agit donc pas seulement d'une pathologie touchant la substance blanche mais également le cortex.

Les critères diagnostiques sont en constante évolution et sont en cours de révision avec une nouvelle édition prévue en fin 2024. Les critères actuellement en vigueur sont ceux de MacDonald 2017 (Polman *et al*, 2010 ; Thompson *et al*, 2018). Ces critères sont basés sur la notion de dissémination spatiale et temporelle. La SEP peut débuter selon deux formes : la forme récurrente-rémittente (SEP-RR) ou la forme primaire progressive (SEP-PP) voir tableau 1. La première se définit par des poussées cliniques, c'est-à-dire des symptômes typiques de la SEP pouvant varier selon la localisation anatomique des lésions. Il peut s'agir de neuropathie optique rétrobulbaire (NORB), de myélite correspondant à une inflammation de la moelle épinière avec une atteinte des voies sensitivomotrices, de troubles de l'équilibre et de la marche, mais également de nombreux autres types de symptômes tels que les troubles cognitifs (TC), la fatigue, les douleurs... La forme de SEP-RR se définit par des poussées d'occurrence variable avec une récupération partielle ou totale entre deux poussées, tandis que la forme de SEP-PP se définit par une aggravation progressive du handicap en dehors des poussées.

Tableau 1 : Dissémination spatiale et temporelle selon les critères de MacDonald 2017.

Forme de début de maladie	Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
SEP Récurrente-Rémittente	≥ 2 sites anatomiques touchés (moelle, nerf optique, cervelet, ...) au cours d'une ou plusieurs poussées ou ≥ 2 sites anatomiques IRM touchés parmi les 4 : périventriculaire, juxtacortical, infratentorial, moelle épinière.	≥ 2 poussées cliniques ; ou Apparition d'une lésion sur une IRM de suivi ; ou au cours d'une IRM coexistence d'au moins une lésion ne prenant pas le contraste et une prenant le contraste ; ou présence d'une synthèse d'immunoglobuline G dans le liquide cortico-spinal.
SEP Primaire progressive	≥ 1 an de progression du handicap indépendamment des poussées.	Au moins deux critères parmi les 3 suivants : ≥ 1 site anatomique IRM touché parmi les 3 périventriculaire, juxtacortical, infratentorial ; ou ≥ 2 lésions dans la moelle épinière ; ou présence d'une synthèse d'immunoglobuline G dans le liquide cortico-spinal.

La SEP débute dans environ 85% des cas par la forme RR et dans environ 15% des cas par la forme primaire progressive. La SEP-RR peut évoluer en phase secondairement progressive (SEP-SP). Dans les cohortes historiques précédant les traitements de fond cette évolution vers une forme de SEP-SP est estimée à environ 15 à 20 ans après l'apparition de la maladie. Elle se définit par l'installation d'une aggravation du handicap et des symptômes cliniques en dehors des poussées.

Enfin, il existe des stades précoces dans cette pathologie. D'une part, le syndrome cliniquement isolé (Clinically isolated syndrome ; CIS) est défini par l'apparition d'une poussée isolée ayant induit des symptômes cliniques avec une dissémination spatiale à l'IRM mais sans dissémination temporelle. Deux tiers de ces patients ont un risque de développer une SEP à 30 ans des premiers symptômes. D'autre part, le syndrome radiologiquement isolé (Radiologically isolated syndrome ; RIS) se définit par l'absence de signe clinique et ses critères ont été récemment révisés (Lebrun et al, 2009 ; Okuda et al, 2009 ; Lebrun-Frenay et al, 2023 ; Okuda et Lebrun, 2024). Il s'agit de personnes chez qui une IRM a été effectuée pour une autre raison (céphalée, traumatisme crânien, dépression...) et chez qui l'on découvre de manière fortuite à l'IRM des lésions remplissant les critères radiologiques de SEP ne pouvant pas être expliquées par une autre maladie (Lebrun et al, 2009 ; Okuda et al, 2009 ; Okuda et Lebrun-Frenay, 2024). A 5 ans de cette IRM un risque de transformation en SEP cliniquement définie

est de 35% et à 10 ans de 50% (Okuda et al, 2014 ; Lebrun et al, 2020). Les facteurs de risque sont le sexe masculin, un âge inférieur à 35 ans, la présence de bandes oligoclonales dans le liquide cérébro-spinal, des lésions médullaires, et des lésions prenant le contraste au gadolinium (Lebrun-Frenay et al, 2021 et 2023).

1.2. Epidémiologie

D'après l'Atlas mondial de la SEP de la Multiple Sclerosis International Federation (www.msif.org), la SEP touche environ 2,8 millions de personnes dans le monde. Cette prévalence varie selon un gradient géographique avec un nombre de cas plus élevé dans le nord que dans le sud. L'Europe et l'Amérique du Nord ayant la fréquence la plus importante (Howard et al, 2016). Une des hypothèses serait la valeur protectrice de l'ensoleillement favorisant la vitamine D, dont la carence représente un facteur de risque. De plus, cette prévalence a augmenté en Europe ces 30 dernières années et par rapport à 2013 d'environ 30% dans toutes les régions du monde (Kaufmann et al, 2019). Cela pourrait s'expliquer par un meilleur comptage des cas, un accès facilité au diagnostic, mais aussi par l'allongement de la durée de vie. En France, la prévalence est d'environ 120 000 cas avec une incidence de 181 cas pour 100 000 habitants, soit 3000 nouveaux cas diagnostiqués par an selon un rapport de l'Observatoire français de la SEP (OFSEP) en 2021. Le ratio est d'environ 3 femmes pour 1 homme. Approximativement 5% des cas se déclarent avant l'âge de 18 ans (formes pédiatriques), et 7% après 50 ans.

1.3. Les traitements médicamenteux et symptomatiques

Le traitement des poussées se fait généralement par une forte dose de corticoïdes (bolus) en vue de diminuer l'inflammation ce qui permet dans la plupart des cas de faire régresser les symptômes récents. Il existe par ailleurs un grand nombre de traitements de fond en vue de contenir la maladie et de prévenir son évolution. Il s'agit de traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Ils visent à limiter la fréquence des poussées, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM et potentiellement à réduire le risque de handicaps à long terme. Ils sont principalement prescrits dans les formes de SEP-

RR mais peuvent également être proposés dans les formes de SEP-SP lorsque la maladie est dite active (ex : présence de poussée et/ou de nouvelles lésions à l'IRM). Dans le RIS, la mise en place d'un traitement de fond peut s'avérer pertinente en vue de limiter la transformation en SEP cliniquement définie, particulièrement lorsque des facteurs de risques sont identifiés (Lebrun et al, 2021 et 2023 ; Okuda et Lebrun-Frenay, 2024). Dans les formes de SEP-PP, certains traitements immunosuppresseurs peuvent être envisagés mais montrent une efficacité faible. Enfin, il y a les traitements dits symptomatiques qui visent à soulager les symptômes tels que la fatigue, les troubles de la marche (ex : spasticité), les douleurs neuropathiques, les troubles sphinctériens... En revanche, aucun traitement médicamenteux n'a montré d'efficacité concernant les TC dans la SEP (Landmeyer et al, 2020).

2. Neuropsychologie de la SEP

2.1. Les troubles cognitifs dans la SEP

La fréquence des TC est estimée de 45 à 65% (Lyon-Caen et al, 1986 ; Rao, 1995 ; Johnen et al, 2017, Ruano et al 2017). Elle varie en fonction de la forme de SEP et de la durée de maladie avec une fréquence plus élevée dans les formes de SEP-RR par rapport aux CIS et dans les formes progressives (SEP-PP et SEP-SP) par rapport aux formes de SEP-RR (Brissart et al, 2013 ; Brochet et Ruet, 2019). La méthode pour déterminer le nombre de patients « cognitivement » détériorés n'est pas uniforme selon les études. Des profils cognitifs différents ont été décrits dans les différentes formes de SEP (Brissart et al, 2013 ; Brochet et Ruet, 2019 ; De Meo et al, 2021). Rao a été l'un des précurseurs de l'identification des TC dans la SEP (Rao, 1986 et 1996). Ce qui lui a permis de développer une batterie courte d'évaluation cognitive spécifique aux personnes atteintes de SEP (brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis, BRB) qui a été validée en langue française intitulée la BCCOG-SEP (Rao, 1990 ; Dujardin et al, 2004). Plus récemment une nouvelle batterie courte a été élaborée et validée à l'international pour faciliter cette évaluation et permettre une uniformisation des données : la BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS), (Benedict et al, 2012 ; Langdon et al, 2012). Il m'a été donné l'opportunité de participer à l'étude de sa validation en langue Française (Maubeuge et al, 2021a et 2022). Elle consiste en trois tests évaluant la vitesse de traitement

et la mémoire épisodique verbale et visuelle qui peuvent être fréquemment altérées dans la SEP sans être les seuls domaines potentiellement déficitaires. En conséquence, une évaluation plus complète est nécessaire pour prendre en compte les différentes dimensions pouvant être altérées.

2.1.1. La vitesse de traitement

Le ralentissement de la vitesse de traitement est le trouble le plus précoce et le plus fréquent observé dans la SEP (Rao, 1989 ; Rao et al, 1991 ; DeLuca et al, 2004 ; Deloire et al, 2005 ; Denney et al, 2007). Ce ralentissement avait d'ailleurs déjà été décrit par Charcot au 19eme siècle dans ses observations auprès de patients atteints de SEP (PaSEP) (Charcot, 1877). Il permet de prédire non seulement la présence d'autres TC, mais aussi l'aggravation du handicap et la perte de l'emploi à long terme (Denney et al, 2007 ; Deloire et al, 2010 ; Ruet et al, 2013a ; Jaworski et al, 2023). Il est également prédictif du passage en SEP cliniquement définie chez les patients présentant un CIS (Zipoli et al, 2009). Le SDMT (Symbol Digit Modalities Test) est l'épreuve reconnue internationalement pour le mesurer par un neurologue / une infirmière (Parmenter et al, 2007 ; Benedict et al, 2012 et 2017). Il est souvent utilisé comme test de dépistage, par exemple de la nécessité de faire un bilan plus approfondi avec un neuropsychologue, mais aussi pour faciliter le suivi et évaluer l'aggravation potentielle des TC dans le temps (Strober et al, 2019 ; Strober et al, 2022 ; Weinstock et al, 2022). Des versions informatisées de ce test ont été élaborées : le CSCT (Computerised Speed Cognitive Test) validé en Français et le PST (Processing Speed Test) en Anglais, (Ruet et al, 2013b ; Rao et al, 2017 ; Weinstock et al, 2023). Il a été suggéré que la forte sensibilité du SDMT à détecter des TC était en lien avec sa faible spécificité (Sandry et al, 2021). En effet, ce test implique non seulement de voir correctement les items présentés mais aussi de dénommer les chiffres associés aux symboles et de mémoriser le modèle, tout cela le plus rapidement possible. Cela relève d'enjeux tant méthodologiques que théoriques (Costa et al, 2017). En effet, la forte sensibilité de cette mesure de dépistage est probablement aussi liée au caractère transversal du ralentissement de la vitesse de traitement sur les autres aspects de la cognition. Lorsque l'on est ralenti cela peut avoir un impact sur le temps mis pour retrouver un mot ou encore un souvenir ou encore pour résoudre un problème.

2.1.2. Les capacités attentionnelles

La vitesse de traitement peut en théorie être considérée comme étant une fonction attentionnelle. D'ailleurs, une des premières études s'intéressant aux capacités attentionnelles dans la SEP a permis de montrer le rôle central du ralentissement sur les autres processus attentionnels (De Sonneville et al, 2002). Cette étude a mis également en évidence des troubles patents de la focalisation attentionnelle, de l'attention soutenue et de l'attention divisée, avec des atteintes plus sévères dans les formes progressives que dans les formes de SEP-RR. Pour évaluer l'attention de nombreux tests sont disponibles tels que la PASAT ou la TEA (Test d'évaluation de l'attention), (Naëgelé et Mazza, 2003 ; Zimmermann et Fimm, 2004). Une autre approche a mis en évidence des troubles patents de l'attention exogène (qui est sollicitée et motivée par un stimulus de l'environnement) dans les formes de SEP-RR et des déficits plus marqués en attention endogène (qui est axée sur un objectif volontaire et soutenu) dans les SEP-SP (Tabibian et al, 2023). Ces auteurs ont également identifié le rôle délétère et central de la fatigue sur les troubles attentionnels dans cette pathologie.

2.1.3. La mémoire de travail

Les troubles de la mémoire de travail sont connus pour être fréquents dans la SEP au travers de la littérature scientifique tel que répertoriés dans la revue de Brissart et al (2012). Là aussi il a été démontré un effet du ralentissement de la vitesse de traitement sur cette capacité cognitive (Leavitt et al, 2011). Mais ces auteurs s'accordent également sur le rôle néfaste d'une charge cognitive importante induisant ce déficit de la mémoire de travail dans la SEP. En effet, non seulement le trouble de la mémoire de travail s'aggrave au décours de l'évolution de la maladie et de la durée de maladie, mais les PaSEP sont surtout sensibles à une augmentation de la charge cognitive de la tâche. Ce trouble est si prégnant que certains auteurs ont même suggéré qu'un test évaluant la mémoire de travail pourrait potentiellement être plus sensible que le SDMT à titre de dépistage (Clough et al, 2022). Le rôle de la mémoire de travail dans la récupération des souvenirs en mémoire épisodique chez les personnes atteintes de SEP est également abordé dans des travaux récents comme étant une piste d'investigations à approfondir dans des recherches futures, afin d'adapter nos prises en charge

cognitives (Kouvatsou et al, 2022). En l'occurrence, le logiciel d'entraînement cognitif Rehacom n'inclut que très peu d'exercices pour la mémoire de travail et aucun pour la mémoire épisodique.

2.1.4. La mémoire épisodique

Le rappel en mémoire épisodique est fréquemment altéré dans la SEP (DeLoire et al, 2005 ; DeLuca et al, 1994 et 1998 ; Defer et al, 2006 ; Brissart et al, 2012). Des données indiquent que chez certains patients il peut même s'agir du trouble initial (Leavitt et al, 2018). En termes de processus, il a longtemps été considéré que l'encodage et surtout la récupération d'informations verbales en mémoire à long terme étaient les mécanismes les plus souvent altérés (DeLuca et al, 1994 ; Defer et al, 2006 ; Brissart et al, 2012). Mais, des déficits du stockage ont également été rapportés particulièrement lorsque le handicap est plus évolué ou lors du rappel d'informations visuelles plutôt que verbales (Brissart et al, 2012 ; DeLuca et al, 1998). Enfin, des données plus récentes mettent en évidence la présence de dysfonctionnements de type hippocampique dans la SEP pouvant impacter le fonctionnement de la mémoire au niveau des processus d'apprentissage et de la consolidation à long terme (Planche et al, 2018 ; Sumowski et al, 2018 ; Llufrui et al, 2019 ; Kletenik et al, 2023). Ce type de déficit ne peut pas répondre à des approches de remédiation cognitive traditionnelle et nécessite des stratégies plus spécifiques.

2.1.5. Les fonctions exécutives

Des atteintes des fonctions exécutives ont été fréquemment décrites dans la SEP, mais les auteurs ne s'accordent pas tous sur leur nature exacte (Beatty et, 1995 ; Rao, 1996 ; Arnett et al, 1997 ; Stoquart-Elsankari et al, 2008). Ainsi, des déficits de contrôle inhibiteur ont été mis en évidence, avec là encore selon certains auteurs, un impact du ralentissement de la vitesse de traitement surajouté (Beatty et, 1995 ; Vitkovitch et al, 2002 ; Foong et al, 1997). De plus, un déficit de la flexibilité mentale au Trail Making Test B semble pouvoir prédire la présence de TC dans la SEP (Kabiri et al, 2023). D'autres études ont montré la présence de trouble de la déduction de règles et du maintien d'une stratégie de résolution de problèmes (Arnett et al, 1994 ; Beatty et al, 1995). On retrouve aussi des

troubles de la planification avec certains auteurs suggérant qu'il s'agit surtout d'un ralentissement de cette capacité cognitive (Rao, 1996 ; Denney et al, 2012). Par ailleurs, les capacités évaluées avec les tâches de fluences verbales ont une dimension langagière, mais peuvent être catégorisées dans les capacités exécutives du fait de la composante liée à l'auto-génération et à l'initiation verbale. Elles sont fréquemment altérées dans la SEP au point que certains auteurs ont suggéré qu'elles pourraient être un test de dépistage dans le cadre des formes progressives (Whishart et Sharpe, 1997 ; Henry et Beatty, 2006 ; Connick et al, 2012).

2.1.6. Le langage

Les troubles du langage et particulièrement de la dénomination ont été longtemps sous-estimés dans cette pathologie et solliciteraient des travaux futurs (Bensa et al, 2006 ; Renaud et al, 2016). De rares cas d'aphasie aigue et de conduction ont été décrits dans la SEP (Lacour et al, 2004 ; Arnett et al, 1996). Par la suite un déficit de l'accès lexical a été mis en évidence (Sepulcre et al, 2011 ; Joly et al, 2014). La nature de ce trouble de l'accès au mot est plurielle en lien avec la présence de troubles exécutifs mais aussi lié à un ralentissement de la vitesse de dénomination (Joly et al, 2019 ; Brandstadter et al, 2020). Il représente l'une des plaintes cognitives prévalentes chez les PaSEP, et doit s'intégrer dans les évaluations futures pour une meilleure prise en charge (Brandstadter et al, 2020).

2.2. Les troubles thymiques et comportementaux

Dans cette pathologie, la présence de troubles thymiques et du comportement est très fréquente. Une étude exploratoire des troubles psychiatriques effectuée auprès de 44 PaSEP par rapport à un groupe contrôle rapporte dans 95 % des cas les troubles neuropsychiatriques suivants : Symptômes dépressifs (79%), agitation (40%), anxiété (37%), irritabilité (35%), apathie (20%), euphorie (13%), désinhibition (13%), hallucinations (10%), rires et pleurs incontrôlés (9%), délire (7%), (Diaz-Olavarrieta et al, 1999).

2.2.1. La dépression

Les syndromes dépressifs sont deux fois plus fréquents dans la SEP que dans la population générale ou les autres maladies chroniques (Feinstein et al, 2014). L'origine de ces symptômes reste à ce jour encore mal déterminée avec vraisemblablement une composante réactionnelle, par exemple suite à l'annonce du diagnostic ou à une aggravation du handicap, mais aussi potentiellement en lien avec l'inflammation ou encore avec l'atteinte cérébrale liée à la SEP (Diaz- Olavarrieta et al, 1999 ; Feinstein et al, 2004 et 2014 ; Rossi et al, 2017 ; Jellinger et al, 2024). Il est essentiel de prendre la dépression en considération car elle peut être associée à des idées suicidaires et des risques de passage à l'acte. D'ailleurs, le taux de mortalité par suicide dans la SEP est deux fois plus élevé que dans la population générale (Feinstein et al, 2017). Une revue de la littérature répertorie pour sa part 30,5% de symptômes dépressifs dans la SEP (Boeschoten et al, 2017). Mais plusieurs études s'accordent sur une prévalence de plus de 50% de symptômes dépressifs dans la SEP (Lebrun et Cohen, 2009 ; Feinstein, 2011). Enfin, il a été démontré que la dépression a un effet délétère sur la cognition dans la SEP, particulièrement concernant les fonctions exécutives à long terme (Feinstein, 2006 ; Anderson et al, 2023).

2.2.2. L'anxiété

L'anxiété est un autre trouble thymique fréquent dans la SEP avec une prévalence allant de 20 à 54% (Diaz- Olavarrieta et al, 1999 ; Boeschoten et al, 2017 ; Jellinger et al, 2024). Elle a longtemps été sous-estimée du fait qu'elle n'était pas spécifiquement évaluée. Mais certains auteurs considèrent qu'elle peut potentiellement être plus importante que la dépression dans la SEP (Morrow, 2018). D'ailleurs, une étude effectuée sur 152 patients a montré que l'anxiété pouvait être jusqu'à trois fois plus fréquente que la dépression, mais aussi que la dépression associée à l'anxiété représentait un risque d'idée suicidaire plus important que la dépression isolée (Feinstein et al, 1999). De plus, la présence d'une forte anxiété peut non seulement induire le risque du développement d'un état dépressif sur la durée mais aussi être un potentiel facteur de l'occurrence d'une poussée par facteur

de stress (Morrow, 2018). Par ailleurs, des données préliminaires récentes montrent un lien entre l'anxiété dans la SEP et la présence de lésions dans le système limbique (Hillyer et al, 2023).

2.2.3. Autres troubles psychiatriques et du comportement

Des anomalies du comportement ont été décrites par Charcot dès 1868 lors de ses lectures à la Salpêtrière (Charcot, 1877). Pourtant les troubles du comportement restent largement sous-évalués. Une revue de la littérature a mis en évidence que les modifications du comportement étaient largement plus fréquentes dans la SEP que les maladies mentales à proprement parler (Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012). Certains travaux de la littérature suggèrent que l'apathie serait aussi fréquente que la dépression dans la SEP touchant jusqu'à 40 % des patients (Stoquart-Elsankari et al, 2008 ; Novo et al, 2016). La présence d'une apathie semble d'ailleurs pouvoir être un meilleur prédicteur de la détérioration cognitive à long terme dans la SEP que la dépression (Raimo et al, 2022). L'agitation et l'irritabilité sont aussi des symptômes fréquents (Diaz-Olavarrieta et al, 1999 ; Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012). De plus, il a été démontré qu'une impulsivité pathologique peut être observée dans la SEP (Joly et al, 2020). Les pleurs et rires pathologiques incontrôlés, ainsi que la labilité émotionnelle sont aussi décrits dans certains cas (Feinstein et al, 1999 ; Lima et al, 2007). L'anosognosie ou « lack of insight » peut être observée surtout après une longue durée de maladie (Stoquart-Elsankari et al, 2008 ; Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012 ; Mazancieux et al, 2019). La présence de psychoses, de troubles bipolaires, d'hallucinations et de délire sont décrits de manière plus rare (Diaz-Olavarrieta et al, 1999 ; Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012). Ils peuvent être en lien avec la prise de corticoïdes, tendent à être plus fréquents au décours de la progression de la maladie, mais peuvent au même titre que la dépression être un signe d'entrée dans la SEP en tant que symptôme initial (Kosmidis et al, 2010 ; Murphy et al, 2017 ; Camara-Lemarroy et al, 2017 ; Okuda et Lebrun-Frenay, 2024).

2.3. La remédiation cognitive dans la SEP

Les TC sont donc dorénavant reconnus comme étant un symptôme très fréquent et handicapant dans la SEP (Rao, 1995 ; Ruano et al 2017 ; Brochet et Ruet, 2019). Les traitements pharmacologiques ne montrent qu'un effet thérapeutique très limité sur ceux-ci, la remédiation cognitive (RC) est donc l'intervention qui est préconisée (Kalb et al, 2018 ; Landmeyer et al, 2020).

2.3.1. L'efficacité de la remédiation cognitive

Dès 2011, une revue de littérature évoquait des résultats encourageants concernant la RC dans la SEP, particulièrement concernant la mémoire épisodique, la mémoire de travail et l'accès au lexique, tout en émettant des recommandations concernant la méthodologie de ces études de RC (Brissart et al, 2011). Certaines études tendaient à suggérer un effet sur les TC perçus plus qu'une amélioration des performances cognitives à proprement parler (Mäntynen et al, 2014). Or, depuis lors de nombreux travaux, ainsi que des revues de la littérature plus récentes ont démontré son efficacité non seulement sur les TC mesurés aux tests, mais aussi à des tests plus écologiques, avec une généralisation aux activités de la vie quotidienne, ainsi qu'au travers d'une augmentation de la qualité de vie (Brissart et al, 2013 et 2020 ; Lamarague et al, 2020 ; das Nair et al, 2016 ; Taylor et al, 2021 ; Munger et al, 2021 ; Brochet, 2021 ; Chen et al, 2021). Pendant longtemps, la méthodologie des études en termes de comparaison entre le groupe entraîné et l'activité proposée ou pas au groupe contrôle était un problème limitant l'objectivation de cette efficacité de la RC, mais dorénavant la communauté scientifique s'accorde sur sa pertinence et sa nécessité (Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2014 ; Hamalainen et Rosti-Otajarvi, 2016 ; Brissart et al, 2020 ; Brochet, 2021 ; Chen et al, 2021).

2.3.2. Les techniques de remédiation cognitive

Seron et Van der Linden en 2000 ont défini 4 principales techniques de RC : Le rétablissement de la fonction qui vise à restaurer le niveau de fonctionnement antérieur par exemple par l'entraînement ou le réapprentissage des règles du calcul mental. La réorganisation fonctionnelle qui

se définit par le recours à des procédures que le patient n'utilisait pas ou trop peu auparavant telle que par exemple la stratégie d'imagerie mentale pour renforcer la mémorisation d'un nom de personne. L'exploitation des fonctions intactes qui amènent le patient à utiliser des fonctions préservées pour compenser celles qui sont altérées comme par exemple mettre l'information verbale sous forme visuelle lorsque la mémoire visuelle est préservée tandis que la verbale déficitaire. L'aménagement des conditions d'exercices qui consiste à adapter l'environnement afin que les troubles aient un impact moindre dans la vie quotidienne et à proposer des stratégies compensatoires telles que les aides externes comme l'utilisation d'un agenda ou d'un calendrier. En fonction du type de TC et des capacités préservées que présente le patient ces différentes techniques peuvent être articulées (Seron et Van der Linden, 2000). De plus, certains auteurs ont comparé l'utilisation d'un logiciel d'entraînement de la mémoire de travail dans deux groupes avec une intensité différente (soit de manière intensive : 4 fois par semaines pendant 4 semaines, soit de manière distribuée : 2 fois par semaine pendant 8 semaine) par rapport à un groupe contrôle montrant des résultats bénéfiques équivalents dans les deux groupes entraînés.

Enfin, il y a eu des débats concernant la méthode de RC la plus efficace (restauratrice par stimulation versus par l'utilisation de stratégies compensatoires ; en présentiel versus à distance), mais les données les plus récentes tendent à indiquer l'aspect complémentaire de ces différentes techniques et la nécessité d'approches personnalisées (Hamalainen et Rosti-Otajarvi, 2016 ; Brochet, 2017 ; Guijarro-Castro et al, 2017 ; Brissart, 2020 ; Chen el, 2021 ; Brochet, 2021).

2.3.3. Les outils de remédiation cognitive et la psychoéducation

La RC peut s'effectuer soit avec des outils informatisés tels que des logiciels d'entraînement, soit par des exercices papier-crayon en individuel ou en groupe (Brissart et al, 2010 ; Brissart, 2020). De nombreux logiciels d'entraînement existent (Rehacom, PRESCO, Cogniplus, Cognifit...) et ont montré leur potentielle efficacité sur différentes fonctions cognitives, mais il est essentiel que cette remédiation soit supervisée avec des retours du thérapeute (Harand et al, 2019 ; Brissart, 2020 ;

Naeeni Davarani, et al, 2022). En effet, non seulement la participation et l'adhérence au programme peut diminuer fortement sans supervision, mais aussi adapter le programme aux troubles spécifiques du patient est nécessaire, ainsi que l'apport d'éléments concernant la métacognition par un professionnel (Harand et al, 2019 ; Brissart, 2020 ; Brochet, 2021). La métacognition peut être définie comme étant la capacité pour le patient de mieux connaître le fonctionnement cognitif en général, et plus spécifiquement le sien, en vue de trouver des adaptations pour limiter l'impact de ses TC dans sa vie quotidienne. De plus dans le cas d'exercices papiers-crayon, la supervision permet d'adapter le support, par exemple en terme du niveau de difficulté de l'exercice, mais aussi de faire passer des messages en termes de stratégies compensatoires (Brissart et al, 2020). Cette supervision s'inscrit également dans le cadre de ce que Miller a décrit comme étant la neuroéducation qui vise à aider les patients à mieux comprendre les processus neurologiques sous tendant le fonctionnement cognitif (Miller, 2016). Cliniquement, elle peut englober l'apport d'explications sur les mécanismes cognitifs, mais aussi permettre de transmettre des conseils favorisant l'hygiène de vie, la pratique de l'activité physique ou de la méditation dont les bénéfices associés sur la cognition font l'objet de nombreux projets en cours avec des résultats préliminaires encourageants (Sandorff et al, 2014 et 2016 ; Learmonth et al, 2021 ; Morrow et al, 2021 ; Han, 2022 ; Prakash et al, 2021 ; Baetge et al, 2023 ; Feinstein et al, 2023 ; Nauta et al, 2023 et 2024 ; Komar et al, 2024).

3. La problématique : la SEP et le travail

Compte tenu de l'âge précoce de début de maladie, la SEP touche souvent des personnes en plein développement de leur activité professionnelle (Simmons, 2010 ; Krokavcova et al, 2010). D'ailleurs, parmi les individus atteints de pathologies chroniques induisant des handicaps, les PaSEP présentent l'un des taux les plus élevés d'inactivité professionnelle (Doogan et Playford, 2014). La perte de l'emploi représente un poids significatif non seulement en tant que coût pour la société, les PaSEP, et leur entourage, mais aussi en termes de diminution de la qualité de vie (Aronson, 1997 ; Miller et Dishon, 2006 ; Kobelt et al, 2006 ; Karampampa et al, 2012). En effet, il a été démontré que les patients

en activité avaient une meilleure qualité de vie que les patients sans emploi ou ayant perdu leur activité professionnelle (Dorstyn et al, 2019 ; Marck et al, 2020)

3.1. Données socio-économiques

Selon un rapport de l'Atlas produit par la fédération internationale de la SEP, 43% des PaSEP sans emploi ont arrêté de travailler dans les 3 ans après l'annonce diagnostique (Jones N et al, 2016). Une large étude européenne et transversale impliquant 16 pays européens et 16 808 PaSEP a démontré qu'environ 50% des patients en dessous de l'âge de la retraite exercent un emploi (Kobelt et al, 2017). Une étude équivalente un peu plus ancienne a montré que la proportion de PaSEP ayant pris une retraite anticipée du fait de leur maladie allait de 33% à 45% selon les pays (Kobelt et al, 2006). En ce qui concerne la France de manière plus spécifique, une étude similaire concernant 491 PaSEP a mis en évidence que 82% d'entre eux avaient un âge inférieur à celui de la retraite et que 56% de ces patients exerçaient un emploi (Lebrun-Frenay et al, 2017). Le niveau de handicap était lié à la perte de l'emploi et la SEP impactait la productivité au travail pour 90% des patients interrogés.

3.2. Les outils d'évaluation des difficultés au travail dans la SEP

Pendant longtemps le critère utilisé pour évaluer les difficultés au travail se résumait à la dichotomie liée au fait d'avoir un emploi ou pas (Moore et al, 2013). Depuis lors, plusieurs outils ont été développés en vue d'évaluer les difficultés au travail spécifiquement dans la SEP. Il en existe trois : Le MSQ-Job (Multiple sclerosis questionnaire for the evaluation of job difficulties), le MS-WIS (MS Work Instability Scale) et le MSWDQ (Multiple sclerosis work difficulties questionnaire), (McFadden et al, 2012 ; Honan et al, 2012 ; Raggi et al, 2015). Une version courte du MSWDQ a été produite le MSWDQ-23 (Honan et al, 2014). En comparaison à ce dernier, le MSQ-Job est beaucoup plus long, car il est composé de 42 items, et il ne comprend pas de question ni de facteur spécifique à la cognition (Raggi et al, 2015). Par contre, il bénéficie de la détermination de score seuils (Schiavolin et al, 2016). Il a été validé en anglais mais a été développé et est principalement utilisé par des équipes italiennes (Raggi et al, 2015 ; Moccia et al, 2022). Le MS-WIS pour sa part a été développé en vue de servir de

dépistage (MacFadden et al, 2012). Il est composé de 22 items étant stratifiés en trois niveaux de risque de perte d'emploi : léger, moyen ou élevé. Compte tenu de sa composition et de son objectif, il ne permet pas de spécifier la nature des symptômes liés à la SEP impactant le travail. Enfin, aucun de ces trois questionnaires n'a été validé en langue française.

3.3. Le Multiple Work Difficulties Questionnaire

L'avantage du MSWDQ-23 est qu'il bénéficie d'une forte validité méthodologique qui permet d'évaluer trois types de limitations liées aux difficultés au travail dans la SEP (Honan et al, 2014). Il a été développé tout d'abord dans une version longue composée de 50 items correspondants à 12 domaines de limitation (Honan et al, 2012). Ainsi, les trois types de barrières limitantes évaluées par la version courte en 23 items correspondent aux facteurs suivants de la version longue :

- Les barrières physiques : qui réduisent l'accès au lieu de travail ou la capacité physique à exercer l'emploi (mouvement et mobilité, accessibilité au lieu de travail, douleur/température, troubles urologiques et vésico-sphinctériens).
- Les barrières psychologiques et cognitives : qui impactent les interactions sociales ou la communication (difficultés cognitives générales, fatigue, mémoire prospective, faible estime de soi, difficultés interpersonnelles, manque de support au travail).
- Les barrières externes : concernant les aspects financiers et l'équilibre entre la vie privée et la vie professionnelle (équilibre entre la vie professionnelle et personnelle, préoccupations liées à la sécurité financière).

Il a été adapté et validé dans un très grand nombre de langues par ordre chronologique : Allemand, Serbe, Espagnol, Turquie, Néerlandais, Grec, Perse, et actuellement en cours en Norvégien et en Brésilien (Ellenberger et al, 2015 ; Sterz et al, 2016 ; Slavkovic et al, 2017 ; Martinez-Ginés et al, 2018 et 2019 ; Kahraman et al , 2019 ; van Egmond et al, 2021 ; Bakirtzis et al, 2021 ; Mirmosayyeb et al, 2022). Un score élevé à ce questionnaire reflète un niveau de difficulté au travail élevé, et les scores à ce questionnaire permettent de prédire l'évolution du statut de l'emploi tout comme les attentes concernant un futur emploi (Honan et al, 2012 et 2014). Toutefois aucune des études de validation n'a

déterminé de valeurs de seuil pathologique pouvant indiquer la nécessité d'une intervention thérapeutique de la part du neurologue ou d'adaptation dans le cadre de la médecine du travail.

3.4. Les facteurs liés à la maladie impactant le travail

Une étude longitudinale australienne impliquant 1135 patients à l'inclusion sur un suivi de 4 ans a montré que 56% des patients avaient perdu leur emploi à cause des symptômes liés à leur SEP (Simmons et al, 2010). Il a été démontré que le statut professionnel et les capacités au travail diminuent, tandis que les difficultés au travail augmentent, progressivement en fonction de la sévérité du handicap mesurée à l'EDSS (Ruet et al, 2013 ; Schiavolin et al, 2013 ; Honan et al, 2014, Raggi et al, 2015 et 2016 ; Jones E et al, 2016 ; Lebrun-Frenay et al, 2017 ; Martinez-Gines et al, 2018 ; van Egmond et al, 2021). Néanmoins, les difficultés au travail mesurées au MSWDQ-23 peuvent être présentes même à un stade de handicap léger (Garcia-Dominguez et al, 2019). Il a également été suggéré que le score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) était plus utile pour prédire le statut professionnel que l'EDSS, car il intègre mieux la dimension liée aux TC (Honarmand et al, 2011). La fatigue est également un symptôme central et très fréquent dans la SEP, ayant montré un impact péjoratif sur le travail (Flensner et al, 2013 ; Jongen, et al, 2014 ; Kobelt et al, 2019 ; van Egmond et al, 2021). En effet, un grand nombre de symptômes peuvent interférer avec les capacités au travail, telles que la fatigue, les douleurs, les problèmes de marche ou d'équilibre, la spasticité, la dépression, l'anxiété et les TC (Glanz et al, 2012 ; Schiavolin et al, 2013 ; Raggi et al, 2016 ; Dorstyn et al, 2019 ; Renner et al, 2020). Ainsi, de nombreux auteurs s'accordent sur la nécessité de proposer des prises en charges adaptées des symptômes liés à la SEP dans le cadre du travail, compte tenu du fort impact péjoratif de ces symptômes sur le maintien de l'emploi à long terme (Simmons et al, 2010 ; Doogan et al, 2014 ; Raggi et al, 2016 ; Dorstyn et al, 2019 ; Chen et al, 2019 ; Bessing et al, 2021).

3.5. Lien entre les troubles cognitifs et le travail

Plusieurs études, dont une longitudinale récente, ont mis en évidence le lien entre la plainte cognitive et les problèmes au travail (Honan et al, 2015 ; Kobelt et al, 2019 ; van Wegen et al, 2022). Néanmoins, certains travaux tendaient à suggérer que les TC en eux même étaient faiblement

prédictifs d'une diminution de la qualité de vie chez les patients de SEP travaillant (Giovannetti et al, 2016). De même, d'autres auteurs ont observé un lien entre les problèmes au travail et la plainte de TC de type exécutif, mais pas avec les résultats objectifs aux tests évaluant les fonctions exécutives (Van der Hiele et al, 2015). Pourtant dès 2013, une étude longitudinale française mettait en évidence le caractère prédictif du ralentissement de la vitesse de traitement sur le statut professionnel à long terme, ce qui a été confirmé par d'autres travaux plus récents (Ruet et al, 2013 ; Jaworski et al, 2023). D'ailleurs, chez des patients présentant un CIS ou une forme de SEP-RR, il a été observé que des faiblesses des capacités attentionnelles (vitesse de traitement) et mnésiques étaient associées à des diminutions du temps de travail (Jongen et al, 2014). Dorénavant, de nombreux travaux ont pu mettre en évidence que les TC dans la SEP et particulièrement au niveau de la vitesse de traitement, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, mais aussi de la gestion de tâche double, peuvent être prédictifs de la perte de l'emploi et des difficultés au travail évaluées au MSWDQ (Honan et al, 2015 ; Clemens et Langdon, 2018 ; Kavaliunas et al, 2019 ; van Gorps et al, 2019 ; Kahraman et al, 2023).

4. Objectifs du travail de thèse

4.1. Etablir un consensus concernant l'évaluation neuropsychologique

La BCCogSEP a été la première batterie d'évaluation rapide française validée (Dujardin et al, 2004). La BICAMS est aujourd'hui recommandée par la communauté internationale qui balaye moins de domaines cognitifs que la BCCogSEP (Dujardin et al, 2004 ; Maubeuge et al, 2021a). En effet, la BICAMS ne comprend pas les rappels à long terme des échelles de mémoire verbale et visuelle (CVLT et BVMTR), ni de mesure de l'attention soutenue et divisée, de la mémoire de travail ou des fonctions exécutives et langagières. Cependant, ces données normatives sont disponibles et actualisées en langue Française dans le cadre d'une batterie plus longue : la MACFIMS (Maubeuge et al, 2021b). Elaborer des préconisations concernant l'évaluation neuropsychologique des PaSEP dans le cadre d'un groupe de travail national constitue donc notre premier objectif.

4.2. L'adaptation et la validation Française du questionnaire MSWDQ-23

Le questionnaire MSWDQ-23 a été validé comme précédemment décrit dans de très nombreuses langues, mais il n'est pas disponible jusqu'à ce jour en langue française, ni aucun autre outil d'évaluation des difficultés au travail dans la SEP. L'étude WORKSEP a pour objectif d'adapter ce questionnaire en langue française et le valider au travers d'une grande étude multicentrique française grâce au soutien de la Fondation ARSEP et de la Société Francophone de la SEP (Dossier en annexe 3). Cette étude a également pour objectif de déterminer des valeurs de scores seuils à ce questionnaire et à le diffuser sous forme informatisée au travers d'une enquête nationale.

4.3. Intégrer la remédiation cognitive dans le contexte du travail

Le dernier objectif de cette thèse sera de proposer à des PaSEP intégrés dans la vie professionnelle un programme de remédiation entièrement personnalisé et à distance en vue de diminuer d'une part leur TC mais surtout leurs difficultés au travail mesurées au MSWDQ-23. Les patients impliqués dans cette étude présentaient une gêne cognitive en lien avec l'exercice de leur profession.

B. TRAVAUX ISSUS DE LA RECHERCHE

1. Le consensus sur l'évaluation neuropsychologique dans la SEP en langue Française

Une batterie courte d'évaluation cognitive a été validée à l'international pour évaluer les TC dans la SEP intitulée la BICAMS. Cette batterie à visée de dépistage ne permet pas de prendre en considération les différentes fonctions cognitives pouvant être altérées dans la SEP tels que le rappel à long terme ou encore la mémoire de travail et le langage.

L'objectif de ce travail était de déterminer les échelles et tests neuropsychologiques les plus pertinents à utiliser dans le cadre d'une évaluation cognitive dans la SEP en Français au travers d'une consultation auprès d'un groupe d'experts constitué au sein de la Société Francophone de la SEP (SFSEP).

La méthode a consisté à répertorier les outils neuropsychologiques pouvant être utilisés dans la SEP et à déterminer quels sont ceux les plus adaptés. Ce travail de réflexion a eu lieu suite à des échanges lors de réunions sur une durée de deux années. Il a également fait l'objet d'atelier collaboratifs lors des congrès de la SFSEP. Les tests ont été sélectionnés selon leur disponibilité en langue française et en termes de normes standardisées.

Les résultats ont mené à l'élaboration d'un consensus d'experts. Sur le plan thymique, une évaluation succincte par le neuropsychologue est préconisée au travers d'un entretien et de la passation d'échelles évaluant la dépression et l'anxiété. Concernant les tests, il est tout d'abord préconisé d'effectuer un dépistage avec le SDMT (Symbole Digit Modalities Test) évaluant la vitesse de traitement. Si le score est déficitaire, ou dans le cas où le patient formulerait une plainte cognitive à l'interrogatoire, la passation d'un bilan initial complet est recommandée. Le tableau de l'article permet de choisir au sein de chaque fonction cognitive au moins un test pour l'évaluer. Concernant le suivi à long terme la passation d'un SDMT une fois par an pour surveiller l'évolution est préconisée.

Ce consensus d'expert répond à un besoin en termes d'harmonisation et de facilitation de la pratique clinique de la neuropsychologie de la SEP en langue française. Concernant l'évaluation de la

vitesse de traitement le SDMT a été conseillé car il bénéficie de la détermination d'un score de variation significative dans le temps. Cependant, il serait intéressant dans de futurs travaux de déterminer la valeur de variation significative au CSCT (Computerized Speed Cognitive Test) qui est une version informatisée du SDMT permettant de faciliter la passation en pratique courante.

Jogleux C, Joly H, Brissart H, Lenne B, François S, Hamelin F, Derache N, Morin J, Reuter F, Colamarino R, Ruet A. French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Jul 12:S0035-3787(24)00558-7. doi: 10.1016/j.neurol.2024.06.005. Epub ahead of print. PMID: 39003098



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Original article

French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis

C. Jougoux^{a,1,*}, H. Joly^{b,c,d,1}, H. Brissard^{d,e}, B. Lenne^f, S. François^g,
 F. Hamelin^h, N. Deracheⁱ, J. Morin^j, F. Reuter^{k,l}, R. Colamarino^m, A. Ruet^{j,n}

^a Service de neurologie et pathologies neuro-inflammatoires, Clinique neurologique, CRC SEP, CHU de Lille, Lille, France

^b Service de neurologie, CHU Pasteur 2, CRC SEP, Nice, France

^c UR2CA-URRIS, université Nice Côte d'Azur, Nice, France

^d CNRS, IMoPA, université de Lorraine, Nancy, France

^e Service de neurologie, CHRU de Nancy, Nancy, France

^f Groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille (GHICL), Neurology Department, Lille, France

^g Service de neurologie, CHU de Nantes, Nantes, France

^h Structure régionale NeuroSEP Synapse, Le Vésinet, France

ⁱ Department of Neurology, centre hospitalier universitaire de Caen Normandie, Caen, France

^j Service de neurologie pathologie inflammatoire du système nerveux central, CRC SEP, CHU Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^k Service de neurologie, hôpital de la Timone, AP-HM, pôle de neurosciences cliniques, Marseille, France

^l CEMEREM, Aix Marseille université, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France

^m Service de neurologie, CH d'Antibes, Antibes, France

ⁿ Inserm U1215, Neurocentre Magendie, université de Bordeaux, Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Article history:

Received 6 February 2024

Received in revised form

23 May 2024

Accepted 20 June 2024

Available online xxx

Keywords:

Multiple sclerosis

Cognitive assessment

French consensus

ABSTRACT

Cognitive impairment is one of the invisible symptoms of Multiple sclerosis (MS), which could be associated with depression, unemployment, reduced social interaction, inability to drive, and compromised quality of life. Moreover, the presence of cognitive impairment can be considered as a long-term prognostic factor and in the follow-up of disability. So, cognitive assessment is a crucial element in clinical follow-up of patients with MS (pwMS). International recommendations mention the use of the Brief International Cognitive Assessment in MS (BICAMS). The BICAMS, that has been recently validated in French is a brief non-exhaustive assessment, developed as a short screening battery, hence needing other supplemented tests. The present paper aims to propose a consensus, approved by expert French consensus from the Cognition group of the SF-SEP (<http://sfsep.org> [Société Francophone de la Sclérose en Plaques]), for cognitive assessment of pwMS suggesting the tools that should be used in order to apprehend the other cognitive impairments that could appear in MS.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

* Corresponding author. Service de neurologie et pathologies neuro-inflammatoires, Clinique neurologique, CRC SEP, CHU de Lille, Lille, France.

E-mail address: caroline.jougoux@chu-lille.fr (C. Jougoux).

¹ Jointly article's first authors.

<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2024.06.005>

0035-3787/© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS), one of the most common neurological diseases of young adults, leads a broad range of symptoms, including cognitive disorders, which occurs in 45–65% of people with MS (pwMS), in all phenotypes [1–3]. Various assessment tools can be used to evaluate cognitive impairment among pwMS. A brief repeatable battery specific to MS has been proposed in 1989 and validated in French in 2004 named *Batterie Courte d'évaluation des fonctions cognitives* (BCCog-SEP) *destinée au pwMS* [4,5]. International recommendations mention the use of the Brief International Cognitive Assessment in MS (BICAMS) that has been recently validated in French [6–8]. The BICAMS is a brief non-exhaustive assessment, developed as a short screening battery, hence needing other supplemented tests. Indeed, it only evaluates information processing speed and episodic memory, while it is known that pwMS may have working memory, executive and attention impairments, and language issues. The SF-SEP (<http://sfsep.org> [Société Francophone de la Sclérose en Plaques]) is the French MS society, which includes a cognition group, whose objectives are to update assessment tools, recommendations and publications about multiple sclerosis. The aim of this original article is to promote a French consensus procedure for assessing cognitive function in clinical practice by selecting tests that appear to be most relevant in the cognitive assessment of pwMS.

Many arguments underscore the importance to encompass neuropsychological assessment. Cognitive impairment is one of the invisible symptoms of MS, which could be associated with depression, unemployment, reduced social interaction, inability to drive, and compromised quality of life (QoL) [9,10]. Detecting cognitive disorders early and monitoring their development allows offering neuropsychological interventionist programs and psychological therapies [11,12]. Furthermore, the disease representation, and its unpredictable evolution may impact projection into the future, and weaken self-esteem and self-confidence inducing anxiety and depression. In fact, anxiety and depression are frequent symptoms in MS to be taken into account [13].

Moreover, the presence of cognitive impairment can be considered as a long-term prognostic factor, having an implication in the choice of the disease-modifying treatments and allowing a reliable appreciation of the cerebral functional system score of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) in the follow-up of disability [14–17].

Although the International MS society advises an optimal evaluation of cognitive assessment, at this point, there is no consensus in French language on the use of specific tests [18]. Such a consensus has been proposed for Parkinson disease [19]. To identify properly cognitive impairments and mood disorders will allow proposing appropriate care including cognitive rehabilitation, and psychological support. The objective of this report is to present selected tests and scales, briefly described, approved by expert French consensus from the Cognition group of the SF-SEP.

2. Method

2.1. Procedure of the consensus

All participants came from a center affiliated with the SF-SEP (French society of multiple sclerosis). The first contact was by a working session in SF-SEP Annual meeting in which two analysts (CJ and HB.) outlined the objectives and presented a proposal for the first battery of tests, on which the participants were to offer their advice and suggest possible alternatives. After this annual meeting, a neuropsychological commission of the SF-SEP was created, supervised by Heloïse Joly, neuropsychologist, and Aurélie Ruet, neurologist, both specialized in MS. In the present consensus, a panel of experts (neurologists and neuropsychologists), each specialized in the assessment of cognitive assessment in multiple sclerosis, was formed.

The objective of the present group was to propose a French consensus procedure for neuropsychological assessment of pwMS. For a year, the expert group met for an hour-and-a-half every month.

2.2. Criteria for test selection

For inclusion in the battery, the tests had to be validated in the French language, be limited to a minimum of motor and oculomotor participation, have available normative data, and be recognized by the international community. The excluded tests were experimental tasks. When available, tests with parallel versions and methods to avoid learning effect of the material were preferred.

3. Results

3.1. Expert panel characteristics

The expert panel was composed of three neurologists and seven neuropsychologists. All of them were affiliated with a multiple sclerosis department, and had long-term experience of cognitive assessment in pwMS. Experience was defined as receiving more than 50 patients per year and more than 3 years of expertise in MS.

3.2. Description of the tools for neuropsychological assessment

The experts considered that such cognitive assessment should include the BICAMS, by adding delayed recall to episodic memory tests and at least one test for each of the cognitive domains that may be affected in MS (attention/working memory, executive function and language) [8,20]. The BICAMS assesses the cognitive functions that are most likely to be impaired in MS and is internationally validated and standardized. However, it was not designed as a full assessment but rather a brief monitoring assessment. Therefore, other tests are required and the expert proposed a French procedure described below; the tests are summarized in Table 1.

Table 1 – French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis.

BICAMS	
Episodic verbal memory French Verbal Learning Test (5 free recalls + delayed recall)	
Episodic visual memory Brief Visuospatial Memory Test Revised (3 free recalls + delayed recall)	
Information processing speed Symbol Digit Modality Test oral version (correct answers)	
Cognitive domains	Selected Tests
Short term and working memory	Digit Span Forward and Backward WAIS-IV subtest Working memory test of the Test Attentional Performance (TAP)
Attentional functions	PASAT 3 s Alertness of the Test Attentional Performance (TAP) Divided attention of the Test Attentional Performance (TAP) D2-R revised paper or computerized version
Executive functions	Mental flexibility Trail Making Test A/B Crossed Taping Test of BCcogSEP D-KEFS color word interference test condition inhibition/switching Flexibility of the Test Attentional Performance (TAP) Verbal initiation Verbal fluency phonemic 1 or 2 min Verbal fluency categorial 1 or 2 min Inhibition: D-KEFS Color-Word Interference test GonoGo of BCcogSEP GonoGo of the Test Attentional Performance (TAP)
Language	Oral denomination of images DO-80 Lexical Disorders Evaluation Battery (BETL)

3.2.1. Cognitive assessment

This section will describe the tests that have been validated by the expert panel. The BICAMS includes the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), the California Verbal Learning Test (CVLT) and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVM-T-R), that respectively measure information processing speed (IPS) and verbal and visual episodic memory, which will be described in the corresponding section.

3.2.1.1. Screening measure. The SDMT is a short test evaluating IPS [21,22]. In this task, the patient has to associate numbers with the symbols presented based on a model of correspondence in a limited time. The result obtained is the number of correct responses in 90 s. An oral version where the patient does not have to write the answer has been developed, and is necessary in order to avoid the impact of sensori-motor and cerebellar dysfunction on the assessment of IPS. A variation of 4 points into clinical studies and 8 points for patients in clinical care is defined as relevant change (improvement or deterioration) [23,24]. There are different parallel versions for this test. A computerized version of this

test has been developed in French, the Computerized Speed Cognitive Test (CSCT), which generate random models and stimuli in order to limit practice effect [25]. In this task, the patients give the answer orally and the assessor taps the number on the computer.

3.2.1.2. Episodic memory. Episodic memory refers the ability to remember life events and memorize new information on a long term. It is either for verbal or visual information. Using the BICAMS, episodic memory is measured respectively with the BVM-T-R for visual and the CVLT for verbal information [6–8]. Both tests allow obtaining a score of learning and a score of delayed recall. Normative data have been validated in French for delayed recall [20]. In the BVM-T-R, patients are presented a page with 6 drawings with three immediate recalls, followed by a delayed recall and a recognition task. A computerized test for assessing visuospatial memory, named Computerized Episodic Visual Memory Test (CEVMT), has also been recently validated in a multicentric study in France [26]. This test enables good detailed analysis of the strategy used by patients, and is likely to involve more visuospatial function than the BVM-T. The 3 recall is used to check the learning capabilities, and the recognition is used to see if the storage and encoding are correct. In the CVLT, a list of 16 words is given and 5 immediate recalls are proposed, followed by the immediate recall of an interference list of words, then a delayed recall and a recognition task. Parallel versions have been validated for these two tests in English and in French in order to avoid learning effect of the test material [20,27].

3.2.1.3. Short-term and working memory. Short-term memory refers to the number of items that can be stored actively during a limited time of about 1 min. It is defined as the memory span. The Digit Span Forward from the WAIS-IV subtest is recommended for the evaluation of verbal short-term memory [28]. Working memory is defined as the ability to treat and manipulate information into new or complex situations. It is measured by the Digit Span Backward from the WAIS-IV subtest. Working memory also implies the control of information flow and the updating of information. This component may be assessed with the Working Memory Task from the Test of Attentional Performances (TAP) [29].

3.2.1.4. Executive functions. Executive function is required for problem solving in new or complex situations. In a perspective of clarity and based on the literature, three main executive functions should be taken into account in MS neuropsychological assessment: Mental shifting or flexibility, inhibition, and verbal initiation. In working session of the SF-SEP in September 2023, all neuropsychologists specialized in MS agreed on a non-systematic evaluation of strategic-planning. The issue was debated and we concluded that assessment of this cognitive domain remains optional.

Flexibility may be described as the ability to shift from one task to the other. As previously described, it can be measured by the Trail Making Test for A and B [30]. In the French version from the Grefex, normative data have been produced, which allows extracting the flexibility executive function by deducing the time taken in part A from the time in part B [31]. This is used to deduce from the score the IPS, oculo-motor, and

grapho-motor components that may impact TMT-B score. Furthermore the production of perseverative error in part B is also a valuable measure of flexibility ability. Another task targeting flexibility is proposed in the TAP [29]. This task may be more sensitive as it has a higher level of difficulty. Flexibility can be evaluated with the contrary orders test from the BCCogSEP [5].

Inhibition is the ability to control automatic or previous process when needed and to resist sensitivity to interference. It is usually evaluated with the Stroop test, which exists in different versions and has been validated in French [31,32]. In this test patients have to name the color of the ink in which names of colors are written; this implies inhibiting the reading of the word. The Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) has the advantage of being shorter and including in addition to D-KEFS Color-Word Interference subtest an Inhibition/Switching subtest where patients have to shift between naming the color of the ink and reading the name of the color [32]. Go/Nogo task is another measurement of inhibitory control with a strong behavioral dimension, as it implies suppression of a reaction triggered by an external stimulus to the benefit of an internally controlled behavioral response. It can be evaluated with the Go/Nogo tests from the BCCogSEP or the TAP [5,29].

Verbal initiation refers to the ability to produce a maximum number of words in a limited time. The test used to measure it is verbal fluency. It is either phonemic (words starting by a specific letter) or categorical (words from a semantic category) and for duration of 1 or 2 mins [31,33].

3.2.1.5. Attentional functions. Attentional functions refer to a different type of cognitive mechanism. In this section we will describe the tests suggested to assess these different aspects of attention: alertness, selective attention, sustained attention, divided attention. Nevertheless, when IPS is severely impaired the results of other attentional tasks should be used and/or interpreted with caution.

Alertness refers to the condition of general wakefulness that enables a person to respond quickly and appropriately to any given demand. The Alertness task of the Test of Attentional Performances can be used to assess it [29]. In this test, reaction time is examined and fatigability which is frequent in MS can be apprehended.

Selective attention refers to the ability to select stimuli among distractors. It can be evaluated with the D2-R revised in paper or computerized version [34]. In this task, patients should bar a determined target (the letter *d* surrounded by two lines) among distractors. The computerized version should be preferred in order to reduce the oculo-motor component.

Sustained attention is the ability to maintain focused attention during a long period of time. In MS, it has for a long time been evaluated with the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) [5,35]. In this test, the patient has to add each time the two last numbers given by a playlist at a specific rhythm. The PASAT 3 s is the most used and has two parallel versions. There are different versions of this test depending on the speed at which numbers are given (2, 3 or 4 s).

Divided attention is the ability to perform multiple tasks simultaneously. Divided attention task of the TAP is a test where a visual and an auditory task must be processed in parallel [29].

3.2.1.6. Language. Naming relates to the ability to find the right word for presented object or person, respecting a given time. It can be assessed either with Oral denomination of images DO-80 or the Lexical Disorders Evaluation Battery (BETL), with the importance to take time into account [36–38].

3.2.2. Psychological assessment

Psychological evaluation is essential in MS as depression and anxiety are frequent symptoms. MS centers may lack the resource in terms of psychological caregivers. In the frame of neuropsychological assessment, it is important to be able to detect depressive and anxiety symptoms in order to address the patient to adapted care. In this screening perspective, short scales are to be preferred. Beck Depression Inventory (BDI) is a scale of reference for the assessment of depressive symptoms and has a short version, the Fast-BDI [39,40]. It comprises 7 questions rated in severity level from 0 to 3, including one about suicidal ideation. The top score obtained is then 21 and a cut off score of 7 has been determined. For anxiety assessment, an equivalent has been validated in epileptic population: the Gad-7. It includes 7 questions rated in frequency level from 0 to 3 and a cut off score of 7 has been determined [41,42]. Another tool to assess depression and anxiety in MS is the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [43]. It has the advantages of being short and enabling assessment of both types of symptoms. When available and required, a more extensive and specialized psychological care should be proposed.

3.2.3. Initial and follow-up assessment procedure

As cognitive impairment is frequent in MS even at the early and preclinical stage, a neuropsychological assessment should be proposed initially to every pwMS [44,45]. This baseline assessment should include the BICAMS by adding delayed recall for episodic memory tests and at least one test in each cognitive domain that may be affected. Nevertheless, this assessment should be made either before, or three months after, the introduction of a modifying disease treatment. When cognitive impairment is detected, cognitive rehabilitation could be proposed followed by another assessment in order to measure the potential improvement. Furthermore, cognitive impairment could be related to a cognitive relapse for some patients [46]. Those impairments may recover spontaneously or after acute corticoid treatment. Hence, the cognitive assessment should be proposed at three months distance from the relapse in order to target the remaining impairment. In any case, the experts recommend that all patients should have a screening assessment once a year with the SDMT. As reported in the literature, a modification of 8 points at the SDMT would be significant and require a more extensive evaluation in case of a deterioration [23,24].

4. Discussion

Cognitive impairments are frequent in MS. They have strong impact on quality of life of patients and predictive value of negative outcome about the MS disease evolution [14,16]. Short cognitive battery have been proposed for pwMS in the

past, but their normative data in French were obtained long time ago [5]. From now on, international recommendations suggest the use of the BICAMS for harmonizing cognitive evaluation [7,47]. However, BICAMS is not meant to be an exhaustive cognitive evaluation as it only assesses IPS and immediate memory recall. The present paper aims to propose a French consensus for cognitive assessment of pwMS suggesting the tools that should be used in order to apprehend the other cognitive impairments that could appear in MS.

IPS is known to be the most severe and early cognitive impairment in MS. It is predictive of disabilities outcome and may even predict negative vocational outcome on longitudinal follow-up [16,48,49]. We suggest the use of SDMT of the BICAMS for screening and follow-up. It has been suggested that the SDMT specificity is low, which makes it highly sensitive to cognitive impairment in MS [50]. The French computerized version of SDMT, namely CSCT, could easily be administered in daily clinical practice. The CSCT has the advantages of limiting practice effect and giving an immediate classification of score to normative data. However, the significant variation of 8 points determined for the SDMT has not been validated yet for the CSCT, nor for the American computerized version, the Processing Speed Test. Further research should aim at comparing these different versions in order to determine whether there are comparable, and if the 8 point variation is valid as well for computerized versions.

It has been shown that in some cases cognitive impairment may begin by memory dysfunctions in early MS [51]. Furthermore, memory impairment is recognized to be frequent in MS and new data from the literature highlight that this memory impairment may be linked to hippocampal atrophy or disconnection in MS [51–54]. Hence it is essential to assess this memory impairment. This is the reason why we strongly recommend the use of delayed recall of the BICAMS tests [20]. The memory tests from the two cognitive batteries specific to MS (namely the BCCogSEP and the BICAMS with delayed recall) show similar sensitivity [55]. The potential presence of the hippocampal type of memory impairment raises the question of differential diagnosis of aged pwMS from Alzheimer disease comorbidity. In French language, the RLRI-16 is an episodic memory test that could be used to disentangle learning from long-term retrieval processes [56].

Naming has for a long time been considered as preserved in MS, while patients often complain about it [57]. Indeed, some studies tend to indicate that “having the word at the tip-of-the-tongue” is the most frequent cognitive complaint in MS [58]. Recent data show that lexical access deficit and slowing of IPS may induce naming issues in pwMS. [58,59]. Hence, it should be assessed in order to propose adapted care. Furthermore, like Naming, verbal fluency is another language function implicating an executive process called verbal initiation. Different versions of verbal phonemic (letters: P, R, V) and semantic (categories: animals, fruits and furnitures) fluency exist in two-minutes length, but their normative data are very old [33]. A bit more recent normative data are available in French for letter P and animal category in two minutes and for letters P, F, and L and animal category in one minute, [31,60]; nevertheless, not for the parallel version, specifically categorical fluency, which could be the objective of future research.

About attentional processes, the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) has been widely used in MS trials and is generally acknowledged to be a sensitive tool in the detection of cognitive deficits in patients with relapsing remitting MS (RRMS) [61]. We agreed that the 2-second version is too difficult as IPS is often impaired in pwMS, and suggest using the slower 3-second version. However, the PASAT presents several limitations. PwMS report frustration caused by the speed of item presentation regardless of cognitive status, and cognitive fatigue may interfere with pwMSs' PASAT performance. Performance is also affected by mathematical ability. Different PASAT norms exist [5,20,62], but pathological thresholds have collapsed though time. For example, a score of 30/60 correct response for a patient 25 years old with a 12-year study level would be pathological on the BCcogSEP norms (inferior to percentile 5) but normal on the MACFIMS norms ($z = -0.74$). The PASAT appears to be multifactorial, evaluating IPS, selective attention, working memory, mental calculation; it is therefore difficult to assign a deficit to a function. Indeed, PASAT scores should be interpreted with caution taking into account its multifactorial dimension and the collapse of normative data. Further research will aim at proposing an older but slower version of the PASAT at the rhythm of four seconds to pwMS [35].

For executive process, French normative data from the Stroop test in order to evaluate inhibitory control have low statistical power as sometimes the standard deviation is equal to the mean [31]. The English version of the DKEFS has not yet been validated in French [32]. Planning refers to the ability to organize and follow a subsequent plan of actions. Few neuropsychologists routinely assess it and no differences in planning or conceptual reasoning performance were found between pwMS and controls, only pwMS tend to be slower [63]. Therefore, we suggest planning evaluation should remain optional. Executive impairment may also concern behavior. Indeed, irritability, impulsivity, and apathy may occur and tend to be underestimated in MS [64,65]. The development of a specific scale assessing behavioral dysexecutive symptoms in MS is required.

Depression, anxiety, fatigue, pain and sleep disorders are known to interfere with cognitive processes and to be frequent symptoms in MS population [13,66,67]. They interfere with information processing speed, and consequently may impair other cognitive functions. Patients' cognitive complaint is not consistent with the results of the neuropsychological assessment [68,69]. Cognitive complaints may also be an expression of suffering that require psychological care [70]. It is important to consider thymic factors in neuropsychological assessment, in order to distinguish depression-related from disease-related cognitive disturbances. In the context of thymic assessment by a neuropsychologist and before a cognitive evaluation, we suggest the use either of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) or of two other screening tools: Fast-BDI for depression and GAD-7 for anxiety [39–42]. These three scales are short and have useful cut-off scores to assess the severity of symptoms.

The HADS scale explores both depression and anxiety and provides both a total score and specific scores for each dimension. Anxiety tends to be under-evaluated, while it could be more important than depression in MS [71]. In

addition, the HADS items seem to be more ecological, unlike those of the GAD 7.

Concerning depression, suicidal ideation is assessed by the Fast-BDI but not by the HADS. Indeed, the mortality ratio for suicide in MS is approximately twice that of the general population [72]. However, the HADS has been found to be more sensitive than Fast-BDI for mood assessment in MS, and therefore better reflects the patient's thymic state [73]. A depression and/or anxiety score above the pathological threshold, whatever the scale used, suggests referral to appropriate psychological care, prior to cognitive assessment.

These questionnaires should be administered in the presence of the psychologist, in order to support the emotional impact of items like suicidal thoughts, and should only be interpreted by professionals with clinical experience. Besides, fatigue should be assessed with the EMIF-SEP scale, which has been validated in the French language to measure physical, cognitive and social fatigue [74].

Another factor affecting MS-induced cognitive functions is cognitive reserve [75]. Patients with greater intellectual enrichment and heritable factors are less at risk for cognitive impairment, as it attenuates the negative effects of MS on cognitive status [76]. The assessment of cognitive reserve can be used to identify patients at high risk for cognitive impairment. However, cognitive reserve is often estimated by measuring the IQ but there is no consensus about this assessment.

To date, there is limited support for the efficacy of pharmacological treatments (i.e., disease-modifying treatments and symptomatic therapies) for MS-related cognitive impairment [77]. In contrast, the most common behavioral approach for managing cognitive impairment in MS involves cognitive rehabilitation [78]. There is an accumulation of neuropsychological evidence to the efficiency of cognitive rehabilitation interventions, especially for memory attentional disorders, also supported by neuroimaging outcomes [12,79–81].

In the age of digital transformation, it is worth mentioning the link between new technologies and remote consultation in the field of neuropsychology. In France, conducting cognitive assessments by videoconference is few developed in clinical practice [82]. Study is emerging to establish the validity and feasibility of tele-neuropsychology in MS, but more work is needed before recommending French-language tools for pwMS [83].

A limitation of this consensus procedure should be mentioned. The tests require a sufficient command of the French language and the procedure is not suitable for patients with illiteracy, for example.

For non-native French speakers, the use of translators during the test would lead biases. However, the tests are validated in other languages, and BICAMS has been validated in 26 countries to date [84].

5. Conclusion

In addition to the short international battery namely the BICAMS, a French procedure for neuropsychological assessment in MS is proposed through the present consensus. A

systematic initial assessment is recommended for all pwMS as cognitive impairment is prevalent, as well as a follow-up screening with the oral SDMT. It is essential to consider the specificity of each test, their normative specificity and to interpret the results with caution. The neuropsychologist can adapt the choice of tests according to the patient's characteristics among the list of tests proposed in the present manuscript in order to assess the main cognitive domains that may be affected in MS.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

Thanks to Edgar and Catherine Montana for English proofreading.

REFERENCES

- [1] Johnen A, Landmeyer NC, Bürkner P-C, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:568–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>.
- [2] Brochet B, Ruet A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol* 2019;10:261. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>.
- [3] Labiano-Fontcuberta A, Martínez-Ginés ML, Aladro Y, Ayuso L, Mitchell AJ, Puertas-Martín V, et al. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2016;22:250–3. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458515591072>.
- [4] Rao SM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Milwaukee Med Coll Wis* 1990;1696.
- [5] Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Sèze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:51–62.
- [6] Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012;12:55.
- [7] Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511431076>.
- [8] Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Ehrli N, Charré-Morin J, Saubusse A, et al. French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:73–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.028>.
- [9] Goverover Y, Genova H, Hillary F, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:636–44. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458506072984>.

- [10] Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005;4:556–66.
- [11] Weld-Blundell IV, Grech L, Learmonth YC, Marck CH. Lifestyle and complementary therapies in multiple sclerosis guidelines: systematic review. *Acta Neurol Scand* 2022;145:379–92. <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13574>.
- [12] Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, et al. Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clin Rehabil* 2020;34:754–63. <http://dx.doi.org/10.1177/0269215520920333>.
- [13] Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;372:331–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>.
- [14] Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2009;16:62–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458509350311>.
- [15] Alonso RN, Eizaguirre MB, Silva B, Pita MC, Yastremiz C, Vanotti S, et al. Brain function assessment of patients with multiple sclerosis in the expanded Disability Status Scale: a proposal for modification. *Int J MS Care* 2020;22:31–5. <http://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2018-084>.
- [16] Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler* 2010;16:581–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510362819>.
- [17] Cheng EM, Crandall CJ, Bever CT, Giesser B, Haselkorn JK, Hays RD, et al. Quality indicators for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:970–80. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510372394>.
- [18] Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler* 2018;24:1665–80. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458518803785>.
- [19] Dujardin K, Auzou N, Lhommée E, Czernecki V, Dubois B, Fradet A, et al. French consensus procedure for assessing cognitive function in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:696–702. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2016.05.001>.
- [20] Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Ehrle N, Charré-Morin J, Saubusse A, et al. Validation of the French version of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Mult Scler Relat Disord* 2021;48:102692. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102692>.
- [21] Smith A. Symbol digit modalities test: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1982.
- [22] Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:721–33. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517690821>.
- [23] Strober LB, Bruce JM, Arnett PA, Alschuler KN, DeLuca J, Chiaravalloti N, et al. A much needed metric: Defining reliable and statistically meaningful change of the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103405>.
- [24] Weinstock Z, Morrow S, Conway D, Fuchs T, Wojcik C, Unverdi M, et al. Interpreting change on the Symbol Digit Modalities Test in people with relapsing multiple sclerosis using the reliable change methodology. *Mult Scler* 2022;28:1101–11. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585211049397>.
- [25] Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:1665–72. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513480251>.
- [26] Maubeuge N, Deloire MS, Brochet B, Charré-Morin J, Saubusse A, Ruet A. Validation of a Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BCCAMS) and comparison with reference batteries. *Mult Scler* 2022;28(7):1112–20. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585211054006> [Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766866].
- [27] Benedict RHB. Effects of using same- versus alternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2005;11:727–36. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617705050782>.
- [28] Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 4th Ed. WAIS-IV San Antonio: Pearson; 2008.
- [29] Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention (TEA, Version 1.6). Herzogenrath, Germany: Psytest; 2004.
- [30] War Department, Adjunct General's Office. Adjunct General's Office. Army Individual Test Battery - Manual of directions and scoring. Washington, DC; 1944.
- [31] Godefroy O, le GREFFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : évaluation en pratique clinique. Solal: De Boeck; 2012.
- [32] Delis DC, Kaplan E, Kramer JH. Delis-Kaplan Executive Function System. Washington DC: APA PsycTests; 2012. <http://dx.doi.org/10.1037/t15082-000>.
- [33] Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207–17.
- [34] d2 : test d'attention concentrée. Hogrefe Ed Tests Psychol n.d. <https://www.hogrefe.fr/produit/attention-d2/> (accessed September 4, 2023).
- [35] Naëgelé B, Mazza S. Le PASAT modifié : édition d'un test d'attention normé chez l'adulte sain francophone. Solal; 2003.
- [36] Roussel J, Gatignol P. Intérêt d'un nouvel étalonnage de tests : réflexion et mise en pratique autour de la batterie de dénomination orale d'images DO80. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:A210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.586>.
- [37] Lezzer S, Maillat G. Validation d'une batterie d'évaluation des troubles lexicaux chez le sujet aphasique. Université de Lille, France: Mémoire d'Orthophonie; 2008.
- [38] Havez J, Hermant P. Étalonnage de la BETL (batterie d'évaluation des troubles lexicaux). Université de Lille, France: Mémoire d'orthophonie; 2009.
- [39] Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2003;9:393–6. <http://dx.doi.org/10.1191/1352458503ms9020a>.
- [40] Alsaleh M, Lebreuilly R. Validation de la traduction française d'un questionnaire court de dépression de Beck (BDI-FS-Fr). *Ann Med Psychol Rev Psychiatr* 2017;175:608–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2016.06.015>.
- [41] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>.
- [42] Micolaud-Franchi J-A, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, et al. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample.

- Epilepsy Behav EB 2016;57:211–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.015>.
- [43] Snaith RP, Zigmond AS. *The Hospital Anxiety and Depression Scale Manual*. Windsor: Nfer-Nelson; 1994.
- [44] Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267:100–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.10.002>.
- [45] Lebrun C, Blanc F, Brassat D, Zephir H, de Seze J, CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2010;16:919–25. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510375707>.
- [46] Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1035–7 [jnnp-2013].
- [47] Corfield F, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther* 2018;7:287–306. <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-018-0102-3>.
- [48] Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet J-C, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol* 2013;260:776–84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6705-1>.
- [49] Jaworski MG, Gillies JK, Youngs M, Wojcik C, Santivasci C, Jakimovski D, et al. Predicting employment deterioration with the Processing Speed Test (PST) and SDMT in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023;29:1327–36. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585231187283>.
- [50] Sandry J, Simonet DV, Brandstadter R, Krieger S, Katz Sand I, Graney RA, et al. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is sensitive but non-specific in MS: lexical access speed, memory, and information processing speed independently contribute to SDMT performance. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102950. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.102950>.
- [51] Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *J Neurol* 2018;265:562–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8747-5>.
- [52] Lufriu S, Rocca MA, Pagani E, Riccitelli GC, Solana E, Colombo B, et al. Hippocampal-related memory network in multiple sclerosis: a structural connectivity analysis. *Mult Scler* 2019;25:801–10. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458518771838>.
- [53] Planche V, Koubiyr I, Romero JE, Manjon JV, Coupé P, Deloire M, et al. Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1814–24. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23970>.
- [54] Sumowski JF, Leavitt VM, Rocca MA, Inglese M, Riccitelli G, Buyukturkoglu K, et al. Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across stages of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:675–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517708873>.
- [55] Strober L, Englert J, Munschauer F, Weinstock-Guttman B, Rao S, Benedict RHB. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the minimal assessment of cognitive function in MS. *Mult Scler* 2009;15:1077–84. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458509106615>.
- [56] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). L'évaluation Troubl. Mém. Présent. Quatre tests de mémoire Épis. Avec leur étalonnage. Solal: De Boeck; 2004.
- [57] Bensa C, Bertogliati C, Chanalet S, Malandain G, Bedoucha P, Lebrun C. [Early detection of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: functional-anatomical correlations and longitudinal follow-up]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:1221–31.
- [58] Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, Krieger S, Yeshokumar A, Katz Sand I, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020;26:1752–64. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519881760>.
- [59] Joly H, Cohen M, Lebrun C. Demonstration of a lexical access deficit in relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:527–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.05.003>.
- [60] Roussel M, Godefroy O. La batterie GRECOVASC – évaluation et diagnostic des troubles neurocognitifs vasculaires avec ou sans contexte d'accident vasculaire cérébral. De Boeck; 2016.
- [61] Tombaugh TN. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Arch Clin Neuropsychol* 2006;21:53–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.006>.
- [62] Reuter F, Baumstarck-Barrau K, Loundou A, Pelletier J, Auquier P. Paced Auditory Serial Addition Test : données normatives dans une population française. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:944–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2010.01.018>.
- [63] Denney DR, Hughes AJ, Owens EM, Lynch SG. Deficits in planning time but not performance in patients with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol* 2012;27:148–58. <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acr105>.
- [64] Rosti-Otajarvi E, Hamalainen P. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler J* 2012;19:31–45. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512439437>.
- [65] Joly H, Capet N, Mondot L, Cohen M, Suply C, Bresch S, et al. Thalamic atrophy correlates with dysfunctional impulsivity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102374>.
- [66] Braley TJ, Kratz AL, Kaplish N, Chervin RD. Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep* 2016;39:1525–33. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.6012>.
- [67] McIntosh GE, Liu ES, Allan M, Grech LB. Clinical practice guidelines for the detection and treatment of depression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurol Clin Pract* 2023;13:e200154. <http://dx.doi.org/10.1212/CJP.0000000000000154>.
- [68] van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NGA, Ruimschotel RP, Middelkoop HAM, Visser LH. The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis: self-reported versus objective cognitive functioning in MS. *Eur J Neurol* 2012;19:562–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03538.x>.
- [69] Carone DA, Benedict RHB, Munschauer FE, Fishman I, Weinstock-Guttman B. Interpreting patient/informant discrepancies of reported cognitive symptoms in MS. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2005;11:574–83. <http://dx.doi.org/10.1017/S135561770505068X>.
- [70] Pineau F, Corvol J-C, Lubetzki G, Papeix C. Effet de la prise en charge psychoéducatrice des troubles cognitifs et émotionnels dans la SEP sur la perception par les patients de leurs difficultés cognitives. *Rev Neurol (Paris)* 2015;171:A80–1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.180>.
- [71] Morrow SA. Anxiety is more important than depression in MS – yes. *Mult Scler* 2018;24:440–1. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517751652>.
- [72] Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler* 2017;23:923–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517702553>.

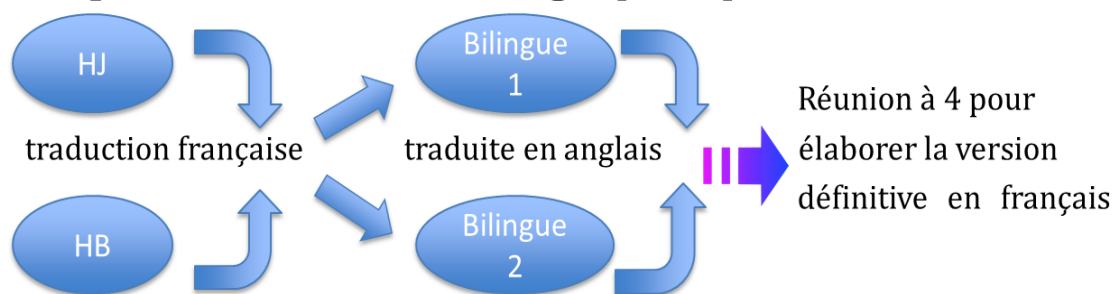
- [73] Hanna J, Santo JB, Blair M, Smolewska K, Warriner E, Morrow SA. Comparing depression screening tools in persons with multiple sclerosis (MS). *Rehabil Psychol* 2017;62:20–4. <http://dx.doi.org/10.1037/rep0000115>.
- [74] Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1026–32. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458507077942>.
- [75] Sumowski JF, Leavitt VM. Cognitive reserve in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:1122–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458513498834>.
- [76] Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009;31:913–26. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390902740643>.
- [77] Landmeyer NC, Bürkner P-C, Wiendl H, Ruck T, Hartung H-P, Holling H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94:e2373–8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000009522>.
- [78] Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al. Cognition in multiple sclerosis: state of the field and priorities for the future. *Neurology* 2018;90:278–88. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004977>.
- [79] Goverover Y, Chiaravalloti N, Genova H, DeLuca J. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: the self-GEN trial. *Mult Scler J* 2018;24:1096–104. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517709955>.
- [80] Dobryakova E, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti ND. A pilot study examining functional brain activity 6 months after memory retraining in MS: the MEMREHAB trial. *Brain Imaging Behav* 2014;8:403–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s11682-014-9309-9>.
- [81] Chiaravalloti ND, Goverover Y, Costa SL, DeLuca J. A pilot study examining Speed of Processing Training (SPT) to improve processing speed in persons with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2018;9:685. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00685>.
- [82] Genoud-Prachex T, Perrenoud MP, Brioschi-Guevara A, Bieler-Aeschlimann M, Moser C, Rouaud O, et al. Télé-neuropsychologie : nouvelles technologies et outils évaluatifs. *Rev Neuropsychol* 2020;12(4):341–50. <http://dx.doi.org/10.1684/nrp.2020.0602>.
- [83] Raimo S, Santangelo G, Cropano M, Gaita M, Ammendola L, Malangone D, et al. Comparing face-to-face and videoconference assessment of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2023;29(10):1337–9. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585231192469>.
- [84] Potticary H, Langdon D. A systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) international validations. *J Clin Med* 2023;12(2):703. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12020703>.

2. Adaptation et diffusion du questionnaire MSWDQ-23 en langue Française

La première étape des études sur le travail dans la SEP a consisté à adapter le questionnaire MSWDQ-23 à la langue Française (questionnaire original en anglais en annexe 2). Cette adaptation n'était en effet pas une traduction littérale mais une adaptation culturelle suivant la méthode COSMIN. Le graphique ci-dessous montre comment ce travail a été effectué en double aveugle et avec une traduction dite « forward-backward ». En effet, l'adaptation en français de ce questionnaire a été effectuée au travers d'une double traduction en double aveugle. Tout d'abord deux neuropsychologues bilingues et spécialistes de la SEP ont produit en aveugle une traduction du questionnaire MSWDQ-23 de l'anglais vers le français et ont rédigé ensemble une version commune. Deux personnes bilingues, externe de l'hôpital, ont retraduit cette version commune en anglais chacune en aveugle, puis ont rédigé une nouvelle version commune. Enfin, les 4 personnes impliquées se sont réunies pour produire la version finale en français. Le questionnaire a ensuite été testé en termes de compréhension auprès d'un groupe de 15 patients avant de convenir d'une version définitive. A l'issue de cette adaptation, le questionnaire a été informatisé et diffusé dans toute la France au travers d'une enquête nationale.

Figure 1 : Méthode d'adaptation du questionnaire MSWDQ-23

adaptation en double aveugle par 4 personnes.



Joly H, Lebrun-Frenay C, Brissart H, et les membres du projet WORKSEP. Questionnaire de difficultés au travail dans la sclérose en plaques : validation française du Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ), 2023 ;1727(1) :5-76. doi: 10.1016/j.praneu.2023.10.001



Questionnaire de difficultés au travail dans la sclérose en plaques : validation française du Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ)



Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ)

H. Joly ^{a,b}
C. Lebrun-Frenay ^a
H. Brissart ^{b,c}
et les membres du projet WORKSEP

^aCRCSEP Neurologie Pasteur 2, CHU de Nice, université Côte d'Azur, UMR2CA (URRIS), 30, voie Romaine, 06000 Nice, France

^bUMR 7039, CNRS and Lorraine University, Nancy, France

^cNeurologie, CHRU-Nancy, Nancy, France

RÉSUMÉ

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie chronique démyélinisante du système nerveux central qui touche fréquemment des personnes dans une période de leur vie où elles sont encore en activité professionnelle. Le questionnaire Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) a été spécifiquement conçu pour évaluer les difficultés au travail des patients atteints de SEP. Il n'existait pas jusqu'à ce jour d'outil équivalent en français. L'étude WORKSEP, financée par la fondation ARSEP et sous l'égide de la Société francophone de la SEP, s'est déroulée dans 14 centres et a permis de valider en langue française ce questionnaire auprès de 206 patients. Cet outil court et facile d'utilisation permettra aux soignants de mieux identifier les difficultés au travail des patients atteints de SEP et de proposer des prises en charge adaptées en vue d'améliorer leur qualité de vie professionnelle.

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system frequently occurring in a period of life when people still have an occupational activity. The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) has been specifically developed in order to evaluate work difficulties in patients with MS. To date, there was no equivalent tool in French. The WORKSEP study that inclusion 206 MS patients in 14 centers in France, with the support of the ARSEP foundation and the French MS society, has enabled validation of the French version of the MSWDQ. This short and easy-to-use tool will provide caregivers the opportunity to better apprehend work difficulties in MS patients and to propose adapted support in order to increase their professional quality of life.

© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Sclérose en plaques
Travail
Questionnaire

KEYWORDS

Multiple sclerosis
Work
Questionnaire

Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
joly.h@chu-nice.fr

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie chronique démyélinisante du système nerveux central dont l'âge de début de maladie peut être précoce chez des patients qui vont ou sont entrés dans la vie active. Selon un rapport épidémiologique mondial, 43 % des patients SEP sans emploi ont arrêté leur emploi dans les 3 ans après l'annonce diagnostique [1]. Une étude similaire menée France a mis en évidence que 82 % des patients atteints de SEP avaient un âge inférieur à celui de la retraite et que 56 % de ces patients exerçaient un emploi. Pour 90 % des patients interrogés, leur maladie impactait la productivité au travail [2]. Un questionnaire permettant d'évaluer les difficultés au travail a été spécifiquement développé pour les patients atteints de SEP en anglais : le Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) [3]. Il existe une version courte de ce questionnaire facilitant son utilisation en clinique courante [4]. Prendre en compte les difficultés au travail des patients atteints de SEP de manière détaillée au travers de cet outil pourra permettre de proposer des prises en charges adaptées afin de favoriser le maintien de l'emploi dans les meilleures conditions possibles. Le projet WORKSEP a permis de valider ce questionnaire MSWDQ en langue française pour donner accès à la communauté de praticiens en neurologie à un outil court et simple d'utilisation [5].

Le questionnaire MSWDQ a été adapté à la langue française au travers d'une méthodologie scientifique reconnue de double

traduction en double aveugle [6]. La validation de la version française obtenue a été effectuée au travers d'une étude multicentrique dans 14 centres hospitaliers en France grâce au soutien de la Société francophone de la SEP (SFSEP) et de l'ARSEP. Cette étude a permis d'inclure 206 patients atteints de SEP toute forme confondue. Tel que dans la version originale, la version française du MSWDQ permet de regrouper les difficultés au travail en fonction de trois types de barrières :

- les barrières psychologiques et cognitives : qui impactent les interactions sociales ou la communication ;
- les barrières physiques : qui réduisent l'accès au lieu de travail ou la capacité physique à exercer l'emploi ;
- les barrières externes : concernant les aspects financiers et l'équilibre entre la vie privée et la vie professionnelle.

L'utilisation de ce questionnaire permet donc d'appréhender les différentes dimensions physiques, cognitives, psychologiques, et sociales pouvant induire un impact de la pathologie sur les capacités au travail des patients. Des recherches ultérieures viseront à déterminer la faisabilité d'identifier des seuils critiques de difficultés rapportées sollicitant une intervention et des adaptations du poste de travail. Le MSWDQ est un outil court et simple d'utilisation pour permettre aux praticiens en neurologie d'appréhender la question du travail avec leurs patients et de proposer des prises en charges adaptées en vue d'améliorer la qualité de vie sur le plan professionnel.

Tableau 1. Le questionnaire de difficultés au travail dans la Sclérose en plaques en version Française.

Au cours des quatre dernières semaines, dans votre emploi actuel ou le plus récent, veuillez indiquer à quelle fréquence vous avez vécu les situations suivantes en lien avec votre SEP

- 01 – J'ai ressenti un manque de coordination dans mes mouvements
- 02 – J'ai pensé que mon employeur ne comprenait pas très bien mes besoins
- 03 – J'ai trouvé difficile d'apprendre de nouvelles choses
- 04 – J'ai pensé que mon supérieur ou mes collègues de travail ne me soutenaient pas
- 05 – J'ai ressenti que mes problèmes intestinaux, sphinctériens ou de vessie m'ont perturbé(e) pendant la réalisation d'une tâche
- 06 – J'ai eu besoin que l'on me rappelle de faire une tâche à un moment donné
- 07 – J'ai eu l'impression que je n'étais pas capable d'atteindre le niveau que l'on attendait de moi
- 08 – J'ai trouvé qu'il était difficile de supporter la température au travail
- 09 – J'ai trouvé qu'il était difficile d'accéder à mon bureau ou à mon lieu de travail
- 10 – J'ai eu beaucoup de mal à me souvenir d'une conversation récente
- 11 – J'ai ressenti de la douleur en effectuant une tâche
- 12 – J'ai eu peur de ne pas pouvoir subvenir à mes besoins si je ne pouvais plus travailler
- 13 – Je suis devenu(e) somnolent(e) en effectuant une tâche de longue durée
- 14 – J'ai trouvé difficile de maintenir mon équilibre en étant debout
- 15 – J'ai eu du mal à me concentrer sur une tâche
- 16 – J'ai eu des difficultés à exprimer ce que je voulais dire à mes collègues de travail
- 17 – J'ai senti qu'il m'était plus difficile de trouver un équilibre entre le travail et les obligations de la vie quotidienne ;
- 18 – J'ai trouvé difficile d'écrire ou de taper à l'ordinateur
- 19 – J'ai trouvé difficile d'interagir avec les gens
- 20 – J'ai eu peur d'être incontinent(e)
- 21 – J'ai trouvé difficile de réduire mon temps de travail dans la mesure où mon salaire en serait également réduit
- 22 – J'ai oublié ce que je devais faire ensuite
- 23 – J'ai eu l'impression que mon travail devenait plus difficile en raison de mes responsabilités à la maison

Cotation : faire la somme des scores aux items suivants pour calculer les pourcentages (un score élevé correspond à un niveau de difficultés élevé). Barrière physiques : 1, 5, 8, 9, 11, 14, 18, 20. Barrières cognitives et psychologiques : 2, 3, 4, 6, 7, 10, 13, 15, 16, 19, 22. Barrières externes : 12, 17, 21, 23.

Points essentiels

- La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie chronique démyélinisante du système nerveux central dont l'âge de début de maladie peut être précoce chez des patients qui vont ou sont entrés dans la vie active
- Le MSWDQ est un outil court et simple d'utilisation pour permettre aux praticiens en neurologie d'appréhender la question du travail avec leurs patients et de proposer des prises en charges adaptées.

Déclaration de liens d'intérêts

Héloïse Joly et l'étude WORKSEP ont bénéficié d'un financement de la fondation ARSEP.

- ## RÉFÉRENCES

- [1] Global MS Employment Report. Atlas of MS 2016. MS international federation. Available at: <http://www.msif.org/>.
- [2] Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for France. *Mult Scler* 2017;23(2_suppl):65–77. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517708125>.
- [3] Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, et al. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. *Mult Scler* 2012 Jun;18(6):871–80. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511431724>.
- [4] Honan CA, Brown RF, Hine DW. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil* 2014;36(8):635–41. <http://dx.doi.org/10.3109/09638288.2013.805258>.
- [5] Joly H, Brissart H, Fabre R, Honan CA, Lebrun-Frenay C on behalf of WORKSEP group. French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: a valuable tool in clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. Submitted 2023.
- [6] Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, et al. Protocol of the COSMIN study: Consensus-based standards for the selection of health Measurement Instrument. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:2.

[illegible]

3. Etude de validation du MSWDQ-23 en Français et détermination de scores seuils

Après avoir adapté le questionnaire MSWDQ-23 à la langue Française il était nécessaire de le valider scientifiquement. Une étude multicentrique a été réalisée dans toute la France avec le soutien de la Fondation ARSEP et de la SFSEP.

L'objectif était de déterminer sa fiabilité en termes de consistance interne et d'effet test-retest, de vérifier si les items du questionnaire se regroupaient selon les mêmes facteurs que la version originale (les barrières physiques, cognitives et psychologiques, et externes), et de tester sa validité convergente et de construction. Enfin, bien que ce questionnaire ait été validé dans de nombreuses langues aucune étude jusqu'à ce jour n'avait permis de déterminer les scores seuils à ce questionnaire permettant d'interpréter les résultats.

Deux cent six PaSEP ont été inclus au travers de cette étude qui s'est déroulée dans 14 centres en France. Les patients étaient invités à remplir le questionnaire MSWDQ-23 en français ainsi que deux autres questionnaires évaluant d'une part la plainte cognitive de nature exécutive (DEX) et d'autre part la qualité de vie (SF-36). Il était aussi demandé aux patients de préremplir le questionnaire deux semaines après la première passation pour évaluer l'effet test-retest.

Les résultats ont montré des niveaux satisfaisants de fiabilité avec une consistance interne élevée (Cronbach's $\alpha=0.91$) et une bonne fiabilité test-retest basée sur les 144 questionnaires obtenus avec un coefficient de corrélation intraclass de 0.78. L'analyse factorielle montrait le même regroupement que la version originale. La validité convergente a permis de montrer des corrélations élevées entre les barrières psychologiques et cognitives et la plainte cognitive de nature exécutive au DEX et avec la qualité de vie mentale, tandis que les barrières physiques corrôlaient fortement et le niveau de qualité de vie physique à la SF-36. La validation de construction montrait un niveau plus élevé de difficultés mesurées au MSWDQ-23 chez les patients sans emploi par rapport à ceux ayant toujours un emploi. En conséquence cette variable a été utilisée pour déterminer les scores seuils : 32 au score total, 27 aux BPC et 37 aux BP.

Cette étude a donc permis de valider le MSWDQ-23 en langue Française et de déterminer des valeurs seuils indiquant la nécessité d'une intervention en termes de remédiation ou d'adaptation au travail. Une des limites de cette étude réside dans le fait de pas avoir effectué de mesure de la dépression, de l'anxiété, de la fatigue et de la cognition, qui sont des symptômes fréquents dans la SEP pouvant interférer avec l'évaluation des difficultés au travail à cet auto-questionnaire. Ces dimensions ont été prises en compte dans l'étude de sous-groupe du projet WORKSEP.

Joly H, Brissart H, Fabre R., Cambiaggio S, Honan CA., and, Lebrun-Frenay C on behalf of WORKSEP group. French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) with determination of cut-off scores: A valuable tool in clinical practice. Rev Neurol. Sous révisions mineures.

Title: French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23) with determination of cut-off scores: A valuable tool in clinical practice.

Authors: Héloïse Joly ^{1,2,3}, Hélène Brissart ^{3,4}, Roxane Fabre ^{5,6}, Stephane Cambiaggio ⁷, Margaux Zerlini ¹, Cynthia Honan ⁸, Christine Lebrun-Frenay ^{1,2}, and the members of the WORKSEP Group.

Main authors affiliations:

1. Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Neurologie, CRC SEP, Nice, France
2. Université Nice Côte d'Azur, UR2CA-URRIS, Nice, France
3. Université de Lorraine, CNRS, F-54000, Nancy, France
4. Service de Neurologie, CHRU-Nancy, Nancy, France
5. Département de Santé Publique, Centre hospitalier Universitaire de Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France
6. Fédération Nice Hospitalo-Universitaire INOVPAIN, Centre hospitalier Universitaire de Nice Université Côte d'Azur, Nice, France
7. Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France
8. School of Psychological Sciences, University of Tasmania, Launceston, Australia.

Corresponding author: Héloïse Joly, Service de Neurologie, Hopital Pasteur 2, CHU de Nice, 30 avenue de la voie romaine, 06000 Nice, France
Tel: +33 492038301, Fax: +33 492038425; Email: joly.h@chu-nice.fr

WORKSEP Group composition:

- Donze Cécile : Hôpital saint Philibert, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Faculté de médecine et de maïeutique de Lille, Lomme, France.
- Debouverie Marc : Department of Neurology, CHU de Nantes, Nantes, France.
- Derache Nathalie : Department of Neurology, MS Expert Centre, CHU de Caen, Caen, France.
- Defer Gilles : Department of Neurology, MS Expert Centre, CHU de Caen, Caen, France.
- Gagnol Arnaud : Department of Neurology, CH Libourne, Libourne, France.
- Cohen Mikael : Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Neurologie, CRC SEP, Nice, France **et** Université Nice Côte d'Azur, UR2CA-URRIS, Nice, France.
- Clavelou Pierre : Department of Neurology, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France.
- Bourre Bertrand : Department of Neurology, CHU de Rouen, Rouen, France.
- Thouvenot Eric : Department of Neurology, Nimes University Hospital, Nimes, France.
- Louapre Celine: Sorbonne University, Paris Brain Institute, ICM, Assistance Publique Hôpitaux de Paris APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Inserm, CNRS, CIC Neuroscience, Paris, France.

- Maillart Elisabeth: Neurology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, CRC-SEP, Paris, France.
- De Sèze Jérôme: Department of Neurology, CIC INSERM 1434, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France.
- Pelletier Jean: Department of Neurology, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital de la Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Marseille, 13005, France.
- Ruet Aurélie : Neurology MS Clinic Bordeaux, University Hospital, Bordeaux, France **et** Neurocentre Magendie, Bordeaux University, INSERM, U1215, 33000 Bordeaux, France.
- Deloire Mathilde : CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.
- Berger Eric : Service de Neurologie, CHU de Besançon, Besançon, France.
- Zephir Hélène : CRC-SEP Lille, CHU Lille, Lille, France.

Financial disclosure:

This research, the WORKSEP project and Héloïse Joly received a grant from the ARSEP Foundation.

The other authors do not report conflict of interest related to this study.

Author's roles: The authors confirm contribution to the paper as follows: study conception and design: HJ, HB, CLF; data collection: SC, HJ, HB, MZ; analysis and interpretation of results: RF, HJ; first manuscript draft: HJ; manuscript revision: HB, CH, CLF. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Title : French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23) with determination of cut-off scores: A valuable tool in clinical practice.

Abstract :

Work difficulties are a primary issue of Multiple Sclerosis (MS). This is because disease onset usually occurs during a time when establishing a career and employment is of paramount importance. The MSWDQ-23 (Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire) was developed to assess work difficulties in MS. The WORKSEP project aimed to adapt and validate the French MSWDQ-23 and develop cut-off scores through a multicentric study in 14 centers across France. Two hundred and six persons with MS were recruited: 149 with relapsing-remitting MS and 57 with progressive forms of MS. They completed the MSWDQ-23 in French, the DEX to assess the subjective cognitive executive complaint, and the SF-36 evaluating mental (MC) and physical (PC) health-related quality of life. The results indicated that the French version of MSWDQ-23 has high internal consistency (Cronbach's α : 0.93) and test-retest reliability (ICC of 0.83). A confirmatory factor analysis demonstrated a scale structure identical to the original English version comprising physical barriers (PB), psychological and cognitive barriers (PCB), and external barriers (EB). The construct and convergent validity were strong. A higher level of work difficulties at PB score was related to a higher level of disability at the EDSS and lower PC quality of life, and a higher level of PCB was related to higher cognitive executive complaints and lower MC quality of life. ROC curves based on the difference between employed and unemployed patients allowed for determining cut-off values of 32 for the total score, 37 for PB, and 27 for PCB. This study allowed the validation of the MSWDQ-23 in the French language and is the first to propose cut-offs. Determining the cut-off value enables identifying patients needing intervention and targets the limitations that MS patients may encounter in the workplace. This easy-to-use instrument provides the opportunity to propose an adapted rehabilitation program or work adjustments to improve the quality of life in patients with MS.

Keywords : Work, Multiple Sclerosis, French validation, Questionnaire, Cut-off value.

1 Mots clés : Travail, Sclérose en Plaques, Validation française, Questionnaire, Score seuil.

2 Highlights :

- 3 • Work difficulties are a significant issue in people with Multiple Sclerosis.
- 4 • The MSWDQ-23 is the first tool validated in French to assess work difficulties in MS.
- 5 • The determination of cut-off values can assist in identifying people with MS in need of
- 6 intervention to help with their employment.

7

8 1. Introduction:

9 Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating and degenerative chronic disease of the
10 central nervous system affecting over 120,000 patients in France [1,2]. Its prevalence has
11 increased throughout Europe in the last 30 years [3]. Among individuals with severe and
12 chronic disease-inducing disabilities, people with MS (pwMS) experience some of the highest
13 rates of unemployment [4]. With a disease onset mainly between the ages of 20 and 40 years,
14 it represents the most common cause of non-traumatic neurological disability in young and
15 middle-aged adults [5,6]. Therefore, MS diagnosis often occurs at a time when starting to work
16 or establishing their working career [7]. The loss of working activity represents a significant
17 burden not only in terms of cost but also in decreasing patient health-related quality of life
18 (HRQOL). Employed pwMS reported better HRQOL than unemployed peers [7-12]. Detecting
19 work difficulties to reduce the impact of MS disease on patient work HRQOL is essential.

20 Based on the Global MS Employment Report, 43% of pwMS without employment
21 ceased to work in the three years following the announcement of the diagnosis [13]. A large
22 European study conducted in 16 countries involving 16,808 pwMS highlighted that only about
23 50% of patients before retirement age are currently employed [14]. Furthermore, the

1 proportion of pwMS who had early retirement because of their disease has been estimated
2 to range from 33% to 45%, depending on the country [15]. In France, a similar study indicated
3 that 82% of pwMS were under retirement age; among them, only 56% were employed [16].
4 The level of the disability was linked to withdrawal from work, and 90% of pwMS interviewed
5 in the study reported that their disease impacts their work productivity.

6 An increase in physical disability negatively affects work outcomes [17-19].
7 Nevertheless, MS symptoms may affect work outcomes even at an early stage of the disease
8 [20-22]. Besides, not only physical disability may impact working skills. An extensive range of
9 MS symptoms may interfere with working abilities, such as fatigue, pain, difficulties with
10 walking and/or balance, spasticity, depression, anxiety, and cognitive dysfunction
11 [11,17,19,23,24]. Indeed, fatigue is a significant symptom of MS that may interfere with work
12 abilities [21,23,24]. Meanwhile, subjective cognitive complaints are linked to decreased work
13 capacity [25-27]. So are objectively assessed cognitive difficulties, mainly slowed information
14 processing, episodic memory, and executive dysfunctions, which may be predictive
15 employment loss in MS [20,28-30]. Dual-task difficulties may also be a risk factor for
16 unemployment in pwMS [31]. Symptom management and vocational rehabilitation for pwMS
17 are highly important, given their propensity to alleviate adverse employment outcomes
18 [4,7,11,19,32-34].

19 Tailored interventions to improve work outcomes require an accurate assessment of
20 the difficulties encountered at work. A 50-item Multiple Work Difficulties Questionnaire
21 (MSWDQ) [35] was specifically developed to assess work difficulties in MS. A briefer 23-item
22 version of the instrument (the MSWDQ-23) was subsequently explicitly designed for use in
23 clinical settings [36]. This shorter version measures three broad domains of work difficulties:

1 psychological and cognitive, physical, and external barriers (which relate to financial concerns
2 and work-life balance). The MSWDQ-23 has been successfully adapted and validated in
3 numerous languages worldwide, including German, Serbian, Spanish, Turkish, Dutch, Greek,
4 and Persian, and is ongoing for Norwegian and Brazilian [37-45]. The Dutch translation study
5 compared the score of pwMS to a healthy group of people without MSand found significantly
6 higher difficulties in pwMS [43]. None of the studies conducted to date have determined cut-
7 off scores for the MSWDQ-23. Cut-off scores may enable efficient screening of pwMS at risk
8 of poor work outcomes, thereby assisting clinicians in determining whether there may be a
9 need for rehabilitation or work adjustments.

10 The present research aimed to validate the MSWDQ-23 in French through a
11 multicentric study. To achieve this aim, several steps were employed. The first step was to
12 adapt, linguistically and culturally, the original English version to the French language. The
13 second step assessed the feasibility and reliability of the French version of the MSWDQ-23—
14 the third step involved evaluating the construct validity of this French version through
15 confirmatory factor analysis. Convergent validity using a measure of cognitive complaint and
16 HRQOL with the hypothesis that cognitive complaint and mental component of HRQOL would
17 relate to the psychological/cognitive barriers, and the physical component of HRQOL would
18 relate to the physical barriers at MSWDQ-23. Finally, cut-off scores were determined, which
19 could indicate the need for an intervention to facilitate and improve the work HRQOL of
20 patients in everyday care practice.

21 2. Method:

22 2.1. Participants

1 This non-interventional, cross-sectional study was conducted in 14 MS Units
2 throughout France, coordinated by the Central University Hospital (CHU) Pasteur 2 in Nice,
3 France, the WORKSEP project (see Appendix 2 for several inclusions per center). Competitive
4 recruitment was established among centers, and the study was promoted and centralized by
5 the CHU Pasteur 2. *Inclusion criteria* for the WORKSEP study were: (a) age between 18 and 65
6 years; (b) having French native language; (c) being affiliated with social security; and (d) having
7 an MS diagnosis according to the 2017 revised McDonald criteria [46,47]. The recruitment of
8 the participants followed the natural repartition of the form of the disease in the population
9 of patients with MS: 70 % of relapsing-remitting MS (RRMS), including 10% of Clinically
10 Isolated Syndrome (CIS), and 30 % progressive forms of MS including 75% of Secondary
11 Progressive MS (SPMS) and 25% of Primary Progressive MS (PPMS) [48]. *Exclusion criteria*
12 included (a) comorbid neurological disorders other than MS (e.g., traumatic brain injury,
13 epilepsy); (b) no history of any inflammatory event like relapse or disease-modifying
14 treatment change at least three months before participation; (c) comorbid psychiatric disease
15 other than depression or current use of anti-psychotic medication; (d) alcohol or other
16 substance abuse; (e) visual, auditive, motor or speech impairment that prohibits the
17 understanding of written consent and the ability to read and complete the questionnaires.

18 The study was performed according to the Declaration of Helsinki and was approved
19 by the local ethics committee (ID-RCB: 2020-A03494-35). All participants provided written
20 informed consent before their participation.

21 2.2. Study procedure:

22 After approval from the developer of the MSWDQ-23 was obtained, we adapted the
23 questionnaire to French linguistically and culturally, using a double-blind forward and back-

translation following the COSMIN methodology [35,36,50,51]. The forward translators were bilingual healthcare professionals and researchers familiar with MS. The backward translators were two native English speakers fluent in French and without any knowledge concerning MS, who translated the first French version produced back into English. After consensus was reached about the French draft version of the MSWDQ-23, it was trialed in 25 patients with MS who provided feedback about the intelligibility of the instrument. Based on these comments and preferring conceptual and cultural equivalence above pure linguistic translation, the final version of the French MSWDQ-23 was produced. The final version of the MSWDQ-23 in French can be found in Appendix 1 in the online Supplementary Material.

All participants completed a clinical examination by a neurologist, and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were determined to quantify the level of physical disability (ranging from 0 normal neurological exam to 10 deaths due to MS) [49]. Demographics, medicals (MS course, disease duration, EDSS score), and socio-professional information were collected with the neurologist. The participants were then invited to fill out three questionnaires in pen-and-paper forms under supervision: the MSWDQ-23 in French, the DEX questionnaire for measuring cognitive executive complaint, and the SF-36 for HRQOL [52,53]. When a relative was available, they were invited to complete the informant part of the DEX questionnaire. Furthermore, participants were asked to complete the MSWDQ-23 in pen-and-paper forms a second time two weeks later and to send it by mail to the promoting center. This procedure allowed 144 retest forms of the MSWDQ-23 to be obtained to assess reliability. Once questionnaires were filled out, all data (medical, demographics, socio-professionals, and questionnaire responses) were collected via an e-CRF from Redcap software centralized at the promoting center.

2.3. Measures:

The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23

MSWDQ-23 is a validated briefer version of the original 50-item scale developed by Honan et al. [35,36]. This brief version includes 23 items, which assess three broad domains of work difficulties: the psychological and cognitive barriers (11 items, e.g., “I struggled to remember recent conversation”), physical barriers (8 items, e.g., “I found accessing my office or worksite difficult,” and external barriers (4 items, e.g., “I felt that it was more difficult to balance work and home duties”). Participants rate their perceived difficulties over the last four weeks of their present or most recent job if they were no longer working. The items are rated on a five-point Likert scale from 0 Never to 4 Always. Scores for each barrier are obtained by summing the item scores, dividing this by the total possible item scores, and multiplying this by 100 to calculate a percentage score. A total MSWDQ-23 score can be computed by averaging the three barrier scores. Higher scores reflect more significant difficulties.

DEX for cognitive executive complaint

The DEX is a self-report questionnaire from the Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome (BADS) available in French [52,54]. It allows the measure of cognitive complaints about executive dysfunction. It includes 20 items, with response options ranging from 0 Never to 4 Always, with a higher value indicating more significant difficulties. Previous research suggested a strong link between this measure and work outcomes [26]. Furthermore, it has the advantage of including two versions, one for the patient and one for its relative and informant.

Short Form Survey (SF-36) for health-related quality of life

1 The SF-36 is a scale measuring HRQOL validated in French [53]. It allows the
2 calculation of two principal global scores of HRQOL: the mental component (MCS) and the
3 physical component (PCS). Those scores are obtained by measuring eight domains:
4 physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social
5 functioning, role emotional, and mental health. Each domain provides a percentage,
6 the average from the four first domains corresponding to the PCS, and the average of
7 the four last the MCS. A high value indicates a good HRQOL.

8 *Demographics and employment measures*

9 The following demographical data were collected: date of birth, age, gender, marital
10 status, number of children, and educational level in number of years of education (were 12
11 equivalent French baccalaureate). The Employment measures were collected and treated as
12 follows: work status (employed versus unemployed, including student, retirement, and other),
13 employment time among employed patients (part-time versus full-time), invalidity, work
14 adjustment, and percentage of working hours.

15 2.4. Statistical analysis

16 Descriptive data were expressed in mean and standard deviation (SD) for continuous
17 variables and the number and percentage of patients per category for non-continuous
18 variables. The demographics data were compared between two groups of patients (RRMS and
19 CIS versus Progressives forms including PPMS and SPMS). Quantitative variables were
20 compared with a Student's *t*-test for the two modality variables. Qualitative variables were
21 compared with the de χ^2 test.

22 *Feasibility* was measured by the percentage of items completed by the participants
23 (i.e., as opposed to non-responses). Floor and ceiling effects were calculated for the overall

MSWDQ-23 and the three barrier scores. These effects were considered present if 15% of the participants achieved the highest or lowest score possible for each score of the MSWDQ-23 [55].

Internal consistency of the MSWDQ-23 was assessed using Cronbach's alpha correlation coefficient. For item correlations, a value of 0.30 or higher was considered adequate [56]. Cronbach's alpha was also recalculated after excluding each item from its factor. If a reliability coefficient was higher than 0.6 on a subscale, then this subscale was considered to form a domain [57]. Cronbach's alpha criteria were interpreted as follows: excellent (>0.80), adequate ($0.70-0.79$), and inadequate (<0.70) [58]. Test-retest reliability was assessed using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC) for each barrier and the total score of the MSWDQ-23. An ICC of ≥ 0.70 was deemed acceptable [59].

Validity was measured by confirmatory factor analysis to evaluate whether the factorial structure observed matched the three-factor model described by the original author [36]. Goodness-of-fit was estimated based on Kline recommendations: acceptable fit defined with a normed chi-squared value of less than 3 ($\chi^2/df < 3$), the root mean squared error approximation (RMSEA) of <0.05 for the lower bound and 0.10 for the upper bound; the comparative fit index (CFI) for which a value of 0.90 or more indicates a good fit; and the standardized root mean square residual (SRMR) for which a value <0.10 indicates a good fit [60]. Using Pearson correlations, convergent validity was assessed by studying the relations between MSWDQ-23 scores, the EDSS, the cognitive complaint at the DEX questionnaire, and HRQOL at SF-36. A correlation coefficient > 0.5 was considered a strong correlation, 0.3 to 0.5 a moderate correlation, and 0.2 to 0.3 a weak correlation [61]. Construct validity was measured to determine if the MSWDQ questionnaire can discriminate patients based on their

sex, form of MS, and educational level, with the Student *t*-test or Wilcoxon-Mann-Whitney Test for categorical variables and Pearson correlation for continuous variables. Furthermore, the correlations were analyzed to evaluate the effect of cognitive complaints at the DEX on work difficulties measured by the MSWDQ-23 and the impact of work difficulties on HRQOL measured by the SF-36.

Receiver-operating-characteristic (ROC) curves were constructed to assess the MSWDQ-23 scores between employed groups. The area under the curve (AUC) was shown. The best cut-off was identified for each score. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive values (NPV) were measured.

A level of significance of ≤ 0.05 was determined. All analyses were performed by using the free software R i386 3.6.1.

3. Results:

3.1. Participants characteristics

Of the 206 participants in this study, 153 (74.3%) were females. The mean education level was 13.6 years (SD: 2.8), and the mean age was 45.1 years (SD: 10.2). The mean EDSS was 2.6 (SD: 2.1 median: 2; min 0 – max 7.5) with a mean disease duration of 12.8 years (SD: 9.4). The number of patients included by form of disease was as follow: 149 RRMS including 9 CIS, 41 SPMS and 16 PPMS. As the criteria for CIS have recently changed and the number was low, we regrouped the CIS participants into the RRMS group [47]. Furthermore, to balance the groups, as the number of PPMS patients was low, SPMS and PPMS patients were regrouped into the progressive group. When comparing these two groups, the progressive group had a higher EDSS and a longer disease duration, as could be expected ($p<.001$). The proportion of females was higher in the RRMS group than in the progressive group ($p<.001$). Among all

participants, 156 (75.7 %) were employed and 50 (24.3 %) were unemployed. Fewer people were in the progressive group than the RRMS group ($p=.02$). In employed patients, nearly 60% were employed full-time, whatever clinical subtype. Among employed patients, 51.9 % had work adjustments, and among unemployed patients, 44 % had an incapacity status (i.e., they had medically retired). This was substantially higher for the progressive group than for the RRMS group ($p<.001$). The progressive group also worked fewer hours than the RRMS group ($p<.01$). Hence, the progressive group had worse work outcomes than the RRMS group. Demographic, disease, and employment characteristics and inter-group comparison are presented in Table 1.

3.2. Feasibility

The French version of the MSWDQ-23 indicated high feasibility. As participants completed the questionnaire under supervision, only three participants were missing data. The floor and ceiling effects were negligible. On the MSWDQ-23 total score, the ceiling effect was null, and only nine participants reached the floor effect corresponding to no difficulty at work (4.5%). For the three barriers subscales, the floor and ceiling effects did not reach the 15% threshold (see Table 2).

3.3. Reliability

The internal consistency for the French version of the MSWDQ-23 was very high. As shown in Table 2, Cronbach's α was 0.91 for Psychological/Cognitive Barriers (PCB), 0.85 for Physical Barriers (PB), and 0.78 for External Barriers (EB), and up to 0.93 for the MSWDQ-23 total score. Furthermore, the test-retest reliability based on the 144 retest forms treated was robust, with an ICC of 0.83 for the global score, 0.78 for PCB, 0.85 for PB, and 0.76 for EB.

3.4. Factorial validity

A confirmatory factor analysis was conducted to assess whether items from the French version of the MSWDQ-23 regroup within the same factors as in the original version from Honan [35]. As indicated in Table 3, item-total correlation ranged from 0.45 up to 0.80 for PCB ($\alpha=0.905$, 95% CI=[0.883 - 0.924]), from 0.42 up to 0.66 for PB ($\alpha=0.847$, 95% CI=[0.808 - 0.878]), and from 0.52 up to 0.64 for EB ($\alpha=0.778$, 95% CI=[0.713 - 0.823]). If an item was deleted, Cronbach's alpha stayed very high for items with weaker item-total correlation, such as items 2 and 4 from the PCB. The goodness of fit index showed satisfactory results. The fit statistics were $\chi^2/df=2.78$, $p<.001$, Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) = 0.077, Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) = 0.095 [LB=0.086, UB=0.103], and the Comparative Fit Index (CFI) = 0.813. Based on modification indices and what is theoretically plausible, the following error terms were correlated in the model to improve fit within the domains of non-supportive workplace (items 2 and 4), balance (items 1 and 14), bladder/bowel difficulties (items 5 and 20), and prospective memory (items 10 and 22). After correlating these error terms, the fit of the model improved on the normed chi-squared value $\chi^2/df=2.16$, $p<.001$, the RMSEA=0.076 [LB=0.067, UB=0.086], and the CFI = 0.890, except for the SRMR = 0.119. The factorial structure of the French MSWDQ-23 is shown in Figure 1. As all standardized regression weights were higher than 0.30, retrieving items was unnecessary.

3.5. Construct validity

Construct validity was assessed by analyzing the relation between MSWDQ-23 scores and demographic, disease, and work variables (Table 4). Age affected only physical barriers, and there was no relation between education and any of the MSWDQ-23 scores. Gender had an effect, with women having a higher score on external barriers ($p=.03$). For the disease variable, Pearson correlation showed a significant relation between EDSS and the MSWDQ-23

total score, slightly with PCB ($r=.16$, $p=.03$) but mainly with PB ($r=0.57$, $p<0.001$). A similar result was observed for disease duration ($r=0.23$, $p=0.001$). Equally, when comparing the two groups of forms of MS (RR and progressive groups), the only difference observed was in physical barriers, with the progressive group having a higher score (mean 42.2, SD: 19.8) than the RR group (mean 27, SD: 22) $p<0.001$. As expected, MSWDQ-23 values had a strong relationship with work variables. Like forms of MS and EDSS scores, participants with incapacity status had a higher level of physical barriers ($p<0.001$). The percentage of working hours showed a significant correlation with PCB, PB, and the total score. The difficulties were higher at all three types of barriers for patients having had work adjustments. There was no significant difference in any score of MSWDQ-23 depending on employment time, whether full-time or part-time. Finally, work status between employed and unemployed differed significantly for all three scores, with unemployed patients having a higher level of work difficulties measured by MSWDQ-23 (Cohen's $d=0.70$), with differences being substantial on physical barriers (Cohen's $d=0.78$), medium on psychological and cognitive barriers (Cohen's $d=0.57$), and lower for external barriers (Cohen's $d=0.38$).

3.6. Convergent validity

To evaluate convergent validity, the three scores at MSWDQ-23 were related to measures of cognitive executive complaint at the DEX and HRQOL measures at the SF-36. The cognitive executive complaint reported by the informant correlated significantly with the PCB score, the MSWDQ-23 total score (both at $r=.31$, $p<.01$), and with PB ($r=.27$, $p=.02$). Patient-reported cognitive executive complaints had a significant positive correlation with PCB ($r=.69$, $p<.001$) and with the total score ($r=.66$, $p<.001$). Furthermore, higher PCB was strongly correlated with a worse mental component of HRQOL ($r=-.60$, $p<.001$), and higher PB was

strongly correlated with a worse physical component of HRQOL ($r=-.69, p<.001$). These results confirm a robust convergent validity.

3.7. Determination of Cut-offs scores

MSWDQ-23 mean scores are indicated in the first line of Table 4. To determine cut-off scores, ROC Curves were performed based on the variable of Work status: employed versus unemployed. The results are represented in Figure 2. High sensitivity was preferred over specificity since those cut-off scores aimed to detect patients needing an intervention. In this regard, 27 was determined for the PCB score with a sensitivity of 69.6 % and a specificity of 48.4 %. The value of 37 was determined for the PB score with a sensitivity of 76.1% and a specificity of 59.0%, and a value of 32 was determined for the global score with a sensitivity of 68.9% and a specificity of 57.8 %. Based on the data dispersion, this calculation was impossible for the EB subscale, which needed more discriminant.

4. Discussion:

This paper details the French validation of the MSWDQ-23 through the multicenter WORKSEP project. This project aimed to adapt the MSWDQ-23 to the French language, pursue a large validation study across France, and determine the questionnaire's cut-off values.

The French version of the MSWDQ-23 shows high internal consistency and test-retest reliability. Good construct and convergent validity were also demonstrated by progressive forms of MS having more work difficulties than RR/CIS forms of MS and more work difficulties about PB. Higher scores on PB were also related to higher disability as measured by the EDSS, longer disease duration, work incapacity status, lower percentage of working hours, and poorer physical HRQOL. Meanwhile, higher PCB scores were related to a lower rate of working hours, higher cognitive executive complaints, and poorer mental HRQOL. The present study

1 also determined suitable cut-off scores for MSWDQ-23 to assist in screening pwMS who may
2 need rehabilitative assistance relating to their employment.

3 The French MSWDQ-23 obtained a high internal consistency in line with its validation
4 in English and other languages [36,40-45]. The factorial analysis grouped the items into the
5 same factors as the original version [36]. Interestingly, as in many validation studies, two
6 questions had sufficient but weaker correlations with the concerned factors (PCB) than the
7 other items [35,40-44]. These two items concern the manager and/or employer (items 2 and
8 4, see Table 3). They are related to the “non-supportive” workplace factor from the original
9 50-items version of the MSWDQ [35]. Independent workers and executives might have
10 difficulties answering this question as they could not feel concerned. This statistical result was
11 observed in most validation studies [35,40-44]. Only one assessed this issue by asking if
12 patients were self-employed [40]. A comment has been added to these two items in the
13 French version for clinical purposes to help participants answer correctly. Being self-employed
14 is likely to involve different work issues than for employed participants. This should be
15 considered in clinical practice and investigated in further research about workplace support.

16 The convergent validity from the French MSWDQ-23 was strong for PB and PCB. As
17 expected, PB was linked with disability measured at the EDSS, which aligns with previous
18 findings [39,43]. A higher level of EDSS was related to higher work difficulties measured at the
19 total score, to a small extent with PCB and mainly with PB. This result is unsurprising as the
20 EDSS is almost entirely reflective of physical disability [49]. Increased disease duration was
21 also related to increased physical work difficulties. Further, those with progressive MS showed
22 higher levels of EDSS and disease duration than RRMS, and as expected, progressive forms
23 had more work difficulties than RRMS. This is consistent with prior research that has

1 demonstrated a higher level of physical disability is related to a worsening of vocational status
2 and work productivity [18,34,62].

3 Interestingly, having an incapacity work status was related to higher levels of physical
4 work difficulties but not psychological-cognitive difficulties or work-life balance difficulties.
5 Furthermore, a greater level of physical difficulties was observed in those with progressive
6 forms of MS than RR/CIS forms of MS. These differences were not apparent in the
7 psychological-cognitive and work-life balance difficulties. A prior study in the Greek
8 population found similar results [44]. Even when disability levels are low, progressive forms of
9 MS show higher levels of work difficulties than RRMS, but only in the physical domain of
10 difficulties [63]. Physical work difficulties are an essential factor for those with progressive
11 forms of MS and may be more predictive of people withdrawing from work entirely. Those
12 who endorse greater levels of physical difficulties, therefore, should be offered vocational
13 rehabilitation to assist them in managing their physical symptoms at work. Further recent
14 research tends to indicate that it is not the severity of the symptoms itself but rather the
15 perceived change in MS symptoms that induces worsening of vocational status on a
16 longitudinal framework [64]. Physical work difficulties in this study were also related to the
17 physical component of HRQOL management of physical symptoms, and work adjustment
18 could be a way to improve HRQOL of pwMS at the workplace.

19 PCB is strongly related to the cognitive executive complaint at the DEX. This confirms
20 the relevance of PCB in apprehending perceived cognitive impairment in the working
21 environment. The correlation was much more robust with the DEX filled by the patients than
22 by their relatives, probably because the relatives have less visibility on the work situation than
23 the patients themselves. MSWDQ-23, being a self-reported questionnaire, relates to

1 perceived and self-assessed difficulties. This subjective dimension could explain why previous
2 results reported a strong relationship between PCB and perceived cognitive impairment in
3 self-reported questionnaires [43,65]. It is crucial to remember that objective cognitive
4 measures and perceived cognitive difficulties can predict vocational status [20,28,65,66].
5 Therefore, considering self-reported cognitive complaints, not just cognitive performance
6 measured in neuropsychological tests, is essential in vocational rehabilitation in pwMS.

7 Additionally, mood factors such as anxiety and depression, which are common in MS,
8 could mediate and impact this self-evaluation of work difficulties [67,68]. Depending on their
9 mood, patients could over or underestimate their work difficulties. For example, it has been
10 shown that depressed patients tend to underestimate their capacities and overestimate their
11 work difficulties [65,68,69]. It has even been suggested that cognitive complaints are more
12 related to the level of depression than to the severity of cognitive impairments [70]. Many
13 studies highlight the intertwined relationship between work issues and mood disorders in
14 pwMS, with a high level of depression being linked to a higher level of work difficulties
15 [43,44,63,65,71]. On one side, depressive or anxiety symptoms may induce work difficulties,
16 and on the other side, meeting higher levels of work difficulties may generate a rise in
17 depression and anxiety.

18 Furthermore, it has been shown that pwMS at work may encounter a perception of
19 stigma, which is higher when work difficulties are more significant and when patients are
20 unemployed, and that may persist over time [63,72]. A review of the literature reported that
21 the prevalence of pwMS experiencing some degree of stigma in the workplace can be as high
22 as 79.2% [73]. Conversely, it was demonstrated that resourceful psychosocial working

1 conditions, environmental changes in co-workers' attitudes, and workplace flexibility are
2 crucial for avoiding burnout and promoting job retention for pwMS [74-76].

3 In the original study of MSWDQ-23, a measure of social support tended to correlate
4 more specifically with EB [36]. This is intelligible as EB relates to balancing professional and
5 private life. In our results, women showed higher levels of EB than men. Similar results
6 suggesting that women may encounter more difficulties in managing home and work
7 demands than men were described with another scale evaluating work instability in MS [77].
8 It has been observed that the female gender was a risk factor in predicting unemployment
9 [32]. Furthermore, some data indicates that “understanding employers and supportive home
10 environment with the possibility of delegating household tasks, can enhance women's ability
11 to work” [78]. This highlights the essential role of adaptive coping strategies in balancing work
12 and private life [11,71,79,80].

13 It is fundamental to identify the type of work limitation that people with MS encounter
14 to propose tailored vocational rehabilitation [62,81]. The definition of cut-off values in
15 MSWDQ-23 allows targeting these specific problems. When the total score on MSWDQ-23 is
16 above 32, attention should be paid to the work situation. Comparing the levels of work
17 difficulty at each barrier would permit the identification of which dimension to focus on as a
18 priority. When PB is above 37, physical rehabilitation and work adjustments like working from
19 home could be proposed. When PCB is above 27, psychological support and cognitive
20 rehabilitation could be helpful. It was not possible to determine cut-off scores for EB. This is
21 probably because it is a multifactorial component with likely substantial personal variability
22 due to a person's unique circumstances. However, it must be added that there remains high
23 internal consistency in the items of this scale, indicating that items within this scale are

1 similarly endorsed within individual pwMS. The external barriers also include a smaller
2 number of items, which may decrease the dispersion of data. When EB scores are high,
3 consideration of intervention by a social work professional could be proposed, as financial
4 preoccupations could be involved.

5 There are a few limitations to the present study. First, concurrent validity was not
6 assessed compared to other scales. Indeed, two different questionnaires have been
7 developed to apprehend work difficulties in the MS population: the multiple sclerosis
8 questionnaire for the evaluation of job difficulties (MSQ-Job) and the MS Work Instability Scale
9 (MS-WIS) [77,82]. In comparison to the MSWDQ-23, the MSQ-Job is much longer (42 items)
10 and does not consider cognitive difficulties, and the MS-WIS, which was designed to be a
11 screening tool, does not allow identification of specific problems related to MS. Furthermore,
12 none of them have been adapted to the French language, nor in as many languages as the
13 MSWDQ-23. The present study is the first to produce a French version of a questionnaire
14 evaluating work difficulties in pwMS. Another limitation of the current study is that depression
15 and fatigue, which are frequent symptoms of MS shown to interfere with working abilities and
16 self-evaluation, were not examined [43,44,65,67,71,83]. It was demonstrated that fatigue may
17 decrease work capacity [84]. The bi-directionality between mood disorder and work
18 difficulties described previously also applies to fatigue, as having a high level of fatigue may
19 induce a higher level of work difficulties, and in reverse, significant work difficulties level may
20 induce more fatigue. Hence, it would have been interesting to consider fatigue and mood
21 disorders in the present study.

22 Furthermore, no objective measure of cognitive impairment was collected in this
23 study. Slowing of the processing speed of information is a major cognitive impairment in MS

that is predictive of adverse work outcomes [20,85]. However, this does not influence the possibility of validating the French version of the MSWDQ-23 or determining cut-off values. Another point not assessed in this study is whether patients have jobs matching their qualifications and if they reduced their working hours by wish or imposed. This dimension should be considered in further research regarding quality of life at work. Finally, it could have been interesting to use the work outcome variables proposed by Honan [35,36]. The percentage of reduced hours since diagnosis because of MS, change in type of work because of MS, and work expectations were not collected. At the same time, they showed significant effects in the literature linked to work difficulties measured at the MSWDQ-23 [35,36,42,65]. It could be interesting to consider these variables in a longitudinal framework. Some countries, like the Netherlands, benefit from longitudinal follow-up of work difficulties in MS, and other countries have included the MSWDQ-23 in their national registry (Australia, Switzerland, and the USA) [86]. The social system and work regulations differ strongly depending on the country, which may change the resources and consequently impact the decision of pwMS to maintain or retrieve from work.

Finding a balance between private and work life might already be challenging for healthy individuals in everyday life and even more so for persons dealing with a chronic disease like MS. Recent studies highlight the importance of symptom management and multidisciplinary vocational rehabilitation to enhance work quality of life in people with MS [32,34,87]. A personalized approach is needed when considering people with MS at work. The French version of the MSWDQ-23 has been released and computerized, making it an easy-to-use tool in clinical practice and for future academic research [88]. Further research will aim to propose personalized home-based cognitive rehabilitation to reduce work difficulties in people with MS and increase their quality of life. Moreover, a recent review indicates the

importance of focusing on the social determinants of health for MS [89]. While MS disease may induce a significant burden in terms of cost for patients, their families, and society, it has been suggested that environmental factors, like attitude toward disability, could have an impact equal to or even more significant than disease-related factors on employment difficulties [7,75,90]. Larger-scale studies are needed to consider the numerous aspects of pwMS in the workplace.

5. Conclusion:

The MSWDQ-23 has been validated and is the first scale allowing the evaluation of work difficulties in pwMS in the French language. Determining cut-off values enables identifying the pwMS needing interventions that could enhance their quality of life at work by delivering adapted personalized care.

6. References:

- [1] Leray E, Vukusic S. Épidémiologie de la sclérose en plaques et nouveaux critères diagnostiques [Epidemiology of multiple sclerosis and new diagnostic criteria]. *Rev Prat*. 2016 Jan;66(1):32-36. French. PMID: 30512395.
- [2] Howard, J., Trevick, S., Younger, D.S., 2016. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 34 (4), 919–939.
- [3] Kaufmann M, Puhon MA, Kuhle J, Yaldizli O, Magnusson T, Kamm CP, Calabrese P, von Wyl V (2019) A framework for estimating the burden of chronic diseases: design and application in the context of multiple sclerosis. *Front Neurol* 10:953.
- [4] Doogan C, Playford ED. Supporting work for people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014 May;20(6):646-50. doi: 10.1177/1352458514523499. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24526662.
- [5] Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Oct;19(12):1647-54. doi: 10.1177/1352458513481396. Epub 2013 May 7. PMID: 23652213.
- [6] Krokavcova M, Nagyova I, van Dijk JP, et al. Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2010;32(21):1742–1748.
- [7] Simmons RD. Life issues in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:603-10.
- [8] Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C., 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult. Scler.* 18 (6), 7–15 (Suppl 2).
- [9] Miller A, and Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res.* 2006 Mar;15(2):259-71. Effect on QOL
- [10] Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology.* 1997 Jan;48(1):74-80.
- [11] Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, Haub R (2019) Employment and multiple sclerosis: a meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol* 24:38–51.
- [12] Marck CH, Aitken Z, Simpson S Jr, Weiland TJ, Kavanagh A, Jelinek GA. Predictors of Change in Employment Status and Associations with Quality of Life: A Prospective International Study of

- People with Multiple Sclerosis. *J Occup Rehabil.* 2020 Mar;30(1):105-114. doi: 10.1007/s10926-019-09850-5. PMID: 31392475; PMCID: PMC7031412.
- [13] Jones N, Napier C, Baneke P, Bastin G, Chandraratna D, Paterson S. Global MS employment report 2016. *Atlas of MS 2016.* MS international federation. Available at: <http://www.msif.org/>.
- [14] Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler.* 2017 Jul;23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432. Epub 2017 Feb 1.
- [15] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Aug;77(8):918-26. Epub 2006 May 11.
- [16] Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler.* 2017 Aug;23(2_suppl):65-77. doi: 10.1177/1352458517708125.
- [17] Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM et al. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002-2011 literature. *Int J Rehabil Res* 2013; 36: 105–11.
- [18] Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Serv Res.* 2016 Jul 22;16:294. doi: 10.1186/s12913-016-1532-1.
- [19] Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C, Leonardi M, Willems M (2016) Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil* 38:936–944.
- [20] Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol.* 2013 Mar;260(3):776-84. doi: 10.1007/s00415-012-6705-1. Epub 2012 Oct 19.
- [21] Jongen PJ, Wesnes K, van Geel B, Pop P, Sanders E, Schrijver H, Visser LH, Gilhuis HJ, Sinnige LG, Brands AM; COGNISEC Study Group. Relationship between working hours and power of attention, memory, fatigue, depression and self-efficacy one year after diagnosis of clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One.* 2014 May 1;9(5):e96444. doi: 10.1371/journal.pone.0096444. eCollection 2014.
- [22] García-Domínguez JM, Maurino J, Martínez-Ginés ML, Carmona O, Caminero AB, Medrano N, Ruíz-Beato E; W-IMPACT Clinical Investigators. Economic burden of multiple sclerosis in a population with low physical disability. *BMC Public Health.* 2019 May 20;19(1):609. doi: 10.1186/s12889-019-6907-x.
- [23] Glanz BI, Dégano IR, Rintell DJ, et al. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: Associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value Health* 2012; 15(8): 1029–1035.
- [24] Renner A, Baetge SJ, Filser M, Penner IK. Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102559. doi: 10.1016/j.msard.2020.102559. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33035965.
- [25] Kobelt G, Langdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019 Apr;25(5):740-749. doi: 10.1177/1352458518769837.
- [26] Van der Hiele K, van Gorp D, Ruimschotel R, Kamminga N, Visser L, Middelkoop H. Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 2015 Jun 17;10(6):e0129228. doi: 10.1371/journal.pone.0129228. eCollection 2015.
- [27] van Wegen J, van Egmond EEA, Benedict RHB, Beenakker EAC, van Eijk JJJ, Frequin STFM, de Gans K, Gerlach OHH, van Gorp DAM, Hengstman GJD, Jongen PJ, van der Klink JLL, Reneman MF, Verhagen WIM, Middelkoop HAM, Visser LH, Hulst HE, van der Hiele K. Subjective cognitive impairment is related to work status in people with multiple sclerosis. *IBRO Neurosci Rep.* 2022 Nov 2;13:513-522. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.10.016. PMID: 36457855; PMCID: PMC9706155.
- [28] Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Nov;26:183-191. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
- [29] van Gorp DAM, van der Hiele K, Heerings MAP, Jongen PJ, van der Klink JLL, Reneman MF, Aroldus EPJ, Beenakker EAC, van Eijk JJJ, Frequin STFM, de Gans K, Hoitsma E, Mostert JP, Verhagen WIM, Zemel D, Visser LH, Middelkoop HAM. Cognitive functioning as a predictor of employment status

- in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Neurol Sci.* 2019 Dec;40(12):2555-2564. doi: 10.1007/s10072-019-03999-w. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31321625; PMCID: PMC6848242.
- [30] Kavaliunas A, Tinghög P, Friberg E, Olsson T, Alexanderson K, Hillert J, Karrenbauer VD. Cognitive function predicts work disability among multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019 Jan 14;5(1):2055217318822134. doi: 10.1177/2055217318822134. eCollection 2019 Jan-Mar.
- [31] Kahraman T, Temiz H, Abasiyanik Z, Baba C, Ozakbas S. Dual-task difficulties as a risk factor for unemployment in people with multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2023 Dec;13(12):e3299. doi: 10.1002/brb3.3299. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37881143; PMCID: PMC10726913
- [32] Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol.* 2010 Jun;257(6):926-36. doi: 10.1007/s00415-009-5441-7. Epub 2010 Jan 19.
- [33] Chen J, Taylor B, Palmer AJ, et al. Estimating MS-related work productivity loss and factors associated with work productivity loss in a representative Australian sample of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2019; 25: 994–1004.
- [34] Bessing B, Hussain MA, Claflin SB, Chen J, Blizzard L, van Dijk P, Kirk-Brown A, Taylor BV, van der Mei I. Changes in multiple sclerosis symptoms are associated with changes in work productivity of people living with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021 Nov;27(13):2093-2102. doi: 10.1177/1352458521994557. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33591218.
- [35] Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, Pollard JD. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):871-80. doi: 10.1177/1352458511431724.
- [36] Honan CA, Brown RF, Hine DW. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil.* 2014;36(8):635-41. doi: 10.3109/09638288.2013.805258.
- [37] Ellenberger, D.; Friede, T.; Sterz, C.; Flachenecker, P. Validation of the German version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) [Abstract]. In Proceedings of the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Barcelona, Spain, 7–10 October 2015; p. 128.
- [38] Sterz, C.; Ellenberger, D.; Meißner, H.; Friede, T.; Flachenecker, P. Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results from a cross-sectional study in Germany. *Edorium J. Disabil. Rehabil.* 2016, 2, 24–33.
- [39] Slavkovic S, Golubović S, Nadj C, Odovic G, Honan C, Brkic-Jovanovic N. Work status and factors affecting work engagement of people with multiple sclerosis. *Medicinski pregled.* 2017 Jan;70(7-8):216-222. doi: 10.2298/MPNS1708216S.
- [40] Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Forero L, Canal N, Rebollo P, Prefasi D, Honan CA, Maurino J. Spanish validation of a specific measure to assess work-related problems in people with multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Mult Scler Relat Disord.* 2018 May;22:115-119. doi: 10.1016/j.msard.2018.04.003. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29656271.
- [41] Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Sarmiento M, Maurino J. Spanish cultural adaptation of the short version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Neurologia (Engl Ed).* 2019 Nov-Dec;34(9):611-614. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.01.016. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390751.
- [42] Kahraman T, Özdoğan AT, Honan CA, Ertekin Ö, Özakbaş S. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire: translation and cross-cultural adaptation to Turkish and assessment of validity and reliability. *Disabil Rehabil.* 2019 Oct;41(21):2556-2562. doi: 10.1080/09638288.2018.1470262. Epub 2018 May 9. PMID: 29741962.
- [43] van Egmond E, van Gorp D, Honan C, Heerings M, Jongen P, van der Klink J, Reneman M, Beenakker E, Frequin S, de Gans K, Hengstman G, Hoitsma E, Mostert J, Verhagen W, Zemel D, Middelkoop H, Visser L, van der Hiele K. A Dutch validation study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire in relapsing remitting multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2021 Jun;43(13):1924-1933. doi: 10.1080/09638288.2019.1686072. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31702954.
- [44] Bakirtzis C, Artemiadis A, Nteli E, Boziki MK, Karakasi MV, Honan C, Messinis L, Nasios G, Dardiotis E, Grigoriadis N. A Greek Validation Study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23. *Healthcare (Basel).* 2021 Jul 15;9(7):897. doi: 10.3390/healthcare9070897. PMID: 34356274; PMCID: PMC8306802.

- [45] Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Najdaghi S, Ghajarzadeh M. Psychometric Properties of the Persian Version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) Questionnaire. *Int J Prev Med.* 2022 Jun 24;13:94. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_393_20. PMID: 35958372; PMCID: PMC9362744.
- [46] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69 (2), 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- [47] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173.
- [48] Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* 2006 Jul;13(7):700-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x.
- [49] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1452.
- [50] Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):737–745.
- [51] Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine.* 2000;25:3186–3191.
- [52] Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, Darnoux E, Ghout I, Azerad S, Ruet A, Bayen E, Pradat-Diehl P, Aegerter P, Weiss JJ, Jourdan C. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: Results from the PariS-TBI study. *Neuropsychol Rehabil.* 2015;25(6):864-78. doi: 10.1080/09602011.2014.990907.
- [53] Leplège A et al. Le Questionnaire MOS-SF36 – Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores » 2001.
- [54] Wilson BA, Evans JJ, Emslie H, Alderman N, Burgess P. The development of an ecologically valid test for assessing patients with a dysexecutive syndrome. *Neuro-psychological Rehabilitation.* 1998;8:213–228.
- [55] Trippolini MA, Dijkstra PU, Geertzen JHB, et al. Construct validity of functional capacity evaluation in patients with whiplash- associated disorders. *J Occup Rehabil.* 2015;25(3):481–492.
- [56] Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS Statistics.* 4th ed. London: Sage; 2013.
- [57] Bullinger M, Power MJ, Aaronson NK, Cella DF, Anderson RT. Creating and evaluating cross-cultural instruments. In: Spilker B, editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996:659e68.
- [58] Andresen EM. Criteria for assessing the tools of disability outcomes research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:S15–S20.
- [59] Kline P. *The handbook of psychological testing.* 2nd ed. London: Routledge; 1999.
- [60] Kline RB. *Principles and practice of structural equation modeling.* 2nd ed. New York: Guilford Press; 2005.
- [61] Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences.* Hillsdale (NJ): Erlbaum; 1988.
- [62] Povolo CA, Blair M, Mehta S, Rosehart H, Morrow SA. Predictors of vocational status among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101411. doi: 10.1016/j.msard.2019.101411. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31586801.
- [63] Maurino J, Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Solar MD, Carcelén-Gadea M, Ares-Luque A, Ballabriga J, Navarro-Cantó L, Medrano N, Honan CA; W-IMPACT Study Group. Workplace difficulties, health-related quality of life, and perception of stigma from the perspective of patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jun;41:102046. doi: 10.1016/j.msard.2020.102046. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32179482.
- [64] Conradsson DM, Forslin M, Fink K, Johansson U, von Koch L, Johansson S. Employment status of people with multiple sclerosis in relation to 10-year changes in functioning and perceived impact of the disease. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Nov;46:102519. doi: 10.1016/j.msard.2020.102519. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32977076.
- [65] Honan CA, Brown RF, Batchelor J. Perceived cognitive difficulties and cognitive test performance as predictors of employment outcomes in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015 Feb;21(2):156-68. doi: 10.1017/S1355617715000053. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25727930.
- [66] van Wegen J, van Egmond EEA, Benedict RHB, Beenakker EAC, van Eijk JJJ, Frequin STFM, de Gans K, Gerlach OHH, van Gorp DAM, Hengstman GJD, Jongen PJ, van der Klink JLL, Reneman MF, Verhagen WIM, Middelkoop HAM, Visser LH, Hulst HE, van der Hiele K. Subjective cognitive

- impairment is related to work status in people with multiple sclerosis. *IBRO Neurosci Rep.* 2022 Nov 2;13:513-522. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.10.016. PMID: 36457855; PMCID: PMC9706155.
- [67] Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15;372:331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28017241.
- [68] van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NG, Ruimschotel RP, Middelkoop HA, Visser LH. The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2012 Apr;19(4):562-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03538.x. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008452.
- [69] Maor Y, Olmer L, Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression. *Mult Scler.* 2001 pr;7(2):131-5. doi: 10.1177/135245850100700209. PMID: 11424633.
- [70] Lovera J, Bagert B, Smoot KH, Wild K, Frank R, Bogardus K, Oken BS, Whitham RH, Bourdette DN. Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *J Rehabil Res Dev.* 2006 Jan-Feb;43(1):73-82. doi: 10.1682/jrrd.2004.09.0118. PMID: 16847773.
- [71] van Egmond E, van der Hiele K, van Gorp D, Jongen PJ, van der Klink J, Reneman MF, Beenakker E, van Eijk J, Frequin S, de Gans K, van Geel BM, Gerlach O, Hengstman G, Mostert JP, Verhagen W, Middelkoop H, Visser LH. Work difficulties in people with multiple sclerosis: The role of anxiety, depression and coping. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2022 Sep 4;8(3):20552173221116282. doi: 10.1177/20552173221116282. PMID: 36081414; PMCID: PMC9445483.
- [72] Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, Ara JR, Izquierdo G, Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Martínez-Ginés ML, Ramió-Torrentà L, Costa-Frossard L, Fernández Ó, Moreno-García S, Medrano N, Maurino J, Casanova B. Short-term data on disease activity, cognition, mood, stigma and employment outcomes in a cohort of patients with primary progressive multiple sclerosis (UPPMS study). *Mult Scler Relat Disord.* 2021 May;50:102860. doi: 10.1016/j.msard.2021.102860. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33647591.
- [73] Vitturi BK, Rahmani A, Dini G, Montecucco A, Debarbieri N, Bandiera P, Ponzio M, Battaglia MA, Persechino B, Inglese M, Durando P. Stigma, Discrimination and Disclosure of the Diagnosis of Multiple Sclerosis in the Workplace: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 2;19(15):9452. doi: 10.3390/ijerph19159452. PMID: 35954811; PMCID: PMC9367867.
- [74] Lehmann, A.I., Rodgers, S., Kamm, C.P. et al. Factors associated with employment and expected work retention among persons with multiple sclerosis: findings of a cross-sectional citizen science study. *J Neurol* 267, 3069–3082 (2020). doi: 10.1007/s00415-020-09973-3
- [75] Lehmann AI, Rodgers S, Calabrese P, Kamm CP, Wyl VV, Bauer GF. Relationship between Job Demands-Resources and turnover intention in chronic disease - The example of multiple sclerosis. *Stress Health.* 2021 Dec;37(5):940-948. doi: 10.1002/smi.3054. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33870646.
- [76] De Dios Pérez B, Radford K, das Nair R. Experiences of people with multiple sclerosis at work: Towards the understanding of the needs for a job retention vocational rehabilitation intervention. *Work.* 2022;72(1):303-313. doi: 10.3233/WOR-210012. PMID: 35431210.
- [77] McFadden E, Horton MC, Ford HL, et al. Screening for the risk of job loss in multiple sclerosis (MS): development of an MS-specific Work Instability Scale (MS-WIS). *Mult Scler.* 2012;18:862–870.
- [78] Dyck I, Jongbloed L. Women with multiple sclerosis and employment issues: a focus on social and institutional environments. *Can J Occup Ther.* 2000;67(5):337-46.
- [79] Strober LB, Arnett PA. Unemployment among women with multiple sclerosis: the role of coping and perceived stress and support in the workplace. *Psychol Health Med.* 2016 Jun;21(4):496-504. doi: 10.1080/13548506.2015.1093645. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26456395.
- [80] van der Hiele K, van Gorp D, Benedict R, Jongen PJ, Arnoldus E, Beenakker E, Bos HM, van Eijk J, Fermont J, Frequin S, van Geel BM, Hengstman G, Hoitsma E, Hupperts R, Mostert JP, Pop P, Verhagen W, Zemel D, Frndak SE, Heerings M, Middelkoop H, Visser LH. Coping strategies in relation to negative work events and accommodations in employed multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2016 Nov 24;2:2055217316680638. doi: 10.1177/2055217316680638. PMID: 28607745; PMCID: PMC5408754.
- [81] Ponzio M, Podda J, Pignattelli E, Verri A, Persechino B, Vitturi BK, Bandiera P, Manacorda T, Inglese M, Durando P, Battaglia MA. Work Difficulties in People with Multiple Sclerosis. *J Occup Rehabil.* 2023 Nov 3. doi: 10.1007/s10926-023-10149-9. Epub ahead of print. PMID: 37921967.

- 1 [82] Raggi A, Giovannetti AM, Schiavolin S, Confalonieri P, Brambilla L, Brenna G, Cortese F, Covelli V,
2 Frangiamore R, Moscatelli M, Ponzio M, Torri Clerici V, Zaratini P, Mantegazza R, Leonardi M.
3 Development and validation of the multiple sclerosis questionnaire for the evaluation of job
4 difficulties (MSQ-Job). *Acta Neurol Scand*. 2015 Oct;132(4):226-34. doi: 10.1111/ane.12387.
5 Epub 2015 Feb 18. PMID: 25690402.
- 6 [83] Oliva Ramirez, A., Keenan, A., Kalau, O. et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related
7 fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol*. 2021;21:468. doi: 10.1186/s12883-021-
8 02396-1
- 9 [84] Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life
10 among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public*
11 *Health*. 2013 Mar 15;13:224. doi: 10.1186/1471-2458-13-224.
- 12 [85] Jaworski MG 3rd, Gillies JK, Youngs M, Wojcik C, Santivasci C, Jakimovski D, Bergsland N,
13 Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting employment deterioration with the Processing
14 Speed Test (PST) and SDMT in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023 Sep;29(10):1327-1336. doi:
15 10.1177/13524585231187283.
- 16 [86] van der Hiele K, van Gorp DA, Heerings MA, et al. The MS@Work study: a 3-year prospective
17 observational study on factors involved with work participation in patients with relapsing-
18 remitting Multiple Sclerosis. *BMC Neurol*. 2015;15:134. [87] Vitturi BK, Rahmani A, Dini G,
19 Montecucco A, Debarbieri N, Sbragia E, Bandiera P, Ponzio M, Battaglia MA, Manacorda T,
20 Persechino B, Buresti G, Inglese M, Durando P. Occupational outcomes of people with multiple
21 sclerosis: a scoping review. *BMJ Open*. 2022 Jul 1;12(7):e058948. doi: 10.1136/bmjopen-2021-
22 058948. PMID: 35777874; PMCID: PMC9252209.
- 23 [88] Joly H, Lebrun-Frenay C, Brissart H, et les membres du projet WORKSEP. Questionnaire de
24 difficultés au travail dans la Sclérose en Plaques : Validation française du MSWDQ (Multiple
25 Sclerosis Work Difficulties Questionnaire). *Pratique Neurologique*. 2023 Dec 14;4:195-197. doi:
26 10.1016/j.praneu.2023.10.001
- 27 [89] Dobson R, Rice DR, D'hooghe M, Horne R, Learmonth Y, Mateen FJ, Marck CH, Reyes S, Williams
28 MJ, Giovannoni G, Ford HL. Social determinants of health in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*.
29 2022 Dec;18(12):723-734. doi: 10.1038/s41582-022-00735-5. Epub 2022 Nov 11. PMID:
30 36369488; PMCID: PMC9651126.
- 31 [90] Sarhan AA, El-Sharkawy KA, Mahmoudy AM, Hashim NA. Burden of multiple sclerosis: impact on
32 the patient, family and society. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103864. doi:
33 10.1016/j.msard.2022.103864. Epub 2022 May 11. PMID: 35636266.

Figure 1: Factorial structure for Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23 including item load from each factor and inter-factor correlations (r):

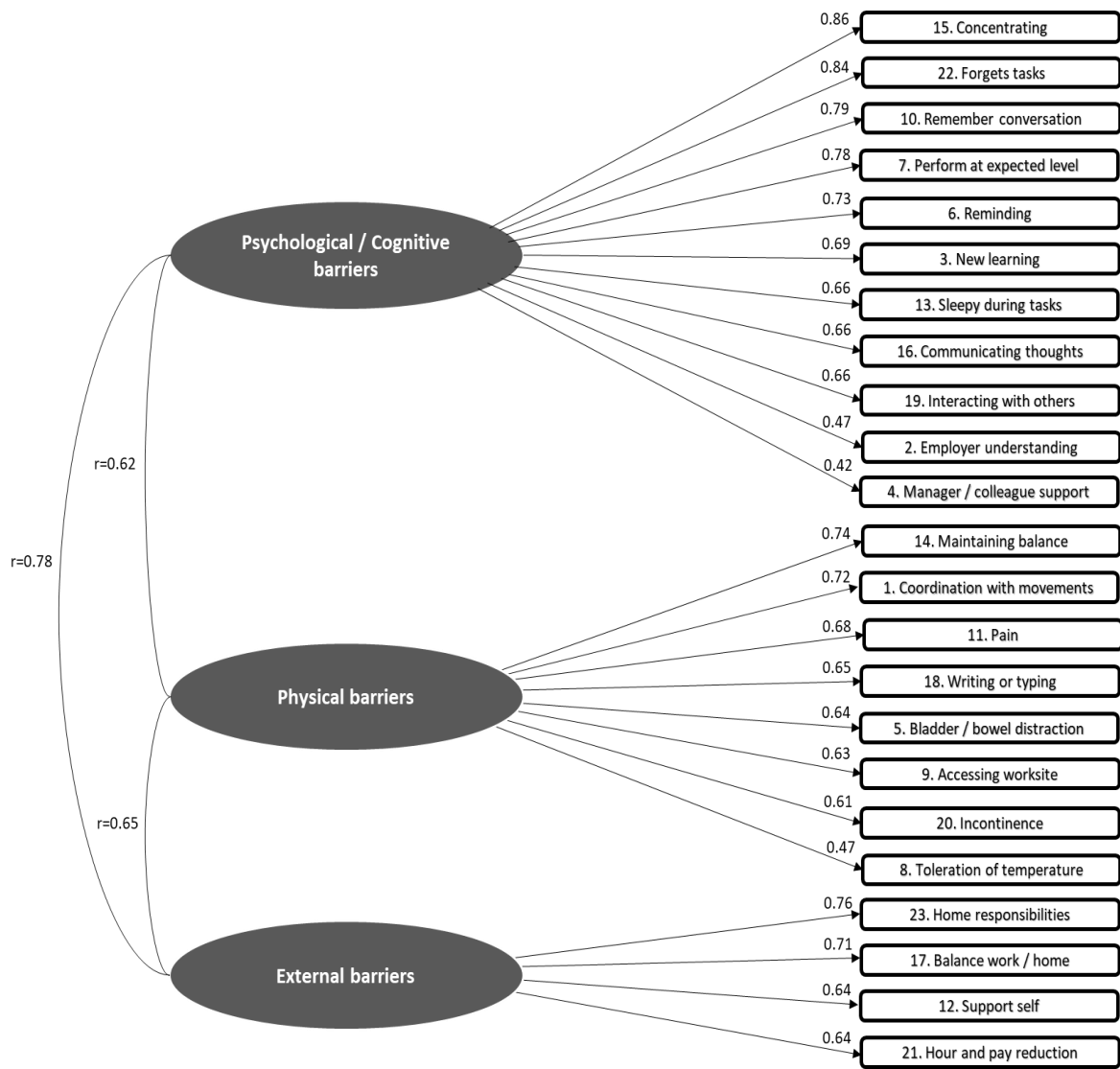


Figure 2: ROC Curves determining cut-off scores of the three types of barriers at the MSWDQ-23

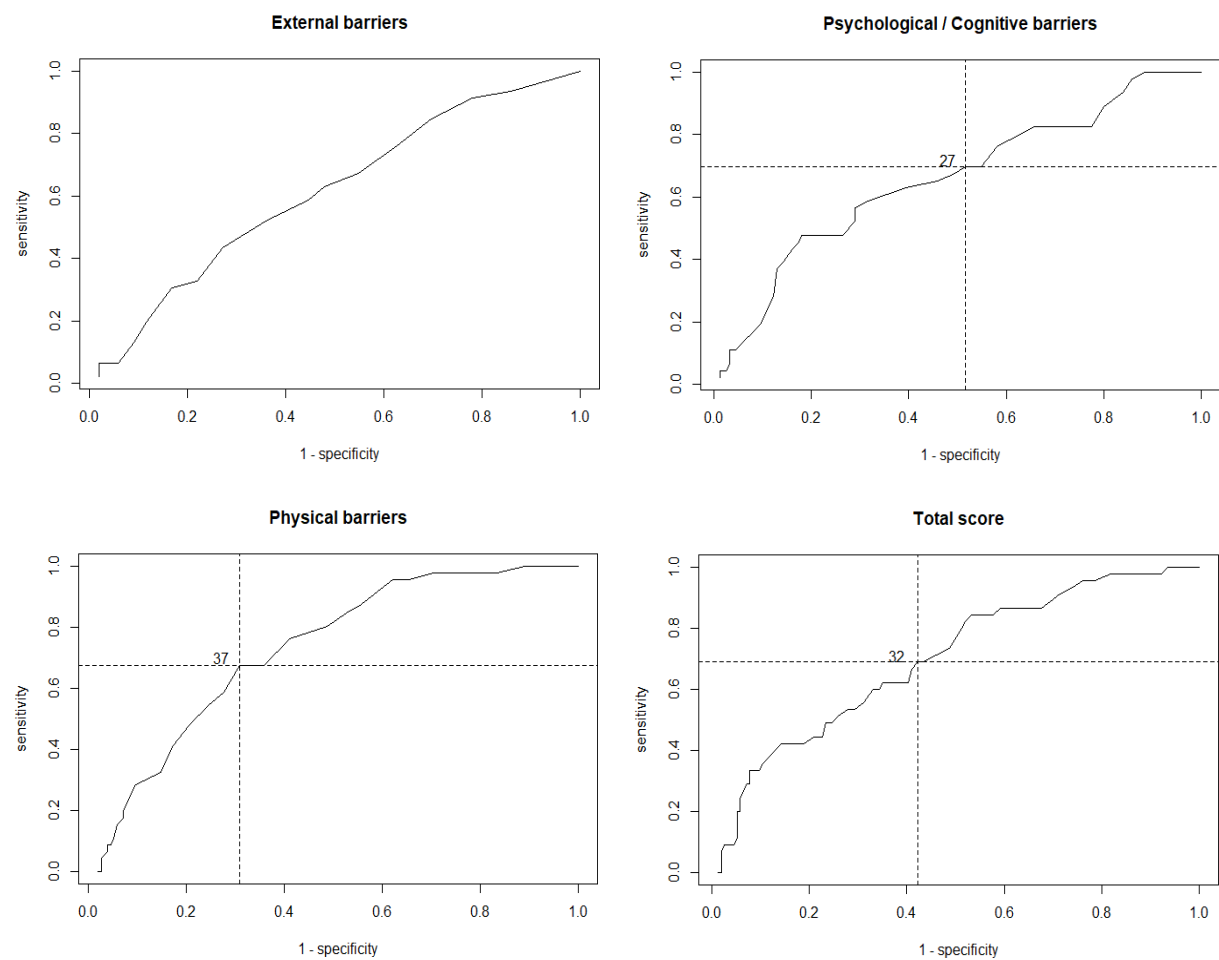


Table 1: Socio-demographics, disease, and work characteristics of patients with Multiple Sclerosis and inter-group comparison

	Total MS N=206		CIS + RRMS N=149		PPMS + SPMS N=57		Form of MS comparison
	N	%	N	%	N	%	p-value*
Gender							0.001
Female	153	74.3	120	80.5	33	57.9	
Male	53	25.7	29	19.5	24	42.1	
Education in category							0.256
Primary school	1	0.5	0	0.0	1	1.8	
Secondary school	24	11.7	15	10.1	9	15.8	
High-school and bachelor	61	29.6	46	30.9	15	26.3	
Graduate education	120	58.3	88	59.1	32	56.1	
Marital status							0.497
Single	72	35	50	33.6	22	38.6	
Married	134	65	99	66.4	35	61.4	
Work status							0.025
Unemployed	50	24.3	30	20.1	20	35.1	
Employed	156	75.7	119	79.9	37	64.9	
Employment time °							0.12
Part time	63	40.4	44	37.0	19	51.4	
Full time	93	59.6	75	63.0	18	48.6	
Work adjustment among employed							0.001
Yes	81	51.9	53	44.5	28	75.7	
No	75	48.1	66	55.5	9	24.3	
Incapacity among unemployed							0.015
Yes	22	44.0	9	30.0	13	65.0	
No	28	56.0	21	70.0	7	35.0	
	Mean SD		Mean SD		Mean SD		p-value*
Age	45.1	10.2	42.3	10.0	52.6	6.6	<.001
Education in years	13.6	2.8	13.6	2.8	13.5	3.0	0.881
Number of children	1.3	1.2	1.3	1.1	1.4	1.3	0.432
EDSS	2.6	2.07	1.8	1.5	5.0	1.5	<.001
Disease duration	12.8	9.4	10.9	8.3	17.8	10.3	<.001
Working hour	69.9	38.1	74.4	36.2	57.8	40.7	0.006

*Chi2 or Student's T-Tests to compare both groups of MS patients; N: Number; CIS: Clinically Isolated Syndrome; RRMS: Relapsing-Remitting; PP: Primary Progressive; SP Secondary Progressive; MS: Multiple Sclerosis; ° Work time among employed patients; SD: Standard deviation; bold: significant p-value.

Table 2: Reliability assessment: internal consistency (Cronbach's α). test-retest reliability (ICC) and ceiling and floor effects.

MSWDQ-23	Cronbach's α	Cronbach's α [95% CI]	ICC N=144	ICC [95% CI]	Score (Mean $\pm$ SD)	Possible score range	Observed score range	Floor N (%)	Ceiling N (%)
Psychological / cognitive barriers	0.91	[0,88 ; 0,92]	0.78	[0,71 ; 0,82]	31.3 $\pm$ 22.1	0-100	0-100	18 (9.0)	1 (0.5)
Physical barriers	0.85	[0,80 ; 0,88]	0.85	[0,81 ; 0,88]	31.0 $\pm$ 22.4	0-100	0-96.9	17 (8.4)	0 (0.0)
External barriers	0.78	[0,72 ; 0,83]	0.76	[0,70 ; 0,81]	38.4 $\pm$ 27.8	0-100	0-100	25 (12.4)	4 (2.0)
Total score	0.93	[0,91 ; 0,94]	0.83	[0,78 ; 0,86]	32.5 $\pm$ 20.0	0-100	0-95.7	9 (4.5)	0 (0.0)

ICC: Intraclass correlation coefficient; MSWDQ-23: Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23.

Table 3: Confirmatory factor analysis results and Inter-item reliability of the French MSWDQ-23.

	Item-total correlation	Cronbach's alpha if item deleted
Factor 1: Psychological/cognitive barriers ($\alpha=0.905$. 95% CI=[0.883 - 0.924])		
Item 2. Employer understanding	0.49	0.91
Item 3. New learning	0.67	0.89
Item 4. Manager/colleague support	0.45	0.91
Item 6. Reminding	0.69	0.89
Item 7. Perform at expected level	0.75	0.89
Item 10. Remember conversation	0.73	0.89
Item 13. Sleepy during tasks	0.61	0.90
Item 15. Concentrating	0.80	0.89
Item 16. Communicating thoughts	0.59	0.90
Item 19. Interacting with others	0.60	0.90
Item 22. Forgets tasks	0.76	0.89
Factor 2: Physical barriers ($\alpha=0.847$. 95% CI=[0.808 - 0.878])		
Item 1. Coordination with movements	0.64	0.82
Item5. Bladder/Bowel distraction	0.62	0.82
Item 8. Toleration of temperature	0.42	0.85
Item 9. Accessing worksite	0.57	0.83
Item 11. Pain	0.63	0.82
Item 14. Maintaining balance	0.66	0.82
Item 18. Writing or typing	0.57	0.83
Item 20. Incontinence	0.57	0.83
Factor 3: External barriers ($\alpha=0.778$. 95% CI=[0.713 - 0.823])		
Item 12. Support self	0.56	0.74
Item 17. Balance work/home	0.52	0.76
Item 21. Hour and pay reduction	0.64	0.70
Item 23. Home responsibilities	0.64	0.70

α : Cronbach'alpha; CI: Confidence interval; MSWDQ-23: Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23.

Table 4. Construct validity of the French MSWDQ-23:

	Psychological / cognitive barriers			Physical barriers			External barriers			Total score		
	Mean	[SD]	p- value	Mean	[SD]	p- value	Mean	[SD]	p- value	Mean	[SD]	p- value
Overall	31.3	[22.0]		31.0	[22.4]		38.3	[27.8]		32.5	[20.0]	
Gender			0.235			0.498			0.026			0.314
Female	32.5	[22.5]		30.5	[22.5]		41.0	[28.1]		33.4	[20.2]	
Male	27.9	[20.4]		32.5	[22.3]		30.8	[25.5]		29.8	[19.5]	
Age *	0.08		0.267	0.26		<.001	-0.07		0.338	0.12		0.096
Education in years *	0.06		0.418	0.00		0.955	0.03		0.662	0.03		0.640
Form of MS			0.706			<.001			0.387			0,246
CIS + RRMS	31.6	[22.7]		27.0	[22.0]		39.4	[29.2]		31.5	[20.9]	
PPMS + SPMS	30.3	[20.3]		42.2	[19.8]		35.5	[23.6]		35.2	[17.2]	
Work Status			0.001			<.001			0.026			<.001
Unemployed	40.7	[22.7]		43.9	[18.8]		46.3	[27.4]		42.9	[18.6]	
Employed	28.5	[21.1]		27.2	[22.0]		36.0	[27.5]		29.4	[19.5]	
Employment time *			0.193			0.107			0.755			0.179
Part time	31.2	[20.6]		30.7	[20.2]		36.8	[26.4]		32.0	[18.2]	
Full time	26.7	[21.4]		24.9	[23.0]		35.4	[28.5]		27.7	[20.2]	
Work adaptation			0.004			<.001			<.001			<.001
Yes	35.3	[20.7]		38.5	[19.4]		44.6	[27.5]		38.1	[17.7]	
No	26.3	[22.7]		21.7	[22.5]		30.6	[26.3]		25.4	[20.7]	
Incapacity			0.064			<.001			0.634			0.003
Yes	37.0	[22.7]		46.5	[16.1]		40.1	[25.0]		40.8	[18.1]	
No	29.7	[21.7]		27.2	[22.2]		37.7	[28.6]		30.2	[20.0]	
Working hours *	-0.29		<.001	-0.35		<.001	-0.10		0.152	-0.32		<.001
Disease duration *	0.12		0.080	0.23		0.001	-0.03		0.623	0.14		0.041
EDSS *	0.16		0.027	0.57		<.001	0.09		0.201	0.32		<.001

* Work time among employed patients ; * Pearson's correlation; CIS: Clinically Isolated Syndrome; RRMS: Relapsing-Remitting; PP: Primary Progressive; SP Secondary Progressives; MS: Multiple Sclerosis; bold: significant p-value.

4. La remédiation de la mémoire de travail dans la SEP

Le trouble de la mémoire de travail est très fréquent dans les pathologies comme la SEP et l'épilepsie. L'objectif de l'article suivant était de faire un état des lieux de la RC de la mémoire de travail dans ces pathologies.

La mémoire de travail est une fonction cognitive permettant de résoudre des problèmes dans les situations nouvelles ou complexes. Des résultats encourageants ont été décrits sur l'efficacité de sa prise en charge dans la SEP tendant à indiquer qu'elle peut être pratiquée soit de manière intensive soit avec un rythme moins soutenu et plus étalé dans le temps.

La RC peut s'effectuer soit avec des logiciels soit au travers d'exercices papier-crayon. Mais il est essentiel de l'accompagner de conseils métacognitifs et de psychoéducation en vue de favoriser la généralisation des acquis à la vie quotidienne des patients.

Brissart H, Forthoffer N, Joly H. Entraînement 2.0 de la mémoire de travail : Que proposer à des patients atteints de Sclérose en Plaques ou d'Épilepsie ? Revue de neuropsychologie, 2022 :59-63.

Entraînement 2.0 de la mémoire de travail : que proposer à des patients atteints de sclérose en plaques ou d'épilepsie ?

Working memory training 2.0: What to offer patients with multiple sclerosis or epilepsy?

Résumé

L'objectif de cet article est de faire un point actuel sur la remédiation cognitive de la mémoire de travail (MDT). La MDT est une fonction cognitive très fréquemment altérée chez la plupart de nos patients avec une pathologie chronique telle que la sclérose en plaques (SEP) ou les épilepsies. Les études concernant ces pathologies sont peu nombreuses comparativement aux pathologies avec lésions acquises (accident vasculaire cérébral et traumatisme crânien). De plus, les études avec programmes de remédiation cognitive ciblant spécifiquement la MDT sont très rares. Les résultats, bien qu'encourageants, ne peuvent donc pas être généralisés. Des outils existent, aussi bien en forme papier-crayon, qu'informatisés. Bien qu'ils ne soient pas validés spécifiquement pour les patients avec une SEP ou une épilepsie, ils peuvent être utilisés dans ces populations. Pour être pleinement efficaces, ces programmes doivent être accompagnés de conseils psycho-éducatifs et d'adaptations propres à chaque patient. Cela permettra un meilleur transfert dans la vie quotidienne des compétences apprises par les patients.

Mots clés : mémoire de travail • remédiation cognitive • sclérose en plaques • épilepsie

Abstract

This paper aims to update the cognitive rehabilitation of working memory (WM). WM is a persistent cognitive impairment in patients with chronic diseases like multiple sclerosis (MS) and epilepsy. Studies about this neuropathologic conditions are scarce compared to those about conditions involving acquired brain lesions (stroke and traumatic brain injury). Furthermore, studies with cognitive rehabilitation programs specific to WM are unusual. Consequently, despite encouraging results, they can hardly be generalized. Many tools exist, whether computerized or not. Although there were not explicitly developed for patients with MS or epilepsy, they may be used in these populations. To be fully effective, these programs must be used with psycho-educational advice and specifically adapted to each patient. This procedure will facilitate the transfer of skills learned by patients into their everyday lives.

Key words: working memory • cognitive rehabilitation • multiple sclerosis • epilepsy

Copyright © 2022, John Libbey Eurotext, Téléchargé par PR ARNAUD SAJ le 20/05/2022.

Pour citer cet article : Brissart H, Forthoffer M, Joly H, Defer G. Entraînement 2.0 de la mémoire de travail : que proposer à des patients atteints de sclérose en plaques ou d'épilepsie ? Rev Neuropsychol 2022 ; 14 (1) : 59-63 doi:10.1684/nrp.2022.0702

Correspondance :
H. Brissart

La mémoire de travail (MDT) est chargée du maintien temporaire et de la manipulation de l'information pendant la réalisation d'autres tâches cognitives. Ce système est nécessaire pour réaliser de nombreuses tâches de la vie quotidienne. Il s'agit d'une dimension cognitive fragile, qui diminue dans le vieillissement normal [1], comme dans de nombreuses pathologies neurologiques.

Les répercussions de l'atteinte de la MDT peuvent se traduire dans la vie quotidienne par des difficultés à faire plusieurs choses en même temps, à poursuivre ses idées lors d'une conversation, à l'oubli de ce que l'on vient faire dans une pièce lorsque l'on y entre, à gérer les imprévus, ainsi que les tâches nouvelles et complexes.

Sa prise en charge apparaît donc un enjeu important, d'autant plus dans la SEP et les épilepsies, où les patients sont jeunes et actifs professionnellement.

L'évaluation et la connaissance des déficits de la mémoire de travail de nos patients restent un préalable au choix de la méthode de remédiation cognitive. La SEP et les épilepsies sont des maladies chroniques, elles excluent la possibilité de la restauration du fonctionnement cognitif antérieur, ce dont le patient doit avoir bien conscience, afin d'éviter toute déception. Pour autant, la remédiation cognitive peut leur être bénéfique avec des méthodes adaptées.

■ Comprendre les troubles de la mémoire de travail chez nos patients

Le modèle de MDT de Baddeley et Hitch [2] est considéré comme l'un des plus influents. À sa conception, il proposait de diviser ce système en trois composants : l'administrateur central, superviseur amodal de deux composants esclaves, la boucle phonologique (chargée du maintien temporaire d'une information verbale) et le calepin visuo-spatial (destiné au maintien d'une information visuelle et spatiale). En 2000, Baddeley [3] a ajouté un nouveau composant à son modèle, le *buffer* épisodique, considéré comme une mémoire tampon temporaire. Ce dernier est un système de stockage à capacité limitée, capable d'activer des informations provenant de la mémoire à long terme, ou d'y intégrer de nouvelles venant également des systèmes esclaves.

Dans la SEP, les troubles de la MDT sont bien rapportés dans de nombreuses études, mais les auteurs ne s'accordent pas tous pour identifier l'atteinte des différents composants, souvent isolée au niveau de l'administrateur central [4], ou encore identifiée au niveau des quatre composants de ce système [5]. Par ailleurs, dans cette pathologie, un ralentissement de la vitesse de traitement est identifié précocement et ce, dans toutes les formes de la maladie [6]. Il apparaît donc indispensable dans nos évaluations de pouvoir mesurer le retentissement du ralentissement sur la MDT, avec des épreuves non chronométrées comme les empan inverses de chiffres [7], les séquences lettres/chiffres [7].

Il convient également de réaliser des épreuves requérant une charge mentale plus coûteuse en raison de la contrainte du temps comme l'épreuve d'attention divisée [8] et de mémoire de travail de la batterie de tests d'évaluation de l'attention (TEA) [8], ou encore la *Paced Auditory Serial Audition* (PASAT) [9]. Ces tests sont à adapter selon les aptitudes cognitives de chaque patient. Cela permet de bien dissocier les processus de manipulation, de double tâche et de mise à jour, tous impliqués dans le fonctionnement de l'administrateur central.

Dans les épilepsies de l'adulte, les troubles de la MDT sont peu étudiés de manière spécifique. On retrouve une exploration standard des capacités de manipulation avec les empan de chiffres inverses [7]. Certains auteurs l'ayant exploré exhaustivement chez des patients présentant une épilepsie temporale avec sclérose de l'hippocampe (gauche et droit), mettent en évidence une préservation de l'ensemble de son système [10], alors que d'autres auteurs soulignent une perturbation des capacités d'attention divisée, indiquant un défaut en double tâche [11] dans cette même population. Par ailleurs, ces troubles sont décrits au stade initial de la maladie dans les épilepsies focales, et dans les épilepsies généralisées idiopathiques avec une prévalence très variable liée aux outils utilisés pour tester cette dimension [12-14].

Ainsi dans ces deux pathologies, les patients peuvent présenter des troubles en MDT, mais la nature exacte de ceux-ci n'est pas clairement identifiée. Ce manque d'identification claire vient de la variabilité des outils utilisés pour évaluer ces troubles, mais également de la variabilité de la population incluse. Ainsi, une évaluation systématique de l'ensemble des composants reste indispensable avant toute prise en charge cognitive.

■ En 2022, la remédiation cognitive a-t-elle fait ses preuves ?

Des avancées dans le domaine de la remédiation cognitive ont été observées au cours de ces deux dernières décennies, avec des évaluations plus systématiques pour mesurer son efficacité. Dans un premier temps, il s'agit de s'inscrire dans un cadre théorique bien défini pour proposer une méthode adaptée aux troubles de nos patients, ainsi qu'à leur intensité. Ainsi, selon Seron et Van Der Linden [15], quatre formes de prise en charge existent : (1) le rétablissement de la fonction, qui se définit comme la restauration du niveau de fonctionnement cognitif antérieur ; (2) la réorganisation fonctionnelle, qui se définit comme un essai d'amélioration du fonctionnement cognitif par le recours à des procédures de traitement que le sujet n'utilisait pas auparavant ou de manière peu fréquente et non systématique ; (3) l'exploitation des fonctions intactes, qui se rapproche de la réorganisation, et vise à apprendre au patient à utiliser des stratégies de facilitation résiduelles ; (4) l'aménagement des conditions d'exercices, dont

l'objectif est de réorganiser l'environnement et la vie quotidienne afin que les déficits cognitifs entraînent le moins de handicaps possible.

Dans la SEP et les épilepsies, les méthodes de réorganisation fonctionnelle, d'exploitation des fonctions intactes et d'aménagement des conditions d'exercices peuvent être appliquées et combinées ensemble.

Dans la SEP, l'efficacité de la remédiation cognitive a été démontrée dans le domaine de la mémoire épisodique verbale [16], avec l'utilisation de techniques de facilitation/réorganisation. Dans le domaine de la mémoire de travail, le niveau de preuves reste plus faible [17]. Des études présentent des résultats prometteurs tant sur le plan clinique [18], que fonctionnel [19]. Récemment, un essai randomisé, contrôlé en double aveugle, a mis en évidence une amélioration des capacités de manipulation et de mise à jour à l'aide d'un programme spécifique dédié aux patients SEP [20]. Par ailleurs, la fréquence des séances de prise en charge de la MDT chez des patients atteints de SEP a été étudiée [21], en comparant deux rythmes différents d'une même prise en charge de la mémoire de travail assistée par ordinateur [22]. Deux groupes expérimentaux ont été constitués. Les deux groupes ont bénéficié de 16 sessions d'entraînement à une fréquence différente : intensive pour le premier (4 séances/semaine pendant 4 semaines) et moins intensive pour le second (2 séances/semaine pendant 8 semaines). Un groupe contrôle a été constitué et n'a bénéficié d'aucune prise en charge. Les auteurs ont constaté une amélioration similaire de la MDT dans les deux groupes expérimentaux, comparativement au groupe contrôle. Ces résultats ont amené les auteurs à la conclusion que ce programme d'entraînement de la MDT était efficace et pouvait être utilisé à une fréquence adaptée aux disponibilités des patients.

Dans les épilepsies, la remédiation cognitive présente un faible niveau de preuves scientifiques. On peut souligner qu'un nombre d'études très restreint dans ce domaine a été publié (< 15), alors que les troubles cognitifs dans cette pathologie sont présents et bien documentés dans le domaine de la mémoire épisodique verbale et du langage [23]. Ainsi les travaux recensés se centrent le plus souvent sur la mémoire épisodique ou proposent des programmes non spécifiques [24]. La remédiation cognitive de la MDT chez les patients présentant une épilepsie ne recense pas d'étude spécifique à cette dimension, toutefois on pourrait souligner les résultats intéressants chez des patients présentant une épilepsie focale avec des troubles cognitifs au niveau des capacités d'attention divisée [25]. Les patients étaient randomisés dans trois groupes où les patients bénéficiaient d'une méthode différente dans chaque. Il y avait une méthode de réentraînement (ciblée sur l'attention divisée), de compensation (ciblée sur l'attention et la mémoire), et un groupe contrôle sous forme de liste d'attente. Les patients ont bénéficié de six séances. Les résultats ont mis en évidence des bénéfices cognitifs dans les deux groupes actifs, toutefois ces bénéfices étaient différents. Dans le groupe de « réentraînement », les patients font

moins d'erreurs en attention divisée, alors que les patients du groupe « compensation » améliorent leurs performances en mémoire épisodique verbale, avec davantage de mots rappelés. Ces résultats distinguent donc ici deux méthodes de remédiation. Ici la méthode de réentraînement serait davantage adaptée pour améliorer les capacités en attention divisée, alors que la méthode de compensation serait plus adaptée pour améliorer les capacités d'apprentissage en mémoire épisodique.

■ Quels outils peut-on utiliser pour nos patients ?

Bien qu'elles soient différentes, la SEP et les épilepsies sont des maladies chroniques entraînant des troubles en MDT. Cependant, aucune recommandation précise n'est publiée pour prendre en charge ces troubles spécifiques dans ces deux pathologies. Les programmes ciblant cette fonction spécifiquement pour ces patients sont rares et sont bien souvent multifonctions. Nous pouvons citer dans la SEP, le programme ProCog-SEP qui a été validé et réédité en 2020 [20]. Il se compose de 20 séances portant sur l'ensemble des fonctions cognitives, dont quatre séances sont dédiées à la MDT. D'autres ouvrages sont publiés à l'usage des cliniciens, ainsi que des logiciels proposant des exercices précis. On trouve par exemple des ouvrages proposant des exercices « papier-crayon » : *Un travail de mémoire* [26] ; *Rééduquer la mémoire de travail* [27], *Rééducation de la mémoire du travail* de Gagnon [28] ou encore *Rééducation de la mémoire de travail* de Vallat [29], qui propose une prise en charge de la boucle phonologique, du calepin visuo-spatial, ainsi que de l'administrateur central. Il comporte 14 exercices sollicitant ces fonctions, avec un niveau de difficulté réajustable en fonction de la progression du patient (lorsque le patient atteint 90 % de réussite sur une tâche, le niveau de difficulté supérieur lui est proposé).

Un programme de restauration de l'administrateur central a été développé en langue française par Duval, *et al.* [30]. Il repose sur les travaux initiaux de Coyette, *et al.* [31]. Il se décompose en trois sous-programmes : un relatif à la charge mentale (7 niveaux), un relatif à la gestion des interférences (5 niveaux), et un relatif à la mise à jour (4 niveaux). Un versant écologique est aussi proposé au patient, le but étant ici d'optimiser le transfert des acquisitions aux situations de vie quotidienne.

Des logiciels se sont développés, comme le programme Cogmed [32]. Ce programme se compose d'environ huit exercices par âge, étant tous une variante des empan de chiffres, des empan visuo-spatiaux, associant parfois la rotation mentale. Il s'agit d'un réentraînement intensif, que le patient réalise à domicile (5 séances/semaine, sur 5 semaines), avec un suivi hebdomadaire téléphonique. Ce programme nécessite une formation payante (2 jours) et un abonnement annuel. D'autres logiciels sont également

disponibles comme Cogniplus [33], Presco [34] et Rehacom [35]. Ils proposent un panel d'exercices dont certains dans le domaine de la MDT. Les logiciels permettent un support visuel convivial, cependant il est souhaitable lors de leur utilisation de préserver une interaction avec le patient, les feedbacks sont indispensables pour l'analyse d'une mauvaise production.

Enfin, Manag'Mind est un outil récent dédié à la prise en charge cognitive de la MDT [36]. Il se compose d'exercices informatisés, à administrer en interaction avec le patient, et de séances papier-crayon pouvant être réalisées en cabinet ou à domicile par le patient. Les exercices ciblent l'administrateur central, la boucle phonologique, mais également le calepin visuo-spatial, pour lequel peu d'exercices sont disponibles.

Il reste très important d'accompagner les séances de remédiation de conseils psycho-éducatifs et de développer la métacognition de nos patients, essentielle pour qu'ils

comprennent le fonctionnement de la MDT et de leur propre MDT. Cela leur permet également de comprendre comment elle interagit dans l'environnement, et leur permet de mieux adapter leur comportement.

Conclusion

Les troubles en mémoire de travail sont fréquents dans la SEP et dans les épilepsies. Leur prise en charge cognitive a fait l'objet d'évaluation avec des résultats encourageants, mais d'autres études doivent être conduites dans ce domaine.

Aucune recommandation de méthode et/ou d'outils de remédiation cognitive n'a été publiée concernant ces deux pathologies, mais nous avons recensé un panel disponible en langue française qui doit être combiné avec des conseils psychoéducatifs. ■

Références

1. Alloway TP, Alloway RG. Working memory across the lifespan: a cross-sectional approach. *J Cogn Psychol* 2013 ; 25 : 84-93.
2. Baddeley A, Hitch GJ. Working memory. In : Bower G, éd. *Recent advances in learning and motivation (vol. VIII)*. New York: Academic Press, 1974.
3. Baddeley AD. The episodic buffer: a new component of working memory? *Neurosciences* 2000 ; 4 : 417-23.
4. Brissart H, Leininger M, Le Perf M, et al. Mémoire de travail dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2012 ; 168 : 15-27.
5. Kouvatso Z, Masoura E, Kiosseoglou G, et al. Working memory profiles of patients with multiple sclerosis: where does the impairment lie? *J Clin Exp Neuropsychol* 2019 ; 41 : 832-44.
6. Brissart H, Morele E, Baumann C, et al. Cognitive assessment among different clinical courses of multiple sclerosis. *Neurol Res* 2013 ; 35 : 867-72.
7. Wechsler D. *Wechsler adult intelligence scale-IV (WAIS-IV)*. New York: Psychological Corporation, 2011.
8. Zimmermann P, Fimm B. *TAP. Tests d'évaluation de l'attention, version 2.1*. Adapté en français par Michel Leclercq. Psytest, 2009.
9. Gronwall DM. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977 ; 44 : 367-73.
10. Tudesco IDSS, Vaz LJ, Mantoan MAS, et al. Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2010 ; 18 : 223-8.
11. Sauvigny T, Brückner K, Dührsen L, et al. Neuropsychological performance and seizure control after subsequent anteromesialtemporal lobe resection following selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* 2016 ; 57 : 1789-97.
12. Witt JA, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012 ; 259 : 1727-31.
13. Jackson-Tarlton CS, Whatley BP, Kasheke GD, et al. A prospective pilot study of cognitive impairment and mood in adults with first seizure, new-onset epilepsy, and newly diagnosed epilepsy at time of initial seizure presentation. *Epilepsy Behav* 2020 ; 112 : 107359.
14. Kälviäinen R, Äikiä M, Helkala EL, et al. Memory and attention in newly diagnosed epileptic seizure disorder. *Seizure* 1992 ; 1 : 255-62.
15. Van der Linden M, Seron X, Meulemans T. Évaluation de fonctions exécutives. In : Seron X, Van der Linden M, éd. *Traité de Neuropsychologie clinique de l'adulte, tome I (461-497)*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Solal, 2014.
16. Das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 3 : CD008754.
17. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 11 : 2.
18. Rilo O, Peña J, Ojeda N, et al. Integrative group-based cognitive rehabilitation efficacy in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Disabil Rehabil* 2018 ; 40 : 208-16.
19. Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, et al. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016 ; 22 : 222-30.
20. Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, et al. Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. *Clin Rehabil* 2020 ; 34 : 754-63.
21. Vogt A, Kappos L, Calabrese P, et al. Working memory training in patients with multiple sclerosis – comparison of two different training schedules. *Restor neurol Neurosci* 2009 ; 27 : 225-35.
22. Penner I, Kobel M. *BrainStim – a recently developed tool to train different aspects of working memory*. Proceedings of the INS/GNP Conference. Zürich : Opwis K. editors, 2006.
23. Brissart H, Volfart A, Forthoffer N. *Les troubles cognitifs des patients épileptiques. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : approche clinique et pratique*. Paris: DeBoeck Supérieur, 2018. p. 32-59.
24. Brissart H, Forthoffer N. *La remédiation cognitive chez les patients présentant une épilepsie. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : approche clinique et pratique*. Paris: De Boeck Supérieur, 2018. p. 183-99.
25. Engelberts NH, Klein M, Kasteleijn-NolstTrenité DG, et al. The effectiveness of psychological interventions for patients with relatively well-controlled epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002 ; 3 : 420-6.
26. Moulinier A. *Un travail de mémoire*. Isbergues: Ortho Éditions, 2010.
27. Brissart H, Morèle E, Leroy M. *Rééduquer la mémoire de travail*. Marseille: Solal, 2010.
28. Gagniol P. *Rééducation de la mémoire de travail*. Isbergues: Ortho Éditions, 2010.
29. Vallat C. *Rééducation de la mémoire de travail*. Isbergues: Ortho Éditions, 2008.

30. Duval J, Coyette F, Seron X. Rehabilitation of the central executive component of working memory: a re-organisation approach applied to a single case. *Neuropsychol Rehabil* 2008; 18: 430-60.

31. Coyette F, Van der Kaa MA. La rééducation des troubles mnésiques post-traumatiques. In : Bergego C, Azouvi P, eds. *Neuropsychologie des traumatismes crâniens graves de l'adulte*. Isbergues : Société de neuropsychologie de langue française, 1995. p. 85-112.

32. Klingberg T. *Cogmed : programme de remédiation de la mémoire de travail*. Paris : ECPA, 2012.

33. Cogniplus. Austria : Éditions Shufried, GmbH Company.

34. Croisile B. *Programme de rééducation et de stimulations cognitives Presco*. Grenade : Éditions Creasoft, 2002.

35. RehaCom. Magdeburg (Allemagne) : Éditions Hasomed.

36. Brissart H, Morèle E, Leininger M, et al. *Manag'Mind : un matériel modulable pour la prise en charge de la mémoire de travail*. Louvain-La-Neuve : DeBoeck Éditions, 2018.

C. RESULTATS ET PERSPECTIVES

1. Un consensus sur l'évaluation neuropsychologique de la SEP

1.1. La commission cognition de la SFSEP

En 2021, suite à une demande de la SFSEP, j'ai fondé un groupe de travail portant sur la cognition dans la SEP qui est ensuite devenue la « Commission Cognition ». Elle est constituée de neuropsychologues, de psychologues cliniciens et de neurologues spécialisés dans la cognition de la SEP. Je dirige depuis lors cette commission avec le Pr Aurélie Ruet qui est neurologue à Bordeaux. La commission est constituée de 11 personnes disséminées dans toute la France. Cette commission a pour vocation d'établir le programme de la journée « cognition » dans le cadre du congrès annuel de la SFSEP. Elle se réunit environ une fois tous les trois mois en visio-conférence.

1.2. L'élaboration d'un consensus d'expert sur l'évaluation neuropsychologique en Français

Un groupe de travail a été constitué au sein de cette commission en vue d'établir un consensus concernant l'évaluation cognitive dans la SEP en langue Française. Ce travail de consultation a permis de faire un état des lieux concernant les outils d'évaluation disponibles et pertinents à utiliser. Nous avons ensuite rédigé un article collaboratif sur la base de ces échanges publié dans la *Revue Neurologique*. L'article a une forte dimension clinique. En effet, il comprend des préconisations concernant l'entretien psychologique préalable à une évaluation cognitive comprenant des échelles évaluant l'anxiété et la dépression. Puis il offre un choix de tests neuropsychologiques pouvant être utilisés en vue d'effectuer un bilan comprenant l'ensemble des fonctions cognitives. De plus, il décrit la procédure recommandée concernant l'évaluation comme par exemple le dépistage du ralentissement de la vitesse de traitement qui indique la nécessité de faire pratiquer un bilan plus complet. Une des limites de cette procédure est qu'elle ne s'applique pas aux personnes illettrées ou maîtrisant mal la langue française. Enfin, l'article mentionne des perspectives de recherches futures telles que la détermination du seuil de variabilité significative à un test informatisé évaluant la vitesse de traitement (le CSCT) et le développement d'une échelle évaluant les troubles du comportement dans la SEP.

2. Résultats de la validation du MSWDQ-23 en Français et sa diffusion

2.1. Adaptation du MSWDQ-23 à la langue Française

Comme décrit dans la présentation de l'article en Français publié dans la revue *Pratique Neurologique*, le MSWDQ-23 a été adapté à la langue Française en suivant la méthodologie scientifique COSMIN. Le questionnaire est présenté dans l'annexe 1. Il permet comme dans la version originale de mesurer trois types de barrières physiques (BP), psychologiques et cognitives (BPC) et externes (BE). Un score élevé correspondant à un niveau élevé de difficultés au travail. Il est à noter que deux items corrélaient un peu plus faiblement avec le facteur associé (PCB). Il s'agit des deux questions mentionnant la relation à l'employeur. Or, cliniquement les patients étant à leur compte ou chefs d'entreprise ont déclaré ne pas savoir quoi répondre à ces deux questions. En conséquence, une petite phrase explicative a été ajoutée : « Questions 2 et 4 : Si vous n'avez pas de supérieur hiérarchique prenez en considération vos partenaires ou collaborateurs, sinon cochez 0. »

2.2. L'étude WORKSEP

Le projet WORKSEP a permis de valider ce questionnaire au travers d'une étude multicentrique dans toute la France (les centres sont mentionnés dans l'annexe 10). Le nombre nécessaire de patient a été atteint avec 206 patients inclus dont : 149 de forme de SEP-RR dont 9 CIS, 41 de forme SEP-SP et 16 de forme SEP-PP. Les analyses psychométriques du MSWDQ-23 en Français ont montré des niveaux satisfaisants de fiabilité en termes de consistance interne et d'effet test-retest, ainsi que de fortes validités convergente et de construction. Les patients de formes progressives (SEP-SP+SEP-PP) montraient des niveaux de difficultés au travail plus importantes que les SEP-RR particulièrement au niveau des BP. La plainte cognitive de nature exécutive corrélait fortement avec le niveau de difficultés aux BPC et le niveau de handicap mesuré à l'EDSS corrélait fortement avec le score de BP et légèrement avec le score de BPC. Enfin, les patients ne travaillant pas avaient un niveau beaucoup plus élevé de difficultés au travail que les patients travaillants. Cette différence était majeure aux BP (Cohen's $d=0.78$), modérée au PCB (Cohen's $d=0.57$), et plus faible au BE (Cohen's $d=0.38$).

2.3. La diffusion dans le cadre d'une enquête en France et la création d'un registre national

Suite à la parution de l'article dans la revue *Pratique Neurologique*, nous avons décidé de produire une version informatisée du questionnaire à l'aide du logiciel Redcap. Cela permet d'une part de faciliter la passation et la circulation du questionnaire, mais aussi d'améliorer la collecte des données résultantes. Cette enquête s'est déroulée du 22/01/2024 au 27/07/2024. Elle a permis de récolter les questionnaires remplis par 657 patients dans 93 départements Français, ainsi que dans les territoires d'outre-mer, en Belgique et en Tunisie. 506 avait une forme de SEP-RR, 133 une forme progressive, et 18 une autre pathologie démyélinisante. Parmi ces patients, 522 déclaraient travailler et 135 ne travaillaient pas. En plus de la passation du questionnaire, il était demandé aux patients s'ils avaient dû réduire leur temps de travail ou changer de type d'emploi du fait de leur SEP. Sur les 522 patients travaillants : 108 (soit 20.7%) avaient réduit leur temps de travail de 25%, 102 (soit 19.5%) de 50 %, et 15 (3%) de manière importante >75%. De plus, 141 des patients travaillant (27%) déclaraient avoir changé de type d'emploi à cause de leur maladie. La proportion de patients travaillant était plus élevée et le niveau de difficultés au travail moins important dans les formes de SEP-RR et les autres maladies démyélinisantes que dans les formes progressives ($p= 0.007$). Les femmes avaient des niveaux plus élevés de difficultés au travail mesurées aux BE que les hommes. Comme dans l'étude de validation, les patients ne travaillant pas avaient des niveaux plus élevés de difficultés au travail au score total ainsi qu'aux trois barrières. De plus, le niveau de difficultés au travail mesuré à chaque barrière était également corrélé avec la réduction du temps et le changement de type de travail.

Le succès de cette enquête nous a amené à créer un registre national du travail en France. En effet, plusieurs pays bénéficient d'un registre à ce sujet dont la Suisse allemande, les Etat-Unis, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et l'Australie. Ce registre sera coordonné par le CHU de Nice et utilisera également le logiciel Redcap pour la collecte. Un projet est en cours de soumission auprès de l'OFSEP (l'Observatoire Français de la SEP) en vue de coupler ces résultats au numéro EDMUS des patients pour des analyses ultérieures. La diffusion se fera avec des cartes contenant un QR code permettant d'accéder au lien vers le questionnaire.

3. Détermination de scores seuils au MSWDQ-23 à l'international

Bien que le questionnaire MSWDQ-23 ait été validé dans de nombreuses langues (Anglais, Serbe, Allemand, Espagnol, Turques, Hollandais, Grec, Perse, et en cours en Norvégien et en Brésilien), aucune étude ne s'était intéressée à définir des scores seuils à ce questionnaire. Or, sans cela il est difficile d'interpréter les résultats s'exprimant en pourcentage de difficultés à chaque barrière. La détermination de ces scores seuils permettra de repérer si les patients pourraient nécessiter des interventions en termes de remédiation et d'adaptation du poste ou du temps de travail et de spécifier le domaine à envisager en fonction de la barrière concernée.

3.1. Etude préliminaire du score seuil sur les données Françaises

En conséquence, nous avons utilisé les données de l'étude Française pour calculer des scores seuils. Le critère utilisé a été le fait de travailler ou pas. En effet, les patients ne travaillant pas avaient des niveaux beaucoup plus élevés de difficultés au travail que les patients travaillants. En utilisant des courbes ROC des valeurs seuils ont été déterminées. Sachant que l'objectif était de détecter les patients requérant des interventions, la sensibilité a été préférée à la spécificité. Ainsi, pour le score total la valeur de 32 a été identifiée avec une sensibilité de 68,9% et une spécificité de 57,8%, pour le score de BPC la valeur de 27 a été identifiée avec une sensibilité de 69,6 % et une spécificité de 48,4 %, et pour le score de BP la valeur de 37 avec une sensibilité de 76,1% et une spécificité de 59,0%. En revanche, compte tenu de la dispersion des données il n'a pas été possible de déterminer ce score seuil pour les barrières externes. Pour ce score il est recommandé dans le cas où la valeur est élevée de proposer une intervention sur le plan social.

3.2. Elaboration d'un groupe de travail à l'international

Grâce au programme DREAM de l'Université de Lorraine, il m'a été donnée l'opportunité de me rendre dans le laboratoire de l'autrice de la version originale du questionnaire MSWDQ-23, le Dr Cynthia Honan, en Tasmanie (Australie) pour une durée de 2 mois en Janvier et Février 2024. Ce déplacement a été l'occasion de lui soumettre mon idée de détermination de scores seuils sur des

données internationales. Suivant son aval, j'ai donc contacté les auteurs des différentes études de validation pour leur proposer cette étude de détermination de scores seuils. Leurs retours ont été extrêmement favorables. Nous avons pu nous réunir en visio-conférence en Février 2024. La liste des centres associés sont répertoriés dans l'annexe 11. Elle implique la participation de centres dans 12 pays : l'Australie, le Royaume-Unis, les Etats-Unis, la Serbie, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Suisse, l'Espagne, le Brésil, la Norvège, la Grèce, la Turquie, et la France.

3.3. Mise en commun des données

La première étape de cette étude a été de répertorier les différentes variables recueillies par chaque équipe. En effet, certaines études par exemple ne proposent le questionnaire qu'à des patients qui travaillent. Le critère utilisé dans la version Française ne sera donc peut-être pas utilisable sur les données internationales. Après avoir identifié les variables concernant le travail, la maladie, et autres (mesure de qualité de vie, de fatigue, de dépression ou de vitesse de traitement) étant partagées par le plus grand nombre d'études, un classeur Excel a été constitué pour faciliter la mise en commun des données. Il est à noter que certaines études telles que celles de validation en Allemand et en Serbe utilisaient la version longue du questionnaire (50 items), mais un tableau de conversion a été transmis et permet de transformer ces données afin d'obtenir les scores aux trois barrières de la version courte. A ce jour, nous avons pu collecter les données de plus de 1500 patients mais il manque encore celles de 4 centres (l'Australie, l'Espagne, la Norvège et le Brésil). De plus, il apparaît que les Etats-Unis ont fait des études sur le travail dans la SEP mais semblent ne pas avoir utilisé le MSWDQ-23. En conséquence, ils ne pourront pas intégrer cette étude, mais des collaborations concernant des projets futurs sont envisageables.

3.4. Analyses statistiques

Comme précédemment mentionné plusieurs centres n'ont fait passer le questionnaire qu'à des patients qui travaillent : les Turcs, les Grecs, et les Anglais. De plus, certaines données proviennent des études de validation et d'autres de registres ou études nationales en cours (Suisse allemande,

Royaume-Uni). De plus, deux centres bénéficient de données longitudinales : les Pays-Bas et le Royaume-Uni. Dans un premier temps nous effectuerons des analyses descriptives et calculerons les moyennes et écarts-types en vue de mesurer les percentiles si les données se distribuent de manière normale. Ensuite, nous vérifierons si le critère employé versus sans emploi peut s'appliquer aux données internationales en vue de déterminer les scores seuils. Une réunion sera programmée pour analyser ensemble les résultats.

3.5. Publication en cours de préparation

Pour cette étude des scores seuils à l'international nous visons la rédaction d'un Brief Report dans la revue *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Tous les investigateurs des différents centres seront associés en tant qu'auteurs à la publication en fonction de leur participation en termes de nombre de patients inclus. De plus, l'unité de bio-statistique du Royaume-Uni a proposé sa participation pour l'analyse statistique des données. Enfin, la constitution de ce groupe de travail permettra de développer des projets à l'international entre autres en termes de comparatif socio-culturel. En effet, les différents pays n'offrent pas les mêmes ressources sur le plan social, ce qui fait par exemple qu'il est plus simple pour les patients d'arrêter de travailler dans les pays bénéficiant d'un meilleur support social pour les personnes handicapées.

4. Liens entre les troubles neuropsychologiques et les difficultés au travail

Une des limites principales de l'étude de validation du questionnaire MSWDQ-23 en Français était de ne pas avoir pris en compte des facteurs pouvant avoir un impact sur les difficultés au travail dans la SEP tels que la fatigue, les troubles thymiques et la cognition objectivée aux tests. En effet, pour des raisons pratiques et méthodologiques cela n'a pas été fait dans l'étude principale de validation mais était intégré dans le cadre de l'étude de sous-groupe du projet WORKSEP.

4.1. L'étude de sous-groupe du projet WORKSEP

L'étude de sous-groupe a été réalisée dans les centres de Nice et de Nancy. Soixante dix patients ont été recrutés dans cette étude de sous-groupe (50 SEP-RR, 13 SEP-SP, et 7 SEP-PP). Ils

faisaient partie et avaient donc remplis dans un premier temps l'étude principale. Ils ont rempli trois échelles évaluant la dépression (Fast-BDI), l'anxiété (GAD-7), et la fatigue physique, psychologique et sociale (EMIF SEP). De plus, un bilan cognitif complet a été effectué comprenant : la BICAMS pour l'évaluation de la mémoire épisodique verbale (California Verbal Learning Test, CVLT) et visuelle (Brief Visuo-spatial Memory Test-Revised, BVMTR) incluant le rappel différé, la vitesse de traitement avec le SDMT et le CSCT, la mémoire de travail avec les empans envers verbaux et visuels et les séquences lettres-chiffres, les capacités attentionnelles avec la PASAT et les TMTA et B, la flexibilité mentale avec le score au TMTB-A, les capacités langagières et d'initiation verbale avec les fluences verbales et la DO 80 chronométrée.

4.2. Les résultats

Les valeurs descriptives des résultats au MSWDQ-23 des 70 patients inclus dans l'étude de sous-groupe sont reportées dans le tableau 2. Il apparaît que les données ne suivent pas la loi normale. En conséquence, les tests de corrélation ont été effectués avec des Rho de Spearman.

Tableau 2 : Statistiques descriptives et valeurs de normalité du questionnaire MSWDQ-23

	MSWDQ score total	MSWDQ BPC	MSWDQ BP	MSWDQ BE
N	70	70	70	70
Manquants	0	0	0	0
Moyenne	40.9	41.9	36.0	48.1
Médiane	38.0	37.5	31.3	46.9
Ecart-type	19.9	20.9	22.6	38.9
Minimum	3.26	0.00	3.13	0.00
Maximum	95.7	100	96.9	275
W de Shapiro-Wilk	0.961	0.975	0.948	0.775
Valeur p de Shapiro-Wilk	0.030	0.180	0.006	< .001

BPC : Barrières psychologiques et cognitives, BP : Barrières Physiques, BE : Barrières externes

Le tableau 3 montre les résultats de ces tests de corrélation entre les scores de difficultés mesurées au MSWDQ-23 par rapport au questionnaire de plainte cognitive de nature exécutive remplis par le patient et par l'accompagnant, ainsi que par rapport aux scores de qualité de vie mentale et physique et aux mesures de fatigue (EMIF SEP), de dépression (Fast BDI) et d'anxiété (GAD 7).

Tableau 3 : Corrélations entre les scores aux barrières du MSWDQ-23 et les mesures de plainte cognitive de nature exécutive (DEX) de qualité de vie (SF-36), de dépression (Fast BDI) et d'anxiété (GAD 7).

		BPC	BP	BE	Score total
DEX					
Score patient	Rho de Spearman	0,66	0,32	0,46	0,62
	p-valeur	<0,001	0,007	<0,001	<0,001
Score accompagnant	Rho de Spearman	0,20	0,25	0,14	0,24
	p-valeur	0,240	0,155	0,422	0,158
SF-36					
Résumé physique	Rho de Spearman	-0,27	-0,58	-0,45	-0,50
	p-valeur	0,024	<0,001	<0,001	<0,001
Résumé mental	Rho de Spearman	-0,58	-0,41	-0,62	-0,64
	p-valeur	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
EMIF-SEP					
Fatigue cognitive	Rho de Spearman	0,61	0,30	0,55	0,59
	p-valeur	<0,001	0,013	<0,001	<0,001
Fatigue physique	Rho de Spearman	0,41	0,53	0,49	0,57
	p-valeur	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fatigue sociale	Rho de Spearman	0,64	0,46	0,66	0,72
	p-valeur	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fast-Beck Depression Inventory (Fast-BDI)	Rho de Spearman	0,44	0,23	0,49	0,47
	p-valeur	<0,001	0,060	<0,001	<0,001
General Anxiety Disorder (GAD-7)	Rho de Spearman	0,53	0,24	0,45	0,53
	p-valeur	<0,001	0,043	<0,001	<0,001

BPC : Barrières psychologiques et cognitives, BP : Barrières Physiques, BE : Barrières externes

Comme les résultats dans le tableau l'indiquent et en accord avec les données de l'étude de validation, le score de plainte cognitive de nature exécutive corrèle fortement avec le score de BPC, mais seulement lorsque rapporté par le patient et non pas par l'accompagnant. La fatigue cognitive mesurée à l'EMIF SEP corrèle surtout avec les BPC, la fatigue physique corrèle fortement avec les trois barrières et la fatigue sociale également. Cela est en accord avec les données de la littérature qui montrent le rôle péjoratif majeur de la fatigue, dont la fréquence peut aller jusqu'à plus de 80% dans les formes progressives, sur les capacités au travail des PaSEP, et ce même au stade du CIS (Flensner

et al, 2013 ; Jongen, et al, 2014 ; Kobelt et al, 2019 ; Rooney et al, 2019 ; Oliva Ramirez et al, 2021).

Cette relation semble pouvoir être bidirectionnelle dans la mesure où un niveau élevé de fatigue peut générer des difficultés au travail, et dans un autre sens le fait de rencontrer un haut niveau de difficulté au travail peut induire une augmentation du niveau de fatigue. Certains auteurs ont également rapporté le fait qu'un état de fatigue important dans la SEP peut induire une augmentation de la dépression (Rooney et al, 2019 ; Broch et al, 2022). Concernant la dépression et l'anxiété, de fortes corrélations sont observées avec le score total et plus particulièrement au niveau des BPC et des BE. Le lien entre la dépression et les difficultés au travail a été observé dans de nombreuses études (van Egmond et al, 2021 ; Bakirtzis et al, 2021 ; Maurino et al, 2020 ; Honan et al, 2015 ; van Egmond et al, 2022). Il s'avère qu'en fonction de leur état thymique les patients peuvent tendre à surestimer ou sous-estimer leurs difficultés mesurées au travers d'un auto-questionnaire. En effet, il a été suggéré que les patients déprimés ou anxieux tendent à sous-estimer leurs capacités et à surestimer leurs difficultés à des questionnaires évaluant les TC perçus et au questionnaire MSWDQ (Maor et al, 2001 ; Akbar et al, 2011 ; van der Hiele et al, 2012 ; Honan et al, 2015 ; van Egmond et al, 2022). Par ailleurs, comme pour la fatigue la relation semble pouvoir être bidirectionnelle, sachant que d'une part la présence d'état anxiodépressif peut générer une augmentation des difficultés au travail, et inversement d'importantes difficultés au travail peuvent induire une augmentation des symptômes de dépression et d'anxiété.

Concernant les TC, la vitesse de traitement mesurée au SDMT ($Rho : 0,29 ; p=0,01$), la mémoire de travail mesurée aux séquences lettres-chiffres ($Rho : 0,26 ; p=0,03$), et le temps de dénomination à la DO80 ($Rho : 0,27 ; p=0,04$) tendent à corrélérer avec les BPC. Et le score de fluence verbale phonologique (Lettre P) tend à corrélérer avec les BE ($Rho=0,25 ; p=0,03$). Mais, si l'on apporte une correction bonferroni du fait d'un très grand nombre de tests, ces tendances ne sont plus considérées comme étant significatives ($0,05/19 \text{ variables} = <0,003$). En conséquence dans cette étude de sous-groupe nous n'observons pas de corrélation significative avec les TC objectivés aux tests. Néanmoins, il est à noter que dans cette analyse ce sont les z-scores qui ont été comparés aux scores au MSWDQ-23. Des analyses futures s'intéresseront à déterminer si les patients déficitaires (critères à définir ex :

2 scores dans deux fonctions avec un z-score ≤ -2) présentent des niveaux de difficultés au travail plus élevés.

5. Les effets de la remédiation cognitive personnalisée sur les difficultés au travail

A notre connaissance, aucune étude scientifique à ce jour n'a investigué l'effet de la RC en vue de diminuer les difficultés au travail. Dans la présente étude, deux neuropsychologues expertes de la SEP ont pratiqué la RC sur des PaSEP qui travaillent. Ces patients ont été recrutés lors de la passation de l'étude de sous-groupe du projet WORKSEP. Les critères d'inclusion dans l'étude de remédiation nécessitaient de présenter des TC, et/ou de formuler une plainte cognitive gênant le patient dans l'exercice de sa profession. Cinquante patients ont été inclus et 43 ont complété le programme de RC et effectué la passation du bilan de contrôle immédiat, dont 34 ont effectué une évaluation à trois mois post-entraînement. Dans la mesure où la communauté scientifique s'accorde désormais sur l'intérêt de la RC dans la SEP, nous avons choisi de ne pas constituer de groupe contrôle mais de proposer à l'ensemble de nos patients la remédiation à distance la plus personnalisée et efficace possible sur une durée de trois mois et de comparer chaque patient à son niveau antérieur.

5.1. La méthode de remédiation cognitive

L'objectif de la RC dans cette étude était de diminuer le niveau de difficultés au travail en utilisant la méthode optimale. Dans cet objectif, les techniques de remédiation étaient combinées. En effet, les supports étaient à la fois informatisés et associés à des exercices papier-crayon. Comme outil informatisé, l'application Cognifit a été utilisée (voir annexe 8). Il permet d'accorder une licence mensuelle entraînant certaines fonctions spécifiques (ex : le module SEP cible les temps de réaction, la dénomination et la mémoire de travail). Ainsi le programme était choisi avec le patient en fonction de ses déficits et de sa plainte cognitive. Il était donc possible de changer le module le mois suivant ou encore d'arrêter la remédiation informatisée si le patient n'y adhérait pas. Concernant les supports papier-crayon, trois livres d'exercices conçus par Hélène Brissart étaient utilisés (annexe 4). Le premier intitulé *PROCOGSEP* permet d'entraîner différentes fonctions cognitives pouvant être altérées dans la

SEP : le langage, la mémoire épisodique, les fonctions attentionnelles et exécutives, un exemple se trouve en annexe 5 (Brissart et Leroy, 2011). Le second était *Managmind* qui cible l'entraînement de la mémoire de travail, un exemple se trouve en annexe 6 (Brissart et al, 2018). Enfin, le troisième était *L'accès au lexique* permettant de travailler les capacités langagières, un exemple se trouve en annexe 7 (Brissart et al, 2020). Les corrections des exercices étaient effectuées avec les neuropsychologues après chaque passation. En effet, la RC était supervisée par des consultations en visioconférence ou téléphonique hebdomadaires. Cela permettait de transmettre les exercices à faire chaque semaine, de corriger ceux réalisés, mais aussi et surtout d'apporter des explications sur le fonctionnement de la cognition et des conseils métacognitifs et psycho-éducatifs. Ainsi, les méthodes de stimulation et de compensation étaient utilisées conjointement et de manière totalement personnalisée. De plus, lorsque le patient présentait des troubles thymiques et/ou comportementaux il lui était transmis une fiche intitulée Méditation qui a été conçue spécifiquement pour améliorer la gestion du stress et des émotions (voir annexe 9). Cette fiche comprenait des explications sur la pratique de la méditation de pleine conscience et de la cohérence cardiaque, ainsi que des liens vers des applications et de vidéos gratuites (Respirelax, 8 séances d'initiation de Petit Bambou et autres). Enfin, ces consultations hebdomadaires servaient également à apporter du soutien psychologique et des conseils concernant la gestion de la fatigue et des émotions, le sommeil, et la pratique d'activités sportives et de loisirs.

5.2. Les effets de la remédiation cognitive sur la cognition

L'analyse des résultats a consisté à comparer les performances des patients après la RC par rapport à leur niveau antérieur. Pour cela des tests de comparaison ont été effectués des T de Student pour les variables dont la distribution suivait la loi normale et des W de Wilcoxon lorsque ce n'était pas le cas. Il n'y a pas eu d'effet significatif de la remédiation sur le niveau de plainte cognitive de nature exécutive mesurée au DEX rempli par le patient. Comme indiqué dans le tableau 4 des améliorations significatives aux tests cognitifs ont été observées aux niveaux de :

- la mémoire de travail aux empan verbaux inverses et aux séquences lettres-chiffres
- la mémoire épisodique au CVLT et au BVMTR
- la concentration à la PASAT
- le score et la vitesse de dénomination à la DO80

Compte tenu du grand nombre de tests effectués une correction bonferroni a été appliquée sachant que 17 paires de variables ont été analysées, considérant à la base un seuil de 0,05, le seuil de 0,003 est à considérer comme étant significatif. Ainsi, les p value $<0,001$ étaient significatives statistiquement. De plus, il est essentiel de prendre en considération le fait que des versions parallèles ont été utilisées lors du bilan post-remédiation pour les tests suivants : la SDMT, le CSCT, la PASAT, le CVLT, et le BVMTR. Bien que les analyses statistiques aient été faites sur la base de z-scores (hormis pour les empan visuels), il est à noter que certaines distributions ne suivaient pas la loi normale. Des analyses ultérieures viseront à déterminer les critères permettant de classifier les patients en fonctions de ceux s'étant améliorés, ceux qui sont restés stables et ceux s'étant détériorés. De plus, les résultats de la passation à trois mois chez les patients l'ayant effectuée (34 patients sur les 43 inclus) seront analysés pour vérifier si l'amélioration perdure dans le temps.

De nombreux travaux récents ont montré l'efficacité de la RC sur les TC, certains même en distanciel (Campbel et al, 2016 ; Brochet et al, 2021 ; Chiaravalloti et al, 2022 ; Sharbafshaaer et al, 2022). De plus, la pratique de la RC semble également avoir un effet bénéfique sur la connectivité et le fonctionnement du cerveau, même plusieurs mois après la fin de la remédiation (Dobryakova et al, 2014 ; Chiaravalloti et al, 2015 ; De Giglio et al, 2016 ; Campbel et al, 2016). Enfin, elle favorise l'entretien de la réserve cognitive qui a démontré sa nature protectrice à long terme tant concernant la cognition que par rapport à l'activité professionnelle (Sumowski et al, 2014 ; Conway et al, 2022).

Tableau 4 : Tests de comparaison des scores cognitifs avant et après la remédiation

*distribution non normale			Statistique	ddl	p
SDMT z	SDMT z post	t de Student	0.639	42.0	0.527
		W de Wilcoxon	281.0		0.784
CSCT z	CSCT z post	t de Student	-1.492	42.0	0.143
		W de Wilcoxon	213.0		0.231
PASAT z	PASAT z post	t de Student	-2.686	42.0	0.010
		W de Wilcoxon	138.0		< .001
Empan chif envers z *	Empan chif envers z post	t de Student	-5.234	42.0	< .001
		W de Wilcoxon	24.5		< .001
Empan visuel envers *	Empan visu envers post	t de Student	-2.334	42.0	0.024
		W de Wilcoxon	116.0		0.041
SLC z	SLC z post	t de Student	-3.911	42.0	< .001
		W de Wilcoxon	69.5		< .001
CVLT apge z	CVLT apge z post	t de Student	-1.635	42.0	0.110
		W de Wilcoxon	183.0		< .001
CVLT RLLT z	CVLT RLLT z post	t de Student	-3.947	42.0	< .001
		W de Wilcoxon	98.5		< .001
BVMTR RL total z	BVMTR RL total z post	t de Student	-4.523	42.0	< .001
		W de Wilcoxon	109.0		< .001
BVMTR RD z	BVMTR RD z post	t de Student	-1.984	42.0	0.054
		W de Wilcoxon	173.0		0.020
TMTA Tps z	TMTA Tps z post	t de Student	-0.237	42.0	0.813
		W de Wilcoxon	386.0		0.569
TMTB Tps z *	TMTB Tps z post	t de Student	-2.682	42.0	0.010
		W de Wilcoxon	239.0		0.013
TMTB-A Tps z *	TMTB-A Tps z post	t de Student	-2.233	42.0	0.031
		W de Wilcoxon	237.0		0.020
Fluence P z *	Flu P z post	t de Student	-0.898	42.0	0.374
		W de Wilcoxon	307.0		0.361
Fluence A z	Flu A z post	t de Student	-1.847	42.0	0.072
		W de Wilcoxon	268.5		0.091
DO 80 score z *	DO 80 score z post	t de Student	-4.167	35.0	< .001
		W de Wilcoxon	52.0		< .001
DO 80 temps z *	DO 80 temps z post	t de Student	-4.692	35.0	< .001
		W de Wilcoxon	52.5		< .001

5.3. Les effets de la remédiation sur le niveau d'anxiété

L'anxiété est un symptôme fréquent dans la SEP, qui tend à être sous-évalué, mais qui pourrait concerner environ 46% des patients selon certaines études (Boeschoten et al, 2017 ; Wallis et al, 2020). Dans la présente étude, une amélioration a été observée sur le niveau d'anxiété suite à la RC. En effet, le score moyen du groupe était supérieur au seuil pathologique qui est de 7/21 à la GAD 7 avant la RC et est passé en dessous de ce seuil après. Cette différence allant de 8,2 (+/- 4,7) à 6,5 (+/- 5,4) était significative statistiquement ($p=0,03$) et ceux d'autant plus lorsque l'on compare le stade initial au score de 5/21 (+/- 4,4) à 3 mois post-remédiation ($p=0,002$). Le nombre de patients ayant un score d'anxiété pathologique est passé de 25 à 17 sur les 43 patients lors de l'évaluation post remédiation immédiate, et à 11 sur les 34 patients ayant été évalués trois mois plus tard.

5.4. Les effets de la remédiation sur les difficultés au travail et l'emploi

Etant donné que la RC ne durait que trois mois, le délai était trop court pour obtenir des modifications significatives concernant l'emploi. Néanmoins, qualitativement sur les 43 patients pris en charge 5 ont augmenté leur temps de travail, 8 l'ont diminué, et 30 sont restés stables. Les scores au MSWDQ-23 permettent un repérage plus fin et une variabilité plus large que le statut professionnel et le temps de travail pour suivre l'évolution. En l'occurrence, comme indiqué dans le Tableau 5, les niveaux moyens de difficultés au travail ont significativement diminué lors de l'évaluation effectuée immédiatement après la RC et d'autant plus 3 mois après la remédiation. Cette diminution est significative sur le score total (d de Cohen : 0,49 en post-immédiat et 0,84 à trois mois), et pour les trois barrières mais surtout au PCB (d de Cohen : 0,52 en post-immédiat et 0,85 à trois mois). Elle est moins importante au niveau des BP (d de Cohen : 0,34 en post-immédiat et 0,4 à trois mois), ce qui est compréhensible d'autant que la RC ne comprenait pas de prise en charge des troubles moteurs, comme cela aurait pu être le cas avec de l'activité physique où des adaptations du poste. Enfin, un effet d'amélioration léger à modéré est aussi observé sur le BE (d de Cohen : 0,29 en post-immédiat et 0,51 à trois mois).

Tableau 5 : Comparaison des niveaux moyens de difficultés au travail mesurés au MSWDQ-23 lors du bilan initial, immédiatement après la remédiation, et à trois mois de la fin de la remédiation (Test W de Wilcoxon).

	Initial		Post immédiat		3 mois post immédiat		Initial vs post immédiat	Initial vs 3 mois post
MSWDQ-23	Moyenne	ET	Moyenne	ET	Moyenne	ET	p-valeur	p-valeur*
Score total	44,0	21,6	36,1	22,5	31,9	22,5	0,002	<,001
BPC	46,1	20,9	37,5	22,5	32,8	23,3	0,003	<,001
BP	37,1	24,5	32,0	23,7	30,1	24,1	0,033	0,040
BE	51,9	45,1	40,3	31,8	32,9	30,0	0,042	<,001

ET : Ecart-type. BPC : Barrières psychologiques et cognitives. BP : Barrières Physiques. BE : Barrières externes

5.5. Retour d'expérience et préconisations

Cela fut très intéressant et gratifiant de pouvoir proposer à tous les patients en exprimant le besoin de la RC personnalisée en mettant à disposition toutes les ressources dont on dispose en tant que neuropsychologues experts de la SEP. La plupart des patients ont été plutôt fortement impliqués d'autant que l'on s'adaptait à eux. En effet, en se basant sur les pratiques cliniques développées lors de la crise sanitaire du Covid, il a été possible de leur proposer l'ensemble de la RC en distanciel. Cela était d'autant plus nécessaire que nos patients travaillaient. Le fait de disposer de supports papier-crayon en plus d'un outil informatisé permettait de favoriser l'échange et la transmission de conseils métacognitifs. La fiche méditation donnait l'occasion de proposer des méthodes différentes pour aider les patients à gérer leur stress et leurs émotions. Certains ont préféré et adopté la respiration avec la cohérence cardiaque tandis que d'autres ont préféré pratiquer la méditation de pleine conscience. De plus, les séances hebdomadaires étaient aussi l'occasion de discuter avec les patients non seulement de leur situation professionnelle, mais aussi de leur vie quotidienne concernant par exemple les loisirs et l'activité physique. Un grand nombre de patients ont exprimé leur satisfaction concernant cette prise en charge et se tiennent à disposition pour effectuer des témoignages de leur expérience. Une des patientes par exemple, a fait le chemin de Compostelle avec le livret *Procosep* pour continuer à s'exercer. Cette étude a permis de montrer la faisabilité de RC à distance personnalisée, supervisée et multimodale. Pour aller plus loin dans la prise en charge des difficultés au travail, il serait intéressant d'associer la pratique de l'activité physique à la RC. En effet, certains travaux suggèrent la possibilité d'un effet de potentialisation des effets en lien avec la combinaison de l'activité physique avec la RC

(Lenne et al, 2024). Enfin, il peut être utile d'être en lien avec la médecine du travail dans le cadre de cette problématique. D'ailleurs certains comptes rendus de bilan ont été transmis par le patient à leur médecine du travail pour appuyer des demandes d'aménagement de poste ou de temps de travail. Il serait également intéressant dans de futures recherches, mais aussi dans la pratique clinique, d'avoir accès à des ressources sur le plan social, particulièrement pour les patients montrant un niveau élevé de BE qui peuvent rencontrer des problèmes financiers par exemple.

6. Les limites

Les travaux réalisés présentent chacun certaines limites méthodologiques et théoriques.

Dans l'étude du consensus français d'évaluation neuropsychologique (Jogleux et al, 2024), par définition seuls les patients maîtrisant la langue Française peuvent être évalués en suivant la procédure proposée. De plus, les tests listés ne sont pas adaptés pour les patients ayant des niveaux très faibles comme par exemple les patients illettrés. En conséquence, l'interprétation de ces évaluations pourra être qualitative mais pas quantitative, car les performances ne seront pas incomparables à des normes standardisées. Une autre limite que nous avons rencontrée dans la conception de ce consensus a justement été la disponibilité et la qualité des normes standardisées des tests. En effet, certaines normes sont très anciennes et donc pas adaptées culturellement à la population actuelle. Par exemple, nous avons pu observer que les normes du test de la PASAT ont fortement chuté au fil du temps, probablement du fait d'une diminution des capacités de calcul mental dans la population générale (Dujardin et al, 2004 ; Maubeuge et al, 2021b). Parfois aussi des versions parallèles des tests permettant de limiter l'effet d'apprentissage du matériel de passation lors d'évaluations de suivi ne sont soit pas disponibles soit trop anciennes. C'est le cas par exemple pour les fluences sémantiques avec la catégorie « Fruits » qui était la version alternative de la catégorie « Animaux » pour laquelle des normes anciennes existent mais n'ont pas été mises à jour (Cardebat et al, 1990). Parfois également, les normes sont peu sensibles comme pour celles du test de Stroop évaluant le contrôle inhibiteur (Godefroy, 2012). Par ailleurs, le consensus n'a pas visé à développer une batterie courte mais plutôt à proposer un choix de tests pertinents à utiliser en laissant

l'opportunité à l'évaluateur d'adapter et de personnaliser son bilan en fonction du patient et du contexte de son évaluation. De ce fait, il n'a pas été faisable de définir de critères permettant de déterminer si un patient est à considérer comme globalement cognitivement déficitaire ou pas. Cela était le cas pour la BCCog SEP où le seuil de 4 scores déficitaires à la batterie signalait l'atteinte cognitive globale (Dujardin et al, 2004). Dans la procédure proposée par le consensus Francophone, il n'est pas possible de savoir le nombre de tests réalisés par fonction cognitive ce qui rend le calcul global basé sur le nombre de subtests pathologiques irréalisable. De plus, des travaux récents s'intéressent à déterminer quel seuil doit être utilisé pour statuer sur le caractère pathologique des performances qui devrait être à -1,5 écart-type selon certains mais qui peut également être fixé à -1 ou -2 selon les auteurs (Hancock et al, 2023). Des groupes de réflexion francophones se constituent actuellement en vue d'adresser ces questions méthodologiques.

Concernant l'étude de validation du questionnaire WORKSEP (Joly et al, sous révisions mineures), la limite principale a été de ne pas prendre en compte la fatigue, la dépression, l'anxiété, et les TC aux tests dans l'étude principale. Cette limite était financière. Effectivement, le projet WORKSEP a été financé par la fondation ARSEP avec la perspective d'inclure un nombre important de patients permettant d'effectuer les analyses statistiques et le moins coûteux possible pour les centres investigateurs pour favoriser les inclusions. Ainsi, la durée de passation totale était limitée à une vingtaine de minutes et ne nécessitait pas de temps de neuropsychologue et un temps faible pour les assistants de recherche. Notre objectif a donc été atteint et ce malgré la période de crise sanitaire liée au Covid qui a pu retarder un grand nombre d'études scientifiques. Une autre limite a été d'inclure dans cette étude tant des patients qui travaillent que des patients qui ne travaillent plus, voire peut-être qui n'ont jamais travaillé, comme ça pourrait être le cas pour des patients très jeunes ou encore des mères au foyer. En effet, d'autres études de validation n'ont évalué que des patients qui travaillent (Kahraman et al, 2019 ; Bakirtzis et al, 2021). Mais compte tenu de la proportion élevée de PaSEP arrêtant de travailler au décours de la maladie, le fait d'inclure tous les patients permet de mieux refléter la réalité épidémiologique. Par ailleurs, le registre sur le travail en France qui est en train d'être

élaboré prend en compte cette dimension en demandant aux patients depuis combien de temps ils ne travaillent plus lorsqu'ils sont sans emploi. Enfin, des travaux ultérieurs viseront à prendre en considération le fait que les patients aient un travail qui corresponde à leurs aspirations et si leur temps de travail a été choisi ou imposé. En effet, ces dimensions n'ont pas été prises en compte par les précédentes études mais mériteraient d'être considérées par exemple au travers du registre national sur le travail dans la SEP en France.

L'étude de RC comprend des limites liées à sa conception. En effet, ce projet s'est inscrit dans la continuité de l'étude WORKSEP. Après avoir identifié des patients décrivant des difficultés au travail en lien avec la présence de TC perçus et/ou objectivés aux tests de la RC était proposée, tel que cela était mentionné dans le dossier de comité de protection des personnes. Ainsi éthiquement, il ne pouvait pas y avoir de groupe contrôle. L'objectif n'était pas de faire un essai randomisé contrôlé pour évaluer les effets de ce programme de RC, dans la mesure où dorénavant la communauté s'accorde sur sa pertinence dans la SEP. Ici, l'objectif de l'étude de RC était de mettre en œuvre cliniquement tous les moyens à disposition pour essayer de réduire les difficultés au travail de ces patients. Par ailleurs, les évaluateurs et rééducateurs n'étaient par définition pas en aveugle dans cette étude. Les thérapeutes étaient à la fois les évaluateurs et rééducateurs des patients inclus comme dans la pratique de soin courant. On peut considérer que cela a pu être un atout pour la prise en charge de RC. En effet, l'évaluation a permis de bien connaître les patients tant sur le plan social, que cognitif et thymique et de créer une alliance thérapeutique. Cela a très certainement favorisé d'une part la personnalisation de la RC et d'autre part l'adhérence au programme. Cette dimension de faisabilité clinique de la RC personnalisée, à distance et supervisée visant à réduire les difficultés au travail des PaSEP s'inscrit dans le cadre de recommandations suggérées par de nombreux auteurs pour des projets futurs (Filippi et al, 2013 ; Benedict et al, 2020 ; Conway et al, 2022 ; Jakimosvki et al, 2024).

7. Perspectives futures

7.1. Les outils informatisés pour la remédiation

La pratique de la RC personnalisée et à distance que j'ai pu expérimenter dans le cadre de ce travail de thèse m'a amenée naturellement à un intérêt pour les outils informatisés de remédiation. Suite à la soutenance de cette thèse, je suis invitée par le Pr Riley Bove de l'Université de Californie de San Francisco (UCSF) à faire un post-doctorat visant à utiliser auprès de PaSEP différents outils et jeux informatisés conçus pour améliorer la cognition. Ce travail sera fait en étroite collaboration avec le Dr Joaquin Anguera qui est professeur associé de Neurologie et de Psychiatrie et directeur du programme clinique du laboratoire Neuroscape de UCSF qui développe ces outils. Leurs travaux antérieurs ont permis de montrer des améliorations par l'utilisation de ces jeux entre autres sur la vitesse de traitement évaluée avec le SDMT, mais aussi de manière plus globale auprès de différentes populations de personnes déprimées, âgées et d'enfants (Anguera et al, 2013 ; Mishra et al, 2016 ; Arean et al, 2016 ; Bove et al, 2019 ; Bove et al, 2021 ; Gallen et al, 2021). Le projet consistera à utiliser différents jeux développés par Neuroscape en vue de diminuer les TC et l'anxiété chez des PaSEP avec un groupe sous ma supervision et un autre utilisant les outils sans supervision neuropsychologique.

7.2. Développement d'une échelle de troubles du comportement dans la SEP

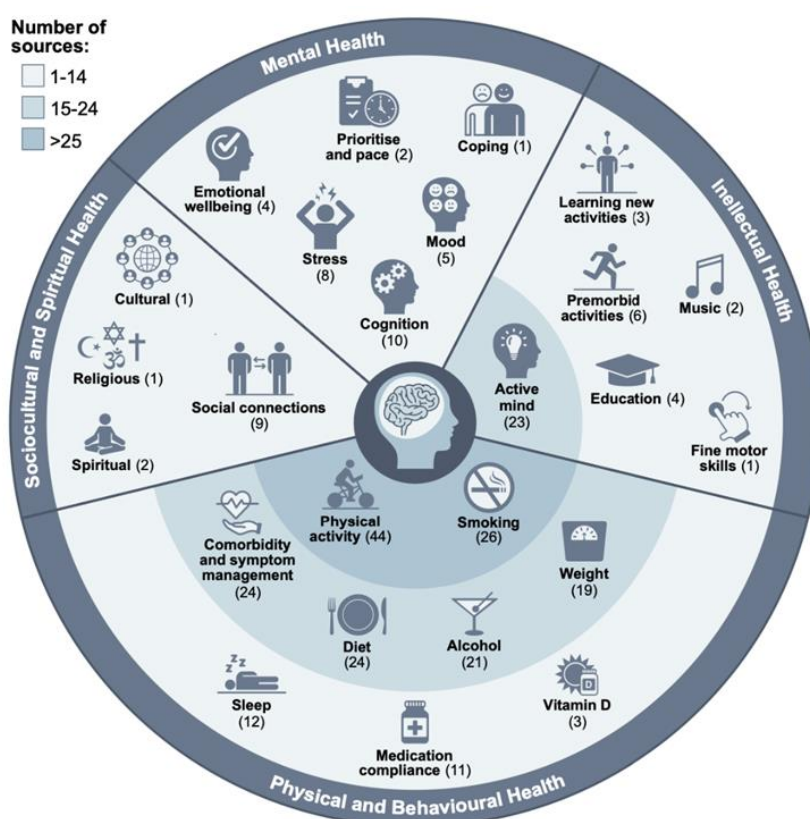
Dans la SEP jusqu'à ce jour, les troubles du comportement ont souvent été abordés sous le prisme de la neuropsychiatrie. En effet, l'outil le plus fréquemment utilisé est l'inventaire neuropsychiatrique (NPI), (Cummings et al, 1994 ; Diaz-Olavarrieta et al, 1999 ; Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012 ; Cummings, 2020 ; Freedman et al, 2023). Cela induit une probable sous-estimation des modifications comportementales d'origine organique dans cette population. L'apathie est reconnue être fréquente et une échelle a été spécifiquement développée pour l'évaluer dans la SEP (Raimo et al, 2014). Mais d'autres, troubles tels que l'irritabilité, l'impulsivité ou encore la tendance à la persévération ou l'anosognosie semblent également être à prendre en considération. En langue française, nous disposons d'un outil intitulé l'inventaire du syndrome dysexécutif comportemental

(ISDC) pour les évaluer (Godefroy, 2012). Il a d'ailleurs été utilisé dans l'étude de sa validation auprès du population de SEP dans le cadre de l'étude du GREFEX, mais les résultats semblent ne pas avoir été publiés (Stoquart-Elsankari et al, 2008). L'ISDC et le NPI bénéficient de la même structure avec 12 items cotés en termes de sévérité sur 3 et de fréquence sur 4 permettant d'obtenir un score sur 12 à chaque item, sachant que le score seuil est $> 3/12$. Certains items tels que l'irritabilité sont présents dans les deux questionnaires. L'idée pour ce projet futur serait de déterminer au sein d'un groupe de réflexion d'experts les items de chacun de ces deux questionnaires à utiliser dans le cadre du développement d'une échelle de troubles du comportement dans la SEP. De plus, il y aurait trois versions une à remplir par le patient, une pour l'accompagnant et une pour le soignant. Enfin, cette échelle serait dans un premier temps développée en Français puis ferait l'objet d'une étude d'adaptation et de validation dans le plus grand nombre de langue possibles avant sa diffusion par la suite.

7.3. Le concept du « Brain Health »

Un troisième axe de recherche qui sera aussi le fondement théorique de mes prochains travaux rentre dans le cadre du concept du « Brain Health » que l'on pourrait potentiellement traduire par « santé cérébrale ». Il est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant : « l'état de fonctionnement optimal parmi les domaines cognitif, sensoriel, socio-émotionnel, comportemental et moteur permettant à une personne de réaliser son plein potentiel au décours de la vie, que ce soit en présence ou en l'absence d'une maladie » (article en accès libre à l'adresse suivante : www.who.int/publications/i/item/9789240054561). Ce concept est le moteur pour de nombreux travaux de recherche dans différentes disciplines et s'inscrit dans le cadre d'un plan d'action de l'OMS concernant son application dans l'épilepsie et les autres pathologies neurologiques allant de 2022 à 2031. Il comprend plusieurs déterminants qui sont : la santé physique, un environnement sain, la sécurité physique et financière, l'apprentissage et les connections sociales, et l'accès à des services de qualité. C'est un concept qui s'applique au bien être de tous porteurs d'une maladie ou pas (Kolappa et al, 2022 ; Owolabi et al, 2023 ; Aamodt et al, 2024). La figure 2 recense certains facteurs pouvant favoriser la « santé cérébrale » particulièrement dans le cadre de la SEP (Wills et Probst, 2024).

Figure 2 : Facteurs pouvant favoriser le « Brain Health » dans la SEP (issu de Wills et Probst, 2024).



J'ai découvert les enjeux du « Brain health » suite à une présentation du Pr Bassetti au congrès de la Société Internationale de la Cognition dans la SEP (IMSCOG) qui s'est tenu à Bern en Septembre 2024, où j'ai présenté les résultats préliminaires de l'effet de la RC sur les difficultés au travail (annexe 12), (Bassetti et al, 2022). Ce concept holistique permet de prendre en considération un très large faisceau de dimensions pouvant interférer avec le fonctionnement optimal des PaSEP, mais surtout pouvant être améliorées dans le cadre de remédiations multidisciplinaires novatrices.

8. Conclusion

Ainsi ce travail de thèse a permis d'élaborer un consensus d'expert pour l'évaluation cognitive dans la SEP en langue Française, de valider un questionnaire en Français évaluant les difficultés au travail des PaSEP, et de proposer une prise en charge à distance et personnalisée pour réduire ces difficultés. Mes futurs travaux viseront à promouvoir d'autres outils d'évaluation et de remédiation cognitive dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire s'inscrivant dans le modèle du « Brain Health ».

9. Références

- Aamodt AH, Selbæk G, Bovim G, Avan A, Bassetti CLA, Boon P, Hachinski V. Brain health concerns us all. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2024 May 23;144(7). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.23.0763. PMID: 38832614.
- Akbar N, Honarmand K, Feinstein A. Self-assessment of cognition in Multiple Sclerosis: the role of personality and anxiety. *Cogn Behav Neurol*. 2011 Sep;24(3):115-21. doi: 10.1097/WNN.0b013e31822a20ae. PMID: 21904202.
- Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 14;1(1):CD012732. doi: 10.1002/14651858.CD012732.pub2. PMID: 30637728; PMCID: PMC6353175.
- Anderson JR, Fitzgerald KC, Murrough JW, Katz Sand IB, Sorets TR, Krieger SC, Riley CS, Fabian MT, Sumowski JF. Depression symptoms and cognition in multiple sclerosis: Longitudinal evidence of a specific link to executive control. *Mult Scler*. 2023 Nov;29(13):1632-1645. doi: 10.1177/13524585231198746. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37772495.
- Anguera JA, Boccanfuso J, Rintoul JL, Al-Hashimi O, Faraji F, Janowich J, Kong E, Larraburo Y, Rolle C, Johnston E, Gazzaley A. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*. 2013 Sep 5;501(7465):97-101. doi: 10.1038/nature12486. PMID: 24005416; PMCID: PMC3983066.
- Arean PA, Hallgren KA, Jordan JT, Gazzaley A, Atkins DC, Heagerty PJ, Anguera JA. The Use and Effectiveness of Mobile Apps for Depression: Results From a Fully Remote Clinical Trial. *J Med Internet Res*. 2016 Dec 20;18(12):e330. doi: 10.2196/jmir.6482. PMID: 27998876; PMCID: PMC5209607.
- Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994;Mar 44(3 Pt 1):420-5.

- Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, et al. Executive functions in multiple sclerosis: an analysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. *Neuropsychology* 1997;Oct11(4):535-44.
- Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996;47(2):576-578.
- Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):74-80. [8]
- Baetge SJ, Filser M, Renner A, Raithel LM, Lau S, Pöttgen J, Penner IK. Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms. *J Neurol*. 2023 Jun;270(6):3058-3071. doi: 10.1007/s00415-023-11616-2. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36829045; PMCID: PMC9957687.
- Bakirtzis C, Artemiadis A, Nteli E, Boziki MK, Karakasi MV, Honan C, Messinis L, Nasios G, Dardiotis E, Grigoriadis N. A Greek Validation Study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jul 15;9(7):897. doi: 10.3390/healthcare9070897. PMID: 34356274; PMCID: PMC8306802.
- Bassetti CLA, Endres M, Sander A, Crean M, Subramaniam S, Carvalho V, Di Liberto G, Franco OH, Pijnenburg Y, Leonardi M, Boon P. The European Academy of Neurology Brain Health Strategy: One brain, one life, one approach. *Eur J Neurol*. 2022 Sep;29(9):2559-2566. doi: 10.1111/ene.15391. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35538709.
- Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). *Neurology*. 1995 Apr;45(4):718-23. doi: 10.1212/wnl.45.4.718. PMID: 7723961.

Benedict RH, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol* 2012;12:55.

Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Apr;23(5):721-733. doi: 10.1177/1352458517690821. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28206827; PMCID: PMC5405816.

Benedict RH, Smerbeck A, Parikh R, Rodgers J, Cadavid D, Erlanger D. Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1320-5. doi: 10.1177/1352458511435717. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22277740.

Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JJG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020 Oct;19(10):860-871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949546; PMCID: PMC10011205.

Bensa C, Bertogliati C, Chanalet S, Malandain G, Bedoucha P, Lebrun C. TC et sclérose en plaques rémittente: intérêt de leur détection précoce: corrélations anatomo-fonctionnelles et suivi longitudinal [Early detection of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: functional-anatomical correlations and longitudinal follow-up]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Dec;162(12):1221-31. French. doi: 10.1016/s0035-3787(06)75135-9.

Bessing B, Hussain MA, Claflin SB, Chen J, Blizzard L, van Dijk P, Kirk-Brown A, Taylor BV, van der Mei I. Changes in multiple sclerosis symptoms are associated with changes in work productivity of people living with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Nov;27(13):2093-2102. doi: 10.1177/1352458521994557. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33591218.

Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis.

J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30. PMID: 28017241.

Bove R, Rowles W, Zhao C, Anderson A, Friedman S, Langdon D, Alexander A, Sacco S, Henry R, Gazzaley A, Feinstein A, Anguera JA. A novel in-home digital treatment to improve processing speed in people with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler*. 2021 Apr;27(5):778-789. doi: 10.1177/1352458520930371. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32584155.

Bove RM, Rush G, Zhao C, Rowles W, Garcha P, Morrissey J, Schembri A, Alailima T, Langdon D, Possin K, Gazzaley A, Feinstein A, Anguera J. A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study. *Neurol Ther*. 2019 Jun;8(1):135-145. doi: 10.1007/s40120-018-0121-0. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30506301; PMCID: PMC6534643.

Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, Krieger S, Yeshokumar A, Katz Sand I, et al. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020;26:1752–64. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458519881760>.

Brissart H, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M, Defer GL. Remédiation cognitive dans la sclérose en plaques: revue de la littérature [Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Apr;167(4):280-90. French. doi: 10.1016/j.neurol.2010.07.039. Epub 2010 Dec 21. PMID: 21176930.

Brissart H, Leininger M, Le Perf M, Taillemite L, Morele E, Debouverie M. La mémoire de travail dans la sclérose en plaques: revue de la littérature [Working memory in multiple sclerosis: a review]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Jan;168(1):15-27. French. doi: 10.1016/j.neurol.2011.05.005. Epub 2011 Oct 29. PMID: 22041825.

Brissart H, Leroy M, Debouverie M. Première évaluation d'un programme de remédiation cognitive chez des patients atteints de sclérose en plaques: PROCOG-SEP [Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: preliminary results and presentation of a new program, PROCOG-SEP]. *Rev*

Neurol (Paris). 2010 Apr;166(4):406-11. French. doi: 10.1016/j.neurol.2009.06.008. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19744684.

Brissart H, Leroy M, Morele E, Baumann C, Spitz E, Debouverie M. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Neurocase. 2013;19(6):553-65. doi: 10.1080/13554794.2012.701644. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22853712.

Brissart H, Leroy M. ProCog-SEP : Programme de remédiation Cognitive chez les patients atteints de Sclérose en Plaques. Marseille : Solal; 2011.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Debouverie M. Verbal episodic memory in 426 multiple sclerosis patients: impairment in encoding, retrieval or both? Neurol Sci. 2012 Oct;33(5):1117-23. doi: 10.1007/s10072-011-0915-7. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22240715.

Brissart H, Morele E, Baumann C, Perf ML, Leininger M, Taillemite L, Dillier C, Pittion S, Spitz E, Debouverie M. Cognitive impairment among different clinical courses of multiple sclerosis. Neurol Res. 2013 Oct;35(8):867-72. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000232. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23816638.

Brissart H, Morèle E, Forthoffer N, Leroy M. Exercez votre accès au lexique en 112 fiches. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions; 2020.

Brissart H, Morèle E, Leininger M, LePerf M. Manag' Mind : un materiel modulable pour la prise en charge de la mémoire de travail. Louvain La Neuve : DeBoeck Editions; 2018.

Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M. Memory improvement in multiple sclerosis after an extensive cognitive rehabilitation program in groups with a multicenter double-blind randomized trial. Clin Rehabil. 2020 Jun;34(6):754-763. doi: 10.1177/0269215520920333. PMID: 32475261.

Brissart H. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: An overview of clinical tools. Ann Phys Rehabil Med. 2020 Mar;63(2):167-168. doi: 10.1016/j.rehab.2018.07.002. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30016712.

- Broch L, Flemmen HØ, Simonsen CS, Berg-Hansen P, Ormstad H, Brunborg C, Celius EG. Fatigue in multiple sclerosis is associated with socioeconomic factors. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Aug;64:103955. doi: 10.1016/j.msard.2022.103955. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35753177.
- Brochet B, Ruet A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol* 2019;10:261. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00261>.
- Brochet B. Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis in the Period from 2013 and 2021: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2021 Dec 30;12(1):55. doi: 10.3390/brainsci12010055. PMID: 35053798; PMCID: PMC8773488
- Brochet B. Functional training is a senseless strategy in MS cognitive rehabilitation: Strategy training is the only useful approach - Commentary. *Mult Scler*. 2017 Jun;23(7):932-933. doi: 10.1177/1352458517699877. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28332941. Longley WA. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Aust J Gen Pract*. 2022 Apr;51(4):233-237. doi: 10.31128/AJGP-08-21-6146. PMID: 35362007.
- Camara-Lemarrooy CR, Ibarra-Yruegas BE, Rodriguez-Gutierrez R, Berrios-Morales I, Ionete C, Riskind P. The varieties of psychosis in multiple sclerosis: A systematic review of cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Feb;12:9-14. doi: 10.1016/j.msard.2016.12.012. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28283114.
- Campbell J, Langdon D, Cercignani M, Rashid W. A Randomised Controlled Trial of Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Cognitive, Behavioural, and MRI Study. *Neural Plast*. 2016;2016:4292585. doi: 10.1155/2016/4292585. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28116167; PMCID: PMC5223046.
- Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207-17.
- Charcot JM. Lectures on the Diseases of the Nervous System. London: New Sydenham Society, 1877

- Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021 Dec;268(12):4908-4914. doi: 10.1007/s00415-021-10618-2. Epub 2021 May 24. PMID: 34028615.
- Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol*. 2015 Apr 2;6:67. doi: 10.3389/fneur.2015.00067. PMID: 25883585; PMCID: PMC4383043.
- Chiaravalloti ND, Weber E, Dobryakova E, Botticello A, Goverover Y, Moore NB, DeLuca J. Kessler Foundation Strategy-Based Training to Enhance Memory (KF-STEM™): Study protocol for a single site double-blind randomized, clinical trial in Multiple Sclerosis. *Contemp Clin Trials Commun*. 2022 Nov 3;30:101026. doi: 10.1016/j.conctc.2022.101026. PMID: 36387993; PMCID: PMC9641172.
- Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:183-191. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
- Clough M, Bartholomew J, White OB, Fielding J. Working Memory Phenotypes in Early Multiple Sclerosis: Appraisal of Phenotype Frequency, Progression and Test Sensitivity. *J Clin Med*. 2022 May 23;11(10):2936. doi: 10.3390/jcm11102936. PMID: 35629061; PMCID: PMC9148093.
- Connick P, Kolappan M, Bak TH, Chandran S. Verbal fluency as a rapid screening test for cognitive impairment in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psy* 2012 ;83(3):346-347.
- Conway DS, Bermel RA, Planchon SM. The relationship between cognition, education, and employment in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2022 Aug 5;8(3):20552173221118309. doi: 10.1177/20552173221118309. PMID: 35959483; PMCID: PMC9358587.
- Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):772-789. doi: 10.1177/1352458516645869. Epub 2016 May 9. PMID: 27207446.

Cummings J. The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020 Mar;33(2):73-84. doi: 10.1177/0891988719882102. PMID: 32013737; PMCID: PMC8505128.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994 Dec;44(12):2308-14. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.

das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 23;3:CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Oct 18;10:CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4.

De Giglio L, Tona F, De Luca F, Petsas N, Prosperini L, Bianchi V, Pozzilli C, Pantano P. Multiple Sclerosis: Changes in Thalamic Resting-State Functional Connectivity Induced by a Home-based Cognitive Rehabilitation Program. *Radiology.* 2016 Jul;280(1):202-11. doi: 10.1148/radiol.2016150710. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26953867.

De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, Patti F, Chisari CG, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Simone M, Viterbo RG, Bonacchi R, Rocca MA, De Stefano N, Filippi M, Amato MP. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021 Apr 1;78(4):414-425. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4920.

De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Adèr HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia.* 2002;40(11):1751-65. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00041-6. PMID: 12062887.

Defer GL, Daniel F, Marié RM. Etude de la mémoire épisodique dans la sclérose en plaques grâce au California Verbal Learning Test: données en faveur d'une altération de l'encodage [Study of episodic memory in multiple sclerosis using the California Verbal Learning Test: the data favour

altered encoding]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Sep;162(8-9):852-7. French. doi: 10.1016/s0035-3787(06)75089-5. PMID: 17028547.

Deloire M, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Brochet B. Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Mult Scler*. 2010 May;16(5):581-7. doi: 10.1177/1352458510362819. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20194578.

Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):519-26. doi: 10.1136/jnnp.2004.045872. PMID: 15774439; PMCID: PMC1739602.

DeLuca J, Barbieri-Berger S, Johnson SK. The nature of memory impairments in multiple sclerosis: acquisition versus retrieval. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994 Apr;16(2):183-9. doi: 10.1080/01688639408402629. PMID: 8021305.

DeLuca J, Chelune GJ, Tulsky DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Jun;26(4):550-62. doi: 10.1080/13803390490496641. PMID: 15512942.

DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ, Christodoulou C, Engel RA. Acquisition and storage deficits in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998 Jun;20(3):376-90. doi: 10.1076/jcen.20.3.376.819. PMID: 9845164.

Denney DR, Hughes AJ, Owens EM, Lynch SG. Deficits in planning time but not performance in patients with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2012;27:148–58. <http://dx.doi.org/10.1093/arclin/acr105>.

Denney DR, Lynch SG, Parmenter BA. A 3-year longitudinal study of cognitive impairment in patients with primary progressive multiple sclerosis: speed matters. *J Neurol Sci*. 2008 Apr 15;267(1-2):129-36. doi: 10.1016/j.jns.2007.10.007. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17976653.

- Diaz-Olavarrieta C, Cummings JL, Velazquez J, Garcia de la Cadena C. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Winter;11(1):51-7. doi: 10.1176/jnp.11.1.51. PMID: 9990556.
- Dobryakova E, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti ND. A pilot study examining functional brain activity 6 months after memory retraining in MS: the MEMREHAB trial. *Brain Imaging Behav*. 2014 Sep;8(3):403-6. doi: 10.1007/s11682-014-9309-9. PMID: 24928632; PMCID: PMC4171199.
- Doogan C, Playford ED. Supporting work for people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):646-50. doi: 10.1177/1352458514523499. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24526662.
- Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, Haub R. Employment and multiple sclerosis: a meta-analytic review of psychological correlates. *J Health Psychol*. 2019;24:38–51.
- Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Seze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:51–62.
- Ellenberger, D.; Friede, T.; Sterz, C.; Flachenecker, P. Validation of the German version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) [Abstract]. In Proceedings of the 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Barcelona, Spain, 7–10 October 2015; p. 128.
- Feinstein A, Amato MP, Brichetto G, Chataway J, Chiaravalloti ND, Cutter G, Dalgas U, DeLuca J, Farrell R, Feys P, Filippi M, Freeman J, Inglese M, Meza C, Motl RW, Rocca MA, Sandroff BM, Salter A; CogEx Research Team. Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2023 Oct;22(10):912-924. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00280-6. PMID: 37739574.
- Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014 Sep;10(9):507-17. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25112509.

Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. Pathological laughing and crying in multiple sclerosis: a preliminary report suggesting a role for the prefrontal cortex. *Mult Scler*. 1999 Apr;5(2):69-73. doi: 10.1177/135245859900500201. PMID: 10335513.

Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999 Oct;5(5):323-6. doi: 10.1177/135245859900500504. PMID: 10516775.

Feinstein A, Pavisian B. Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler* 2017;23:923–7. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517702553>.

Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):586-90. doi: 10.1212/01.wnl.0000110316.12086.0c. PMID: 14981175.

Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci*. 2006 Jun 15;245(1-2):63-6. doi: 10.1016/j.jns.2005.08.020. Epub 2006 Apr 27. PMID: 16643952.

Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011 Nov;17(11):1276-81. doi: 10.1177/1352458511417835. PMID: 22058085.

Filippi M, Rocca MA. Let's rehabilitate cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2013 Dec 10;81(24):2060-1. doi: 10.1212/01.wnl.0000437311.96160.b3. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24212396.

Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Mar 15;13:224. doi: 10.1186/1471-2458-13-224.

Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997;Jan120(Pt 1):15-26.

- Freedman DE, Oh J, Feinstein A. Neuropsychiatric Status of Patients With Multiple Sclerosis Across Disease Duration Intervals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2023 Summer;35(3):250-255. doi: 10.
- Gallen CL, Anguera JA, Gerdes MR, Simon AJ, Cañadas E, Marco EJ. Enhancing neural markers of attention in children with ADHD using a digital therapeutic. *PLoS One*. 2021 Dec 31;16(12):e0261981. doi: 10.1371/journal.pone.0261981. PMID: 34972140; PMCID: PMC8719702.
- García-Domínguez JM, Maurino J, Martínez-Ginés ML, Carmona O, Caminero AB, Medrano N, Ruíz-Beato E; W-IMPACT Clinical Investigators. Economic burden of multiple sclerosis in a population with low physical disability. *BMC Public Health*. 2019 May 20;19(1):609. doi: 10.1186/s12889-019-6907-x.
- Giovannetti AM, Schiavolin S, Brenna G, Brambilla L, Confalonieri P, Cortese F, Covelli V, Frangiamore R, Leonardi M, Mantegazza R, Moscatelli M, Ponzio M, Torri Clerici V, Zaratin P, Raggi A. Cognitive function alone is a poor predictor of health-related quality of life in employed patients with MS: results from a cross-sectional study. *Clin Neuropsychol*. 2016 Feb;30(2):201-15. doi: 10.1080/13854046.2016.1142614. Epub 2016 Mar 1.
- Glanz BI, Dégano IR, Rintell DJ, et al. Work productivity in relapsing multiple sclerosis: Associations with disability, depression, fatigue, anxiety, cognition, and health-related quality of life. *Value Health* 2012; 15(8): 1029–1035.
- Godefroy O, le GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : évaluation en pratique clinique. Solal: De Boeck; 2008.
- Guijarro-Castro C, Aladro-Benito Y, Sánchez-Musulim A, Belen-Caminero A, Pérez Molina I, Gómez-Moreno I, Gómez-Romero L, Millán-Pascual J, Laredo MJ, Cerezo-García M. Face-to-Face or Telematic Cognitive Stimulation in Patients with Multiple Sclerosis and Cognitive Impairment: Why Not Both? *Behav Neurol*. 2017;5713934. doi: 10.1155/2017/5713934. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29386749; PMCID: PMC5745745.

- Hämäläinen P, Rosti-Otajärvi E. Cognitive impairment in MS: rehabilitation approaches. *Acta Neurol Scand.* 2016 Sep;134 Suppl 200:8-13. doi: 10.1111/ane.12650. PMID: 27580900.
- Han A. Effects of mindfulness-and acceptance-based interventions on quality of life, coping, cognition, and mindfulness of people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med.* 2022 Aug;27(7):1514-1531. doi: 10.1080/13548506.2021.1894345. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33629885.
- Hancock LM, Galioto R, Samsonov A, Busch RM, Hermann B, Matias-Guiu JA. A proposed new taxonomy of cognitive phenotypes in multiple sclerosis: The International Classification of Cognitive Disorders in MS (IC-CoDiMS). *Mult Scler.* 2023 Apr;29(4-5):615-627. doi: 10.1177/13524585221127941. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36239099. PMID: 37842763.
- Harand C, Daniel F, Mondou A, Chevanne D, Creveuil C, Defer G. Neuropsychological management of multiple sclerosis: evaluation of a supervised and customized cognitive rehabilitation program for self-used at home (SEPIA): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019 Oct 29;20(1):614. doi: 10.1186/s13063-019-3715-7. PMID: 31665039; PMCID: PMC6819362.
- Henry JD, Beatty WW. Verbal fluency deficits in multiple sclerosis. *Neuropsychologia* 2006;44 :1166-1174.
- Hillyer A, Sharma M, Kuurstra A, Rosehart H, Menon R, Morrow SA. Association between limbic system lesions and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023 Nov;79:105021. doi: 10.1016/j.msard.2023.105021. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37801955.
- Honan CA, Brown RF, Batchelor J. Perceived cognitive difficulties and cognitive test performance as predictors of employment outcomes in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015 Feb;21(2):156-68. doi: 10.1017/S1355617715000053. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25727930.
- Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, Pollard JD. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. *Mult Scler.* 2012 Jun;18(6):871-80. doi: 10.1177/1352458511431724.

- Honan CA, Brown RF, Hine DW. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil.* 2014;36(8):635-41. doi: 10.3109/09638288.2013.805258.
- Honarmand K, Akbar N, Kou N, Feinstein A. Predicting employment status in multiple sclerosis patients: the utility of the MS functional composite. *J Neurol.* 2011 Feb;258(2):244-9. doi: 10.1007/s00415-010-5736-8. Epub 2010 Sep 12. PMID: 20835872.
- Howard, J., Trevick, S., Younger, D.S.. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 2016;34 (4), 919–939.
- Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2024 Jan 13;403(10422):183-202. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01473-3. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37949093.
- Jaworski MG 3rd, Gillies JK, Youngs M, Wojcik C, Santivasci C, Jakimovski D, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Predicting employment deterioration with the Processing Speed Test (PST) and SDMT in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2023 Sep;29(10):1327-1336. doi: 10.1177/13524585231187283. Epub 2023 Jul 28. PMID: 37503838.
- Jellinger KA. Depression and anxiety in multiple sclerosis. Review of a fatal combination. *J Neural Transm (Vienna).* 2024 Jun 13. doi: 10.1007/s00702-024-02792-0. Epub ahead of print. PMID: 38869643.
- Johnen A, Landmeyer NC, Bu" rkner P-C, Wiendl H, Meuth SG, Holling H. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis – a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:568–78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.005>.
- Joly H, Brissart H , Fabre R., Cambiaggio S, Honan CA., and, Lebrun-Frenay C on behalf of WORKSEP group. French validation of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire: A valuable tool in clinical practice. *Rev Neurol. Sous révision mineures.*

- Joly H, Capet N, Mondot L, Cohen M, Suply C, Bresch S, et al. Thalamic atrophy correlates with dysfunctional impulsivity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2020.102374>.
- Joly H, Cohen M, Bresch S, Lebrun-Frenay C. Impact of executive dysfunction on naming ability in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Oct;175(9):552-559. doi: 10.1016/j.neurol.2019.02.008. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31221416.
- Joly H, Cohen M, Lebrun C. Demonstration of a lexical access deficit in relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:527– 30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.05.003>.
- Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jul 22;16:294. doi: 10.1186/s12913-016-1532-1.
- Jones N, Napier C, Baneke P, Bastin G, Chandraratna D, Paterson S. Global MS employment report 2016. Atlas of MS 2016. MS international federation. Available at: <http://www.msif.org/>.
- Jongen PJ, Wesnes K, van Geel B, Pop P, Sanders E, Schrijver H, Visser LH, Gilhuis HJ, Sinnige LG, Brands AM; COGNISEC Study Group. Relationship between working hours and power of attention, memory, fatigue, depression and self-efficacy one year after diagnosis of clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 May 1;9(5):e96444. doi: 10.1371/journal.pone.0096444.
- Jougleux C, Joly H, Brissard H, Lenne B, François S, Hamelin F, Derache N, Morin J, Reuter F, Colamarino R, Ruet A. French consensus procedure for neuropsychological assessment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Jul 12:S0035-3787(24)00558-7. doi: 10.1016/j.neurol.2024.06.005. Epub ahead of print. PMID: 39003098.

- Kabiri S, Jameie M, Balali P, Adib Moradi S, Sanjari Moghaddam H, Aghamollaii V, Harirchian MH. Trail Making Test Could Predict Impairment in Cognitive Domains in Patients with Multiple Sclerosis: A Study of Diagnostic Accuracy. *Arch Clin Neuropsychol*. 2023 Jan 21;38(1):37-48. doi: 10.1093/arclin/acac059. PMID: 35901460.
- Kahraman T, Özdoğan AT, Honan CA, Ertekin Ö, Özakbaş S. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire: translation and cross-cultural adaptation to Turkish and assessment of validity and reliability. *Disabil Rehabil*. 2019 Oct;41(21):2556-2562. doi: 10.1080/09638288.2018.1470262. Epub 2018 May 9. PMID: 29741962.
- Kahraman T, Temiz H, Abasiyanik Z, Baba C, Ozakbas S. Dual-task difficulties as a risk factor for unemployment in people with multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2023 Dec;13(12):e3299. doi: 10.1002/brb3.3299. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37881143; PMCID: PMC10726913
- Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018 Nov;24(13):1665-1680. doi: 10.1177/1352458518803785. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30303036; PMCID: PMC6238181.
- Karampampa, K., Gustavsson, A., Miltenburger, C. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult. Scler*. 2012;18 (6), 7–15.
- Kaufmann M, Puhan MA, Kuhle J, Yaldizli O, Magnusson T, Kamm CP, Calabrese P, von Wyl V? A framework for estimating the burden of chronic diseases: design and application in the context of multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10:953.
- Kavaliunas A, Tinghög P, Friberg E, Olsson T, Alexanderson K, Hillert J, Karrenbauer VD. Cognitive function predicts work disability among multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jan 14;5(1):2055217318822134. doi: 10.1177/2055217318822134. eCollection 2019 Jan-Mar.

- Kletenik I, Cohen AL, Glanz BI, Ferguson MA, Tauhid S, Li J, Drew W, Polgar-Turcsanyi M, Palotai M, Siddiqi SH, Marshall GA, Chitnis T, Guttmann CRG, Bakshi R, Fox MD. Multiple sclerosis lesions that impair memory map to a connected memory circuit. *J Neurol*. 2023 Nov;270(11):5211-5222. doi: 10.1007/s00415-023-11907-8. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37532802; PMCID: PMC10592111.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):918-26.
- Kobelt G, Langdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):740-749. doi: 10.1177/1352458518769837.
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432.
- Kolappa K, Seeher K, Dua T. Brain health as a global priority. *J Neurol Sci*. 2022 Aug 15;439:120326. doi: 10.1016/j.jns.2022.120326. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35777091.
- Komar A, Dickson K, Alavinia M, Bruno T, Bayley M, Feinstein A, Scandiffio J, Simpson R. Effects of mindfulness-based interventions on cognition in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Psychiatry*. 2024 Jul 12;15:1339851. doi: 10.3389/fpsy.2024.1339851. PMID: 39071226; PMCID: PMC11272459.
- Kosmidis MH, Giannakou M, Messinis L, Papathanasopoulos P. Psychotic features associated with multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(1):55-66. doi: 10.3109/09540261003589612. PMID: 20233114.
- Kouvatsou Z, Masoura E, Kimiskidis V. Working Memory Deficits in Multiple Sclerosis: An Overview of the Findings. *Front Psychol*. 2022 Apr 28;13:866885. doi: 10.3389/fpsyg.2022.866885. PMID: 35572228; PMCID: PMC9097870.

- Krokavcova M, Nagyova I, van Dijk JP, et al. Self-rated health and employment status in patients with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2010;32(21):1742–1748.
- Lacour A, De Seze J, Revenco E, Lebrun C, Masmoudi K, Vidry E, et al. Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients. *Neurology* 2004;62: 974-977.
- Lamargue D, Koubiyr I, Deloire M, Saubusse A, Charre-Morin J, Moroso A, Coupé P, Brochet B, Ruet A. Effect of cognitive rehabilitation on neuropsychological and semiecolological testing and on daily cognitive functioning in multiple sclerosis: The REACTIV randomized controlled study. *J Neurol Sci.* 2020 Aug 15;415:116929. doi: 10.1016/j.jns.2020.116929. Epub 2020 May 20. PMID: 32460145.
- Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, Ruck T, Hartung HP, Holling H, Meuth SG, Johnen A. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020 Jun 2;94(22):e2373-e2383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009522. Epub 2020 May 19. PMID: 32430312.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler* 2012;18:891–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511431076>.
- Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 16;18(24):13245. doi: 10.3390/ijerph182413245. PMID: 34948854; PMCID: PMC8706753.
- Leavitt VM, Lengenfelder J, Moore NB, Chiaravalloti ND, DeLuca J. The relative contributions of processing speed and cognitive load to working memory accuracy in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011 Jun;33(5):580-6. doi: 10.1080/13803395.2010.541427. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21229437.
- Leavitt VM, Tosto G, Riley CS. Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *J Neurol* 2018;265:562–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8747-5>.

Lebrun C, Cohen M. Dépression et sclérose en plaques [Depression in multiple sclerosis]. *Rev Neurol* (Paris). 2009 Mar;165 Suppl 4:S156-62. French. doi: 10.1016/S0035-3787(09)72128-9. PMID: 19361681.

Lebrun, C., Bensa, C., Debouverie, M., et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009;66, 841–846. doi: 10.1001/archneurol.2009.119.

Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, Okuda DT. Radiologically isolated syndrome. *Lancet Neurol*. 2023 Nov;22(11):1075-1086. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00281-8.

Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2_suppl):65-77. doi: 10.1177/1352458517708125.

Lebrun-Frény C, Rollot F, Mondot L, Zephir H, Louapre C, Le Page E, Durand-Dubief F, Labauge P, Bensa C, Thouvenot E, Laplaud D, de Seze J, Ciron J, Bourre B, Cabre P, Casez O, Ruet A, Mathey G, Berger E, Moreau T, Al Khedr A, Derache N, Clavelou P, Guennoc AM, Créange A, Neau JP, Tourbah A, Camdessanché JP, Maarouf A, Callier C, Vermersch P, Kantarci O, Siva A, Azevedo C, Makhani N, Cohen M, Pelletier D, Okuda D, Vukusic S; RISC, SFSEP, and OFSEP Investigators. Risk Factors and Time to Clinical Symptoms of Multiple Sclerosis Among Patients With Radiologically Isolated Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021 Oct 1;4(10):e2128271. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28271.

Lebrun-Frenay, C., Kantarci, O., Siva, A., et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. 2020;88(2), 407-417. doi: 10.1002/ana.25799.

Lenne B, Donze C, Massot C, Degraeve B. Impact of physical activity, physical fitness and exercises on cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A review of evidence and underlying

mechanisms. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 Sep;180(7):583-598. doi: 10.1016/j.neurol.2023.06.003. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37798163.

Lima FS, Simioni S, Bruggimann L, Ruffieux C, Dudler J, Felley C, Michetti P, Annoni JM, Schluep M. Perceived behavioral changes in early multiple sclerosis. *Behav Neurol*. 2007;18(2):81-90. doi: 10.1155/2007/674075. PMID: 17538194; PMCID: PMC5469952.

Llufriu S, Rocca MA, Pagani E, Riccitelli GC, Solana E, Colombo B, et al. Hippocampal-related memory network in multiple sclerosis: a structural connectivity analysis. *Mult Scler* 2019;25:801–10. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458518771838>.

Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S, Chaunu MP, Benoit N, Widlöcher D, Lhermitte F. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. *Arch Neurol*. 1986;Nov;43(11):1138-41. doi: 10.1001/archneur.1986.00520110034010. PMID: 3778246.

Mäntynen A, Rosti-Otajärvi E, Koivisto K, Lilja A, Huhtala H, Hämäläinen P. Neuropsychological rehabilitation does not improve cognitive performance but reduces perceived cognitive deficits in patients with multiple sclerosis: a randomised, controlled, multi-centre trial. *Mult Scler*. 2014 Jan;20(1):99-107. doi: 10.1177/1352458513494487. Epub 2013 Jun 26. PMID: 23804555.

Maor Y, Olmer L, Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients--the role of depression. *Mult Scler*. 2001 pr;7(2):131-5. doi: 10.1177/135245850100700209. PMID: 11424633.

Marck CH, Aitken Z, Simpson S Jr, Weiland TJ, Kavanagh A, Jelinek GA. Predictors of Change in Employment Status and Associations with Quality of Life: A Prospective International Study of People with Multiple Sclerosis. *J Occup Rehabil*. 2020 Mar;30(1):105-114. doi: 10.1007/s10926-019-09850-5. PMID: 31392475; PMCID: PMC7031412.

Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Forero L, Canal N, Rebollo P, Prefasi D, Honan CA, Maurino J. Spanish validation of a specific measure to assess work-related problems in people with multiple

sclerosis: The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May;22:115-119.

Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Sarmiento M, Maurino J. Spanish cultural adaptation of the short version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Nov-Dec;34(9):611-614. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.01.016. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28390751.

Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Ehrle' N, Charre'-Morin J, Saubusse A, et al. French validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2021;177:73–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.028>. a)

Maubeuge N, Deloire MSA, Brochet B, Ehrle' N, Charré-Morin J, Saubusse A, Ruet A; BICAFMS study investigators. Validation of the French version of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Feb;48:102692. doi: 10.1016/j.msard.2020.102692. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33352358. b)

Maubeuge N, Deloire MS, Brochet B, Charré-Morin J, Saubusse A, Ruet A. Validation of a Brief Computerized Cognitive Assessment in Multiple Sclerosis (BCCAMS) and comparison with reference batteries. *Mult Scler*. 2022 Jun;28(7):1112-1120. doi: 10.1177/13524585211054006.

Mazancieux A, Souchay C, Casez O, Moulin CJA. Metacognition and self-awareness in Multiple Sclerosis. *Cortex*. 2019 Feb;111:238-255. doi: 10.1016/j.cortex.2018.11.012. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30530267.

McFadden E, Horton MC, Ford HL, et al. Screening for the risk of job loss in multiple sclerosis (MS): development of an MS-specific Work Instability Scale (MS-WIS). *Mult Scler*. 2012;18:862–870.

Miller A, and Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res*. 2006 Mar;15(2):259-71.

Miller R. Neuroeducation: Integrating brain-based psychoeducation into clinical practice. *Journal of Mental Health Counseling*, 2016;38(2), 103–115. <https://doi.org/10.17744/mehc.38.2.02>

- Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Najdaghi S, Ghajarzadeh M. Psychometric Properties of the Persian Version of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ) Questionnaire. *Int J Prev Med*. 2022 Jun 24;13:94. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_393_20. PMID: 35958372; PMCID: PMC9362744.
- Mishra J, Anguera JA, Gazzaley A. Video Games for Neuro-Cognitive Optimization. *Neuron*. 2016 Apr 20;90(2):214-8. doi: 10.1016/j.neuron.2016.04.010. PMID: 27100194.
- Moccia M, Fontana L, Palladino R, Falco F, Finiello F, Fedele M, Lanzillo R, Reppuccia L, Triassi M, Brescia Morra V, Iavicoli I. Determinants of early working impairments in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Dec 9;13:1062847. doi: 10.3389/fneur.2022.1062847. PMID: 36570442; PMCID: PMC9784221.
- Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP. Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(12):1647-54. doi: 10.1177/1352458513481396. Epub 2013 May 7. PMID: 23652213.
- Morrow SA, Riccio P, Vording N, Rosehart H, Casserly C, MacDougall A. A mindfulness group intervention in newly diagnosed persons with multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jul;52:103016. doi: 10.1016/j.msard.2021.103016. Epub 2021 May 8. PMID: 34020388.
- Morrow SA. Anxiety is more important than depression in MS – yes. *Mult Scler* 2018;24:440–1. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517751652>.
- Munger KC, Martinez AP, Hyland MH. The impact of cognitive rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 Aug 26;7(3):20552173211040239. doi: 10.1177/20552173211040239. PMID: 34471544; PMCID: PMC8404656.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, Kaplin A, Hallahan B. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):697-708. doi: 10.1136/jnnp-2016-315367. Epub 2017 Mar 11. PMID: 28285265.

Naeeni Davarani M, Arian Darestani A, Hassani-Abharian P, Vaseghi S, Zarrindast MR, Nasehi M.

RehaCom rehabilitation training improves a wide-range of cognitive functions in multiple sclerosis patients. *Appl Neuropsychol Adult*. 2022 Mar-Apr;29(2):262-272. doi: 10.1080/23279095.2020.1747070. Epub 2020 May 5. PMID: 32368936.

Naëgelé B, Mazza S. *Le PASAT modifié : Edition d'un test d'attention normé chez l'adulte sain francophone*. Editions Solal; 2003.

Nauta IM, Bertens D, Fasotti L, Fieldhouse J, Uitdehaag BMJ, Kessels RPC, Speckens AEM, de Jong BA.

Cognitive rehabilitation and mindfulness reduce cognitive complaints in multiple sclerosis (REMIND-MS): A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Mar;71:104529. doi: 10.1016/j.msard.2023.104529. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36736039.

Nauta IM, van Dam M, Bertens D, Kessels RPC, Fasotti L, Uitdehaag BMJ, Speckens AEM, de Jong BA.

Improved quality of life and psychological symptoms following mindfulness and cognitive rehabilitation in multiple sclerosis and their mediating role for cognition: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2024 Jul;271(7):4361-4372. doi: 10.1007/s00415-024-12327-y. Epub 2024 Apr 23. PMID: 38653820; PMCID: PMC11233341.

Novo AM, Batista S, Tenente J, Nunes C, Macário C, Sousa L, Gonçalves F. Apathy in multiple sclerosis:

gender matters. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov;33:100-104. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.038. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27448517.

Okuda DT, Lebrun-Frénay C. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis.

Mult Scler. 2024 May;30(6):630-636. doi: 10.1177/13524585241245306.

Okuda, D.T., Mowry, E.M., Beheshtian, A., et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple

sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72, 800–805. doi:10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a

Okuda, D.T., Siva, A., Kantarci, O., et al, Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014;Mar 5;9(3):e90509. doi: 10.1371/journal.pone.0090509.

Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. BMC Neurol. 2021 Dec 2;21(1):468. doi: 10.1186/s12883-021-02396-1. PMID: 34856949; PMCID: PMC8638268.

Owolabi MO, Leonardi M, Bassetti C, Jaarsma J, Hawrot T, Makanjuola AI, Dhamija RK, Feng W, Straub V, Camaradou J, Dodick DW, Sunna R, Menon B, Wright C, Lynch C, Chadha AS, Ferretti MT, Dé A, Catsman-Berrevoets CE, Gichu M, Tassorelli C, Oliver D, Paulus W, Mohammed RK, Charway-Felli A, Rostasy K, Feigin V, Craven A, Cunningham E, Galvin O, Perry AH, Fink EL, Baneke P, Helme A, Laurson-Doube J, Medina MT, Roa JD, Hogg B, O'Bryan A, Trenkwalder C, Wilmshurst J, Akinyemi RO, Yaria JO, Good DC, Hoemberg V, Boon P, Wiebe S, Cross JH, Haas M, Jabalpurwala I, Mojasevic M, DiLuca M, Barbarino P, Clarke S, Zuberi SM, Olowoyo P, Owolabi A, Oyesiku N, Maly-Sundgren PC, Norrving B, Soekadar SR, van Doorn PA, Lewis R, Solomon T, Servadei F. Global synergistic actions to improve brain health for human development. Nat Rev Neurol. 2023 Jun;19(6):371-383. doi: 10.1038/s41582-023-00808-z. Epub 2023 May 19. PMID: 37208496; PMCID: PMC10197060. Negaresh R, Gharakhanlou R, Sahraian MA, Abolhasani M, Motl RW, Zimmer P. Physical activity may contribute to brain health in multiple sclerosis: An MR volumetric and spectroscopy study. J Neuroimaging. 2021 Jul;31(4):714-723. doi: 10.1111/jon.12869. Epub 2021 May 6. PMID: 33955618.

Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, 2 RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol digit Modalities Test. Mult Scler. 2007 Jan;13(1):52-7. doi: 10.1177/1352458506070750. PMID: 17294611.

- Planche V, Koubiyr I, Romero JE, Manjon JV, Coupe P, Deloire M, et al. Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1814–24. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23970>.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69 (2), 292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Prakash RS. Mindfulness Meditation: Impact on Attentional Control and Emotion Dysregulation. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021 Oct 13;36(7):1283-1290. doi: 10.1093/arclin/acab053. PMID: 34651648; PMCID: PMC8517620.
- Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C, Leonardi M, Willems M. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil*. 2016;38:936–944.
- Raggi A, Giovannetti AM, Schiavolin S, Confalonieri P, Brambilla L, Brenna G, Cortese F, Covelli V, Frangiamore R, Moscatelli M, Ponzio M, Torri Clerici V, Zaratini P, Mantegazza R, Leonardi M. Development and validation of the multiple sclerosis questionnaire for the evaluation of job difficulties (MSQ-Job). *Acta Neurol Scand*. 2015 Oct;132(4):226-34. doi: 10.1111/ane.12387. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25690402.
- Raimo S, Trojano L, Gaita M, d'Onofrio F, Spitaleri D, Santangelo G. Relationship between apathy and cognitive dysfunctions in multiple sclerosis: A 4-year prospective longitudinal study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Jul;63:103929. doi: 10.1016/j.msard.2022.103929. Epub 2022 May 28. PMID: 35661569.
- Raimo S, Trojano L, Spitaleri D, Petretta V, Grossi D, Santangelo G. Apathy in multiple sclerosis: a validation study of the apathy evaluation scale. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15;347(1-2):295-300. doi: 10.1016/j.jns.2014.10.027. Epub 2014 Oct 23. PMID: 25455303.

- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91. doi: 10.1212/wnl.41.5.685. PMID: 2027484.
- Rao SM, Losinski G, Mourany L, Schindler D, Mamone B, Reece C, Kemeny D, Narayanan S, Miller DM, Bethoux F, Bermel RA, Rudick R, Alberts J. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler*. 2017 Dec;23(14):1929-1937. doi: 10.1177/1352458516688955. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28080262.
- Rao SM, St Aubin-Faubert P, Leo GJ. Information processing speed in patients with multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989 Aug;11(4):471-7. doi: 10.1080/01688638908400907. PMID: 2760182.
- Rao SM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Milwaukee Med Coll Wis* 1990;1696.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995;Jun;8(3):216-20. doi: 10.1097/00019052-199506000-00010. PMID: 7551121.
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986 Oct;8(5):503-42. doi: 10.1080/01688638608405173. PMID: 3805250.
- Rao SM. White matter disease and dementia. *Brain Cogn*. 1996;Jul;31(2):250-68. doi: 10.1006/brcg.1996.0044. PMID: 8812003.
- Renauld S, Mohamed-Saïd L, Macoir J. Language disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2016;Nov10:103-111.
- Renner A, Baetge SJ, Filser M, Penner IK. Working ability in individuals with different disease courses of multiple sclerosis: Factors beyond physical impairment. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Nov;46:102559. doi: 10.1016/j.msard.2020.102559. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33035965.

- Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L. Prevalence of fatigue and its association with clinical features in progressive and non-progressive forms of Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Feb;28:276-282. doi: 10.1016/j.msard.2019.01.011. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30639830.
- Rossi S, Studer V, Motta C, Polidoro S, Perugini J, Macchiarulo G, Giovannetti AM, Pareja-Gutierrez L, Calò A, Colonna I, Furlan R, Martino G, Centonze D. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017 Sep 26;89(13):1338-1347. doi: 10.1212/WNL.0000000000004411.
- Rosti-Otajarvi E, Hamalainen P. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler J* 2012;19:31–45. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512439437>.
- Rosti-Otajarvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 11;2014(2):CD009131. doi: 10.1002/14651858.CD009131.pub3. PMID: 24515630; PMCID: PMC10966661.
- Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*. 2013 Mar;260(3):776-84. doi: 10.1007/s00415-012-6705-1. Epub 2012 Oct 19. PMID: 2308175
- Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(12):1665-72. doi: 10.1177/1352458513480251. Epub 2013 Mar 4. PMID: 23459569.
- Sandroff BM, Klaren RE, Pilutti LA, Dlugonski D, Benedict RH, Motl RW. Randomized controlled trial of physical activity, cognition, and walking in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2014 Feb;261(2):363-72. doi: 10.1007/s00415-013-7204-8. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24323244.
- Sandroff BM, Motl RW, Scudder MR, DeLuca J. Systematic, Evidence-Based Review of Exercise, Physical Activity, and Physical Fitness Effects on Cognition in Persons with Multiple Sclerosis. *Neuropsychol*

Rev. 2016 Sep;26(3):271-294. doi: 10.1007/s11065-016-9324-2. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27447980.

Sandry J, Simonet DV, Brandstadter R, Krieger S, Katz Sand I, Graney RA, Buchanan AV, Lall S, Sumowski JF. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is sensitive but non-specific in MS: Lexical access speed, memory, and information processing speed independently contribute to SDMT performance. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102950. doi: 10.1016/j.msard.2021.102950. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33887609.

Schiavolin S, Giovannetti AM, Leonardi M, Brenna G, Brambilla L, Confalonieri P, Frangiamore R, Mantegazza R, Moscatelli M, Clerici VT, Cortese F, Covelli V, Ponzio M, Zaratini P, Raggi A. Multiple Sclerosis Questionnaire for Job Difficulties (MSQ-Job): definition of the cut-off score. *Neurol Sci*. 2016 May;37(5):777-80. doi: 10.1007/s10072-016-2495-z. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26842465.

Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM et al. Factors related to difficulties with employment in patients with multiple sclerosis: a review of 2002-2011 literature. *Int J Rehabil Res* 2013; 36: 105–11.

Sepulcre J, Peraïta H, Goni J, Arrondo G, Martincorena I, Duque B, et al. Lexical access changes in patients with multiple sclerosis: a two-year follow-up study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33(2):169-75.

Seron X, Van Der Linden M. Objectifs et stratégies de la révalidation neuropsychologique. In Seron X et Van Der Linden M. *Traité de neuropsychologie clinique*. Tome II, De Boeck, 2000.

Sharbafshaaer M, Trojsi F, Bonavita S, Azimi A. Integrated Cognitive Rehabilitation Home-Based Protocol to Improve Cognitive Functions in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Controlled Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 20;11(12):3560. doi: 10.3390/jcm11123560. PMID: 35743631; PMCID: PMC9224682.

Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):926-36. doi: 10.1007/s00415-009-5441-7. Epub 2010 Jan 19.

Simmons RD. Life issues in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010;6:603-10.

Slavkovic S, Golubović S, Nadj C, Odovic G, Honan C, Brkic-Jovanovic N. Work status and factors affecting work engagement of people with multiple sclerosis. *Medicinski pregled*. 2017 Jan;70(7-8):216-222. doi: 10.2298/MPNS1708216S.

Sterz, C.; Ellenberger, D.; Meißner, H.; Friede, T.; Flachenecker, P. Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results from a cross-sectional study in Germany. *Edorium J. Disabil. Rehabil*. 2016, 2, 24–33.

Stoquart-Elsankari S, Roussel M, Godefroy O. Les troubles des fonctions executives de la sclerose en plaques. In: Godefroy O, editor. *Fonctions executives et pathologies neurologiques et psychiatriques*. Marseille: Solal; 2008, p. 141-164.

Strober L, DeLuca J, Benedict RH, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, Hudson LD, Rudick RA, LaRocca NG; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC). Symbol Digit Modalities Test: A valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Nov;25(13):1781-1790. doi: 10.1177/1352458518808204.

Strober LB, Bruce JM, Arnett PA, Alschuler KN, DeLuca J, Chiaravalloti N, et al. A much needed metric: Defining reliable and statistically meaningful change of the oral version Symbol Digit Modalities Test (SDMT). *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103405>.

Sumowski JF, Leavitt VM, Rocca MA, Inglese M, Riccitelli G, Buyukturkoglu K, et al. Mesial temporal lobe and subcortical grey matter volumes differentially predict memory across stages of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:675–8. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458517708873>.

- Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, DeLuca J, Filippi M. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014 May 20;82(20):1776-83. doi: 10.1212/WNL.0000000000000433. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24748670; PMCID: PMC4035710.
- Tabibian F, Azimzadeh K, Shaygannejad V, Ashtari F, Adibi I, Sanayei M. Patterns of attention deficit in relapsing and progressive phenotypes of multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2023 Aug 10;13(1):13045. doi: 10.1038/s41598-023-40327-x. PMID: 37563449; PMCID: PMC10415341.
- Taylor LA, Mhizha-Murira JR, Smith L, Potter KJ, Wong D, Evangelou N, Lincoln NB, das Nair R. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 18;10(10):CD008754. doi: 10.1002/14651858.CD008754.pub4.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–173.
- van der Hiele K, Spliethoff-Kamminga NG, Ruimschotel RP, Middelkoop HA, Visser LH. The relationship between self-reported executive performance and psychological characteristics in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):562-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03538.x. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008452.
- Van der Hiele K, van Gorp D, Ruimschotel R, Kamminga N, Visser L, Middelkoop H. Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0129228. doi: 10.1371/journal.pone.0129228. eCollection 2015.
- van Egmond E, van der Hiele K, van Gorp D, Jongen PJ, van der Klink J, Reneman MF, Beenakker E, van Eijk J, Frequin S, de Gans K, van Geel BM, Gerlach O, Hengstman G, Mostert JP, Verhagen W, Middelkoop H, Visser LH. Work difficulties in people with multiple sclerosis: The role of anxiety, depression and coping. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2022 Sep 4;8(3):20552173221116282. doi: 10.1177/20552173221116282. PMID: 36081414; PMCID: PMC9445483.

- van Egmond E, van Gorp D, Honan C, Heerings M, Jongen P, van der Klink J, Reneman M, Beenakker E, Frequin S, de Gans K, Hengstman G, Hoitsma E, Mostert J, Verhagen W, Zemel D, Middelkoop H, Visser L, van der Hiele K. A Dutch validation study of the Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire in relapsing remitting multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2021 Jun;43(13):1924-1933. doi: 10.1080/09638288.2019.1686072.
- van Gorp DAM, van der Hiele K, Heerings MAP, Jongen PJ, van der Klink JJJ, Reneman MF, Aroldus EPJ, Beenakker EAC, van Eijk JJJ, Frequin STFM, de Gans K, Hoitsma E, Mostert JP, Verhagen WIM, Zemel D, Visser LH, Middelkoop HAM. Cognitive functioning as a predictor of employment status in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 2-year longitudinal study. *Neurol Sci.* 2019 Dec;40(12):2555-2564. doi: 10.1007/s10072-019-03999-w. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31321625; PMCID: PMC6848242.
- van Wegen J, van Egmond EEA, Benedict RHB, Beenakker EAC, van Eijk JJJ, Frequin STFM, de Gans K, Gerlach OHH, van Gorp DAM, Hengstman GJD, Jongen PJ, van der Klink JJJ, Reneman MF, Verhagen WIM, Middelkoop HAM, Visser LH, Hulst HE, van der Hiele K. Subjective cognitive impairment is related to work status in people with multiple sclerosis. *IBRO Neurosci Rep.* 2022 Nov 2;13:513-522. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.10.016. PMID: 36457855; PMCID: PMC9706155.
- Vitkovitch M, Bishop S, Dancey C, Richards A. Stroop interference and negative priming in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychologia.* 2002;40(9):1570-6. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00022-2. PMID: 11985838.
- Vogt A, Kappos L, Calabrese P, Stöcklin M, Gschwind L, Opwis K, Penner IK. Working memory training in patients with multiple sclerosis - comparison of two different training schedules. *Restor Neurol Neurosci.* 2009;27(3):225-35. doi: 10.3233/RNN-2009-0473. PMID: 19531877.
- Wallis O, Bol Y, Köhler S, van Heugten C. Anxiety in multiple sclerosis is related to depressive symptoms and cognitive complaints. *Acta Neurol Scand.* 2020 Mar;141(3):212-218. doi: 10.1111/ane.13191. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31693750.

Weinstock Z, Morrow S, Conway D, Fuchs T, Wojcik C, Unverdi M, et al. Interpreting change on the Symbol Digit Modalities Test in people with relapsing multiple sclerosis using the reliable change methodology. *Mult Scler* 2022;28:1101–11. <http://dx.doi.org/10.1177/13524585211049397>.

Weinstock ZL, Jaworski M 3rd, Dwyer MG, Jakimovski D, Burnham A, Wicks TR, Youngs M, Santivasci C, Cruz S, Gillies J, Covey TJ, Suchan C, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Benedict RH. Auditory Test of Processing Speed: Preliminary validation of a smartphone-based test of mental speed. *Mult Scler*. 2023 Nov;29(13):1646-1658. doi: 10.1177/13524585231199311. Epub 2023 Oct 16.

Wills O, Probst Y. Towards new perspectives: A scoping review and meta-synthesis to redefine brain health for multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 Jun;31(6):e16210. doi: 10.1111/ene.16210. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38226556; PMCID: PMC11235954.

Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997 Dec;19(6):810-24. doi: 10.1080/01688639708403762. PMID: 9524876.

Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention (TEA, Version 1.6). Herzogenrath, Germany: Psytest; 2004.

Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, Amato MP. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010 Jan;16(1):62-7. doi: 10.1177/1352458509350311. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19995837. 5.

ANNEXES :

1. Le questionnaire MSWDQ-23

Annexe 1 : MSWDQ-23 en Français p 141

Annexe 2 : MSWDQ-23 en Anglais p 143

2. Le dossier de demande de financement à l'ARSEP : Annexe 3 p 145

3. Matériel de remédiation

Annexe 4 : Descriptifs des trois livrets d'exercices p 180

Annexe 5 : Prokogsep p 182

Annexe 6 : Managmind p 183

Annexe 7 : L'accès au lexique p 184

Annexe 8 : Le logiciel d'entraînement : Cognifit p 185

Annexe 9 : La fiche de méditation p 186

4. Liste des centres associés

Annexe 10 : Les centres associés à l'étude WORKSEP p 189

Annexe 11 : Centres associés à l'étude sur les scores seuils p 190

5. Présentation poster

Annexe 12 : Poster présenté à l'IMSCOG Berne 2024 p 191

6. Publications d'articles associées

Annexe 13 : L'alexithymie dans le syndrome radiologiquement isolé p 193

Annexe 14 : Validation Française de l'échelle de dépistage des troubles sexuels p 202

Annexe 1 : MSWDQ-23 en Français Questionnaire

de difficultés au travail dans la SEP (MSWDQ-23)

Les personnes atteintes de Sclérose en Plaques (SEP) évoquent souvent des difficultés au travail qui sont liées soit directement soit indirectement à leurs symptômes. Les questions suivantes décrivent plusieurs situations difficiles ou problématiques qu'une personne atteinte de SEP peut rencontrer au travail. Veuillez cocher la réponse appropriée (0, 1, 2 ...) en vous basant sur votre expérience quotidienne dans votre travail actuel, ou le plus récent au cours des quatre dernières semaines.

Veuillez répondre à chaque question, et si vous n'êtes pas sûr(e) de la réponse à sélectionner, veuillez choisir celle qui vous correspond le mieux.

Répondez à chaque question en utilisant cette échelle :

0 = Jamais ; 1 = Rarement ; 2 = Parfois ; 3 = Souvent ; 4 = Presque toujours

Au cours des quatre dernières semaines, dans votre emploi actuel ou le plus récent, veuillez indiquer à quelle fréquence vous avez vécu les situations suivantes en lien avec votre SEP :

	0	1	2	3	4
01 - J'ai ressenti un manque de coordination dans mes mouvements	☐	☐	☐	☐	☐
02 * - J'ai pensé que mon employeur ne comprenait pas très bien mes besoins	☐	☐	☐	☐	☐
03 - J'ai trouvé difficile d'apprendre de nouvelles choses	☐	☐	☐	☐	☐
04 * - J'ai pensé que mon supérieur ou mes collègues de travail ne me soutenaient pas	☐	☐	☐	☐	☐
05 - J'ai ressenti que mes problèmes intestinaux, sphinctériens ou de vessie m'ont perturbé(e) pendant la réalisation d'une tâche	☐	☐	☐	☐	☐
06 - J'ai eu besoin que l'on me rappelle de faire une tâche à un moment donné	☐	☐	☐	☐	☐
07 - J'ai eu l'impression que je n'étais pas capable d'atteindre le niveau que l'on attendait de moi	☐	☐	☐	☐	☐
08 - J'ai trouvé qu'il était difficile de supporter la température au travail	☐	☐	☐	☐	☐
09 - J'ai trouvé qu'il était difficile d'accéder à mon bureau ou à mon lieu de travail	☐	☐	☐	☐	☐
10 - J'ai eu beaucoup de mal à me souvenir d'une conversation récente	☐	☐	☐	☐	☐
11 - J'ai ressenti de la douleur en effectuant une tâche	☐	☐	☐	☐	☐
12 - J'ai eu peur de ne pas pouvoir subvenir à mes besoins si je ne pouvais plus travailler	☐	☐	☐	☐	☐

*Si vous n'avez pas de supérieur hiérarchique prenez en considération vos partenaires ou collaborateurs sinon cochez 0.



Répondez à chaque question en utilisant cette échelle :

0 = Jamais ; 1 = Rarement ; 2 = Parfois ; 3 = Souvent ; 4 = Presque toujours

	0	1	2	3	4
13 - Je suis devenu(e) somnolent(e) en effectuant une tâche de longue durée	☐	☐	☐	☐	☐
14 - J'ai trouvé difficile de maintenir mon équilibre en étant debout	☐	☐	☐	☐	☐
15 - J'ai eu du mal à me concentrer sur une tâche	☐	☐	☐	☐	☐
16 - J'ai eu des difficultés à exprimer ce que je voulais dire à mes collègues de travail	☐	☐	☐	☐	☐
17 - J'ai senti qu'il m'était plus difficile de trouver un équilibre entre le travail et les obligations de la vie quotidienne	☐	☐	☐	☐	☐
18 - J'ai trouvé difficile d'écrire ou de taper à l'ordinateur	☐	☐	☐	☐	☐
19 - J'ai trouvé difficile d'interagir avec les gens	☐	☐	☐	☐	☐
20 - J'ai eu peur d'être incontinent(e)	☐	☐	☐	☐	☐
21 - J'ai trouvé difficile de réduire mon temps de travail dans la mesure où mon salaire en serait également réduit	☐	☐	☐	☐	☐
22 - J'ai oublié ce que je devais faire ensuite	☐	☐	☐	☐	☐
23 - J'ai eu l'impression que mon travail devenait plus difficile en raison de mes responsabilités à la maison	☐	☐	☐	☐	☐

Cotation : faire la somme des scores aux items suivants pour calculer les pourcentages (un score élevé correspond à un niveau de difficultés élevé)

- Barrière physiques : 8 items : 1, 5, 8, 9, 11, 14, 18, 20
- Barrières cognitives et psychologiques : 11 items : 2, 3, 4, 6, 7, 10, 13, 15, 16, 19, 22
- Barrières externes : 4 items : 12, 17, 21, 23

Annexe 2 : MSWDQ-23 en Anglais

Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire-23 (MSWDQ) Instructions

People with MS often experience difficulties in the workplace that are either directly or indirectly related to their symptoms. The following questions describe several difficult or problem situations that a person with MS may encounter at work. Please circle the appropriate response (0, 1, 2,...) based on your everyday experience over the last four weeks in your current or most recent job. Please answer every question, and if you are not sure which answer to select, please choose the one that comes closest to describing you.

During the past four weeks whilst working in your current or most recent job, please indicate how frequently you experienced the following as a result of your MS.

0 = Never ; 1 = Rarely ; 2 = Some-times ; 3 = Often ; 4 = Almost always

	0	1	2	3	4
01 - I experienced a lack of coordination with my movements'	☐	☐	☐	☐	☐
02 - I thought that my employer was not very understanding of my needs	☐	☐	☐	☐	☐
03 - I found it difficult to learn something new	☐	☐	☐	☐	☐
04 - I thought that my manager or work colleagues were not supportive of me	☐	☐	☐	☐	☐
05 - I felt that disturbances in my bowel or bladder function distracted me from doing a task	☐	☐	☐	☐	☐
06 - I needed to be reminded to do a task at a particular time	☐	☐	☐	☐	☐
07 - I felt that I could not perform to the level that was expected of me	☐	☐	☐	☐	☐
08 - I found it difficult to tolerate the temperature at work	☐	☐	☐	☐	☐
09 - I found accessing my office or worksite difficult	☐	☐	☐	☐	☐
10 - I struggled to remember a recent conversation	☐	☐	☐	☐	☐
11 - I experienced pain whilst undertaking a task	☐	☐	☐	☐	☐
12 - I feared that I would not be able to support myself if I could no longer work	☐	☐	☐	☐	☐



0 = Never ; 1 = Rarely ; 2 = Some-times ; 3 = Often ; 4 = Almost always

	0	1	2	3	4
13 - I became sleepy whilst trying to undertake a lengthy task	☐	☐	☐	☐	☐
14 - I found it difficult to maintain my balance	☐	☐	☐	☐	☐
15 - I had trouble concentrating on a task	☐	☐	☐	☐	☐
16 - I had difficulty with communicating my thoughts to co-workers	☐	☐	☐	☐	☐
17 - I felt that it was more difficult to balance work and home duties	☐	☐	☐	☐	☐
18 - I found it difficult to write or type	☐	☐	☐	☐	☐
19 - I found it difficult to interact with people	☐	☐	☐	☐	☐
20 - I feared that I would be incontinent	☐	☐	☐	☐	☐
21 - I found it difficult to reduce my work hours because my pay would also be reduced	☐	☐	☐	☐	☐
22 - I forgot what task I had to do next	☐	☐	☐	☐	☐
23 - I felt that work was becoming harder due to responsibilities at home	☐	☐	☐	☐	☐

Annexe 3 : Le dossier de demande de financement à l'ARSEP



Approche
personnalisée,
éthique, sociologique
et économique de la
SEP par la recherche

2019

Date limite de dépôt des dossiers : 2 Septembre 2019

Rappel sur les conditions d'éligibilité :

- + Etude collaborative pluridisciplinaire, au niveau national ou international, coordonnée par une équipe française ;
- + Le porteur de projet doit être personnel d'une Université ou d'un Etablissement public scientifique et technique ;
- + Dans le cas où une même équipe participerait à 2 projets soumis à l'AO, il sera demandé de préciser pour chacun d'eux l'identité des membres de l'équipe y participant ainsi que leur niveau d'implication (% du temps recherche); chaque membre de l'équipe ne pourra participer qu'à un seul projet ;
- + Projet sur 2 ans ;
- + Un maximum de 150 000 euros par projet pourra être demandé à l'ARSEP (incluant salaires et/ou frais de fonctionnement).

ATTENTION : Le coordinateur du projet sera la personne en contact avec la Fondation ARSEP pour toute information et/ou correspondance concernant le projet.

COORDINATEUR DU PROJET :

NOM	JOLY
Prénom	Héloïse
Adresse électronique	Joly.h@chu-nice.fr
Numéro de téléphone	06.18.75.50.85

TITRE DU PROJET :

Projet WORKSEP : Etude de validation en français du questionnaire MSWDQ-23 évaluant les difficultés au travail des patients atteints de la Sclérose en Plaques et de l'impact des troubles cognitifs sur leur vie socio-professionnelle.

PARTICIPANTS AU PROJET :

EQUIPE 1 :

Principal investigateur :

NOM	Joly
Prénom	Héloïse
Appartenance administrative	CRCSEP Nice, Neurologie, CHU Pasteur2
Intitulé du laboratoire	Unité Mixte Recherche Clinique (UMRC), Neurosciences, Université Nice Côte d'azur (UCA)
Adresse postale	30 voie Romaine 06000 Nice
Adresse électronique	Joly.h@chu-nice.fr
Phone number	06 18 75 50 85

Participants au programme de recherche

Le principal investigateur certifie que toutes les personnes nommées ci-dessous participent au programme de recherche et sont informées de leur collaboration et de leur degré d'implication dans le projet.

NOM, Prénom, Date de naissance	Qualification	Institution	% de temps consacré au projet
Principal investigateur: Joly, Héloïse, 29/05/1978	Psychologue spécialisée en Neuropsychologie	- Unité Mixte Recherche Clinique (UMRC) Neurosciences, Université Nice Côte d'azur (UCA) - CRCSEP Nice, Neurologie, Pasteur2	15 % pendant 2 ans

Lebrun-Frenay, Christine 27/02/1963	Pr of Neurology and Neurotherapeutics Directrice de l'Unité Mixte Recherche Clinique (UMRC) Neurosciences,	- Université Texas Southwestern Medical Center (UTSW), Dallas, Texas, USA, - Unité Mixte Recherche Clinique (UMRC) Neurosciences, Université Nice Côte d'azur (UCA) - CRCSEP Nice, Neurologie, Pasteur2	1 % pendant 1 an
Issaurat, Margaux 30/03/1994	Psychologue spécialisée en Neuropsychologie	- Unité Mixte Recherche Clinique (UMRC) Neurosciences, Université Nice Côte d'azur (UCA)	10 % pendant 2 ans
Bresch, Saskia 07/04/83	Praticien Hospitalier - Neurologue	- CRCSEP Nice, Neurologie, Pasteur2	1 % pendant 1 an
Honan, Cynthia	Senior Lecturer PhD Neuropsychologie	Université de Tasmanie, Ecole de Médecine, Australie	10 % pendant 1 mois
	Statisticien		25 % pendant 2 mois

Est-ce que l'équipe est impliquée dans un autre projet soumis à cet appel d'offres ?

Oui

Si oui, lequel ? Projet MSST porté par le Dr Mikael Cohen.

Biographie du principal investigateur.

Mini CV			
Institution and localisation	Diplôme	Année	Domaine d'étude
Prévu fin 2019 : Université Lyon 2	Inscription en Thèse	2019	Neurosciences
Faculté de Médecine de Nice	Diplôme Universitaire	2008	Psychologie expertale
Université Charles de Gaulle de Lille	Master 2 professionnel	2005	Neuropsychologie Clinique
Université Libre de Bruxelles, Belgique	Master 2 recherche	2003	Sciences cognitives
Université de Provence Aix -Marseille	Maitrise	2001	Psychologie expérimentale et cognitive

Postes et distinctions

- 2002-2003 : Stagiaire dans le Centre Mémoire du Service de Psychiatrie du CHU Pasteur à Nice et implication dans une étude européenne de validation de la batterie cognitive GREFEX auprès de patients cérébro-lésés et schizophrènes.
- 2003-2004 : Assistante de Recherche du Professeur Steven Sloman financée par la NASA dans le département de Sciences cognitives et linguistiques de l'Université de Brown, RI, USA.
- 2011-2016 : Chargée de Recherche d'une étude multicentrique française QUALICIS développée dans le cadre du Club Francophone de la Sclérose en plaques sur l'effet d'un traitement de fond sur la cognition et la qualité de vie chez des patients atteints de Syndrome Cliniquement Isolé financée par Bayer Pharmaceutic.
- 2006-2019 : Activité libérale de Neuropsychologue en cabinet principalement dans le cadre d'expertises médico-légales pour des patients cérébro-lésés.
- Depuis 2009 : Psychologue spécialisée en Neuropsychologie à temps partiel puis à temps plein avec activité clinique et de recherche. Participation à la création et en charge de l'activité de neuropsychologie du Centre Ressources et Compétences Sclérose en Plaques (CRC SEP) du CHU Pasteur 2 à Nice comprenant : le programme d'éducation thérapeutique (remédiation cognitive, ateliers mémoire et de gestion des émotions...), l'évaluation et le suivi des patients atteints de SEP, et la participation à la recherche scientifique (ex : PHRC de validation de la batterie cognitive Bicafrms coordonnée par le Pr Brochet du CHU de Bordeaux, Etude Prosep de l'OFSEP Observatoire Français de la Sclérose en Plaques sur l'étude des formes primaire progressives de SEP, suivi de la cohorte des patients atteints de Syndrome Radiologiquement Isolé (RIS) avec entre autres les études teris et ocris...). Membre de la Société Française de SEP (SFSEP) et en charge du programme de la journée Cognition du congrès de la SFSEP de Septembre 2019.

Publications

Articles publiés dans des revues scientifiques :

- Joly H, Cohen M, Lebrun C. Demonstration of a lexical access deficit in relapsing-remitting and secondary progressive forms of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2014 Aug-Sep; 170(8-9): 527-30.
- Laffon M, Malandain G, Joly H, Cohen M, and Lebrun C. The HV3 Score: A New Simple Tool to Suspect Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis in Clinical Practice. *Neurology and Therapy*. 2014; Nov 25;3(2):113-22.
- Vassallo M, Fabre R, Durant J, Lebrun-Frenay C, Joly H, Ticchioni M, DeSalvador F, Harvey-Langton A, Dunais B, Laffon M, Cottalorda J, Dellamonica P and Pradier C. A decreasing CD4/CD8 ratio over time and lower CSF-penetrating antiretroviral regimens are associated with a higher risk of neurocognitive deterioration, independently of viral replication. *Journal of NeuroVirology*. 2017; Apr; 23(2): 216-225.
- Vassallo M, Barbaud L, Fabre R, Andersen S, Lebrun-Frenay C, Joly H, Dunais B, Montagne N and Pradier C. Evaluation of Three Brief Screening Tests for Older Patients with Mild HIV Associated Neurocognitive Disorders in the cART Era. *J Neurol Neurophysiol*. 2017; 8:421.
- Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Le Page E, Vermersch P, Tourbah A, Moreau T, Joly H, Sakarovitch C, Lebrun C: Qualicis Study Group. Cognition and quality of life in clinically isolated syndrome patients starting a disease modifying therapy in the QUALICIS study may not predict treatment response at one year. *J Neurol Sci*. 2017; Nov 15; 382: 73-78.
- Joly H, Cohen M, Lebrun-Frenay C. Executive dysfunction impacts on naming abilities in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2019 Jun 17. pii: S0035-3787(18)30726-4.
- Kardous R, Giordana B, Stefanini L, Joly H, Mulliez A, Giordana C, Bailet B, Borg M, Yelnik J, Benoit M, Lemaire JJ and Fontaine D. Functional and dysfunctional impulsivities changes after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Brain Stimulation*. Under submission
- Joly H., Vassallo M., Issaurat M., Fabre R., Pradier C. and Lebrun-Frenay C. Validation of a rapid and easy-to-perform screening test for neurocognitive impairment in HIV+ patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. Under submission.
- Joly H., Capet N., Suply C., Mondot L., Bresch S., Cohen M., and Lebrun-Frenay C. Thalamic atrophy correlates with dysfunctional impulsivity in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Under submission.

Présentations dans des congrès scientifiques:

- Joly H, Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Lepage E, Moreau T, Tourbah A, Vermersch P and Lebrun C, from QUALICIS Study group. L'impact de la vitesse de traitement sur les capacités langagières dans le Syndrome Cliniquement Isolé. Présentation poster au congrès des JNLF, Strasbourg, France, 2014.
- Joly H, Bourg V, Fontaine D, Mondot L and Lebrun-Frenay C. L'effet des traitements sur la cognition dans les gliomes de bas grade. Présentation poster au congrès des JNLF, Strasbourg, France, 2014.
- Joly H, M. Cohen, B. Brochet, P. Clavelou, E. Lepage, T. Moreau, A. Tourbah, P. Vermersch and Lebrun C, from QUALICIS Study group. L'impact de la vitesse de traitement sur les capacités langagières dans

- le Syndrome Cliniquement Isolé. Présentation orale au Club Francophone de la Cognition de la SEP à Callian, France, 2014.
- Joly H, Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Lepage E, Moreau T, Tourbah A, Vermersch P and Lebrun C, from QUALICIS Study group. Processing Speed impacting language abilities in Clinically Isolated Syndrom. Présentation orale au congrès de l'IMSCog, Barcelone, Spain, 2014.
- Joly H, Bourg V and Lebrun-Frenay C. Cognition dans les gliomes. Présentation orale au congrès des Rencontres de Neurologie, Paris, France, 2014.
- Joly H, Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Lepage E, Moreau T, Tourbah A, Vermersch P and Lebrun C, from QUALICIS Study group. Les facteurs prédictifs de l'évolution de la qualité de vie dans le Syndrome Cliniquement Isolé. Présentation orale au congrès de la Société Francophone de Sclérose en Plaques (SFSEP), Nancy, France, 2016.
- Joly H, Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Lepage E, Moreau T, Tourbah A, Vermersch P and Lebrun C, from QUALICIS Study group. Les données préliminaires de l'étude QUALICIS. Suivi cognitif et thymique longitudinal de patients atteints d'un Syndrome Cliniquement Isolé. Présentation poster au congrès des JNLF, Nantes, France, 2016.
- Joly H, Cohen M and Lebrun C. Impact of executive functions on language dysfunction in Multiple Sclerosis. Présentation poster au congrès de l'IMSCog, New-York, USA, 2016.
- Joly H, Bourg V, Fontaine D, Almairac F, Mondot L, and Lebrun-Frenay C. Suivi peri-opératoire et longitudinal de la mémoire de travail dans les gliomes de bas grade. Présentation poster au congrès des JNLF, Toulouse, France, 2017.
- Joly H, Cohen M and Lebrun C. The executive component of naming ability in Multiple sclerosis. Présentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Paris, France, 2017.
- Joly H, Capet N, Suply C, Bresch S, Cohen M, and Lebrun C. Functional and dysfunctional impulsivity in Multiple Sclerosis. Présentation poster au congrès de l'IMSCog, Berlin, Allemagne, 2018.
- Joly H, Capet N, Suply C, Bresch S, Cohen M and Lebrun C. Dysfunctional impulsivity is depending on Multiple Sclerosis type. Présentation poster au congrès de l'ECTRIMS, Berlin, Allemagne, 2018.
- Polet K., Hesse S., Kullmann B., Morisot A., Bresch S., Cohen M., Joly H., Lebrun-Frenay C., Pesce A. Troubles oculomoteurs (TOM) aux différents stades de la Sclérose en Plaques : liens avec l'IRM. Présentation poster au congrès des Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), Lille, France, 2019. Prix de la Société Française de Neurologie.
- Capet N, Joly H, Suply C, Mondot L., Bresch S, Cohen M and Lebrun C. L'alexithymie dans la Sclérose en Plaques est associée à une atrophie de la substance blanche et des structures de substance grise centrales. Présentation poster au congrès des Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), Lille, France, 2019. Prix de la Société francophone de Sclérose en Plaques.
- Joly H, Capet N, Suply C, Mondot L. Bresch S, Cohen M and Lebrun C. L'impulsivité dysfonctionnelle dans la sclérose en plaques est corrélée à l'atrophie thalamique. Présentation poster au congrès des Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), Lille, France, 2019.
- Capet N, Joly H, Suply C, Bresch S, Cohen M and Lebrun C. Evidence of early Central Nervous System degeneration in Multiple Sclerosis patients with impulsivity. Présentation poster au congrès de l'American Academy of Neurology (AAN), Philadelphie, USA, 2019.

Joly H, Capet N, Suply C, Bresch S, Cohen M and Lebrun C. Processing speed of information deficit induces a lack of functional impulsivity in Multiple Sclerosis Présentation poster au congrès de l'American Academy of Neurology (AAN), Philadelphie, USA, 2019.

Joly H, Capet N, Suply C, Mondot L. Bresch S, Cohen M and Lebrun C. Thalamic atrophy correlates with dysfunctional impulsivity in Multiple Sclerosis. Présentation orale au congrès de l'IMSCOG, Amsterdam, Hollande, 2019.

Projets de recherche

Validation française du questionnaire MSWDQ évaluant les difficultés au travail des patients atteints de SEP : Traduction et validation d'un questionnaire évaluant les difficultés au travail des patients atteints de SEP. Equipe : Joly H. Brissart H. Cohen M. Bresch S. Honan CA. and Lebrun-Frenay C dans le cadre de la SFSEP avec proposition d'étude multicentrique prévue en Septembre 2019. Investigateur principal. En cours depuis 2019.

Projet IMPULSEP : L'impulsivité dans la Sclérose en plaques. Etude prospective et exploratoire de l'impulsivité fonctionnelle et dysfonctionnelle dans la sclérose en plaques et de ses corrélats neuro-anatomiques. 109 patients inclus dont 26 Syndromes cliniquement isolés, 33 formes récurrente-rémittentes de SEP, 25 secondairement progressives et 25 primaire progressives. Equipe : Joly H, Capet N, Suply C, Mondot L. Bresch S, Cohen M and Lebrun C. CRC SEP, CHU Pasteur 2 à Nice. 2017-2019. Co-investigateur principal avec le Pr Lebrun-Frenay C.

Projet « Le manque du mot dans la SEP » : Etude de l'accès au mot dans la SEP et dans le syndrome cliniquement isolé. Une première étude a visé à mettre en évidence le trouble de l'accès aux mots dans la sep en évaluant 32 patients sep et en les comparant à un groupe contrôle apparié. La seconde étude a permis de confirmer la présence de ce défaut d'accès lexical dans une cohorte plus large (100 patients) et de mettre en évidence le rôle des fonctions exécutives sur les capacités de dénomination. Chacune des deux études a donné lieu à la publication d'un article. Equipe : Joly H, Bresch S, Cohen M and Lebrun C. CRC SEP, CHU Pasteur 2 à Nice. 2012-2019. Co-investigateur principal avec le Pr Lebrun- Frenay C.

Etude QUALICIS : Projet de recherche dans le cadre de la SFSEP portant sur l'évaluation des troubles cognitifs et de la qualité de vie chez les patients présentant un premier évènement démyélinisant et traités précocément par interféron β 1b : corrélation aux données cliniques et paracliniques. Intérêt d'un suivi longitudinal. 35 patients avec syndrome cliniquement isolé évalué de manière longitudinale sur un suivi de 4 ans. Equipe : Cohen M, Brochet B, Clavelou P, Le Page E, Vermersch P, Tourbah A, Moreau T, Joly H, Sakarovitch C, Lebrun C. 2009-2017. En charge de l'évaluation cognitive pour le centre de Nice et de l'analyse des données et de leur interprétation pour cette étude multicentrique.

Projet Neuracog: Evaluation d'un test de détection rapide des troubles neurocognitifs chez les patients VIH+. Etude ayant inclus 86 patients VIH +. Equipe : Joly H., Vassallo M., Issaurat M., Fabre R., Pradier C. and Lebrun-Frenay C. Participation à l'élaboration du projet, expérimentateur, analyse des données et implication dans la rédaction de l'article.

EQUIPE 2 :

Principal investigateur :

NOM	Brissart
Prénom	Hélène
Appartenance administrative	Service de Neurologie CHRU NANCY
Intitulé du laboratoire	Université de Lorraine UMR 7039, CNRS
Adresse postale	29 AVENUE MARECHAL DE LATTRE DE TASSIGNY 54035 NANCY Cedex
Adresse électronique	h.brissart@chru-nancy.fr
Phone number	03 83 85 16 89 / 06 14 69 72 81

Participants au programme de recherche

NOM, Prénom, Date de naissance	Qualification	Institution	% de temps consacré au projet
BRISSART, Hélène 08/05/1980	PhD, Neuropsychologie Psychologue spécialisée en Neuropsychologie	CHRU de Nancy	10 % pendant 2 ans
DEBOUVERIE, Marc 16/03/1962	Pr de Neurologie Chef de pôle	CHRU de Nancy	1 % pendant 1 an

Est-ce que l'équipe est impliquée dans un autre projet soumis à cet appel d'offres ?

NON

Biographie du principal investigateur.

Mini CV			
Institution and localisation	Diplôme	Année	Domaine d'étude
Université de Lorraine	Doctorat	2012	Psychologie Evaluation et prise en charge des troubles cognitifs des patients atteints de Sclérose en Plaques
Université de Lille 3	Master 2	2004/2006	Neuropsychologie Clinique
Université Paris 5	Master 2	2003	Psychologie Clinique et Pathologique

Postes et distinctions

- ❖ 2004 à aujourd'hui : Neuropsychologue titulaire dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy, Hôpital Central, 29, avenue du M^{al} de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex.
- ❖ Best poster Selection: Brissart H, Jonas J, Maillard L, Busigny T. (2015). What's the impact of anterior temporal lobe epilepsy in faces perception? In *Epilepsia*, 56, S1.
- ❖ Travel Award : Brissart, H., Morele, E., Baumann, C., Le Perf, M., Leininger, M., Taillemite, L., Dillier, C., Pittion, S., Spitz, E. & Debouverie, M. (2012) Is information processing speed or verbal fluency the primary deficit in multiple sclerosis? In *Multiple Sclerosis*, 18 (S4) : 406-407.

Publications

Pfeuty M, Monfort V, Klein M, Collé S, Brissart H, Jonas J, Maillard L. (2014). Distortion of time interval reproduction in an epileptic patient with a focal lesion in the right anterior insular/inferior frontal cortices. *Neuropsychologia*, Sep 16;64 C:184-194.

Jonas J, Rossion R, Brissart H, Frismand S, Jacques J, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Vignal JP, Maillard L. (2015). Beyond the core face-processing network: intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia, *Cortex*, 72:140-55.

Brissart H. (2015). Troubles cognitifs dans la sclérose en plaques. La remédiation cognitive est-elle efficace ? *Neurologies*, Avr ; 18 (177) : 127-130.

- Jonas, J., Jacques, C., Liu-Shuang, J., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Maillard, L., & Rossion, B. (2016). A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), E4088-E4097.
- Weiner K, Jonas J, Gomez J, Maillard L, Brissart H, Hossu G, Jacques C, Loftus D, Colnat-Coubois S, Stigliani A, Barnett M, Grill-Spector K, and Rossion B (2016). The face-processing network is resilient to focal resection of human visual cortex. *Journal of Neurosciences*. Aug 10; 36 (32): 8425-8440.
- Rech F, Duffau H, Pinelli C, Masson A, Roublot P, Billy-Jacques A, Brissart H, Civit T. Intraoperative identification of the negative motor network during awake surgery to prevent deficit following brain resection in premotor regions (2017). *Neurochirurgie*, feb 1.
- Ulvin, L. B., Jonas, J., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Thiriaux, A., Vignal, J. P., & Maillard, L. (2017). Intracerebral stimulation of left and right ventral temporal cortex during object naming. *Brain and Language*, 175, 71-76.
- Jonas J, Brissart H, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Rossion R, Maillard L. A face identity hallucination (palinopsia) generated by intracerebral stimulation of the face-selective right lateral fusiform cortex. *Cortex*, 2018 Feb;99:296-310.
- Brissart H. Cognitive rehabilitation in Multiple Sclerosis : an overview of clinical tools. (2018). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Jul 24, S1877-0657(18)31424-6.
- Brissart H, Fortofter N, Maillard L. Attention disorders in Epilepsy, determinants and therapeutic strategies (2019). *Revue Neurologique*, Mar;175(3):135-140.
- Mondford V, Pfeuty M, Klein M; Krieg J; Colle S; Colnat-Coulbois S, Brissart H, Maillard L. Role of the Supplementary Motor Area during Reproduction of Supra-Second Time Intervals: an Intracerebral EEG Study (2019). *NeuroImage*, in press
- Brissart H, Omorou AY, Forthoffer N, Berger E, Moreau T, De Seze J, Morele E, Debouverie M, on behalf of the PROCOG Study Group. Evidence-based program for cognitive rehabilitation in patients with Multiple Sclerosis, *European Journal of Neurology*, in revision
- Brissart H, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, Hennion S, Kleitz C, Laguitton V, Mirabel H, Mosca C, Pécheux N, Pradier S, Samson S, Tramoni E, Voltzenlogel V, Denos M, Boutin M. Neuropsychological assessment in epilepsy surgery: the French recommendations in adult population (2020). *Epilepsy and behavior*, in press

Projets de recherche

PHRC ProCog-SEP : Etude testant l'efficacité d'un programme de réhabilitation cognitive chez les patients SEP avec un design randomisé contrôlé. En clôture actuellement : inclusion de 128 patients SEP. Investigateur principal Pr Debouverie, Brissart H co-investigateur avec visites des patients, interprétation des données, écriture des articles.

PHRC COMETE : Etude testant l'efficacité d'un programme de réhabilitation cognitive ciblant la mémoire chez les patients épileptiques avec un design randomisé débuté en Mars 2015. Investigateur Principal Pr Maillard (recrutement), Brissart H fait les évaluations neuropsychologiques, les interprétations des résultats, et participe à l'écriture des articles : inclusion de 60 patients.

Etude PRECONISE : Etude dont l'objectif est de déterminer la prévalence et la nature des troubles cognitifs dans les END épilepsie nouvellement diagnostiquée : Investigateur Principal Pr Maillard (recrutement), Brissart H fait l'interprétation des résultats, et participe à l'écriture des articles inclusion de 100 patients épileptiques

CPRC ATENA : Évaluation des conséquences neuropsychologiques de la lobectomie temporale antérieure sur la perception des visages dans le cadre du traitement chirurgical de l'épilepsie temporo-mésiale : bilan neuropsychologique + protocole de recherche (environ 7 heures par patients) : Investigateur Principal Pr Maillard (recrutement), Brissart H fait les évaluations neuropsychologiques, les interprétations des résultats, et participe à l'écriture des articles : inclusion de 45 patients en pré opératoire, poursuite des visites en post opératoire.

Reproduire le même schéma si le projet inclus plus de 2 équipes

RESUME

La Sclérose en Plaques (SEP) est une pathologie neurologique qui touche plus de 110 000 personnes en France et dont l'âge moyen de début de la maladie se situe entre 25 et 35 ans. L'objectif commun de la recherche et de la clinique en neurologie de la SEP est en conséquence de permettre aux patients qui en sont atteints de garder le plus longtemps possible une bonne qualité de vie et leur autonomie sociale et professionnelle. Chaque patient atteint de SEP est dans une situation particulière tant au niveau des symptômes liés à sa maladie que par rapport à la nature de son emploi. Afin de permettre à chacun de conserver son emploi ou de l'adapter à ses capacités en fonction de sa maladie et de son évolution, une approche personnalisée est nécessaire et peut seule permettre de remplir les critères éthiques d'intégration des personnes handicapées par cette pathologie chronique dans notre société. Dans cet objectif il est essentiel de pouvoir mesurer de manière fine et précise les difficultés que les patients atteints de SEP rencontrent dans l'exercice de leur profession pour identifier les facteurs limitants tels que les troubles cognitifs, et d'intervenir de la manière la plus adaptée possible pour les aider à maintenir leur emploi.

Un questionnaire permettant d'évaluer les difficultés au travail a été spécifiquement développé pour les patients atteints de SEP et validé en anglais : le Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire MSWDQ (Honan et al, 2012). Il existe une version courte de ce questionnaire facilitant son utilisation en clinique courante (Honan et al, 2014). Il a été traduit et validé en espagnol au travers d'une étude multicentrique (Martinez-Ginés et al, 2018), et est en cours de validation en allemand, mais n'existe pas actuellement en français. Le projet WORKSEP vise à valider la version française de ce questionnaire au travers d'une étude multicentrique dans le cadre de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP). Par ailleurs, la fréquence relativement élevée des troubles cognitifs dans la SEP qui concernent selon les études de 40 à 90% des patients est dorénavant largement reconnue. Le second objectif de ce projet sera donc d'évaluer l'impact des troubles cognitifs des patients atteints de SEP sur les difficultés qu'ils rencontrent dans l'exercice de leur profession, afin de permettre le cas échéant de proposer de la remédiation cognitive.

En ce qui concerne la validation du questionnaire MSWDQ, l'inclusion d'un minimum de 300 patients SEP toutes formes de SEP confondues du stade précoce (Syndrome Cliniquement Isolé) aux stades plus évolués (formes primaire et secondairement progressives) est prévue. Les patients rempliront le MSWDQ ainsi que le DEX pour évaluer leur plainte cognitive et la SF36 pour évaluer leur qualité de vie. Ces trois questionnaires seront informatisés pour faciliter leur passation. Une présentation est prévue au prochain congrès de la SFSEP le 27/09/2019 pour déterminer le nombre et les lieux des centres souhaitant participer à cette étude. Afin d'étudier l'impact de l'altération cognitive sur les difficultés au travail, 70 patients SEP (35 formes rémittente-récurrentes et 35 formes progressives) seront recrutés dans le CRCSEP de Nice et le CHRU de Nancy. La fatigue et la dépression étant des symptômes fréquents dans la SEP pouvant potentiellement impacter tant la cognition que les difficultés au travail, elles seront mesurées au moyen de l'EMIF SEP et de la Fast- Beck Dépression Inventory. Enfin, les troubles cognitifs seront évalués au moyen de la Bicams (Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, Corfield and Langdon, 2018, Deloire et al, 2018).

Ce projet permettra de mettre à la disposition de la recherche et de la clinique en France un outil court et facile d'utilisation évaluant les difficultés au travail des patients atteints de SEP, et au travers d'une prise en charge personnalisée de réduire les facteurs limitants leur insertion socio-professionnelle.

DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE

1. Objectifs

La Sclérose en Plaques (SEP) est une pathologie neurologique qui touche plus de 110 000 personnes en France et dont l'âge moyen de début de la maladie se situe entre 25 et 35 ans. Compte tenu de l'âge précoce de début de maladie, il y a des enjeux tant éthiques que socio-économiques à aider les patients qui en sont atteints à se maintenir dans leur emploi le plus longtemps et dans les meilleures conditions possibles. Dans cet objectif, il est essentiel de pouvoir identifier les facteurs liés à leur maladie qui ont un impact délétère sur leur travail. Classiquement c'est le statut professionnel (sans emploi, emploi à mi-temps, à temps complet) qui est utilisé pour étudier ces facteurs (eg. Ruet et al, 2013, Benedict et al, 2014, Van der Hiele et al, 2015, Clemens and Langdon, 2018). Mais cette catégorisation manque de finesse pour permettre d'appréhender les difficultés que les patients atteints de SEP rencontrent dans l'exercice de leur profession et éviter qu'ils perdent leur emploi ou soient obligés de prendre une retraite anticipée du fait de leur maladie chronique. De plus la maladie ne s'exprime pas de la même manière chez chaque patient. En conséquence, il est nécessaire d'appliquer une approche personnalisée au cas par cas. Un questionnaire permettant d'évaluer les difficultés au travail a été spécifiquement développé pour les patients atteints de SEP et validé en anglais : le Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire MSWDQ (Honan et al, 2012). Il existe une version courte de ce questionnaire facilitant son utilisation en clinique courante (Honan et al, 2014), le MSWDQ-23. Il a été traduit et validé en espagnol au travers d'une étude multicentrique (Martinez-Ginés et al, 2018), et est en cours de validation en allemand, mais n'existe pas actuellement en français. Le présent projet intitulé WORKSEP vise à valider la version française de ce questionnaire au travers d'une étude multicentrique dans le cadre de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP). La validation de ce questionnaire en français permettra de mettre à la disposition de la recherche et de la clinique un outil court et facile d'utilisation permettant d'étudier les facteurs liés à la maladie induisant des difficultés au travail et de proposer des prises en charge personnalisées pour les atténuer.

Par ailleurs, la fréquence relativement élevée des troubles cognitifs dans la SEP qui concernent selon les études de 40 à 90% des patients est dorénavant largement reconnue. Certains travaux montrent des liens entre la plainte cognitive des patients et le statut professionnel mais une absence de lien avec les troubles objectivés aux tests (Van der Hiele et al, 2015), tandis qu'une revue de la littérature récente confirme l'impact péjoratif des troubles cognitifs sur les capacités au travail (Clemens and Langdon, 2018). Le second objectif de ce projet sera donc d'évaluer l'impact des troubles cognitifs des patients atteints de SEP sur les difficultés qu'ils rencontrent dans l'exercice de leur profession, afin de permettre le cas échéant de proposer de la remédiation cognitive.

2. Justification et contexte scientifique

2.1. Données socio-économiques liées au travail des patients atteints de SEP

Etant donné l'âge précoce de début de la maladie (entre 25 et 35 ans), il paraît évident qu'elle puisse impacter les capacités au travail des patients atteints de SEP (Miller et Dishon, 2006). Selon un rapport de 2016 (Global MS Employment Report, Atlas of MS 2016), 43% des patients SEP sans emploi ont arrêté leur emploi dans les 3 ans après l'annonce diagnostique. Une large étude européenne et transversale récente impliquant 16 pays européens et 16808 patients SEP (Kobelt et al, 2017) a démontré qu'environ 50% des patients en dessous de l'âge de la retraite exercent un emploi. En fonction de la sévérité du handicap la proportion de patients en dessous de l'âge de la retraite ayant un travail varie considérablement allant de 82% avec un EDSS de 0 jusqu'à seulement 8% avec un EDSS de 9. Une étude équivalente un peu plus ancienne (Kobelt et al, 2006) avait mis en évidence que la proportion de patients atteints de SEP ayant pris une retraite anticipée du fait de leur maladie allait de 33% à 45% selon les pays. En ce qui concerne la France de manière plus spécifique, une étude similaire concernant 491 patients atteints de SEP a mis en évidence que 82% d'entre eux avaient un âge inférieur à celui de la retraite et que 56% de ces patients exerçaient un emploi. (Lebrun-Frenay et al, 2017), Figure 1. L'emploi était lié à la sévérité du handicap et la SEP impactait la productivité au travail pour 90% des patients interrogés (Figure 2). Le fait d'être atteints d'une SEP semble donc avoir un impact considérable sur la capacité à travailler des patients. Avoir un emploi est un facteur central dans la qualité de vie des patients atteints de SEP (Aronson, 1997). Sur le plan éthique, permettre l'accès au travail aux personnes handicapées est un enjeu majeur de notre société. De plus, considérant qu'actuellement la SEP touche plus de 110 000 personnes en France et qu'une large majorité de ces patients sont en âge de travailler, il y a également un enjeu économique à leur permettre de garder une certaine autonomie financière par le biais de l'emploi.

2.2. Le questionnaire MSWDQ

En vue d'aider les patients atteints de SEP à se maintenir dans l'emploi, il est essentiel de disposer d'un outil permettant d'étudier de manière fine les difficultés qu'ils peuvent rencontrer dans leur travail. En effet, la simple classification en termes de statut professionnel (ex : emploi oui/non) ne peut pas permettre d'anticiper par exemple une réduction du temps de travail en agissant sur les facteurs qui l'induisent. Un questionnaire évaluant les difficultés au travail spécifique aux patients atteints de SEP a donc été développé par Honan et al (2012) : le Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ). Pour faciliter sa passation une version courte a été validée (Honan et al, 2014) comprenant 23 items, le MSWDQ-23. Il a été démontré que les scores à ce questionnaire permettent de prédire l'évolution du statut de l'emploi tout comme les attentes concernant un futur emploi (Honan et al, 2012 et 2014).

Une analyse factorielle effectuée dans le cadre de sa validation a permis d'identifier 3 facteurs liés aux difficultés au travail :

- Les barrières psychologiques et cognitives : qui impactent les interactions sociales ou la communication.
- Les barrières physiques : qui réduisent l'accès au lieu de travail ou la capacité physique à exercer l'emploi.
- Les barrières externes : concernant les aspects financiers et l'équilibre entre la vie privée et la vie professionnelle.

Le tableau 1 répertorie les 23 items de la version courte du MSWDQ en fonction des 3 facteurs précédemment décrits dans sa version anglaise, qui sera celle que le présent projet WORKSEP a pour objectif d'adapter et de valider en langue française.

2.3. Les facteurs liés à la maladie impactant le travail des patients atteints de SEP

Une étude longitudinale australienne (Simmons et al, 2010), impliquant 1135 patients à l'inclusion sur un suivi de 4 ans (667 patients sur le suivi longitudinal) a montré que 56% des patients avaient perdu leur emploi à cause des symptômes liés à leur SEP. Il a été démontré que le statut professionnel et les capacités au travail diminuent progressivement en fonction de la sévérité du handicap mesurée à l'EDSS (Ruet et al, 2013, Honan et al, 2014, Raggi et al, 2015, Jones et al, 2016, Lebrun-Frenay et al, 2017, Martinez-Gines et al, 2018), bien que les difficultés au travail mesurées au MSWDQ-23 puissent être présentes même à un stade de handicap léger (Garcia- Dominguez et al, 2019). L'EDSS sera donc pris en compte dans l'étude WORKSEP. La fatigue est un autre symptôme central et très fréquent dans la SEP, ayant montré un impact péjoratif sur le travail (Flensner et al, 2013, Jongen, et al, 2014, Kobelt et al, 2019). Cette dimension sera donc également prise en compte par le biais de l'échelle EMIF-SEP mesurant la fatigue, physique, cognitive et sociale. L'impact potentiel des troubles cognitifs sur les difficultés au travail est développé dans le prochain paragraphe.

Enfin, il a été largement démontré que la qualité de vie des patients diminue en fonction de la baisse des capacités au travail et de la perte de l'emploi (Aronson, 1997, Ruet et al, 2013, Jones et al, 2016). L'impact des difficultés au travail mesurées au travers du MSWDQ-23 sur la qualité de vie a été confirmé par les études de validation (Honan et al, 2014, Martinez-Gines et al, 2018). La qualité de vie sera donc mesurée au travers de l'échelle SF36 pour vérifier si elle diminue proportionnellement en fonction de la sévérité des difficultés au travail mesurées au MSWDQ-23 dans sa version française.

2.4. Les troubles cognitifs dans la SEP et leur impact sur l'emploi des patients

La fréquence élevée des troubles cognitifs dans la SEP qui concerne selon les études de 40 à 90% des patients est dorénavant largement reconnue. De nombreux travaux indiquent que la plainte cognitive est liée aux problèmes de travail (Honan et al, 2015, Kobelt et al, 2019). Certaines

études suggèrent que les troubles cognitifs sont faiblement prédictifs d'une diminution de la qualité de vie chez les patients atteints de SEP travaillant (Giovannetti et al, 2016). Certains auteurs ont observé un lien entre la plainte de troubles exécutifs mais pas avec les résultats objectivés aux tests évaluant les fonctions exécutives (Van der Hiele et al, 2015). Cependant, une étude longitudinale française a démontré que la présence de troubles cognitifs mesurés par un ralentissement de la vitesse de traitement à l'inclusion augmente le risque de changer négativement de statut professionnel 7 ans après l'annonce diagnostique (Ruet et al, 2013). Ce résultat a été confirmé par une étude récente selon laquelle les patients présentant un ralentissement de la vitesse de traitement avaient un taux de 73% plus élevé d'incapacité au travail que ceux n'étant pas ralentis (Kavaliunas et al, 2019). Par ailleurs, chez des patients présentant un syndrome cliniquement isolé ou une forme récurrente-rémittente, il a été observé que des faiblesses des capacités attentionnelles (vitesse de traitement) et mnésiques étaient associées à des diminutions du temps de travail (Jongen et al, 2014). De plus, une revue de la littérature récente (Clemens et Langdon, 2018), confirme que les problèmes de travail et la réduction du temps de travail sont associés à la présence de troubles cognitifs particulièrement en ce qui concerne le ralentissement de la vitesse de traitement, et les troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. Enfin, une étude utilisant le MSWDQ dans sa version longue a mis en évidence un lien entre les difficultés cognitives perçues et les troubles cognitifs objectivés aux tests particulièrement au niveau de la mémoire étaient prédictifs d'une diminution du statut professionnel (Honan et al, 2015). La sous-étude sur l'impact des troubles cognitifs sur les difficultés au travail rencontrées par les patients atteints de SEP visera donc à confirmer ces résultats en évaluant la vitesse de traitement et les capacités mnésiques.

3. Résultats préliminaires

Le projet WORKSEP n'étant pas encore débuté nous ne disposons pas de données préliminaires autres que les études de validation du questionnaire MSWDQ-23 en anglais (Honan et al, 2014) et espagnol (Martinez-Gines et al, 2018) que nous chercherons à répliquer avec la validation en français, tel que décrit dans la partie résultats attendus.

4. Description du projet de recherche

4.1. Méthodologie

La méthodologie principale du projet WORKSEP et de la sous étude sur l'impact des troubles cognitifs sur les difficultés au travail est décrite dans la Figure 3.

4.1.1. Adaptation et validation du questionnaire MSWDQ-23 en Français:

La validation du questionnaire MSWDQ-23 débutera par la traduction de sa version courte en français. Elle sera effectuée en suivant la méthodologie scientifique d'adaptation et de validation d'une échelle. C'est-à-dire tout d'abord par une traduction en double aveugle réalisée par Héloïse Joly et Hélène Brissart les investigatrices principales de chaque équipe. Puis, elles se réuniront pour se mettre d'accord sur une version commune, qui sera ensuite transmise à deux personnes bilingues français/anglais. Ces deux personnes produiront chacune en aveugle une traduction de cette version française en anglais, puis se réuniront pour produire une version commune. Enfin, ces quatre personnes impliquées dans la traduction se réuniront pour produire la version française définitive. Ainsi la version produite ne sera pas une traduction littérale qui pourrait comporter des biais culturels, mais une adaptation de ce questionnaire en anglais à la population et à la langue française. Cette version française définitive du MSWDQ-23 sera alors informatisée pour faciliter sa passation.

Qualitativement le questionnaire MSWDQ-23 permet d'obtenir un score total ainsi que d'extraire 3 facteurs spécifiques de difficultés au travail. Ces facteurs sont : les barrières psychologiques et cognitives, les barrières physiques, et les barrières externes. Le Tableau 1 décrit les items correspondant à chaque facteur. Ce tableau est produit à ce jour en anglais car la traduction n'est pas terminée, mais est communiqué à titre informatif.

Un lien a été mis en évidence entre la plainte de troubles cognitifs de nature exécutive dans la vie quotidienne (ex : problèmes de planification) et le statut professionnel (Van der Hiele et al, 2015, Honan et al, 2015, Kobelt et al, 2019). La notion de fonctionnement exécutif renvoie à un ensemble de processus cognitifs dont le rôle principal est de faciliter notre adaptation aux situations nouvelles et/ou complexes, il paraît donc cohérent que des troubles de cet ordre puissent avoir des répercussions sur les capacités au travail. Afin de prendre en compte ce facteur dans nos analyses les patients rempliront également le DEX : le questionnaire d'évaluation de dysfonctionnement exécutif dans la vie quotidienne proposé par Wilson et al, (questionnaire de la Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrom, BADS, 1998) et traduit par Azouvi et al, (2014). Les items de ce questionnaire ciblent 4 grands domaines potentiellement dissociables : les changements émotionnels et de personnalité, les changements de la motivation, les changements comportementaux et les changements cognitifs. Les caractéristiques individuelles du syndrome dysexécutif que le questionnaire a pour but de passer en revue sont répertoriées dans le tableau 2. Il a été démontré qu'aux stades plus évolués de la maladie (formes progressives) les patients peuvent tendre à sous-estimer leurs difficultés (Goverover et al, 2005, Feinstein, 2007, Rosti-Otajarvi, 2012, Caceres et al 2014). Ce questionnaire a l'avantage de bénéficier d'une version patient et d'une version pour son accompagnant dont la confrontation permet d'apprécier la conscience des troubles exécutifs, et ainsi d'obtenir une mesure d'anosognosie, comme démontré chez les traumatisés crâniens (Allain et al, 2004). Les deux volets de ce questionnaire seront informatisés. Dans les cas où un accompagnant fiable et proche serait disponible, il sera invité à remplir son volet du questionnaire.

Etant donné que l'emploi contribue de manière significative à la qualité de vie des patients (Benedict et al, 2005, Miller et al, 2006) et qu'inversement la perte de l'emploi ou les difficultés au travail pourraient l'impacter négativement, cette dernière sera également prise en compte dans cette étude. L'échelle de qualité de vie spécifique à la SEP SF 36 (Leplège et al., 2001) permet

d'obtenir deux scores globaux (composantes mentale et physique) au travers de 8 domaines (Activité physique, Limitations dues à l'état physique, Douleurs physiques, Santé perçue, Vitalité, Vie et relations avec les autres, Santé psychique, Limitations dues à l'état psychique, Evolution de la santé perçue). Elle sera elle aussi informatisée.

Techniquement ces trois questionnaires seront informatisés de telle sorte que les patients puissent directement se connecter via un lien internet sans avoir à se déplacer à l'hôpital. Leurs données d'identification seront strictement anonymisées. Les données seront encodées et les scores globaux seront calculés automatiquement, ce qui réduira le risque d'erreurs et le coût de l'étude en termes de temps de travail pour un assistant de recherche clinique.

La passation de ces trois questionnaires sera associée pour chaque patient à un recueil d'informations médicales sous forme papier. Ce recueil de données sera effectué par le médecin recruteur de chaque centre. Il comprendra d'une part les données médicales suivantes : la date de début de maladie afin d'obtenir la durée de maladie, la forme de SEP, les antécédents médicaux, le type de traitements de fond, symptomatiques, et psychotropes, ainsi que le score EDSS évaluant la sévérité du handicap. D'autre part, les données démographiques et professionnelles : Date de naissance, sexe, niveau d'étude, statut marital, nombre d'enfants. Le statut professionnel sera spécifié de la manière suivante : Sans emploi, emploi à temps partiel, emploi à temps plein, étudiant, retraité, ou autre statut, la catégorie de travail, la tranche de revenu, la date d'arrêt de l'emploi pour cause d'invalidité ou de retraite et/ou retraite anticipée, le détail sur les aménagements au travail: statut RQTH, % de travail, aménagement du poste, moyen pour se rendre au travail, arrêt de travail dans l'année précédant l'inclusion. Les données concernant le statut professionnel seront collectées auprès du patient et on lui demandera quel est ce statut lors de la période de l'évaluation et quel était ce statut à la date du diagnostic pour évaluer le caractère évolutif au fil du temps du statut professionnel au décours de la maladie.

Cette étude sera pluridisciplinaire par le fait qu'elle fera intervenir des neurologues et des neuropsychologues dans le cadre d'une recherche à visée socio-professionnelle et médicale. Elle est relativement peu coûteuse en termes de temps de passation puisqu'elle ne nécessite que l'entretien de proposition, d'inclusion et de signature de consentement, le remplissage de la fiche médicale et socio-démographique par le médecin recruteur et le remplissage des questionnaires par le patient et potentiellement son accompagnant. La durée totale de passation est donc estimée à environ un maximum de 20 minutes pour le patient.

Ce projet multicentrique est développé dans le cadre de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP). Il va être présenté et proposé au prochain congrès de la SFSEP le 27/09/2019 pour identifier les centres souhaitant participer à cette étude. L'inclusion d'un minimum de 300 patients SEP toutes formes de SEP confondues du stade précoce (Syndromes Cliniquement Isolés) aux stades plus évolués (formes primaires et secondairement progressives) est prévue. Il y aura trois groupes les syndromes cliniquement isolés, les formes récurrente- rémittentes et les formes progressives, chacun composé de 100 patients. Les critères d'inclusion seront les suivants : Age compris entre 18 et 65 ans, langue maternelle française. Dans la mesure du possible 1/3 c'est-à-dire environ 100 patients seront invités à remplir une seconde fois le questionnaire MSWDQ afin d'évaluer l'effet test-retest de sa passation. Un dossier concernant cette validation du MSWDQ en vue de l'obtention du Comité de Protection des Personnes (CPP) sera rédigé et soumis aux environs de Décembre 2019 après avoir déterminé le nombre et les lieux des centres souhaitant participer à cette étude.

4.1.2. Sous étude troubles cognitifs et difficultés au travail

Afin de prendre en compte le rôle potentiel de l'altération cognitive sur les difficultés au travail des patients une sous étude sera conduite dans le Centre Ressources et compétences SEP (CRCSEP) du service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice et dans le service de Neurologie du CHRU de Nancy. 50 patients SEP (25 formes rémittente-récurrentes et 25 formes progressives) seront recrutés dans le CRCSEP de Nice sous la supervision du Pr Lebrun-Frenay, et 20 patients (10 formes rémittente-récurrentes et 10 formes progressives) seront recrutés dans le service de Neurologie de Nancy sous la supervision de Marc Debouverie. Les critères d'inclusions seront les mêmes que pour l'étude de validation du MSWDQ décrits précédemment et la même fiche de recueil des données médicales et socio-démographiques sera récoltée. Dans la mesure où il a été démontré que la dépression peut induire une réduction du nombre d'heures de travail (Honan et al, 2015) et que la fatigue est un symptôme très fréquent dans la SEP, les patients rempliront en plus des questionnaires précédemment décrits (MSWDQ-23 en français, DEX, SF36), l'EMIF SEP qui permet d'évaluer la fatigue physique, cognitive et sociale (Debouverie et al, 2007), et la Fast- Beck Dépression Inventory évaluant la dépression (BDI, Benedict et al, 2003, traduit par Alsaleh et al, 2017). Enfin, les troubles cognitifs seront évalués au moyen de la Bicans (Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, Corfield and Langdon, 2018) développée pour une uniformisation internationale de l'évaluation cognitive dans la SEP et validée en français par l'équipe du Pr Brochet (Deloire et al, 2018). Cette batterie informatisée comprend d'une part le CSCT (Computerized Speed Cognitive Test, Ruet et al, 2013) évaluant la vitesse de traitement de l'information, le CEVMT (mémoire visuelle, visu-construction, test visuel), et le CVLT II (California Verbal Learning test) évaluation la mémoire verbale et qui inclura la phase de rappel différé pour évaluer la mémorisation à long terme. La passation en termes de temps de la batterie cognitive est estimée à environ 30 minutes, et la passation des 5 questionnaires (MSWDQ, DEX, SF 36, EMIF SEP et Fast BDI) à environ 30 minutes. La passation totale de cette sous étude est donc d'environ 1h pour le patient. Pour les neuropsychologues des centres de Nice et de Nancy (Héloïse Joly, Margaux Issaurat, et Hélène Brissart) le temps de passation, cotation, et encodage de données est estimé à environ 1h30 par patient.

4.1.3. Analyses statistiques

Après une étape de centralisation, d'encodage et de vérification des données les analyses statistiques seront effectuées collaborativement entre Héloïse Joly et un statisticien qui reste à définir. Une première phase permettra d'obtenir les statistiques descriptives. La moyenne, l'écart-type pour les variables paramétriques telles que les z-scores pour les tests cognitifs, ou la médiane et les valeurs minimales et maximales pour les variables non paramétriques telles que l'EDSS seront utilisées pour décrire les variables continues. Le nombre et le pourcentage de patients par catégorie de réponse seront utilisés pour décrire les variables catégorielles. Une seconde phase des analyses sera la validation de la version française du MSWDQ dans sa version courte et se fera de la manière suivante :

- Faisabilité : Elle sera mesurée par le pourcentage de non-réponse pour chaque item et par le pourcentage de sujet n'ayant pas répondu à certains items. De plus, les effets plafond et plancher seront calculés.

- Fiabilité : Elle sera évaluée en termes de consistance interne en utilisant le coefficient de corrélation alpha de Cronbach et en termes d'effet test-retest en utilisant le coefficient de corrélation intraclasse : ICC. Un ICC ≥ 0.70 sera considéré comme acceptable.
- Validité : Une analyse factorielle confirmatoire sera réalisée pour évaluer la structure factorielle décrite par Honan dans la version originale (voir tableau 1). L'adéquation du modèle sera évaluée par les mesures de qualité de l'ajustement (ex : Chi-square). La validité convergente sera abordée en étudiant les relations entre les scores au MSWDQ-23, l'EDSS, et les scores de qualité de vie à la SF-36 en utilisant des coefficients de corrélation de Pearson. Enfin, pour vérifier si le questionnaire MSWDQ-23 permet de discriminer les patients en fonction de leur sexe, leur forme de SEP et leur niveau d'éducation, selon la distribution des analyses non paramétriques seront effectuées probablement avec le test Mann-Whitney pour le sexe et la forme de SEP, et avec le test de Kruskal-Wallis pour le niveau d'éducation.

Un niveau de significativité de $p < 0.05$ sera défini pour tous les tests statistiques.

4.2. Résultats attendus

Compte tenu des résultats des précédentes études de validation du questionnaire MSWDQ (Honan et al, 2011, 2014, Martinez-Gines et al, 2018), on s'attend à ce que les scores de difficultés au travail obtenus au MSWDQ-23 dans sa version française soit un indicateur fiable permettant d'expliquer la variance d'une réduction du temps de travail et du changement ou de la perte de l'emploi (pour cause d'invalidité ou de retraite anticipée) des patients atteints de SEP depuis leur annonce diagnostique. Ainsi, le groupe de patients exerçant un emploi devrait avoir un score de difficultés au travail mesuré à la version française du MSWDQ-23 moins élevé que ceux ne travaillant pas.

Le niveau d'handicap mesuré à l'EDSS est lié à la capacité à travailler (Ruet et al, 2013, Honan et al, 2014, Raggi et al, 2015, Jones et al, 2016, Lebrun-Frenay et al, 2017, Martinez-Gines et al, 2018). Cette échelle évaluant principalement les difficultés physiques des patients on s'attend à ce que la sévérité du handicap mesurée à l'EDSS corrèle avec les difficultés au travail plus particulièrement au niveau de la dimension barrières physiques, tel que décrit précédemment (Honan, 2014). Ayant été démontré un effet péjoratif de la fatigue sur les capacités au travail (Flensner et al, 2013, Jongen, et al, 2014, Kobelt et al, 2019), on s'attend également à ce que les scores de fatigue corrélerent avec les difficultés au travail. L'effet du statut professionnel sur la qualité de vie des patients a lui aussi été largement démontré (Aronson, 1997, Jones et al, 2016). L'impact des difficultés au travail mesurées au travers du MSWDQ-23 sur la qualité de vie a été confirmé par les études de validation (Honan et al, 2014, Martinez-Gines et al, 2018), nous nous attendons donc à répliquer ces résultats avec une qualité de vie mesurée à la SF-36 diminuant proportionnellement en fonctions de la sévérité des difficultés au travail.

Dans la mesure où les questionnaires sont informatisés et que toutes les questions de chaque questionnaire sont obligatoires pour valider l'enregistrement des données, on s'attend à ce qu'en termes de faisabilité il y ait un pourcentage nul de non réponse au questionnaire MSWDQ-23. Pour ce qui est de la fiabilité, nous utiliserons une méthode équivalente à l'étude espagnole de validation du questionnaire MSWDQ-23 (Martinez-Gines et al, 2018). Nous nous attendons donc à obtenir des résultats similaires au niveau de la consistance interne et de l'effet test-retest, c'est-à-dire un alpha de Cronbach aux environs de 0.94 et un coefficient de corrélation intraclasse > 0.87 .

Compte tenu de la procédure stricte d'adaptation en français du questionnaire MSWDQ-23, on s'attend à retrouver au travers de l'analyse factorielle des regroupements des items du questionnaire sous les 3 facteurs de type de barrières équivalents à ceux décrits par Honan dans la version originale (2012 et 2014) et retrouvés dans l'étude de validation en espagnol (Martínez-Ginés et al, 2018).

Enfin, concernant la sous-étude cognitive, compte tenu d'une sévérité de troubles plus importante dans les formes progressives que dans les formes récurrente-rémittentes, le groupe progressif devrait avoir plus de difficultés au travail mesurées au MSWDQ-23 que les formes récurrente-rémittentes. De plus, nous nous attendons à répliquer les résultats précédemment décrits dans la littérature (Ruet et al, 2013, Jongen et al, 2014, Honan et al, 2015, Clemens et Langdon, 2018, Kavaliunas et al, 2019) avec un ralentissement de la vitesse de traitement et des troubles mnésiques plus marqués chez les patients présentant de plus importantes difficultés au travail.

4.3. Implication de chaque équipe

Les investigateurs principaux de chaque équipe Héloïse Joly et Hélène Brissart seront en charge de l'adaptation en français du questionnaire MSWDQ-23. L'équipe 1 coordonnera l'ensemble de l'étude et se chargera de l'informatisation du questionnaire (Margaux Issaurat), de la préparation des consentements et des CRF, de la rédaction et la soumission du dossier pour le CPP, de la centralisation, de l'encodage, et de la vérification des données, de l'analyse statistique et de l'interprétation des résultats, et de la rédaction et de la soumission de l'article scientifique qui sera néanmoins relu par Hélène Brissart et Cynthia Honan. Les équipes 1 et 2 seront impliquées dans le recrutement et la passation de l'étude de validation du questionnaire et de l'étude sur l'impact des troubles cognitifs sur les difficultés au travail. Pour ce qui est du recrutement dans le centre de Nice il sera effectué par le Dr Bresch et le Pr Lebrun-Frenay et dans le centre de Nancy il sera fait par le Pr Debouverie. Les passations de l'étude sur l'impact des troubles cognitifs seront effectuées par Héloïse Joly et Margaux Issaurat dans le centre de Nice et par Hélène Brissart dans le centre de Nancy. Enfin, l'équipe 1 coordonnera l'étude multicentrique de validation du questionnaire MSWDQ-23 dans le cadre de la SFSEP, dont les différents centres participants restent à définir suite à la présentation et à la proposition du projet programmée en date du 27/09/2019 au prochain congrès de la SFSEP.

5. Temps nécessaire à la réalisation du projet

L'échéancier prévisionnel de cette étude est décrit dans le Tableau 3. Il comprend les étapes suivantes :

- Adaptation et d'informatisation des questionnaires.
- Préparation des consentements et des CRF (Case Report Form) pour le recueil des données.
- Rédaction et la soumission du dossier pour l'obtention de l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP).
- Recrutement et passation de l'étude principale et de la sous étude.
- Centralisation, encodage, et vérification des données.
- Analyses statistiques et interprétation des résultats.
- Rédaction et soumission de l'article scientifique.

Une étape complémentaire de présentation des résultats dans les congrès est également prévue et se fera en parallèle des étapes de l'étude courant de l'année 2021 de Avril à Octobre dans les congrès suivants par ordre chronologique: Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF) 2021, International Multiple Sclerosis Cognition Society (IMSCog) 2021, SFSEP, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 2021.

6. Figures et tableaux

Tableau 1 : Répartition factorielle des items du questionnaire MSWDQ-23 dans sa version originale en anglais :

Facteur 1: <u>Barrières cognitives et psychologiques</u>	Item 15 'I had trouble concentrating on a task'
	Item 22 'I forgot what task I had to do next'
	Item 16 'I had difficulty with communicating my thoughts to co-workers'
	Item 10 'I struggled to remember a recent conversation'
	Item 6 'I needed to be reminded to do a task at a particular time'
	Item 3 'I found it difficult to learn something new'
	Item 19 'I found it difficult to interact with people'
	Item 7 'I felt that I could not perform to the level that was expected of me'
	Item 13 'I became sleepy whilst trying to undertake a lengthy task'
	Item 2 'I thought that my employer was not very understanding of my needs'
	Item 4 'I thought that my manager or work colleagues were not supportive of me'
Facteur 2 : <u>Barrières physiques</u>	Item 9 'I found accessing my office or worksite difficult'
	Item 1 'I experienced a lack of coordination with my movements'
	Item 14 'I found it difficult to maintain my balance'
	Item 18 'I found it difficult to write or type'
	Item 20 'I feared that I would be incontinent'
	Item 5 'I felt that disturbances in my bowel or bladder function distracted me from doing a task'
	Item 11 'I experienced pain whilst undertaking a task'
	Item 8 'I found it difficult to tolerate the temperature at work'
Facteur 3 : <u>Barrières externes</u>	Item 17 'I felt that it was more difficult to balance work and home duties'
	Item 23 'I felt that work was becoming harder due to responsibilities at home'
	Item 12 'I feared that I would not be able to support myself if I could no longer work'
	Item 21 'I found it difficult to reduce my work hours because my pay would also be reduced'

Figure 1 et 2: Proportion de patients SEP en France en-dessous de l'âge de la retraite et exerçant un emploi en fonction du score EDSS (Figure 1), et Scores moyens à une échelle d'auto-évaluation de la sévérité des problèmes de fatigue et cognitifs et de l'impact de la SEP sur le travail (Figure 2), issues de Lebrun et al, 2017.

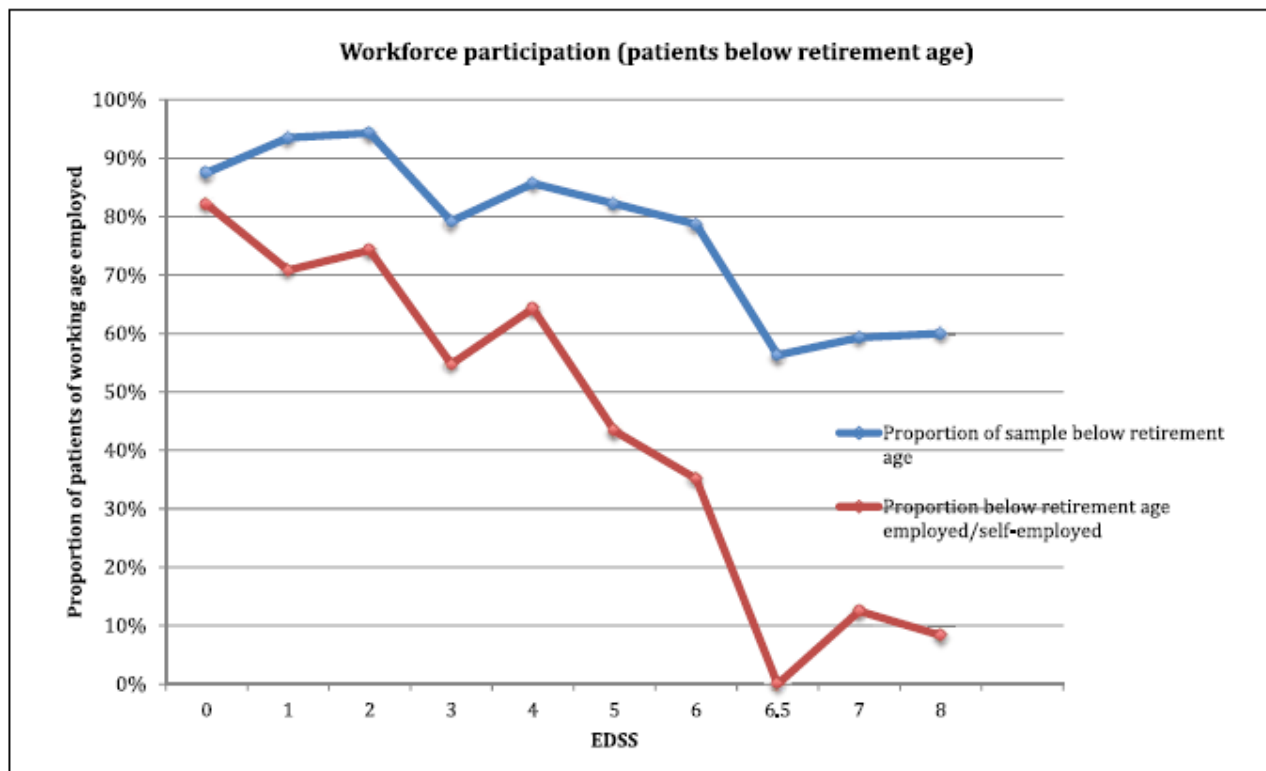


Figure 1. Proportion of patients below retirement age employed or self-employed.

403 patients (82%) were below retirement age; of these, 56% were employed or self-employed. The figure excludes patients with missing EDSS ($n=27$, 5.5%). The sample included no patient with EDSS 9. EDSS: Expanded Disability Status Scale.

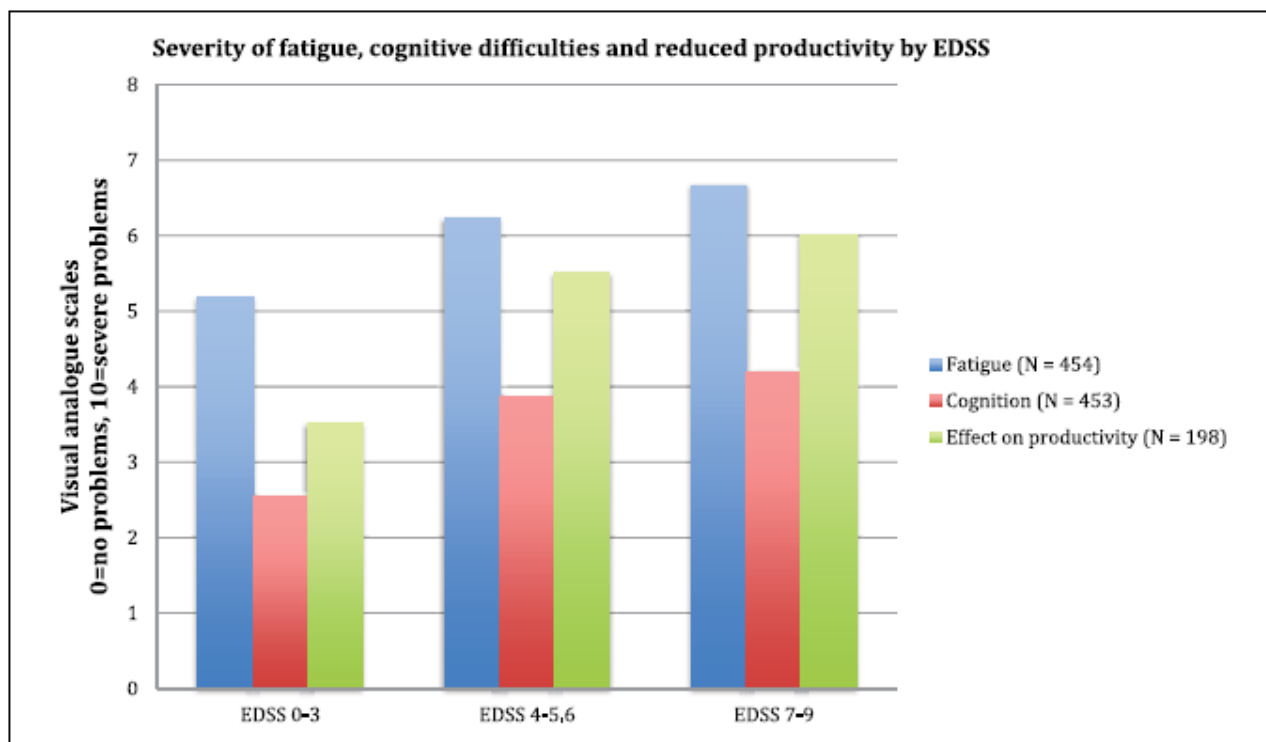


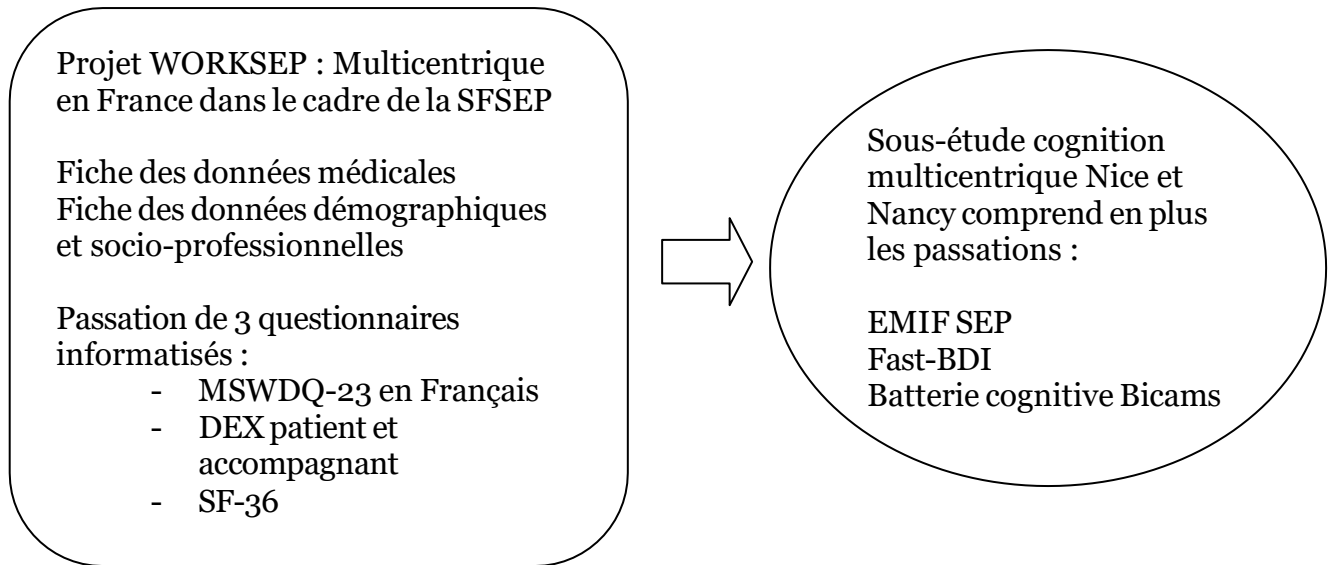
Figure 2. Mean score on the visual analogue scale (0= no problem; 10= severe problems) for fatigue, cognitive difficulties and impact of MS at work (only for patients working). Patients with missing EDSS ($n=27$) or missing answers are excluded.

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

difficulties and impact of MS at work (only for patients working). Patients with missing EDSS (n=27) or missing answers are excluded.

EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Figure 3 : Descriptif du projet WORKSEP et de la sous-étude sur l'impact des troubles cognitifs sur les difficultés au travail :



Notes : SFSEP : Société Francophone de la Sclérose en Plaques, MSWDQ-23 : version courte du questionnaire de difficultés au travail des patients atteints de SEP, DEX : questionnaire de plainte de difficultés exécutives dans la vie quotidienne, SF36 : échelle de qualité de vie, EMIF SEP : échelle de fatigue spécifique à la SEP, Fast-BDI : échelle de dépression, Bicams : batterie d'évaluation des troubles cognitifs spécifique à la SEP.

Tableau 2 : Caractéristiques du syndrome dysexécutif mesuré par les 20 items du questionnaire DEX :

- | |
|--|
| 01-problèmes de raisonnement abstrait |
| 02-impulsivité |
| 03-confabulation |
| 04-planification de problèmes |
| 05-euphorie |
| 06-séquencer de manière temporelle les problèmes |
| 07-défaut de perspicacité et de conscience sociale |
| 08-apathe et manque de drive |
| 09-désinhibition |
| 10-impulsivité et contrôle perturbé |
| 11-superficialité des réponses affectives |
| 12-agressivité |
| 13-manque d'intérêt |
| 14-persévération |
| 15- agitation / hyperkinésie |
| 16- incapacité à inhiber les réponses |
| 17- dissociation entre connaissance et réponses |
| 18-distractabilité |
| 19-manque de capacité à prendre des décisions |
| 20-désintérêt des règles sociales |

Tableau 3 : Echancier prévisionnel de l'étude :

Etapes de l'étude	Date début	Date fin	Durée en mois
Adaptation et d'informatisation des questionnaires	01/01/2020	01/03/2020	2 mois
Préparation des consentements et des CRF	01/03/2020	01/04/2020	1 mois
Rédaction et la soumission du dossier pour le CPP	01/04/2020	01/07/2020	3 mois
Recrutement et passation	01/07/2020	01/07/2021	12 mois
Centralisation encodage vérification des données.	01/07/2021	01/08/2021	1 mois
Analyses statistiques et interprétation des résultats	01/08/2021	01/10/2021	2 mois
Rédaction et soumission de l'article scientifique.	01/10/2021	01/01/2022	3 mois
Durée totale	01/01/2020	01/01/2022	2 ans

7. Références

- Allain, P. Roy, A. Zied, K., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., LeGall, D. (2004). Fonctions executives et traumatismes crâniens sévères : évaluation à l'aide de la Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Revue de neuropsychologie*, 14, 285-323.
- Alsaleh M, Lebreuilly R. Validation de la traduction française d'un questionnaire court de dépression de Beck (BDI-FS-Fr). *Annales Médico-psychologiques revue psychiatrique* 2017 Feb; 175(7). DOI: 10.1016/j.amp.2016.06.015
- Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):74-80.
- Atlas of MS 2016. MS international federation. Available at: <http://www.msif.org/>. (cited 2018 Nov 30).
- Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Millox V, Darnoux E, Ghout I, Azerad S, Ruet A, Bayen E, Pradat-Diehl P, Aegerter P, Weiss JJ, Jourdan C. Ecological validity of the Dysexecutive Questionnaire: Results from the PariS-TBI study. *Neuropsychol Rehabil*. 2015;25(6):864-78. doi: 10.1080/09602011.2014.990907. Epub 2014 Dec 18.
- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):393-6.
- Benedict RH, Rodgers JD, Emmert N, Kininger R, Weinstock-Guttman B. Negative work events and accommodations in employed multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2014 Jan;20(1):116-9. doi: 10.1177/1352458513494492. Epub 2013 Jul 10.
- Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*. 2005 Apr 15;231(1-2):29-34.
- Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Nov;26:183-191. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018. Epub 2018 Sep 15.
- Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther*. 2018 Dec;7(2):287-306.
- Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007 Sep;13(8):1026-32.
- Deloire M, Saubusse A, Charre-Morrin J, Ruet A, et Brochet B on behalf of BICAFMS study group Validation d'une version française informatisée du Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) dans une population de patients présentant une sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 174(1), 2018 Avr ; 153-154.
- Feinstein A. Neuropsychiatric syndromes associated with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 May;254 Suppl 2:II73-6.
- Flensner G, Landtblom AM, Söderhamn O, Ek AC. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Mar 15;13:224. doi: 10.1186/1471-2458-13-224.

- García-Domínguez JM, Maurino J, Martínez-Ginés ML, Carmona O, Caminero AB, Medrano N, Ruíz-Beato E; W-IMPACT Clinical Investigators. Economic burden of multiple sclerosis in a population with low physical disability. *BMC Public Health*. 2019 May 20;19(1):609. doi: 10.1186/s12889-019-6907-x.
- Giovannetti AM, Schiavolin S, Brenna G, Brambilla L, Confalonieri P, Cortese F, Covelli V, Frangiamore R, Leonardi M, Mantegazza R, Moscatelli M, Ponzio M, Torri Clerici V, Zaratini P, Raggi A. Cognitive function alone is a poor predictor of health-related quality of life in employed patients with MS: results from a cross-sectional study. *Clin Neuropsychol*. 2016 Feb;30(2):201-15. doi: 10.1080/13854046.2016.1142614. Epub 2016 Mar 1.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. The relationship between self-awareness of neurobehavioral symptoms, cognitive functioning, and emotional symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):203-12.
- Honan CA, Brown RF, Hine DW, Vowels L, Wollin JA, Simmons RD, Pollard JD. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire. *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):871-80. doi: 10.1177/1352458511431724. Epub 2011 Dec 6.
- Honan CA, Brown RF, Hine DW. The multiple sclerosis work difficulties questionnaire (MSWDQ): development of a shortened scale. *Disabil Rehabil*. 2014;36(8):635-41. doi: 10.3109/09638288.2013.805258.
- Honan CA, Brown RF, Batchelor J. Perceived cognitive difficulties and cognitive test performance as predictors of employment outcomes in people with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2015 Feb;21(2):156-68. doi: 10.1017/S1355617715000053.
- Jones E, Pike J, Marshall T, Ye X. Quantifying the relationship between increased disability and health care resource utilization, quality of life, work productivity, health care costs in patients with multiple sclerosis in the US. *BMC Health Serv Res*. 2016 Jul 22;16:294. doi: 10.1186/s12913-016-1532-1.
- Jongen PJ, Wesnes K, van Geel B, Pop P, Sanders E, Schrijver H, Visser LH, Gilhuis HJ, Sinnige LG, Brands AM; COGNISEC Study Group. Relationship between working hours and power of attention, memory, fatigue, depression and self-efficacy one year after diagnosis of clinically isolated syndrome and relapsing remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 May 1;9(5):e96444. doi: 10.1371/journal.pone.0096444. eCollection 2014.
- Kavaliunas A, Tinghög P, Friberg E, Olsson T, Alexanderson K, Hillert J, Karrenbauer VD. Cognitive function predicts work disability among multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Jan 14;5(1):2055217318822134. doi: 10.1177/2055217318822134. eCollection 2019 Jan-Mar.
- Kobelt G, Langdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):740-749. doi: 10.1177/1352458518769837.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):918-26. Epub 2006 May 11.
- Kobelt G, Langdon D, Jönsson L. The effect of self-assessed fatigue and subjective cognitive impairment on work capacity: The case of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019 Apr;25(5):740-749. doi: 10.1177/1352458518769837.

- Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017 Jul;23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432. Epub 2017 Feb 1.
- Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler*. 2017 Aug;23(2_suppl):65-77. doi: 10.1177/1352458517708125.
- Leplège A et al. Le Questionnaire MOS-SF36 – Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores » 2001.
- Martínez-Ginés ML, García-Domínguez JM, Forero L, Canal N, Rebollo P, Prefasi D, Honan CA, Maurino J. Spanish validation of a specific measure to assess work-related problems in people with multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire (MSWDQ-23). *Mult Scler Relat Disord*. 2018 May;22:115-119.
- Miller A, and Dishon S. Health-related quality of life in multiple sclerosis: The impact of disability, gender and employment status. *Qual Life Res*. 2006 Mar;15(2):259-71.
- Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C, Leonardi M, Willems M. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil*. 2016;38(10):936-44. doi: 10.3109/09638288.2015.1070295. Epub 2015 Jul 27.
- Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):31-45. doi: 10.1177/1352458512439437. Epub 2012 Mar 1.
- Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 Oct;19(12):1665-72.
- Ruet A, Deloire M, Hamel D, Ouallet JC, Petry K, Brochet B. Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study. *J Neurol*. 2013 Mar;260(3):776-84. doi: 10.1007/s00415-012-6705-1. Epub 2012 Oct 19.
- Simmons RD, Tribe KL, McDonald EA. Living with multiple sclerosis: longitudinal changes in employment and the importance of symptom management. *J Neurol*. 2010 Jun;257(6):926-36. doi: 10.1007/s00415-009-5441-7. Epub 2010 Jan 19.
- Van der Hiele K, van Gorp D, Ruimschotel R, Kamminga N, Visser L, Middelkoop H. Work Participation and Executive Abilities in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6):e0129228. doi: 10.1371/journal.pone.0129228. eCollection 2015.
- Wilson BA, Evans JJ, Emslie H, Alderman N, Burgess P. The development of an ecologically valid test for assessing patients with a dysexecutive syndrome. *Neuro-psychological Rehabilitation*. 1998;8:213–228.

FINANCEMENT NECESSAIRE A LA REALISATION DU PROJET

Budget sollicité :

	Descriptif	Equipe 1	Equipe 2
Frais de fonctionnement	Participation aux congrès (3) pour présentation des résultats du projet	3000 €	
Equipement			
Salaires (préciser le type de contrat, la durée et la fonction)		1 Neuropsychologue titulaire à 15% Pendant 2 ans : 16 500 € 1 Neuropsychologue en CDD à 10% Pendant 2 ans : 11 000 € 2 PH titulaires à 1% pendant 1 an (recrutement) : 2 400 € 1 biostatisticien à 25 % pendant 2 mois (temps des analyses statistiques) : 2 500 € 1 PhD Neuropsychologue à 10 % pendant 1 mois pour la relecture de l'article : 500 €	1 PH titulaire à 1% pendant 1 an (recrutement) : 1 200 € 1 Neuropsychologue titulaire à 10% Pendant 2 ans : 11 000 €
		35 900	12 200
Total		48 100 euros	

Autres sources de financement (incluant ceux en attente et la date de réponse).

Aucune

SIGNATURE DES PRINCIPAUX INVESTIGATEURS DU PROJET :

Si l'éloignement ne permet pas aux investigateurs de signer ce document, il est possible de signer le document "Signature pour accord" disponible sur le site et de le retourner directement à la Fondation ARSEP

Héloïse Joly
Neuropsychologue
CRCSEP Neurologie
CHU Pasteur 2 Nice

Hélène Brissart
Neuropsychologue
Service de Neurologie
CHRU NANCY

Pr Christine Lebrun-Frenay
Neurologue
CRCSEP Neurologie
CHU Pasteur 2 Nice

Pr Marc Debouverie
Neurologue
Service de Neurologie
CHRU NANCY

Dr Saskia Bresch
Neurologue
CRCSEP Neurologie
CHU Pasteur 2 Nice

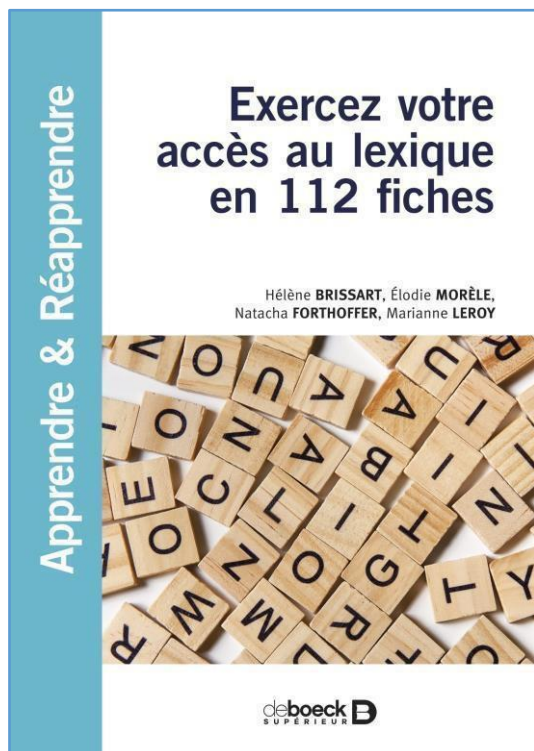
Dr Cynthia Honan
Ecole de Médecine
Université de Tasmanie
Australie

Margaux Issaurat
Neuropsychologue
CRCSEP Neurologie
CHU Pasteur 2 Nice

A NOTER : Le principal investigateur du projet, si celui-ci est sélectionné, devra envoyer à la Fondation ARSEP, un rapport intermédiaire à la fin de la 1^{ère} année de subvention et un rapport final à la fin du projet.

Data collected are processed by Fondation ARSEP in a computer database, for management purposes. Some of the project data (the name of the applicant, address of laboratory, the title of the project, its summary, the duration of the project and the ARSEP Foundation funding amount) will be the subject of automatic data processing by the Fondation d'Aide pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (Fondation ARSEP). A public web database will include these data to provide the general public with information regarding the progress of fundamental and clinical research related to multiple sclerosis.

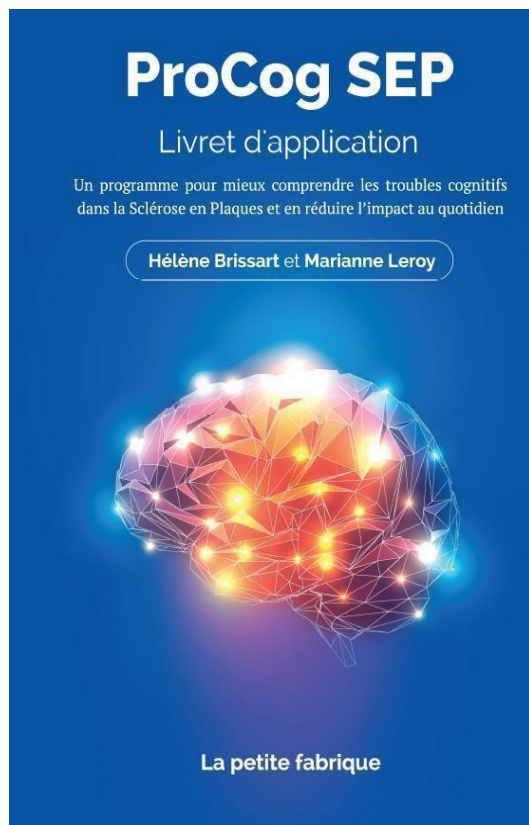
Pursuant to the French law "Informatique et Libertés" of 6 Jan. 1978, you have the right to rectify the personal data retained about you. In case you wish to exercise these rights, please address requests to the secretary of the Scientific Committee of ARSEP Foundation (scientific@arsep.org). You have also the right to object, on legitimate grounds, to the processing of data related to you.



L'accès au lexique peut être affecté par des troubles neurologiques ou devenir plus difficile avec l'âge.

Ce livre regroupe 112 fiches pour toutes les personnes qui « cherchent » leurs mots, et qui souhaiteraient travailler et améliorer le rappel des mots.

Les fiches sont réparties en 12 exercices variés avec des niveaux de difficulté croissants. Ces fiches permettent de travailler de façon ludique et peuvent s'adapter à chaque personne. Elles peuvent être réalisées seules ou en groupe.

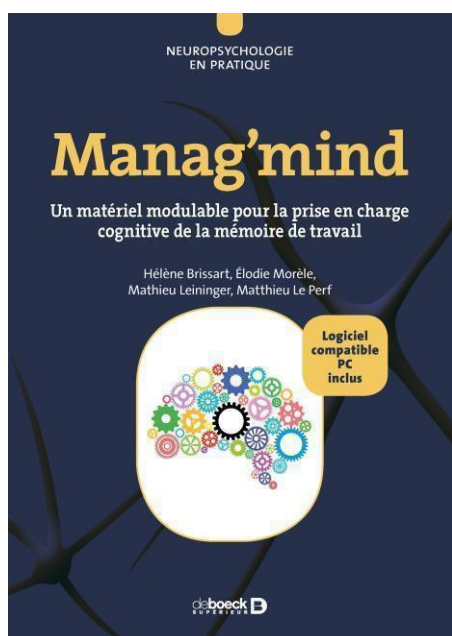


Les séances d'exercices ProCog-SEP ont été conçues pour des personnes atteintes de sclérose en plaques présentant pour la plupart une atteinte cognitive légère à modérée, centrée au niveau de la mémoire épisodique verbale, de la mémoire de travail, et ou des fonctions exécutives et attentionnelles. Un léger trouble d'accès lexical peut également être observé, source importante d'une perte de confiance en soi, qu'il apparaît essentiel de prendre en charge.

Ce programme se base sur les techniques de facilitation-réorganisation, et vise à mobiliser les fonctions cognitives perturbées, mais également de renforcer les fonctions cognitives préservées.

Les séances sont donc uni ou pluri dimensionnelles, avec une démarche psychoéducative pour bien renforcer les connaissances de la personne sur son propre fonctionnement cérébral.

Ces séances d'exercices peuvent bien sûr être proposées aux personnes présentant un profil cognitif similaire.



MANAG'MIND

CAHIER D'EXERCICES

Hélène BRISSART, Élodie MORÈLE,
Mathieu LEININGER, Matthieu LE PERF



Nom: _____
Prénom: _____

deboeck
SUPÉRIEUR

Facile d'utilisation, le logiciel Manag'mind contient de nombreux exercices de remédiation cognitive adaptables simplement aux capacités des patients. Il contient également 10 séances réservées au travail du patient à domicile.

La mémoire de travail (MDT) est chargée du maintien temporaire et de la manipulation de l'information pendant la réalisation d'autres tâches cognitives. Ce système est nécessaire pour la réalisation de nombreuses tâches de la vie quotidienne. La MDT est un système fragile, perturbé dans de nombreuses pathologies neurologiques, mais également dans les pathologies métaboliques, infectieuses, suite à certains traitements médicamenteux, dans le développement des apprentissages chez les enfants ou encore dans le vieillissement normal.

Manag'Mind se compose d'un support de présentations informatisées et de séances papier-crayon. Ainsi, cet outil peut être proposé en consultation individuelle ou en séance de groupe. Les exercices permettent une prise en charge au niveau de la boucle phonologique, du calepin visuo-spatial, et de l'administrateur central (avec des exercices de mise à jour, de double tâche, d'interférences, de transformation, etc.).

Le support informatisé permet d'adapter les temps de présentation, et de proposer des exercices de difficulté croissante dans tous les composants de la MDT. Il se compose d'une vingtaine d'exercices variés. Dix séances papier-crayon sont également proposées pour accompagner le support informatisé. Ces séances sont d'une durée d'environ 30 minutes chacune, et peuvent être proposées en consultation ou encore à domicile.

• **Anagrammes**



- Noms de fleurs

IIPEVON

TOILLEE

OITEVTEL

RAMITEREGU

LEIPUT

NUETIPA

PIVOINE

OEILLET

VIOLETTE

MARGUERITE

TULIPE

PETUNIA

- Noms d'animaux

PAINL

DEIPATN

PATEU

PORDALE

FRAIGE

HOUQEP

LAPIN

PINTADE

TAUPE

LEOPARD

GIRAFE

PHOQUE

Annexe 6 : Managmind



• Mise à jour

« Au cours de cet exercice, l'objectif est de retenir la première lettre de la 1^{re} image, la 2^e lettre de la 2^e image, la 3^e lettre de la 3^e image..., et de reformer en associant ces lettres un nouveau mot. Exemple : Ecureuil, bAllon et moUton forment le mot : "EAU". »



Eau



Mentir

Annexe 7 : L'accès au lexique

• Génération de mots



« Vous devez écrire un mot à partir de chacune des lettres de l'alphabet. »

A _____	N _____
B _____	O _____
C _____	P _____
D _____	Q _____
E _____	R _____
F _____	S _____
G _____	T _____
H _____	U _____
I _____	V _____
J _____	W _____
K _____	X _____
L _____	Y _____
M _____	Z _____

Annexe 8 : Le logiciel d'entraînement : Cognifit

Dernière activité : **Juill 18, 2022**
 Dernière connexion : **Juill 22, 2022 08:31**
 Genre : **Homme**
 Age : **48**
 Date d'enregistrement : **Avr 21, 2022**
 Nb de jours connectés : **61**
 Temps total passé à s'entraîner : **4 heures 4 minutes**

PROGRAMME ATTRIBUÉ

Entraînements

· *Concentration*

Repos entre les séances d'entraînement: **0 heure**

Date de finalisation: **Terminé (2022-07-22)**

Renouvellement automatique: **Non**

MODIFIER

SUPPRIMER

Derniers résultats

		Séance	Exercices d'entraînement	Tâche d'évaluation	Date	Capacités évaluées	Score
	Concentration	32			18/07/2022 10:54	Actualisation	731
	Concentration	31			15/07/2022 10:19	Concentration - Temps de Réaction	443
	Concentration	30			13/07/2022 15:06	Inhibition	185



Conduisez-moi
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Associez-les
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Première lettre
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Champ à Réaction
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Mots Mêlés
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Mah-jong
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Pièces à Aligner
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Doux Souvenirs
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

ESSAYER



Symboles Unis
HABILETÉS ENTRAÎNÉES



Intersections
HABILETÉS ENTRAÎNÉES



Puzzle
HABILETÉS ENTRAÎNÉES



Faites le Plein
HABILETÉS ENTRAÎNÉES

Annexe 9 : La fiche de méditation

PROTOCOLE DE MEDITATION

La méditation est une pratique ancestrale originaire d'Asie et des moines tibétains qui a été adaptée pour devenir une méthode thérapeutique en occident. A la différence de la méditation zen qui vise « le vide » la **méditation de pleine conscience ou mindfulness** ne vise pas à atteindre un objectif particulier en termes de performance. L'idée est simplement de pratiquer. Raison pour laquelle il est inutile de culpabiliser si vous ne le faites pas, mais plutôt utile de vous féliciter à chaque fois que vous aurez fait une séance. Le principe est simple **prendre un temps pour soi**. Comme au yoga ou chez le kine, c'est le fait de pratiquer régulièrement qui vous apportera un effet bénéfique. Des recherches scientifiques ont démontré son efficacité sur un **meilleur fonctionnement du cerveau**. En effet, ce que l'on appelle les boucles sous-cortico-frontales, au niveau cérébral, permettent de mieux gérer ses propres émotions par un mécanisme de connectivité. Des études ont analysé le fonctionnement du cerveau de moines tibétains lors de la pratique de la méditation et ont démontré l'activation de cette connectivité. Dans la sclérose en plaques, il peut y avoir des dysfonctionnements de la connectivité cérébrale générant potentiellement de l'irritabilité, de l'impulsivité, mais aussi une augmentation de l'anxiété. Pratiquer régulièrement la méditation de pleine conscience peut donc avoir un **effet favorable de régulation sur la gestion des émotions**.

En termes pratiques, il s'agit de s'assurer de pas être dérangé pendant la durée de la méditation. Informer ses proches, couper les sonneries du téléphone, se mettre à un endroit calme. Selon vos préférences, vous pouvez soit vous asseoir soit vous allonger. Il est recommandé d'essayer de faire 10 min par jour. Selon vos choix et besoins, cela peut être soit le matin soit le soir (pour améliorer l'endormissement), soit à un autre moment de la journée. Mais pour faciliter la régularité, il peut être utile de trouver un moment qui soit toujours le même afin que cela rentre dans votre routine. Par ailleurs, vous pouvez choisir de faire régulièrement la même séance ou de changer selon votre humeur du jour.

- Application de Cohérence cardiaque : respirelax (permet de travailler sa respiration) regardez les réglages et définissez la durée et la formule par ex : mode relax on inspire sur un temps plus court et on expire plus longtemps.
- Petit bambou : 8 séances d'initiation à la méditation, comprend également des petites histoires...
- « CPS émotion matériel » dans google : par les hopitaux de Belgique et Genève. Plusieurs voix proposées choisir celle qui vous plaît : bodyscan (proche de la séance de relaxation à la fin d'un cours de yoga), et autres méditations comme celle d'urgence de 3 min.
- Sélection de vidéo sur youtube :

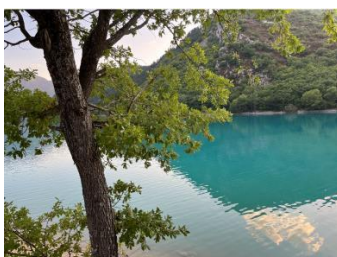
➤ Jonathan Lehmann

- Méditation du matin :
 - Courte affirmation positive : <https://m.youtube.com/watch?v=ptfgnpmsXqY>
 - Longue : <https://m.youtube.com/watch?v=uu-7dQg5WyE>
- Méditation du soir:
 - Courte : <https://m.youtube.com/watch?v=27uhEdzNI-0>
 - Longue :
<https://www.google.fr/search?q=m%C3%A9ditation+du+soir+jonathan+lehmann&ie=UTF-8&oe=UTF-8&hl=fr-fr&client=safari>
- Autres
 - Je fais de mon mieux ici et maintenant
<https://m.youtube.com/watch?v=zqa99ljx51Y>
 - Lâcher prise <https://m.youtube.com/watch?v=zONhWebSQdg>
 - Bonheur <https://m.youtube.com/watch?v=J6rm9FHqjXk>

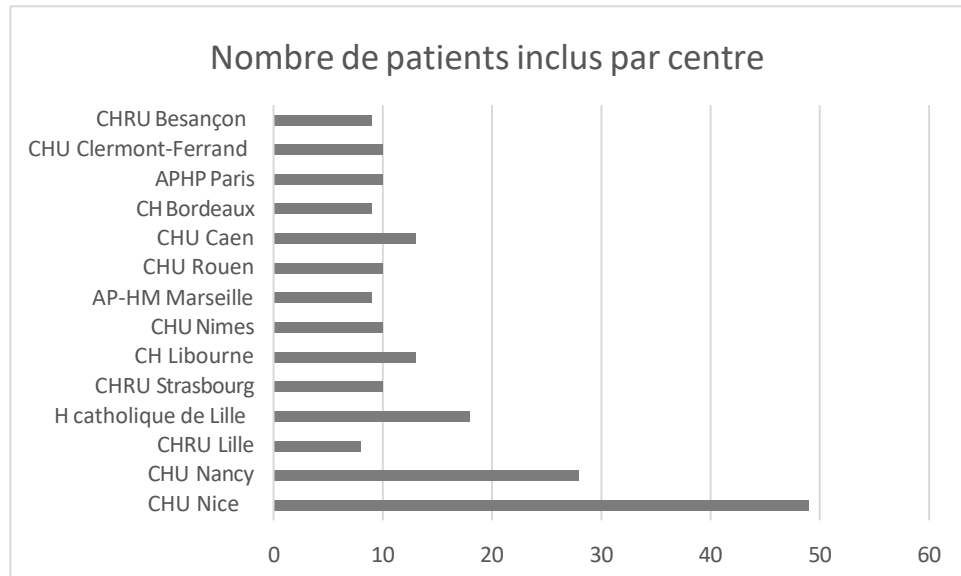
- Jenna Blossom :
 - Méditation du matin
 - lumière <https://m.youtube.com/watch?v=ZgHGShn21QU>
 - Journée harmonieuse : <https://m.youtube.com/watch?v=723lwelFRWc>
 - Méditation du soir:
 - Nuit en conscience https://m.youtube.com/watch?v=qF_N0xiT8yY
 - Libération des préoccupations <https://m.youtube.com/watch?v=nValTHsKnGY>
 - pour les enfants la nuit <https://m.youtube.com/watch?v=9c-atkXvNhY>
- Pascale Picavet :
 - Méditation du matin
 - Journée active: <https://m.youtube.com/watch?v=kn6G1QKNjrs>
 - Journée harmonieuse <https://m.youtube.com/watch?v=ZgHGShn21QU>
 - Bienveillance : <https://m.youtube.com/watch?v=hCtBpCxksfA>
 - Energie positive et sourire <https://m.youtube.com/watch?v=gjmdYVMzTtA>
 - Bodyscan https://m.youtube.com/watch?v=Pipz2Xk86_o
 - Méditation du soir:
 - Courte : <https://m.youtube.com/watch?v=VYdYh6dh2tQ>
 - Nuit apaisée longue <https://m.youtube.com/watch?v=0zql2AaghX8>
 - Autres
 - Sep : confiance et gratitude <https://m.youtube.com/watch?v=VMC6K8Hjze0>
 - La rivière courte: <https://m.youtube.com/watch?v=tr2wfNMxaaQ>
 - Émotions <https://m.youtube.com/watch?v=zLYmG4gVfUs>
 - Recouvrer son potentiel <https://m.youtube.com/watch?v=N-a6B3nySRo>
 - Gratitude <https://m.youtube.com/watch?v=ij5h6ux-JAI>
 - Souffle courte <https://m.youtube.com/watch?v=RzBvxvCzxns>
 - Méditation urgence anxiété <https://m.youtube.com/watch?v=3nyQpBu2BSc>
 - Pour gérer la douleur <https://m.youtube.com/watch?v=m48el96OSOo>
 - Bodyscan long https://m.youtube.com/watch?v=_8UB3dmNzqk
 - Pour enfants courtes
<https://m.youtube.com/watch?v=GlCu6LPx4A> et
https://m.youtube.com/watch?v=n_oSfCSBCgo

« Il est urgent de se détendre »

Nous restons à votre disposition pour discuter ensemble de votre pratique.



Annexe 10 : Les centres associés à l'étude WORKSEP



Annexe 11 : Centres associés à l'étude sur les scores seuils

Nom	Institution	Langue Pays
Dr Cynthia Honan	Departement of psychology University of Tasmania	English Australia
Héloïse Joly	MS Clinic Neurology department Central University Hospital of Nice	Français France
Roxane Fabre	Statistician at Public Health Department, University Hospital of Nice, Université Côte d'Azur	Français France
Dr Christos Kakirtzis	Aristotle University of Thessaloniki	Greek Greece
Dr Jorge Maurino	Roche Farma Spain · Medical Department	Spanish Spain
Dr Turhan Kahraman and Pr Serkan Ozakbs	Manchester Metropolitan University. Izmir Katip Celebi University, Izmir	Turkish UK and Turkey
Dr Karin Van der Hiele and Elianne Van Egmond	University of Leiden	Dutch Netherlands
Prof Britt Norman and Ellen Arntzen	Nord University · Faculty of Nursing and Health Sciences	Norwegian Norway
Dr Sanela slavkovic	Department of Special Rehabilitation and Education, University of Novi Sad	Serbian Serbia
Prof. Claudia Vasconcelos Alexandre Lucidi	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro	Brazilian
Dr Gogem Topcu Pr Roshan Nair	University of Nottingham Clinical Psychology & Neuropsychology	English UK
Pr Malachy Bishop	Rehabilitation Psychology, University of Wisconsin-Madison	English USA
Pr Peter Flachenecker	Neurological Rehabilitation Centre Quellenhof, , Baden-Württemberg Germany ·	German Germany
Dr Anja I Lehmann Nina Steinemann	Public and Organizational Health, Epidemiology, Biostatistics, and Prevention Institute, University of Zurich.	Zurich, Switzerland.

Annexe 12 : Poster présenté à l'IMSCOG Berne 2024

Personalized home-based rehabilitation decreases cognitive impairment, cognitive fatigue, anxiety, and the level of work difficulties in patients with Multiple Sclerosis.

Joly, H.^{1, 2, 3}, Brissart, H.^{3, 4}, Cohen, M.^{1, 2}, Bresch, S.¹, and Lebrun-Frenay, C.^{1, 2}

¹ Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Neurologie, CRC SEP, Nice, France.

² Université Nice Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Neurologie, UR2CA, URRIS, Nice, France .

³ UMR 7039, CNRS and Lorraine University, Nancy, France

⁴ Neurology department, CHRU-Nancy, Nancy, France

Background

Work difficulties have become a significant concern in the field of Multiple Sclerosis (MS), as many patients are in working activity at disease onset. Meanwhile, recent studies highlight the relevance of cognitive rehabilitation and mindfulness meditation in improving mood, cognition, and quality of life in MS patients ^{1, 2}.

Objective

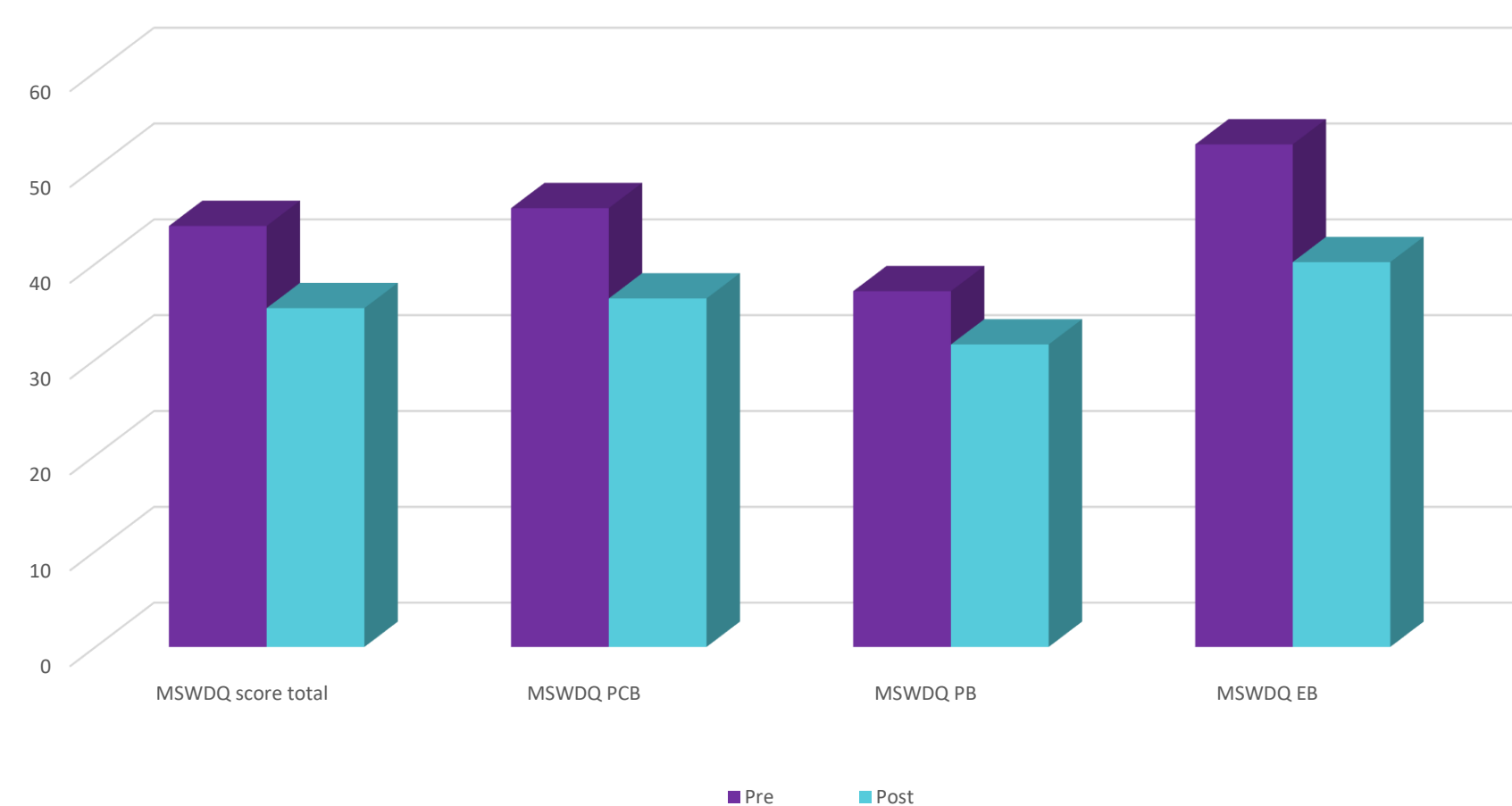
This research **aimed to reduce work difficulties** measured at the MSWDQ-23 (Multiple Sclerosis Work Difficulties Questionnaire) **through a personalized home-based neuropsychological rehabilitation program.**

Method

41 MS patients have been included (32 relapsing-remitting, 5 primary progressive, and 4 secondary progressive MS), 14 men and 27 women, with a mean age of 46.8 yrs (SD: 10), a mean educational level of 14 years (SD: 3.3), and a median EDSS of 2 (0-7.5). All participants had cognitive complaints (e.g. "having the word at the tip of the tongue"). They completed an extensive cognitive evaluation, including the **BICAMS** (SDMT, CVLT, BVMTR) with delayed recall, the PASAT-3 to evaluate **attention**, reverse span, letter digit sequence from WAIS-IV to evaluate **working memory**, verbal fluency, and DO80 for **naming** abilities and the following questionnaires:

- ✓ MSWDQ -23 measures three factors of work difficulties: Physical barriers (PB), psychological and cognitive barriers (PCB), and external barriers (EB).
- ✓ DEX for cognitive complaint
- ✓ SF-36 for quality of life (QOL)
- ✓ EMIF SEP for cognitive, physical, and social fatigue
- ✓ Fast-BDI for depression
- ✓ Gad 7 for anxiety
- ✓ **Cognitive rehabilitation** has been proposed to them, including paper exercise supports, personalized cognitive training software (Cognifit), and video consultations with a neuropsychologist specialized in MS every week for three months. In addition, patients have proposed the practice of **mindfulness meditation**.

Level of work difficulties at the MSWDQ-23 on total, psychological and cognitive barriers (PCB), physical Barriers (PB) and external barriers (EB)



Results

- As many variables did not follow the normal distribution, W of Wilcoxon was used to compare scores between pre- and post-rehabilitation evaluations.
- The level of work difficulties measured at MSWDQ-23 significantly decreased (W: 598, p<.001), and more specifically, the psychological and cognitive barriers (W: 547, p<.001). There were also tendencies to decline in physical barriers (W: 524, p:.03) and external barriers (W:420, p:.04).
- There were no significant differences between depression, mental quality of life, or cognitive complaints.
- Nevertheless, there were tendencies to decrease in the level of anxiety that went from pathological (≥7) to not pathological and in the level of cognitive fatigue.
- Furthermore, significant improvements were observed in working memory (Backward span; SLC), attention (PASAT), verbal recall at the CVLT, visual recall at the BVMTR, and naming abilities at DO80. Indeed, the speed of naming showed great improvement. After Bonferroni correction was applied, results remained significant for digit span, SLC, BVMTR, and DO 80 time.

Descriptive statistics and pre/post comparison

	Pre Mean scores (SD)	Post Mean score (SD)	Wilcoxon*W (p value) *
Cognitive complaints (DEX)	22 (13)	18.9 (12)	475 (.2)
Depression (Fast BDI) *	4 (3)	3.3 (3.9)	392 (.2)
Anxiety (Gad 7) *	8 (5)	6.2 (5.3)	484 (.006)
Cognitive fatigue (EMIF)	49 (21)	56 (25.6)	152 (.005)
Mental QOL (SF-36) *	51 (21)	55.4 (22.2)	306 (.2)
SDMT *	-0.6 (1)	-0.6 (1.1)	261 (.9)
Digit span reverse *	-0.4 (0.6)	0.2 (0.7)	24 (<.001)
SLC *	-0.5 (1.2)	0 (0.9)	60 (<.001)
PASAT3	-0.7 (1.3)	-0.3 (1.5)	135 (.001)
CVLT Learning *	-0.9 (1.1)	-0.5 (1.6)	177 (.002)
CVLT Delayed recall	-0.8 (1.2)	-0.2 (1.1)	38 (.004)
BVMTR Learning	0 (1)	0.7 (1.1)	96 (<.001)
BVMTR Delayed recall *	-0.1 (1.1)	0.3 (1.1)	132 (.008)
Phono. verbal fluency *	- 0.1 (0.9)	0.05 (1.2)	276 (.4)
Categ. verbal fluency	-0,4 (1)	-0.1 (1)	209 (.04)
DO naming total score *	-2.6 (2.6)	-1 (2.1)	50 (.001)
DO naming time *	-2.5 (2.8)	-1.2 (2.6)	41 (<.001)

* Not normal distribution

All cognitive measures were z-scores

Discussion, conclusion and perspective

This study showed that personalized home-based supervised rehabilitation is **adapted and effective in reducing work difficulties**, anxiety, cognitive fatigue, and cognitive impairment in MS. The entire rehabilitation was distant and home-based but completely **personalized and supervised**. Based on the patient's needs and preferences, it was done using paper exercises specific to MS (managmind, procosep, lexical access), cognitive training with software, and metacognitive personalized pieces of advice ³. It showed a significant decrease in cognitive impairment. More specifically, the working memory, visual and verbal memory, and naming domains improved.

The study revealed a particularly strong impact on the speed of naming, a prevalent cognitive complaint in MS⁴. This finding underscores the practical implications of the study's results, as it addresses a specific and common issue in MS.

Furthermore, there was a **decrease in anxiety**, probably due to mindfulness mediation⁵. **Cognitive fatigue was reduced** in line with data from the literature ⁶.

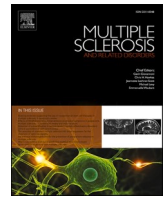
Memory improvement was observed even though parallel versions were used for the evaluations. This efficiency of cognitive rehabilitation in improving memory performance is now recognized ⁷.

The effectiveness of cognitive rehabilitation, once a subject of debate, has now been validated and recommended in the context of MS^{1,8}. The study's findings contribute to this validation, highlighting the potential for different rehabilitation strategies based on the patient's specific needs. This approach fosters high patient participation and strong motivation, even in the context of remote care. The development of neuropsychological telerehabilitation is a crucial area for future research, as it offers a more accessible and adaptable solution for MS patients in their daily work life.

References

1. Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J. Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons With Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature. Arch Phys Med Rehabil. 2018
2. Baetge SJ, Filser M, Renner A, Raitheil LM, Lau S, Pöttgen J, Penner IK. Supporting brain health in multiple sclerosis: exploring the potential of neuroeducation combined with practical mindfulness exercises in the management of neuropsychological symptoms. J Neurol. 2023.
3. Brissart H. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: An overview of clinical tools. Ann Phys Rehabil Med. 2020.
4. Brandstadter R, Fabian M, Leavitt VM, Krieger S, Yeshokumar A, Katz Sand I, Klineova S, Riley CS, Lewis C, Pelle G, Lublin FD, Miller AE, Sumowski JF. Word-finding difficulty is a prevalent disease-related deficit in early multiple sclerosis. Mult Scler. 2020
5. Nauta IM, Bertens D, Fasotti L, Fieldhouse J, Uitdehaag BMJ, Kessels RPC, Speckens AEM, de Jong BA. Cognitive rehabilitation and mindfulness reduce cognitive complaints in multiple sclerosis (REMIND-MS): A randomized controlled trial. Mult Scler Relat Disord. 2023.
6. Askari S, Fanelli D, Harvey K. Cognitive fatigue interventions for people with multiple sclerosis: A scoping review. Mult Scler Relat Disord. 2021
7. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. J Neurol. 2021
8. Filippi M, Rocca MA. Let's rehabilitate cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. Neurology. 2013

Annexe 13 : L'alexithymie dans le syndrome radiologiquement isolé



Alexithymia in radiologically isolated syndrome

Héloise Joly^{a,b,*}, Emilie Gerbier^c, Margaux Zerlini^a, Roxane Fabre^d,
Cassandra Landes-Château^b, Lydiane Mondot^{b,e}, Mikael Cohen^{a,b}, Christine Lebrun-Frenay^{a,b}

^a Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Service de Neurologie, CRC SEP, Nice, France

^b Université Nice Côte d'Azur, UR2CA-URRIS, Nice, France

^c Université Côte d'Azur, BCL, CNRS, France

^d Public Health Department, University Hospital of Nice, Côte d'Azur University, Nice, France

^e Neuroradiology department, University Hospital CHU Pasteur 2, Nice, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Alexithymia
Radiologically isolated syndrome
Cognitive fatigue
Quality of life
Multiple sclerosis

ABSTRACT

Background: Alexithymia refers to difficulty identifying (DIF) and describing (DDF) feelings and externally oriented thinking (EOT). Its prevalence remains unknown in the radiologically isolated syndrome (RIS), the pre-clinical multiple sclerosis (MS) phase.

Methods: Alexithymia was measured with the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) in 29 RIS and age and gender-matched healthy controls and relapsing-remitting (RR) MS with an EDSS <3. All participants completed evaluations of cognition (BCCOG-SEP), depression (Fast-BDI), fatigue (EMIF), and quality of life (SEP-59).

Results: The level of alexithymia was significantly different between the three groups, with the higher score in the RRMS group (mean score of 54.5, SD: 12.3) compared to RIS (mean score of 47.2, SD: 14.8) and in healthy controls (mean score of 41.9, SD: 12.8). 34 % of RIS participants showed a pathological level of alexithymia. The proportions were 21.7 % in the healthy controls and 51.7 % in the RRMS-matched groups. The difference was mainly significant for the DIF factor, $p < .001$. No significant correlations were observed between alexithymia and the different measures of cognition. In the RIS group, alexithymia was strongly linked to the levels of depression and cognitive fatigue. Furthermore, alexithymia was related to decreased mental quality of life.

Conclusion: The study revealed that one-third of subjects with radiologically isolated syndrome show signs of alexithymia. Interestingly, no cognitive measure was found to be correlated with the level of alexithymia, which is consistent with previous research findings. Alexithymia and mainly difficulty identifying feelings in RIS are associated with depression but also relate to cognitive fatigue and reduced mental quality of life. This could impact the daily interactions of RIS subjects.

1. Introduction

Alexithymia corresponds to the difficulty of finding words for emotions in Greek. It has been initially described as a psychosomatic disorder and has been investigated in many neurological diseases (Sifneos, 1973; Ricciardi et al., 2015). Its prevalence is around 10 % in the general population and was reported in about 53 % of Multiple Sclerosis (MS) patients (Tolmunen et al., 2011; Ayache et al., 2018; Capet et al., 2021). Alexithymia has not been investigated at the preclinical stage of MS, which is called the radiologically isolated syndrome (RIS) (Okuda et al., 2009).

Radiologically Isolated Syndrome (RIS) is a preclinical neurological

condition characterized by the incidental discovery of T2-weighted lesions in the brain or spinal cord on MRI scans, meeting the spatial dissemination criteria for multiple sclerosis (MS), in individuals with a normal neurological examination (Lebrun et al., 2008, 2009; Okuda et al., 2009; Lebrun et al., 2015). It is considered a preclinical stage of MS, with a 19.2 % risk of developing symptoms at two years, 34 % at five years, and 51 % at ten years (Okuda et al., 2014; Lebrun et al., 2020, 2021). Factors such as young age, male gender, presence of spinal cord lesions, oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid, and gadolinium-enhancing lesions on MRI scans are associated with an increased risk of progression to clinical MS (Okuda et al., 2014; Lebrun et al., 2021).

* Corresponding author at: Center de Ressources et de Compétence Sclérose en Plaques (CRCSEP). Neurology département, Unité de Recherche Clinique Cote d'Azur (UR2CA-URRIS). CHU Pasteur 2. 30 Voie Romaine. Nice 06002. France.

E-mail address: joly.h@chu-nice.fr (H. Joly).

<https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105905>

Received 20 March 2023; Received in revised form 27 August 2024; Accepted 22 September 2024

Available online 23 September 2024

2211-0348/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

In longitudinal studies comparing RIS to Clinically Isolated Syndrome (CIS) and healthy control groups, both RIS and CIS showed higher levels of fatigue compared to controls, and the mental quality of life score significantly decreased for RIS (Lebrun et al., 2016). The prevalence of cognitive deficits in RIS appears similar to that of CIS (Labiano-Fontcuberta et al., 2016). Cognitive impairment was reported in approximately 30 % of RIS patients in various studies, with a profile resembling MS but generally less severe and often not significant (Lebrun et al., 2010; Amato et al., 2012). A computerized cognitive evaluation study indicated that information processing speed was a central cognitive impairment in RIS, similar to that seen in MS (Menascu et al., 2019). CI in RIS is associated with high T1 lesions and low cortical volume (Amato et al., 2012).

Markers of perivenular demyelination and chronic inflammation in white-matter lesions are also linked to cognitive impairment in RIS (Oh et al., 2021). Evidence suggests that cognitive impairment in RIS may indicate the need for early disease-modifying treatment to reduce the risk of disease progression (D’Anna et al., 2014). Recent studies have shown that cognitive impairment in RIS predicts conversion to MS (Chaloulos-Iakovidis et al., 2021; Domingo-Santos et al., 2021). The presence of cognitive impairment in RIS raises the question of reclassifying it as subclinical MS or cognitive MS (De Stefano et al., 2018)."

While CI has started to be documented in RIS, data from the scientific literature are needed to increase our knowledge about social cognition in this population. Social cognition refers to the cognitive processes necessary for interpersonal relationships (Dulau, 2015). The alteration of social cognition has been identified in different clinical phenotypes of multiple sclerosis (MS) (Dulau et al., 2017). Alexithymia, the inability to identify and describe feelings and externally oriented thinking, is a critical component of social cognition (Taylor, 1987; Nkam et al., 1997). The Toronto Alexithymia Scale (TAS-20), comprising three factors, is commonly used to evaluate the alexithymia level (Bagby et al., 1994). Based on the literature, the prevalence of alexithymia in MS ranges from 10 to 53 % (Challah and Ayache, 2017). Additionally, it has been shown that thalamic brain atrophy in the MS population is related to the level of alexithymia (Chalah et al., 2020; Capet et al., 2021). Alexithymia has also been observed in 41 % of patients with clinically isolated syndrome (CIS) compared to controls (Jouglaux et al., 2021). However, the pathological level of alexithymia in the radiologically isolated syndrome (RIS) population has not been evaluated.

In MS, depression affects about 30.5 % of patients (Boeschoten et al., 2017). Several studies have reported a link between alexithymia and depression in this population (Chahraoui et al., 2008; Chalah et Ayake, 2017). The relation between alexithymia and depression may be bi-directional, with some authors suggesting that alexithymia could predict the appearance of depression and others assuming the opposite effect (Gay et al., 2010; Karpuz Seren, 2022). In contrast, most studies reported no links between cognitive impairment and alexithymia in MS (Montreuil et Lyon-Caen, 1993; Chalah et Ayake, 2017; Dulau et al., 2017; Karpuz Seren, 2022).

The main aim of this prospective study was to measure the prevalence of alexithymia in RIS, compared to recurrent remittent (RR) MS and healthy matched controls. The secondary objective was to evaluate the relationships between alexithymia and measures of cognitive impairment (CI), fatigue, and depression in RIS subjects.

2. Materials and methods

2.1. Participants

This study was conducted at the MS Clinic (CRCSEP) of the Neurology Department, University Hospital of Nice in France. RIS participants based on the 2009 RIS diagnostic criteria were prospectively recruited. The characteristics of the RIS participants were used to select consecutively one healthy-matched control group and one RRMS-matched control group, including 29 participants. Healthy control

volunteers were recruited from the general population to be gender and age-matched. The criteria for the RRMS group were to have clinically defined MS according to the McDonald criteria of 2017 and an EDSS ≤ 3 (Thompson et al., 2018). For all participants, exclusion criteria were to have a neurological disorder except MS, a history of a severe psychiatric illness other than depression, and relapse or modification of disease-modifying treatment in the last three months before the evaluation. MS patients and healthy controls were age, level of education, and sex-matched to harmonize the 3 populations. The characteristics of the three groups are described in Table 1.

2.2. Measurement instruments

According to French laws, the patients received appropriate research information, and non-opposition participation was available. The study received approval from the institutional review board of the Nice University Hospital, and the protocol was registered under the reference 2023 – EI 510.

Alexithymia was measured with the TAS-20, allowing to obtain three factors: difficulty identifying feelings (DIF), difficulty describing feelings (DDF), and externally oriented thinking (EOT) (Bagby et al. 1, 1994). As described in the French validation study from this scale, the cut-off score of ≥ 56 was used to determine whether the score obtained was pathological (Loas et al., 1996). Depression was evaluated with the Fast Beck Inventory (Fast BDI), and the cut-off score of 7/21 was used to determine if the level of depression was significantly high (Benedict et al., 2003). Fatigue was measured with the EMIF-SEP scale, which allows for obtaining scores of physical, cognitive, and social fatigue (Debouverie et al., 2007). Quality of life was evaluated with the SEP-59, which gives scores of Physical (PL) and Mental (ML) limitations of the quality of life (Vernay et al., 2000).

The cognitive evaluation included a measure of the processing speed of information (PSI) with a computerized test named the Computerized Speed Cognitive Test (CSCT) (Ruet et al., 2013). The CSCT is an automated version of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) timed in 90 s, where patients give their answers orally. They also underwent a complete cognitive evaluation with the BCCogSEP (Batterie Courte d’évaluation des fonctions COGNitives dans la Sclérose En Plaques), which is the French version of the Brief Repeatable Battery for Neurological disease (Boringa et al., 2001; Dujardin et al., 2004). This battery comprises the following tests: the Selective Reminding Test (SRT), which evaluates long-term verbal memory. The 10/36 for long-term visual memory, the code which evaluates PSI, verbal span ordered and reversed for verbal short-term and working memory, the PASAT to

Table 1
Demographic and descriptive data comparison between groups.

	HC Mean (SD)	RIS Mean (SD)	RRMS Mean (SD)	P-VALUE ANOVAS
Sex (woman/men)	22 w/ 7 m	22 w/ 7 m	22 w/ 7 m	1.000
Age (in years)	42.1 (12.9)	41.3 (13.3)	41.8 (13)	.95
Educational level	13.7 (2.6)	12.5 (3.2)	12.9 (3.1)	.51
CSCT z-score	0.6 (0.9)	−0.4 (1.3)	−0.3 (1.2)	.002
BCCOG perc 10	2.7 (1.5)	3.9 (2.6)	4.7 (2.8)	.02
BCCOG perc 5	1.2 (1.5)	2.6 (2.4)	2.9 (2.7)	.03
EMIF physical	9.4 (10.5)	14.4 (11.2)	19.6 (11.8)	.005
EMIF cognitive	9.4 (9.6)	13.2 (11.9)	21.9 (13.3)	.001
EMIF social	1.7 (2.5)	2.6 (2.9)	3.9 (2.9)	.02
SEP 59 physical	96.6 (14.5)	75 (36.6)	45.7 (42.3)	<0.0001
SEP 59 mental	83.9 (29)	64.4 (43.6)	41.4 (42.4)	.001
Fast BDI	2.2 (2.2)	3 (3.5)	5.1 (4.4)	.03

HC: Healthy controls; RIS: Radiologically isolated syndrome; RRMS: Recurrent remittent multiple sclerosis RRMS; SD: Standard deviation; CSCT: Computerized Speed Cognitive Test measuring information processing speed; BCCOG: short cognitive battery in the number of pathological scores under the 10th and the 5th percentile; EMIF: fatigue scale; SEP 59: quality of life scale; Fast BDI: Beck Depression Inventory. Bold: stronger p value.

consider sustained attention, two verbal fluency tests for language abilities, and two evaluations of inhibitory control with contrary orders and a go-no-go. The norms from this cognitive battery determine the number of tests that failed at the 10th and the 5th percentiles.

2.3. Statistical analyses

The data were analyzed using SPSS software. The normality distribution was tested for all measures with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk analyses. The variables of age, educational level, cognition, depression, fatigue, and quality of life did not follow a normal distribution. The Kruskal-Wallis test was then used to verify the match quality between groups and to analyze group differences in cognitive measures, depression, fatigue, and quality of life. A *p*-level of 0.05 represented statistical significance.

Nevertheless, alexithymia's distribution was normal. Group differences in alexithymia were then analyzed with analysis of variance (ANOVA) for continuous variables and Khi 2 for nominal variables. Correlations were calculated with Spearman Rho to evaluate the relation between alexithymia and age, educational level, cognitive, fatigue, depression, and quality of life measurements. Bonferroni correction was applied based on the test of twelve variables, and a *p*-value <0.004 was retained as significant for these correlations.

3. Results

3.1. Descriptive statistics

The results of the comparative analysis between RIS, healthy controls, and RRMS groups showed that the groups were well-matched for age, sex ratio, and educational level. The RRMS group had a median EDSS of 2 (ranging from 0 to 3) and a mean disease duration of 11.6 (SD: 6.1). Table 1 shows descriptive data comparisons between groups.

Twenty-nine RIS subjects were prospectively recruited, with 22 women and seven men in each group. The motives for the MRI that led to the diagnosis of RIS are described in Table 2. The RIS participants had a mean age of 41.3 years old (SD: 13.3, 17 – 66) and a mean educational level of 12.5 years of education (SD: 3.2). Significant differences were observed in PSI, global cognitive measures, the three levels of fatigue, quality of life, and depression. There was a tendency of higher prevalence of depression in the RRMS group (4 with severe and eight moderate depression), compared to the RIS group (2 with severe and four moderate depression) and the healthy controls (0 with severe and 1 with moderate depression), *p*=.02. All cases had worse scores for RRMS compared to RIS and healthy controls, with more robust differences observed on PSI at the CSCT, physical and cognitive fatigue at EMIF, and physical and mental limitations of the quality of life measured with SEP 59 (Table 1).

3.2. Group comparison of alexithymia

The level of alexithymia displayed in Fig. 1 was significantly different between the three groups, with the higher score in the RRMS group (mean score of 54.5, SD: 12.3) compared to RIS (mean score of 47.2, SD: 14.8) and healthy controls (mean score of 41.9, SD:12.8), *F* = 6.5,

p=.002. They slightly tended to differ in externally oriented feelings, *F* = 3.1, *p*=.05. However, this difference was mainly highly significant for the difficulty identifying feelings, *F* = 8.7, *p*=.0004 (Table 3). The sample size needed was calculated after the study began. The study's statistical power was evaluated afterward with R software using the mean alexithymia scores from each group with a common standard deviation of 13 and an alpha value of 0.05. The power obtained was 0.927, which indicates that the number of participants per group was sufficient. Nevertheless, while RIS showed a higher level of alexithymia than healthy controls, this difference did not reach significance (*t*: 1.53, *p*= .13).

3.3. Prevalence and correlations of alexithymia in RIS

Ten RIS participants, representing 34 % of our sample, had a pathological level of alexithymia. In comparison, 20.7 % (*n* = 6) of controls and 51.7 % (*n* = 15) of MS patients had a pathological level of alexithymia (Khi 2: 6.1, *p*=.047).

In the RIS group, no significant correlation was observed between the alexithymia scores, age, educational level, and all cognitive measures, including PSI (Rho=−0.03, *p*=.89) (Table 4). After Bonferroni correction was applied, a *p*-value <0.004 was retained as significant. Significant correlations were observed between alexithymia and depression (Rho: 0.66, *p* ≤ .001). A stronger correlation was observed between alexithymia and cognitive fatigue (Rho: 0.74, *p*< .001). The link between alexithymia and depression was significant only with the factor DIF (Rho: 0.63, *p* < .001), and the connection between cognitive fatigue and alexithymia was substantial with the factor DDF (Rho: 61, *p*<.001) and even more with the factor of DIF (Rho: 0.78, *p*<.001). The level of alexithymia was also linked with the score of mental limitation of quality of life (Rho: −0.57, *p*=.001) and mainly with the DIF (Rho: −0.67, *p*<.001). Indeed, alexithymia in RIS is related to a significant decline in mental quality of life.

3.4. Depression, cognitive fatigue, and difficulty identifying feelings in RIS

Since difficulty identifying feelings correlated strongly with both depression and cognitive fatigue, we wanted to explore whether these two variables contributed individually to DIF using a visual analysis (see Fig. 2). Although the sample size was small and the normal distribution was not ensured, we conducted a multiple regression model as an exploratory approach. We started with a simple regression model including only the EMIF cognitive fatigue score as predictor of the DIF score, *R*² = 0.54, *F*(1;27) = 31.7, *p* < .001. Adding the fast-BDI depression score as a second predictor to this model resulted in *DR*² = 0.133, *p* < .001. In this second model, both regression coefficients were significant, *b*EMIF_Cog = 0.376, *t* = 4.89, *p* < .001; *b*BDI = 0.843, *t* = 3.25, *p* = .003. (see Fig. 2) Although these results are to be taken with caution, they suggest that depression and cognitive fatigue contribute independently to difficulty identifying feelings in the RIS group. Importantly, this pattern of results was not found when the same analysis was conducted in the two other groups: only cognitive fatigue predicted DIF, but not depression. Importantly, this pattern of results was not found when the same analysis was conducted in the two other groups: only cognitive fatigue at EMIF predicted DIF (*b* = 0.234, *p* = .017 for the RRMS group; *b* = 0.330, *p* = .013 for the healthy control group), but not depression (*b* = 0.282, *p* = .32 and *b* = - 0.008, *p* = .99, respectively).

4. Discussion

The main objective of this study was to evaluate the prevalence of alexithymia in RIS. The results showed that this prevalence was 34 % in RIS, between the prevalence observed in healthy controls (20.7 %) and RRMS-matched participants (51.7 %). The second objective was to investigate the links between alexithymia, cognition, depression,

Table 2
MRI motives that led to the diagnosis of the RIS participants.

First MRI motive	Number of RIS participants
Ear, nose, throat	8
Headache	7
Trauma	2
Ophthalmology	1
Endocrinology	1
Mood disorder	1
Other reason	9

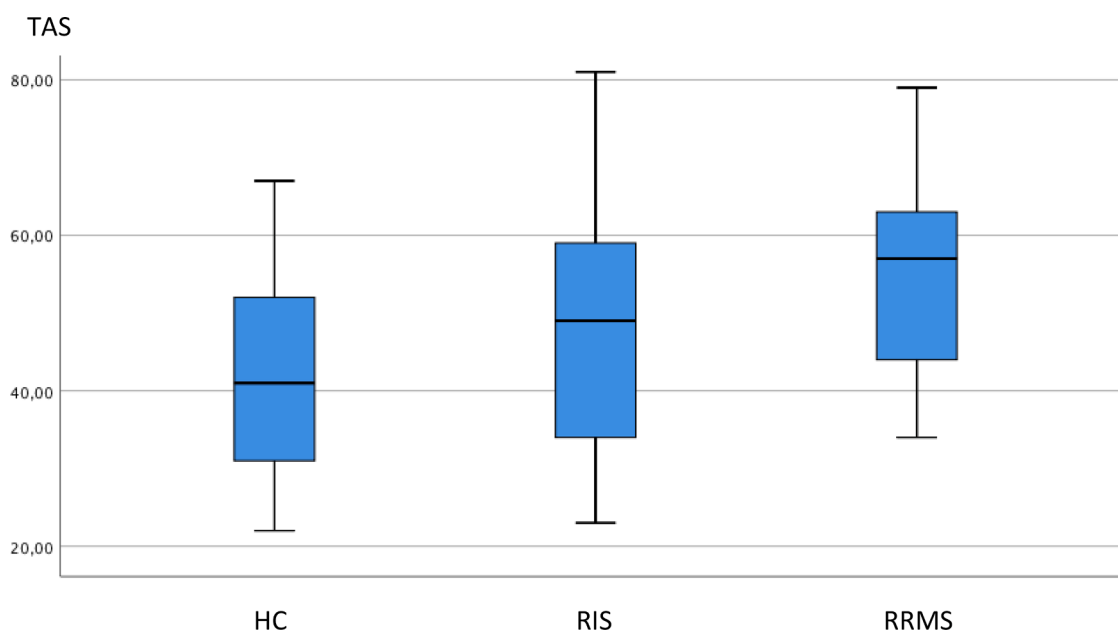


Fig. 1. Level of alexithymia at the TAS 20 in HC, RIS, and RRMS groups.

HC: Healthy controls; RIS: Radiologically isolated syndrome; RRMS: Recurrent remittent multiple sclerosis RRMS

Table 3
Comparison of the level of alexithymia between groups (HC, RIS, RRMS).

Mean, SD	HC	RIS	RRMS	p-value
Total score of alexithymia	41.9 (12.9)	47.24 (14.8)	54.5 (12.33)	.002
DIF	13.5 (5.6)	16.7 (7.6)	20.7 (6.4)	.0004
DDF	11.5 (4.9)	12.7 (5.7)	14.1 (4.8)	.16
EOT	16.8 (4.3)	17.8 (4.8)	19.7 (4.2)	.05

HC: Healthy controls; RIS: Radiologically isolated syndrome; RRMS: Recurrent remittent multiple sclerosis RRMS; SD: Standard deviation; Difficulty identifying feelings (DIF), difficulty describing feelings (DDF), and externally oriented thinking (EOT).

fatigue, and quality of life in RIS. Strong correlations have been observed, but in our population, depression, and cognitive fatigue were mainly related to an increase in alexithymia.

The prevalence of alexithymia observed in our group of healthy controls and RRMS patients is in line with the one observed in previous research: The prevalence of 20.7 % that we observed in our healthy

control group is precisely the same as that reported in the French population (Loas et al., 1995; Guilbaud et al., 2002). The level of alexithymia observed in our RRMS group also aligns with previous findings (Montreuil et Lyon-Caen, 1993; Gleichgerricht et al., 2015; Dulau et al., 2017; Capet et al., 2021). Interestingly, this prevalence of alexithymia in RIS is close to 30 % of CI in the RIS population (Lebrun et al., 2010). Nevertheless, no significant correlation has been observed between the level of alexithymia and cognitive impairment. This is not a surprising result, as many previous studies reported no links between CI and alexithymia in MS, as in CIS (Montreuil et Lyon-Caen, 1993; Chalah et Ayake, 2017; Dulau et al., 2017; Jougoux et al., 2021).

The connection between depression and alexithymia has been frequently reported (Bodini, 2008; Charaoui et al., 2008; Gay et al., 2010). Interestingly, in multiple sclerosis (MS), the factor DIF is mainly associated with depression, as observed in our population at risk of developing MS (Bodini et al., 2008; Charaoui et al., 2008). On the other hand, the correlation between depression and the factor EOT did not reach statistical significance. This result aligns with prior studies indicating that EOT may serve as a defensive strategy (Charaoui et al., 2008; Chalah et Ayake, 2017). Directing their concerns and thoughts outwardly could be a coping strategy for MS patients to avoid and shield

Table 4
Correlations between the three factors of alexithymia and age measures, educational level, cognition, depression, fatigue, and quality of life in the RIS group.

		Alexithymia Total score	Factors of alexithymia		
			Difficulty identifying feelings	Difficulty describing feelings	Externally oriented thinking
Age		−0.09	−0.01	−0.02	.05
Educational level		.02	−0.07	.17	−0.11
Processing speed of information (CSCT)		−0.03	−0.10	.20	.09
Cognition (BCCOG)	Perc. 10	.19	.20	.09	.19
	Perc. 5	.16	.25	.03	0.16
Depression (Fast BDI)		0.66 ***	0.63 ***	0.52 **	0.48 **
Fatigue	Physical	0.42 *	0.50 **	0.23	0.25
	Cognitive	0.74 ***	0.78 ***	0.61 ***	0.44 *
	Social	0.47 **	0.41 *	0.35	0.44 *
Quality of life	Physical limitations	−0.19	−0.26	−0.12	−0.11
	Mental limitations	−0.57 ***	−0.67 ***	−0.39 *	−0.19

p significance:.

* ≤.05,.

** ≤ 0.01,.

*** ≤.001 (significant correlation after Bonferroni correction was applied).

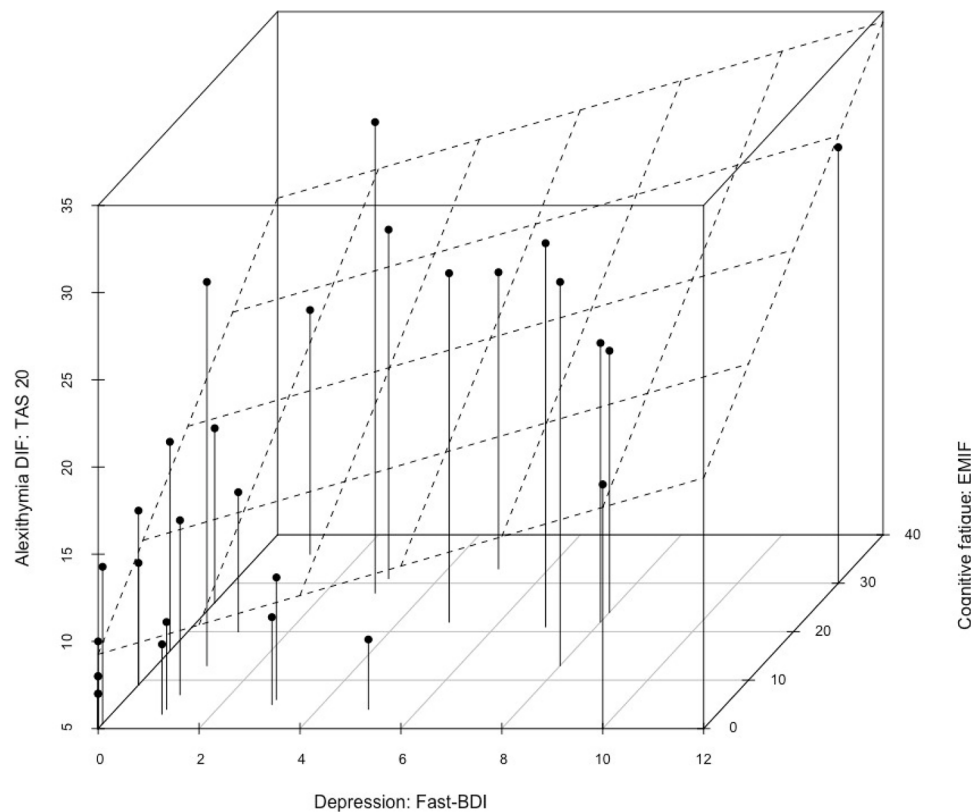


Fig. 2. 3D-scatterplot of alexithymia difficulty identifying feelings (DIF) scores as a function of cognitive fatigue and depression in the RIS group.

themselves from the overwhelmingly distressing feelings associated with the unpredictable progression of their disease. The same authors observed a reduction in EOT and depression over time in their cohort, possibly due to a better acceptance of the disease (Chahraoui et al., 2014). Facing the highly unpredictable nature and the risk of developing MS, participants at risk could be primarily relying on this coping strategy.

The nature of the relationship between depression and alexithymia remains unclear. For some authors studying an average population with alexithymia, the difficulty in identifying their emotions could induce a vulnerability to depression (Bonnet et al., 2012). Furthermore, a causal path model analysis has shown that alexithymia may predict depression in MS (Gay et al., 2010). On the other hand, some authors suggest that “depressive mood could be associated with patients using emotional inhibition strategies to cope with their symptoms and therefore experiencing greater difficulty in describing their feelings” (Karpuz Seren et al., 2022). It has been suggested that difficulty identifying feelings could be a symptom overlap between the two dimensions of alexithymia and depression (Ready et al., 2016).

The same question of intertwined relationship was addressed about fatigue and alexithymia, with some authors suggesting that the DIF factor of alexithymia could predict the severity of fatigue (Bodini et al., 2008). The explanation of this observation is supported by the idea that alexithymia could heighten attention to bodily sensation and hence exaggerate MS patients’ perception of fatigue (Lumley et al., 1996; Chalah et Ayake, 2017). However, in our cohort of RIS, only cognitive fatigue and not physical fatigue correlate with the level of alexithymia, especially with the factors DIF and DDF. Cognitive fatigue is a frequent MRI motive in RIS (Lebrun et al., 2016). It has also been demonstrated that cognitive fatigue may predict cognitive deficits in MS, as in a healthy control group (Spiegelberg et al., 2021).

New explanations of the causes and mechanisms of cognitive fatigue in MS have been recently proposed based on a pathophysiological theory using causal Bayesian reasoning (Manjaly et al., 2019). This explanatory

model highlights the role of the inflammatory process and gray matter atrophy in the insula and the anterior cerebral cortex in the genesis of cognitive fatigue in MS. The strong impact of cognitive fatigue that we observed in our RIS population, as in the RRMS groups, could be due to a lack of resources that does not allow the mechanism underlying alexithymia to function correctly, as it does for cognition. Besides, it has also been shown that immune dysfunction is linked to alexithymia in the HIV population (McIntosh et al., 2014). In addition, a recent literature review indicated that higher fatigue levels could predict the degree of socio-cognitive impairment in MS (Roheger et al., 2024).

This review also indicated the need for further research to apprehend the neural mechanisms underlying socio-cognitive impairments. As described previously, alexithymia partly correlates to thalamic atrophy in MS and CIS (Capet et al., 2021). Thalamic atrophy could induce and be a marker of network dysfunctions that may explain socio-cognitive as cognitive impairments in MS (Schoonheim et al., 2015). Furthermore, in MS and particularly CIS, alexithymia was significantly associated with decreased volumes of cerebral white matter, brainstem, thalami, and corpus callosum (Capet et al., 2021). Synaptic and network dysfunctions in MS could induce not only cognitive impairment but also psychiatric symptoms (Di Filippo et al., 2018; Menculini et al., 2023). Indeed, a disconnection syndrome due to diffuse inflammatory and neurodegenerative brain damage could pave the way for psychopathological manifestations in the MS spectrum (Menculini et al., 2023). In line with this biological perspective, alexithymia in the RIS population could be related to neuronal circuit disconnection. Fundamentally, alexithymia as depression in MS and RIS is probably the fruit of the intertwined relation between reactional mood disorders and neural-based dysfunctions.

One of the limitations of our study is that it did not consider another factor that could be related to alexithymia in RIS, namely anxiety. Different studies demonstrated a link between anxiety and alexithymia in MS, either with the factor DIF or DDF (Charahoui et al., 2008; Christopoulos et al., 2020). Anxiety is a frequent symptom of MS that

tends to be undervalued in clinical practice (Boeschoten et al., 2017). The prevalence of depression has been reported to be around 50 % in a study about a psychiatric disturbance in RIS, mainly so-called anxious depression (Labiano-Fontcuberta et al., 2015). RIS participants showed higher scores on items rating for anxiety than CIS, but no specific scale was used to measure anxiety in this study. Hence, the prevalence of anxiety and its relationship with alexithymia in RIS remains to be investigated. Indeed, data from the literature tend to indicate that alexithymia could be a factor of vulnerability for anxiety symptomatology, as for depression, in MS (Gay et al., 2010; Carvalho et al., 2023). A larger scale study would be needed to disentangle the causality relationship between alexithymia and psychiatric disturbances like depression and anxiety in the RIS population. Furthermore, psychiatric disturbances including euphoria, hallucinations, delusion or bipolar disorder were reported in some cases in MS, and may be either an MRI motives for RIS diagnostics or even an early sign of clinical conversion into MS (Diaz-Olavarrieta et al., 1999; Rosti-Otajarvi et Hamalainen, 2012; Dulau, 2015; Okuda et Lebrun Frenay, 2024). Hence, the exclusion criteria for a history of a severe psychiatric illness other than depression may have biased the selection of participants in the present study, potentially leading to an underestimation of alexithymia. Another limitation is the relatively small sample size from the present study, which could explain why the difference in the mean level of alexithymia between RIS and the healthy control group did not reach significance. As previously described, the relation between depression and alexithymia is probably bidirectional. To control for this effect and to assess whether brain lesions would be the cause of alexithymia, it could be interesting to compare the level of alexithymia in RIS with healthy controls with depression.

It has been demonstrated that high levels of alexithymia are related to low empathy in the MS population (Gleichgerricht et al., 2015; Chalah et al., 2020). Furthermore, high levels of DIF and EOT were associated with increased moral permissibility (Gleichgerricht et al., 2015). This observation led the authors to conclude that alexithymia may affect the patient's quality of life and social participation. This aligns with our statement about the impact of alexithymia on the mental quality of life in RIS participants.

In our cohort, it is mainly the DIF that increases from healthy controls to RIS and then in RRMS. This difficulty in identifying feelings could relate to the problem of recognizing emotions. Indeed, it has been shown that modified oculomotor observation strategies are linked to facial emotion recognition impairment in the MS spectrum, including RIS (Polet et al., 2022). Hence, when pathological oculomotor strategies are identified, remediation of eye gaze strategies while observing emotional faces could be beneficial. The Reading the Mind in the Eyes test, which evaluates emotional recognition, is sensitive to a deterioration of social cognition in MS (Chalah et al., 2017; Dulau et al., 2017). Links between alexithymia and impaired facial emotion recognition measured at the Reading the Mind in the Eyes Test have been reported frequently through a review of the literature in a large and diverse population, including MS (Raimo et al., 2017; Pisani et al., 2021; Karpuz Seren et al., 2022). Further research will assess this other dimension of social cognition in the RIS population with this test to evaluate the potential intertwined relation between alexithymia and facial emotion recognition.

Finally, applied psychological intervention of multiple component types (e.g., psychodynamic, cognitive behavioral, and skilled-based therapies) showed efficiency in decreasing alexithymia in a cancer population (Tulipani et al., 2010). In terms of care, it would be exciting to assess the effect of such types of therapies in persons with MS and RIS showing pathological levels of alexithymia.

5. Conclusions

The present study found that 34 % of individuals with radiologically isolated syndrome (RIS) experience alexithymia, a condition

characterized by difficulty identifying feelings. This prevalence falls between the levels observed in healthy matched controls and individuals with relapsing-remitting multiple sclerosis. The study also revealed that the difficulty in identifying feelings tends to increase as the disease progresses. Furthermore, the presence of depression and cognitive fatigue significantly contributes to the development of alexithymia in RIS patients, impacting their mental quality of life. Therefore, it is essential to properly evaluate and consider the potential presence of alexithymia in the RIS population to prevent this social cognition impairment from significantly affecting their daily interactions.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRediT authorship contribution statement

Héloïse Joly: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Emilie Gerbier:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Software, Formal analysis. **Margaux Zerlini:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Roxane Fabre:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Software, Formal analysis. **Cassandre Landes-Château:** Writing – review & editing, Software, Resources, Investigation. **Lydiane Mondot:** Writing – review & editing, Investigation, Data curation. **Mikael Cohen:** Writing – review & editing, Investigation. **Christine Lebrun-Frenay:** Writing – review & editing, Validation, Project administration, Methodology, Investigation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

None.

References

- Amato, M.P., Hakiki, B., Goretti, B., et al., 2012. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 78 (5), 309–314. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824528c9>, 31.
- Ayache, S.S., Lefaucheur, J.P., Crénage, A., et al., 2018. Could neurophysiological measures help understanding alexithymia in multiple sclerosis? *Neurophysiologie Clinique* 48 (3), 131. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.009>.
- Bagby, R.M., Parker, J.D.A., Taylor, G.J., 1994. The twenty-item Toronto Alexithymia scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J. Psychosom. Res.* 38 (1), 23–32.
- Benedict, R.H., Fishman, I., McClellan, M.M., et al., 2003. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 9 (4), 393–396.
- Bodini, B., Mandarelli, G., Tomassini, V., et al., 2008. Alexithymia in multiple sclerosis: relationship with fatigue and depression. *Acta Neurol. Scand.* 118 (1), 18–23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00969.x>, 2008 Jul.
- Boeschoten, R.E., Braamse, A.M.J., Beekman, A.T.F., 2017. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Sci.* 15 (372), 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.067>.
- Bonnet, A., Bréjard, V., Pasquier, A., et al., 2012. Affectivity and alexithymia: two dimensions explicative of the relationship between anxiety and depressive symptoms. *Encephale* 38 (3), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2011.03.006>.
- Boringa, J.B., Lazeron, R.H., Reuling, et al., 2001. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult. Scler.* 7 (4), 263–267. <https://doi.org/10.1177/135245850100700409>.
- Capet, N., Joly, H., Suply, C., et al., 2021. Alexithymia in multiple sclerosis: clinical and radiological correlations. *Rev. Neurol. (Paris)* 177 (3), 302–311. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.06.008>.
- Carvalho, T., Gomes, C., Rodrigues, A., da Motta, C., 2023. Neuropathic pain, cognitive fusion, and alexithymia in patients with multiple sclerosis: cross-sectional evidence for an explanatory model of anxiety symptoms. *J. Clin. Psychol.* 79 (5), 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/jclp.23483>.
- Chalah, M.A., Ayache, S.S., 2017. Alexithymia in multiple sclerosis: a systematic review of literature. *Neuropsychologia* 104, 31–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.034>.
- Chalah, M.A., Kauv, P., Lefaucheur, J.P., et al., 2017. Theory of mind in multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. *Neurosci. Lett.* 29 (658), 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.08.055>.

- Chalah, M.A., Kauv, P., Palm, U., et al., 2020. Deciphering the neural underpinnings of alexithymia in multiple sclerosis. *Neurosci. Lett.* 23 (725), 134894. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134894>.
- Chaloulos-Iakovidis, P., Wagner, F., Weber, L., et al., 2021. Predicting conversion to multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: a retrospective study. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 16 (14), 17562864211030664. <https://doi.org/10.1177/17562864211030664>.
- Chahraoui, K., Poinot, J.M., Viegas, N., et al., 2008. Alexithymia and links with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Rev. Neurol.* 164 (3), 242–245. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2007.09.006>.
- Chahraoui, K., Duchene, C., Rollet, F., et al., 2014. Longitudinal study of alexithymia and multiple sclerosis. *Brain Behav.* 4 (1), 75–82. <https://doi.org/10.1002/brb3.194>.
- Christopoulos, A.L., Poulos, A., Pavlopoulos, V., 2020. The relationship between dimensions of mental health and alexithymia in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 46, 102525. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102525>.
- D'Anna, L., Lorenzini, S., Perelli, A., et al., 2014. The contribution of assessing cognitive impairment in radiologically-isolated syndrome (RIS): a single case report follow-up study. *Mult. Scler.* 20 (14), 1912–1915. <https://doi.org/10.1177/1352458514523693>.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., et al., 2007. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 13 (8), 1026–1032.
- De Stefano, N., Giorgio, A., Tintoré, M., et al., 2018. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult. Scler.* 24 (2), 214–221. <https://doi.org/10.1177/1352458517717808>.
- Di Filippo, M., Portaccio, E., Mancini, A., Calabresi, P., 2018. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 19 (10), 599–609. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0053-9>.
- Diaz-Olavarrieta, C., Cummings, J.L., Velazquez, J., Garcia de la Cadena, C., 1999. Neuropsychiatric manifestations of multiple sclerosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 11 (1), 51–57. <https://doi.org/10.1176/jnp.11.1.51>. WinterPMID: 9990556.
- Domingo-Santos, Á., Labiano-Fontcuberta, A., Aladro-Benito, Y., et al., 2021. Predicting conversion to multiple sclerosis by assessing cognitive impairment in radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 49, 102749. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102749>.
- Dujardin, K., Sockeel, P., Cabaret, M., et al., 2004. La BCCog -SEP: une batterie courte d'évaluation des fonctions cognitives destinées aux patients souffrant de sclérose en plaques. *Rev. Neurol. (Paris)* 160 (1), 51–62. [https://doi.org/10.1016/s0035-3787\(04\)70847-4](https://doi.org/10.1016/s0035-3787(04)70847-4).
- Dulau, C., 2015. Introduction to social cognition. In: Brochet, B. (Ed.), *Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Disease*. Springer, Cham, pp. 181–194.
- Dulau, C., Deloire, M., Diaz, H., et al., 2017. Social cognition according to cognitive impairment in different clinical phenotypes of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 264 (4), 740–748. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8417-z>.
- Gay, M.C., Vignaud, P., Garitte, C., et al., 2010. Predictors of depression in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 121 (3), 161–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01232.x>.
- Gleichgerricht, E., Tomashits, B., Sinay, V., 2015. The relationship between alexithymia, empathy, and moral judgment in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 22 (9), 1295–1303. <https://doi.org/10.1111/ene.12745>.
- Guilbaud, O., Loas, G., Corcos, M., et al., 2002. Alexithymia in addictive behaviors and in healthy subjects: results of a study in French speaking subjects. *Annales Médico-Psychologiques* 160, 77–85. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(01\)00134-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(01)00134-2).
- Jougleux, C., Hennion, S., Outteryck, O., et al., 2021. Characterization of alexithymia in clinically isolated syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)* 177 (9), 1145–1150. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.01.017>.
- Karpuz Seren, B., Acikgoz, M., Piri Cinar, B., et al., 2022. The relationship between alexithymia, reading the mind in the eyes and cognition in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 68, 104196. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104196>.
- Labiano-Fontcuberta, A., Aladro, Y., Martínez-Ginés, M.L., 2015. Psychiatric disturbances in radiologically isolated syndrome. *J. Psychiatr. Res.* 68, 309–315. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.05.008>.
- Labiano-Fontcuberta, A., Martínez-Ginés, M.L., Aladro, Y., et al., 2016. A comparison study of cognitive deficits in radiologically and clinically isolated syndromes. *Mult. Scler.* 22 (2), 250–253. <https://doi.org/10.1177/1352458515591072>.
- Lebrun, C., 2015. The radiologically isolated syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)* 171 (10), 698–706. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.05.001>.
- Lebrun, C., Bensa, C., Debouverie, M., et al., 2008. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging, clinical conversion profile. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 195–198. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108274>.
- Lebrun, C., Bensa, C., Debouverie, M., et al., 2009. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch. Neurol.* 66, 841–846. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.119>.
- Lebrun, C., Blanc, F., Brassat, D., 2010. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler.* 16 (8), 919–925. <https://doi.org/10.1177/1352458510375707>.
- Lebrun, C., Cohen, M., Clavelou, P., 2016. Evaluation of quality of life and fatigue in radiologically isolated syndrome. *Rev. Neurol. (Paris)* 172 (6–7), 392–395. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.04.004>.
- Lebrun-Frenay, C., Kantarci, O., Siva, A., et al., 2020. Radiologically isolated syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann. Neurol.* 88 (2), 407–417. <https://doi.org/10.1002/ana.25799>.
- Lebrun-Frenay, C., Rollet, F., Mondot, L., et al., 2021. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA* 4 (10), e2128271. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28271>.
- Loas, G., Fremaux, D., Otmami, O., et al., 1995. Prevalence of alexithymia in a general population. Study in 183 “normal” subjects and in 263 students. *Ann. Med. Psychol. (Paris)* 153 (5), 355–357.
- Loas, G., Otmami, O., Fremaux, D., et al., 1996. External validity, reliability and basic score determination of the Toronto Alexithymia Scales (TAS and TAS-20) in a group of alcoholic patients. *Encephale* 22 (1), 35–40.
- Lumley, M.A., Stettner, L., Wehmer, F., 1996. How are alexithymia and physical illness linked? A review and critique of pathways. *J. Psychosom. Res.* 41 (6), 505–518. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00222-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00222-x).
- McIntosh, R.C., Ironson, G., Antoni, M., et al., 2014. Alexithymia is linked to neurocognitive, psychological, neuroendocrine, and immune dysfunction in persons living with HIV. *Brain Behav. Immun.* 36, 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.024>.
- Manjaly, Z.M., Harrison, N.A., Critchley, H.D., et al., 2019. Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 90 (6), 642–651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>. Epub 2019 Jan 25.
- Menascu, S., Stern, M., Aloni, R., et al., 2019. Assessing cognitive performance in radiologically isolated syndrome. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 32, 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.030>.
- Menculini, G., Mancini, A., Gaetani, L., et al., 2023. Psychiatric symptoms in multiple sclerosis: a biological perspective on synaptic and network dysfunction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 94 (5), 389–395. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329806>.
- Montreuil, M., Lyon-Caen, O., 1993. Troubles thymiques et relation entre alexithymie et dysfonctionnement interhémisphérique dans la sclérose en plaques. *Rev. Neuropsychol.* 3, 287–302.
- Nkam, I., Langlois-Thery, S., Dollfus, S., et al., 1997. Negative symptoms, depression, anxiety and alexithymia in DSM III-R schizophrenic patients. *Encephale* 23 (4), 267–272.
- Oh, J., Suthiphosuwat, S., Sati, P., et al., 2021. Cognitive impairment, the central vein sign, and paramagnetic rim lesions in RIS. *Mult. Scler.* 27 (14), 2199–2208. <https://doi.org/10.1177/13524585211002097>.
- Okuda, D.T., Mowry, E.M., Beheshtian, A., et al., 2009. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 72, 800–805. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.00000335764.14513.1a>.
- Okuda, D.T., Siva, A., Kantarci, O., et al., 2014. Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event PLoS One. Mar 9 (3), e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>.
- Okuda, D.T., Lebrun-Frenay, C., 2024. Radiologically isolated syndrome in the spectrum of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 30 (6), 630–636. <https://doi.org/10.1177/13524585241245306>. May.
- Pisani, S., Murphy, J., Conway, J., et al., 2021. The relationship between alexithymia and theory of mind: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 131, 497–524. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.036>.
- Polet, K., Hesse, S., Joly, H., et al., 2022. Facial emotion impairment in multiple sclerosis is linked to modifying observation strategies of emotional faces. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 69 (5), 104439. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104439>.
- Raimo, S., Trojano, L., Pappacena, S., et al., 2017. Neuropsychological correlates of theory of mind deficits in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychology* 31 (7), 811–821. <https://doi.org/10.1037/neu0000372>.
- Ready, R.E., Mather, M.A., Santorelli, G.D., et al., 2016. Apathy, alexithymia, and depressive symptoms: points of convergence and divergence. *Psychiatry Res.* 30 (24), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.046>.
- Ricciardi, L., Demartini, B., Fotopoulou, A., et al., 2015. Alexithymia in Neurological Disease: a Review. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 27 (3), 179–187. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14070169>.
- Roheger, M., Grothe, L., Hasselberg, L., et al., 2024. A systematic review and meta-analysis of socio-cognitive impairments in multiple sclerosis. *Sci. Rep.* 14 (1), 7096. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53750-5>.
- Rosti-Otajarvi, E., Hamalainen, P., 2012. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler J* 19, 31–45. <https://doi.org/10.1177/1352458512439437>.
- Ruet, A., Deloire, M.S., Charré-Morin, J., et al., 2013. A new computerized cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 19 (12), 1665–1672.
- Schoonheim, M.M., Hulst, H.E., Brandt, R.B., et al., 2015. Thalamus structure and function determine severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 84 (8), 776–783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001285>.
- Sifneos, P.E., 1973. The prevalence of ‘Alexithymic’ characteristics in psychosomatic patients. *PPS* 22, 255–262.
- Spiegelberg, N., Breuer, S., Nielsen, J., Saliger, J., Montag, C., Karbe, H., Markert, S., 2021. Cognitive fatigue predicts cognitive failure in multiple sclerosis patients and healthy controls: a Case-control study. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 36 (6), 908–917. <https://doi.org/10.1093/arcin/aca118>. Aug 31PMID: 33316071.
- Taylor, G.J., 1987. I alexithymia: history validation of the concept. *Transcultural Psychiatric Res. Rev.* 24 (2), 85–95.
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., et al., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17 (2), 162–173.

- Tolmunen, T., Heliö, M., Lehto, S.M., et al., 2011. Stability of alexithymia in the general population: an 11-year follow-up. *Compr. Psychiatry* 52 (5), 536–541.
- Tulipani, C., Morelli, F., Spedicato, M.R., et al., 2010. Alexithymia and cancer pain: the effect of psychological intervention. *Psychosom. Med.* 79 (3), 156–163. <https://doi.org/10.1159/000286960>.
- Vernay, D., Gerbaud, L., Biollay, S., et al., 2000. Qualité de vie et sclérose en plaques: validation de la version francophone d'un auto-questionnaire, le SEP-59. *Rev. Neurol.* 156 (3), 247–263.

Annexe 14 : Validation Française de l'échelle de dépistage des troubles sexuels

French validation of the sexual complaints screener (SCS) for patients with Multiple Sclerosis

Validation française du questionnaire de plainte sexuelle (QPS) pour les patients atteints de sclérose en plaques

Saskia Bresch¹ MD, Heloise Joly^{1,2} Msc, Renato Colamarino³ MD, Imad Bentellis⁴ MD MCRs, Sophie Tur¹, Salim Fakir¹, Carol Burte⁵ MD, Christine Lebrun-Frenay^{1,2} MD, PHD

Author affiliations :

1 CRC SEP, MS Clinic, Neurology Department, CHU Pasteur 2, Nice, France

2 UR2CA URRIS, Université Cote d'Azur, Nice, France

3 Neurology Department, CH Antibes, France

4 Urology Department, CHU Pasteur 2, Nice, France

5 Centre hospitalier Princesse Grace, Monaco

Corresponding author

bresch.s@chu-nice.fr

30 avenue de la voie Romaine

06001 Nice Cedex

Abstract

Introduction: Sexual dysfunctions are frequent in the general population and even more frequent in individuals with chronic neurological disorders like Multiple Sclerosis (MS). Several studies indicate that patients would like healthcare workers to address sexual problems. Indeed, those complaints are not currently sufficiently detected and treated. In clinical practice, there is a lack of a screening scale in French to help patients and professionals.

Objective: The main aim of this study was to evaluate the reliability and validity of the French adaptation of the self-assessment Sexual Complaints Screener scale for Women (SCS-W) and Men (SCS-M).

Method: A prospective study on patients with MS was performed in two centers. The SCS-W was adapted into French (*QPS-F: questionnaire de plaintes sexuelles-Femmes*) and compared to the reference questionnaire Female Sexual Function Index-19 (FSFI-19). The SCS-M was adapted into French (*QPS-H: questionnaire de plaintes sexuelles-Hommes*) and compared to the reference International Index of Erectile Function-15 (IIEF15).

Results: 101 women and 35 men with MS were included. The median age was 40.5 years (20-68 years). The internal coherence of the QPS in French using the Cronbach alpha coefficient was 0.89 for women and 0.71 for men, giving high reliability. For women, the convergence using the bivariate Pearson correlation coefficient was good for desire and satisfaction, while it was average for orgasm, pain, and arousal excitability. For men, the convergence was good for desire, pleasure, and ejaculation.

Conclusion: The French versions of the screeners of sexual complaints, namely QPS-F and QPS-H, are reliable and validated tools compared with the reference questionnaires, FSFI and IIEF-15, respectively. The QPSF/H allows brief, simple, and accurate evaluations to screen and assess complaints concerning sex difficulties. It can provide support to clinicians who are less familiar with medicine concerning sex and hence allows them to suggest adapted care. These questionnaires are adapted but not specific to MS. They could be used in other pathologies and the general population.

Keywords: Sexual complaint, Sexual dysfunction, Screener, Validation, Multiple Sclerosis.

1. Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is a polysymptomatic chronic neurological autoimmune disease usually diagnosed between 20 and 50 years old. Sexuality is a complex topic combining biological, sociocultural, and psychological factors. Sexual dysfunctions (SD) are frequent in the average population and even more frequent in MS [1]. It strongly impacts patients' quality of life as they are in an active sexual time due to their youth. Many studies [2, 3] report that patients would like healthcare workers to discuss SDs that are not sufficiently screened and considered. Sexual dysfunctions often significantly impact their emotional and social life and negatively change their quality of life [4].

Sexual dysfunctions differ naturally between men and women. In 2004, an international survey reported that 43% of women and 31% of men declared SD [5-7]. Genito-sexual problems in women concern mainly lack of desire, arousal, and orgasm [8], while for men, it impacts primarily erectile dysfunctions, and it increases with age. Hypoactive sexual desire was reported in 30% of women and 15% of men. Orgasmic dysfunction was found in 10 to 15% of women, with sexual pain in about 5% of men.

The reported incidence of sexual problems in patients with MS varies depending on the study and gender. For women, a meta-analysis published in 2019 reported an incidence of 27 to 95%, depending on the methodology and the country [9]. Indeed, one out of two women with MS presented SD. For men, a review of several studies from different parts of the world estimated a 30 to 73% level of SD in patients with MS [10]. The heterogeneity may result from differences in the sizes of the populations, the average age, and the disease duration. For similar age groups, some studies described 71.1% of DS in MS compared to 19.5% in the average population [11].

Furthermore, a meta-analysis showed that the risk of DS was 1.87 times higher in women with MS than in controls [12]. The most frequent DS in men was erectile dysfunction, which is reported to be 66.7 to 74.2% in different studies [13, 14]. SD may occur at any stage of the disease but appears more often after a few relapses or during the progressive phase of MS [15]. Nevertheless, SD may also occur at the disease's start and constitutes one aspect of the first clinical event. Forty-five percent of patients significantly decrease their sexual activity in the early phase of the disease [16].

Sensorial and sensitive dysfunctions, the increase of disability measured with EDSS, the frequency of relapses, depression, fatigue, treatment's side-effects, and MS symptoms involving the bladder and anorectal dysfunctions or spasticity may play a role in DS [17-20]. For example, an overactive bladder may induce loss of urine, often a reason for women with MS to reduce or abandon sexual practice [16]. A recent review described links between the localization of brain lesions and dysfunction of sexual excitability, lubrication, and orgasm [21]. Women with MS complain mainly of reduced sexual desire and vaginal lubrication, orgasmic dysfunction, sensitive impairment in the vaginal and genital region, dyspareunia, and spasticity during sexual intercourse [22-24]. Hypersexuality and paraphilia are rare in MS but have been described as linked to some specific brain lesions in the septal and hypothalamus regions [23, 25].

In MS, SD is classified into primary, secondary, and tertiary sexual dysfunctions [16]. The primary SD is directly linked to the pathology and demyelinating lesions in the brain or the spinal cord [26]. Dysfunctions of genital sensitivity (hypo or hypersensitivity), lubrication, and desire loss constitute primary SD. Endocrinal modifications have been reported with a dysfunction of the gonadal-pituitary-hypothalamus axis that can modify the secretion of sexual hormones [27]. Secondary SD is due to MS symptoms or treatments' side effects. Examples of secondary SD are fatigue, depression, spasticity, urinary loss, motors, and sensitive impairments. Tertiary SD relates to the psychosocial impacts of the disease on self-esteem, corporal image, fear of rejection, and couple relationships.

Several validated questionnaires in French that are useful for clinical research already exist, but they need to be more focused on fast and efficient screening [28]. The most frequently used scales for assessing sexual functioning are the International Index of Erectile Function (IIEF15) and the Female Sexual Function Index FSFI for women [29-32]. Based on a survey, 84% of patients with MS would like to discuss further about sexual issues with their MS specialist. However, only 15% of those specialists declare talking about it with their patients, and there is a strong demand for complementary training on that matter [2]. Quicker and more straightforward questionnaires in French are needed to support easy routine screening. In 2010, the International Society for Sexual Medicine (ISSM) recognized the need for a brief measurement scale for the assessment of sexual problems and created the Sexual Complaint Screener for Women (SCS-W) and the Sexual Complaint Screener for Men

(SCS-M) [28,33]. No French study has tested the psychometric properties (i.e., reliability and validity) of the SCS-W and the SCS-M, respectively, which were only validated in German [34] and Turkish [35]. This study aims to offer a version of the SCS-W and SCS-M in French and to evaluate its validity and reliability.

2. Method

2.1. Participants

A population of French-speaking patients with MS was selected based on McDonald's 2017 criteria [36]. Adult patients with all courses of MS: relapsing-remitting (RR), secondary progressive (SP), and primary progressive (PP) were recruited. Exclusion criteria included a history of neurological other than MS or systemic diseases and a history of psychiatric illness except for depressive symptoms. Each patient completed two questionnaires: the QPS-F (*questionnaire de plaintes sexuelles-Femmes*) and the French FSFI for the women, and the QPS-H (*questionnaire de plaintes sexuelles-Homme*) and the French IIEF15 for the men [29-31]. A signed agreement was obtained from all participants, including a non-opposition clause to fill out the questionnaires. Patients were informed of the intimate nature of the questions and that the evaluation was anonymous and voluntary.

Furthermore, according to French laws, this study has been registered using the MR-004 reference methodology concerning the legal management of personal data for analysis, evaluation, or research, thus not modifying usual practice (N°F20220309151617). The following data were collected: MS course, age, gender, and disability evaluated with the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

2.2. Procedure and adaptation methodology

This prospective study was performed in the South of France centers: the Nice Cote d'Azur MS Clinic and the Antibes General Hospital. Neurologists managed and collected the questionnaires during hospitalization or outpatient consultation between January and April 2022. The time to complete the survey was estimated to be between 5 to 10 minutes.

Because of cultural and linguistic differences, the French questionnaire adaptation followed the Cosmin study methodology with a double-double-blind translation [37]. The volunteers underlined no negative feedback, and no additional revision was made to the final questionnaire. These final French versions of the QPS-F and -H questionnaires are provided in Annexes 1 and 2.

2.3. Questionnaires

The QPS-F/H evaluates the sexual complaints of women/men during the last six months [28, 33]. Some domains are specific to women (vaginismus, persistent genital arousal disorder), and others are specific to men, such as premature and delayed ejaculation and anxiety relating to penis size and form. The QPS-F addresses in 10 points the domains of sexual functions of desire, arousal, orgasm, pain, and sexual satisfaction. The QPS-H addresses in 10 points the sexual parts of sexual desire, erection, ejaculation, pain, sex size and shape, and sexual satisfaction. The first seven questions relate to two main sections: the first, labeled « Part A,” measures the frequency or degree of dysfunction of the sexual problem. The second, « Part B”, evaluates the level of distress related to the sexual problem. The ninth question is open and requires complementary information about the patient’s sexual life. The tenth question asks if the patient needs further detailed examination of the sexual problems, which may be helpful to know if the patient wishes to go further with care.

The IIEF-15, used as a standardized measure of erectile function, orgasm, desire, sexual and overall sexual satisfaction, relies on self-reporting and consists of 15 items. The IIEF has been extensively recognized and used as the international standard for assessing male sexual dysfunctions; it has been translated and validated in French [31]. It is a clinician-rated tool, applicable only to men, that assesses sexual dysfunction over the past four weeks.

The FSFI [29, 32] is a self-evaluation of female sexual function of 19 points that evaluates female sexuality in the previous four weeks. It considers six topics on sexual function, including desire (2 items), arousal (4 items), lubrication (4 items), orgasm (3 items), satisfaction (3 items) and pain (3 items). The FSFI has been translated and validated in French [38]. The questionnaire items are evaluated with the Likert scale

ranging from 0 to 5 points for the frequency and intensity of the problems. The total score is determined using a calculation algorithm by Rosen et al. [29]. A total score below 26 has been set as a threshold value for diagnosing SD, the maximal score being 36 [39].

The four QPS-F/FSFI and QPS-H/IIEF15 questionnaires were digitalized using Sphinx software to obtain a user-friendly screen with the answers to provide with boxes to tick. The anonymous data was then collected into a database using the Sphinx repository.

2.4. Statistical analysis

The reliability or internal coherence of these QPS-F/H questionnaires was evaluated with Cronbach's alpha coefficient. It assesses how consistently a set of items in a questionnaire or test measures the same underlying concept. Its value ranges from 0 to 1. The interpretation of the alpha value is as follows: Below 0.60: Poor internal consistency; 0.60 to 0.70: Adequate internal consistency. 0.70 to 0.80: Good internal consistency. 0.80 to 0.90: Excellent internal consistency. Above 0.90: Extremely high internal consistency, possibly with item redundancy.

The convergent validity was assessed using Pearson's (r) bivariate correlation between items of the QPS-F/H and the corresponding items of the FSFI/ IIEF15 when there was an equivalent dimension. A dimension corresponds to a collection of items investigating the same domain. For example, for women, the measurement of « desire » corresponds to item 1 of QSP-F and items 1 and 2 of FSFI. The overall coefficient was calculated for each corresponding dimension, and the minimum and maximum coefficient for each related measurement entity. When its absolute value ranged from 0.00 to 0.25, it corresponded to a weak relationship; from 0.25 to 0.5, an average relationship, from 0.5 to 0.75, was considered good, and above 0.75 is excellent. Pearson's bivariate correlation also assessed discriminant validity but was related to the questionnaires' divergent dimensions. For example, persistent genital arousal (question 7 of the QPS-F) was correlated with the combination of the other domains of the FSFI. The closer the result to 0, the better the validity. Results were displayed in Tables 1 and 2. Statistical analyses were performed using the R statistical software.

3. Results

There were 101 women and 35 men with MS included. The median age was 40.5 years (20-68 years). There were 122 RRMS, 11 SPMS, and 3 PPMS. The median EDSS score was 1.5 (0-6).

3.1. Reliability

For the women, the alpha coefficient for internal coherence was 0.89, ranging from 0.88 to 0.92. For the men, the overall reliability was 0.71, ranging from 0.54 to 0.78. Hence, the reliability of the QPS-F/H was considered excellent for women and good for men.

3.2. Validity in the female subgroup

The convergent validity of the QPS-F was good for desire (r : 0.66) and satisfaction (r : 0.54). The concurrent validity of the QPS-F was average for orgasm (r : 0.29), pain (r : 0.40), and arousal (r : 0.39). It was weak for lubrication (r : 0.25), included in the second question about arousal in QPS-F. Tables 1 and 2 summarize the items of each domain and Pearson's correlation coefficient concerning the convergent validity for women and men, respectively. The divergent validity of QPS-F was excellent for the persistent genital arousal dimension (r value comprised between -0.09 and -0.01) compared to all the other domains of the FSFI (there was no equivalent for this domain in FSFI).

3.3. Validity in the male subgroup

According to Pearson's bivariate correlation, the convergent validity of the QPS-H was good for desire (r : 0.66), satisfaction (r : 0.67), and ejaculation (r : 0.55). The convergent validity of the QPS-H was weak for erection (r : -0.22).

4. Discussion

The French version of SCS, QPS-F for women and QPS-H for men, follows a strict scientific methodology [37] and will provide a valuable tool in clinical practice. The

internal coherence of the QPS using the Cronbach alpha coefficient was 0.89 for women and 0.71 for men, which gives a high degree of reliability, and its validation is strongly valuable for clinical practice. For women, the bivariate Pearson correlation coefficient convergence was good for desire and satisfaction, while average for orgasm, pain, and excitability. For men, the convergence was good for desire, pleasure, and ejaculation.

In contrast to the existing brief questionnaires, such as the FSFI-6 [40, 41] and the IIEF-5 [42], the SCS-W/H holds the advantage of being entirely developed and written by a group of experts and is based on knowledge obtained in clinical practice and on results of previous research [33]. This questionnaire has existed for more than ten years but was not used by French teams as no translation existed. Compared to FSFI or IIEF15, QPS-F/H will allow French-speaking patients to express the personal consequences of their sexual problems. It is helpful as patients can present the same sexual symptoms while experiencing the effects in different ways. It is essential to consider the implications of each domain of sexual problems since it can change the clinical approach [43, 44].

The ninth and tenth questions are open and allow providing additional information about the sex life of the patient and initiate a discussion between the caregiver and clinician, which is not always easy to deal with [45, 46]. Knowing if and how the patient wishes to proceed with the problem is also helpful. Indeed, compared to the FSFI, which is complicated due to the calculation of a complex score, the QPS-F/H is easy to understand. As soon as item « A » is ticked, there is an indicated consequence in item « B, » revealing an SD possibly requiring attention. Evaluation of FSFI concerns a short period, only the previous month. Besides, this questionnaire is heteronormative, meaning not adapted for homosexual or single female persons. In FSFI, the notion of sexual intercourse is synonymous with penetration. Sexual activity does not necessarily imply sexual intercourse with penetration (vaginal or anal). The QPS-F/H are not normatively sexed and inclusive, as they can be filled out without a partner and whatever sexual orientation. Furthermore, this questionnaire does not address a specific pathology and may be used in different chronic diseases [47]. Moreover, it is also a screening tool for sexual problems in women or men with or without any condition.

The convergent validity of the QPS-F was good for desire and satisfaction, average in the domain of orgasm, pain, and arousal. The only weak convergent validity of the QPS-F lies in the lubrication domain. This probably arises from the fact that item 2 of QPS-F is not exclusively dedicated to lubrication but also physical arousal, in contrast to the corresponding items of FSFI (7,8,9,10). It should be underlined that two domains can correlate, for example, desire and lubrication, arousal and satisfaction, and satisfaction and willingness, without compromising the good discriminant validity of the QPS-F questionnaire since these two domains are indirectly linked. This particularity from QPS-F allows for apprehending the complexity of sexual dysfunctions in women with MS [48].

In QPS-H, a good correlation ($r: 0.55$) for ejaculation was obtained for MS. There is no equivalent in the IIEF-15 concerning premature ejaculation, the size and shape of the penis and pain. Yet, these elements are essential for systematically screening all sexual complaints. At the same time, seven questions of IIEF-15 are oriented to dysfunctions in erection and ejaculation (without mentioning premature ejaculation, a frequent problem in men). When the domain is not linked to the other subject, such as premature ejaculation, size or shape of the penis, or pain, we note that the discriminant validity is excellent. Questions 1 and 15 of the IIEF-15 are adapted concerning the erection phases (1,2,3,4,5) and do not consider the global quality and frequency of erection as included in the QPS-H. The two items on erection (QPS-H) are dedicated more to systematic and global screening of sexual problems that can receive therapeutic and etiological care, which is not the case with the IIEF-15. The QPS-H is based on the six previous months, while the IIEF-15 concerns the last four weeks. The QPS-H is more of a systematic screen for sexual complaints, and the IIEF-15 is more relevant for very specialized consultation for erection difficulties. It is aimed at etiological and therapeutical care that can be administered monthly, which is not the objective of the QPS-H.

The use of these short questionnaires might have limitations. The psychometric information of the QPS-F/H is limited since the validity of the questionnaire has not been validated by a clinical diagnostic but is based on comparison with the FSFI/IIEF15 respectively. Further research should confront the QPS results through cross-checking with clinical diagnostics in sexual medicine. Another limitation is that the questionnaire

QPS-F/H, like all the other sexual questionnaires, does not consider the consequences of sexual problems on the partner. The dimension of the couple in a questionnaire, as with the QPS-F/H, is challenging to implement. Compared to QPS F/H, other sexual questionnaires exist but are longer and not supposed to be used to screen sexual dysfunctions [49]. For example, MSISQ-19 and MSISQ-15 (Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire) may be used once sexual dysfunctions have been identified [50-52]. It allows consideration of secondary and tertiary factors that may impact SD, like bladder issues and mood disorders [53, 54]. Hence, their use in MS may be complementary once sexual dysfunctions have been identified with QPS. The fact that our study included patients with MS exclusively may be another possible limitation. It must be stressed that the sexual difficulties of MS patients are more frequent but of the same type as those experienced by the general population. These questionnaires are not specific to MS so they may be applied to the general population and other diseases.

5. Conclusion

The QPS-F/H represents a simple, fast, valid, and reliable measure for screening and evaluating sexual complaints. It is a screening tool that fulfills an unmet need and can be used in daily clinical practice or for clinical research. Access to a short screening tool that is easy to perform by the clinician or other caregivers not specialized in sexual medicine is of great clinical benefit since it can help initiate and facilitate conversations around sexual problems. Identifying sexual issues in chronic diseases such as MS must be considered a standard and essential aspect of medical care for women and men. QPS-F/H focuses on screening for sexual dysfunction, which may evolve throughout the disease and reduce patients' quality of life [55-57]. These questionnaires aim to initiate and facilitate discussion between the clinician and the patient on sexual issues. The QPS can help practitioners who are not familiar with sexual medicine identify situations that require adapted care. It can break the taboos and thus initiate a discussion with the clinician on sexuality.

References

1. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Definitions/epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med*. juill 2004;1(1):35- 9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01778.x.
2. Altmann P, Leithner K, Leutmezer F, Monschein T, Ponleitner M, Stattmann M, et al. Sexuality and Multiple Sclerosis: Patient and Doctor Perspectives. *J Sex Med* 2021;18(4):743- 9. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.01.178.
3. Zéler A, Troadec C. Doctors Talking About Sexuality: What Are the Patients' Feelings? *Sex Med* 2020;8(4):599- 607. doi 10.1016/j.esxm.2020.08.012.
4. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 2001;7(4):231- 5. doi: 10.1177/135245850100700404.
5. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am*. juill 2019;103(4):681- 98. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.008.
6. Rosen RC. Prevalence and risk factors of sexual dysfunction in men and women. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(3):189- 95. doi: 10.1007/s11920-996-0006-2.
7. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female Sexual Dysfunction. *Psychiatr Clin North Am* 2017;40(2):267- 84. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.008.
8. McCabe MP, Sharlip ID, Lewis R, Atalla E, Balon R, Fisher AD, et al. Incidence and Prevalence of Sexual Dysfunction in Women and Men: A Consensus Statement from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med* 2016;13(2):144- 52. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.12.034.
9. Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV, Ghajarzadeh M. Prevalence of Sexual Dysfunction in Women with Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis 2019 Dec;14(4):408-412. doi: 10.26574/maedica.2019.14.4.408.
10. Dastoorpoor M, Zamanian M, Moradzadeh R, Nabavi SM, Kousari R. Prevalence of sexual dysfunction in men with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2021;10(1):10. doi: 10.1186/s13643-020-01560-x.
11. Silva RAP da, Olival GS do, Stievano LP, Toller VB, Jordy SS, et al. Validation and cross-cultural adaptation of sexual dysfunction modified scale in multiple

- sclerosis for the Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr* 2015;73(8):681- 7. doi: 10.1590/0004-282X20150078.
12. Zhao S, Wang J, Liu Y, Luo L, Zhu Z, Li E, et al. Association Between Multiple Sclerosis and Risk of Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* 2018;15(12):1716- 27. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.09.016.
 13. Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, Illiano E, Autorino R, Natale F, et al. Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *Cent Eur J Urol* 2017;70(3):289- 95. doi: 10.5173/cej.2017.1380.
 14. Tomé ALF, Miranda EP, de Bessa Júnior J, Bezerra CA, Pompeo ACL, Glina S, et al. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction in men with multiple sclerosis. *Clin Sao Paulo Braz* 2019;74:e713.
 15. Ivers RR, Goldstein NP. Multiple sclerosis: a current appraisal of symptoms and signs. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1963;38:457- 66.
 16. De Sèze M, Even A, Scheiber-Nogueira C. Troubles génito-sexuels et sclérose en plaques. In : Courtois F, Bonierbale M, editors. *Medecine Sexuelle Fondements et pratiques*, Paris : Lavoisier; 2023, p. 355-361.
 17. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003;63(2):153- 66. doi: 10.2165/00003495-200363020-00003.
 18. Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, Treadaway K, Lemack GE, Frohman EM. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a multidisciplinary approach to evaluation and management. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6(2):96- 107. doi: 10.1038/ncpuro1298.
 19. Fragalà E, Russo GI, Di Rosa A, Giardina R, Privitera S, Favilla V, et al. Relationship between urodynamic findings and sexual function in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction. *Eur J Neurol* 2015;22(3):485- 92. doi: 10.1111/ene.12595.
 20. Orasanu B, Frasure H, Wyman A, Mahajan ST. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2(2):117- 23. doi: 10.1016/j.msard.2012.10.005.
 21. Ramezani M, Ryan F, Sahraian MA, Simani L. The impact of brain lesions on sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review of

- magnetic resonance imaging studies. *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103336. doi: 10.1016/j.msard.2021.103336.
22. Zivadinov R, Zorzon M, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: II. Correlation analysis. *Mult Scler* 1999;5(6):428- 31. doi: 10.1177/135245859900500i610.
 23. Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, Bragadin LM, Moretti R, Bonfigli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler* 1999;5(6):418- 27. doi: 10.1177/135245859900500i609.
 24. Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand.* mai 2010;121(5):289- 301. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01314.x.
 25. Frohman EM, Frohman TC, Moreault AM. Acquired sexual paraphilia in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59(6):1006- 10. doi: 10.1001/archneur.59.6.1006.
 26. Cordeau D, Courtois F. Sexual disorders in women with MS: Assessment and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2014;57(5):337-347. doi: 10.1016/j.rehab.2014.05.008.
 27. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Popolo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. *J Sex Med.* avr 2011;8(4):1138- 46.
 28. Giraldi A, Rellini A, Pfaus JG, Bitzer J, Laan E, Jannini EA, et al. Questionnaires for Assessment of Female Sexual Dysfunction: A Review and Proposal for a Standardized Screener. *The Journal of Sexual Medicine* 2011;8(10):2681-706. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02395.x.
 29. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191- 208. doi: 10.1080/009262300278597.
 30. Rosen RC, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *Int J Impot Res.* 2002;14(4):226- 44. doi: 10.1038/sj.ijir.3900857.

31. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822- 30. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00238-0.
32. Meston CM. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Marital Ther* 2003;29(1):39- 46. doi: 10.1080/713847100.
33. Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, Low WY, Meuleman EJH, Sadovsky R, et al. Recommendations for the Clinical Evaluation of Men and Women with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* 2010;7:337-48. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01619.x.
34. Burri A, Porst H. Preliminary Validation of a German Version of the Sexual Complaints Screener for Women in a Female Population Sample. *Sex Med* 2018;6(2):123- 30. doi: 10.1016/j.esxm.2018.01.001.
35. Gündüz A, Sertçelik S, Gündoğmuş İ, Zengin Eroğlu M, Kumru Bayazit R, Gönül H, et al. Turkish validity and reliability of the sexual complaints screener for men. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2019;29(4):597- 602.
36. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al., 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
37. Mokkink LB, Terwee CB, Knol DL, Stratford PW, Alonso J, Patrick DL, Bouter LM, de Vet HC. Protocol of the COSMIN study: Consensus-based Standards for the selection of Health Measurement Instrument. *BMC Med Res Methodol* 2006 Jan 24;6:2. doi: 10.1186/1471-2288-6-2.
38. Wylomanski S, Bouquin R, Philippe HJ, Poulin Y, Hanf M, Dréno B, et al. Psychometric properties of the French Female Sexual Function Index (FSFI). *Qual Life Res* 2014;23(7):2079- 87. doi: 10.1007/s11136-014-0652-5.
39. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31(1):1- 20. doi: 10.1080/00926230590475206.
40. Isidori AM, Pozza C, Esposito K, Giugliano D, Morano S, Vignozzi L, et al. Development and validation of a 6-item version of the female sexual function index (FSFI) as a diagnostic tool for female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2010;7(3):1139- 46. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01635.x. Epub 2009 Dec 1.

41. Maseroli E, Fanni E, Fambrini M, Ragghianti B, Limoncin E, Mannucci E, et al. Bringing the body of the iceberg to the surface: the Female Sexual Dysfunction Index-6 (FSDI-6) in the screening of female sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2016;39(4):401- 9. doi: 10.1007/s40618-015-0378-4.
42. Rosen, R. C., Cappelleri, J. C., Smith, M. D., Lipsky, J., & Peña, B. M. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International journal of impotence research* 1999; 11(6), 319–326.
43. Bissériex H, Guinet-Lacoste A, Chevret-Méasson M, Costa P, Sheikh Ismael S, Rousseau A, et al. Sexual Dysfunction Management and Expectations Assessment in Multiple Sclerosis-Female (SEA-MS-F): Creating and validating a specific questionnaire. *J Sex Med.* déc 2014;11(12):2955- 65.
44. Prévinaire JG, Lecourt G, Soler JM, Denys P. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: evaluation and management. *Ann Phys Rehabil Med.* juill 2014;57(5):329- 36.
45. Tudor KI, Eames S, Haslam C, Chataway J, Liechti MD, Panicker JN. Identifying barriers to help-seeking for sexual dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* déc 2018;265(12):2789- 802.
46. Jarvis L, McConville K, Devereux S, O’Riordan J. Let’s talk about sexual wellbeing! Staff perceptions of implementing a novel service for people with Multiple Sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* mars 2022;8(1):20552173211072284.
47. Basson R, Rees P, Wang R, Montejo AL, Incrocci L. Sexual function in chronic illness. *J Sex Med.* janv 2010;7(1 Pt 2):374- 88.
48. Mohammadi K, Rahnama P, Mohseni SM, Sahraian MA, Montazeri A. Determinants of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2013;13:83. doi: 10.1186/1471-2377-13-83.
49. Grover S, Shouan A. Assessment Scales for Sexual Disorders—A Review. *Journal of Psychosexual Health [Internet].* 1 avr 2020 [cité 20 févr 2022];2(2):121- 38. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/2631831820919581>
50. Foley FW, Zemon V, Campagnolo D, Marrie RA, Cutter G, Tyry T, et al. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire -- re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. *Mult Scler.* août 2013;19(9):1197- 203.

51. Devis M, Stoquart G, Géonet M, London F, van Pesch V. Validation of the French version of the Multiple Sclerosis Intimacy And Sexuality Questionnaire-19: A preliminary study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Sep;65:103986. doi: 10.1016/j.msard.2022.103986.
52. Lefebvre S, Houot M, Delgadillo D, Cantal Dupart MD, Varin D, Papeix C, Sevin M, Bourmaleau J, Laigle-Donadey F, Jovic L. Validation of the French version of the Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire 15 Tools which help nurse for assessing the effect of perceived multiple sclerosis symptoms on sexual activity and satisfaction. *Nurs Open*. 2023 Feb;10(2):570-578. doi: 10.1002/nop2.1323.
53. De Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B, GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. août 2007;13(7):915- 28.
54. Bonierbale M, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(2):114-24. doi: 10.1185/030079902125001461.
55. Zorzon M, Zivadinov R, Monti Bragadin L, Moretti R, De Masi R, Nasuelli D, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol Sci*. 15 juin 2022.
56. Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T, Trajkovic G, Stojisavljevic N, Dujmovic I, Mesaros S, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2015;358(1- 2):317- 23. doi: 10.1016/j.jns.2015.09.023.01;187(1- 2):1- 5.
57. Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M, Mansourian M, Hajhashemi V. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. *BMC Urol* 2020;20(1):15. doi: 10.1186/s12894-020-0581-2.

Table 1: Convergent validity for QPS-F compared to FSFI for women.

		Sexual					
		Desir	Arousal	Lubrication	Orgasm	satisfaction	Pain
		FSFI	FSFI	FSFI	FSFI	FSFI	FSFI
		1-2	3-4-5-6	7-8-9-10	11-12-13	14-15-16	17-18-19
Desir	QPS-F 1	.66 **	.52 **	.45 **	.48 **	.53 **	.47 **
Arousal	QPS-F 2	.38 *	.34 *	.25	.29	.31	.18
	QPS-F 3	.52 **	.40 *	.25	.31	.37 *	.23
	QPS-F 2-3	.48 **	.39 *	.26	.31	.36 *	.22
Orgasm	QPS-F 4	.19	.25	.15	.29	.15	.16
Pain	QPS-F 5	.17	.26	.31	.23	.15	.47 **
	QPS-F 6	.19	.16	.22	.15	.15	.22
	QPS-F 5-6	.21	.25	.31	.22	.17	.40 *
Persistent genital arousal	QPS-F 7	-.05	-.01	-.06	-.08	-.09	-.07
Sexual satisfaction	QPS-F 8	.57 **	.53 **	.43 *	.49 **	.54 **	.42 *

Corresponding items are in bold; * p value <.05; ** p<.01.

Table 2 Convergent validity for QPS-H compared to IIEF-15 for men.

		Erection	Sexual satisfaction	Ejaculation	Desir	Global satisfaction
		IIEF15 1-2-3	IIEF15 6-7-8	IIEF15 9-10	IIEF15 11-12	IIEF15 13-14
Desir	QPS-H 1	-.48 **	-.69 **	-.58 **	-.66 **	-.65 **
Erection	QPS-H 2	-.14	-.33	-.28	-.44 **	-.49 **
	QPS-H 3	-.29	-.38 *	-.39 *	-.55 **	-.62 **
	QPS-H 2-3	-.22	-.37 *	-.35 *	-.52 **	-.58 **
Premature Ejaculation	QPS-H 4	-.09	.01	-.11	.01	.03
Ejaculation	QPS-H 5	-.36 *	-.45 **	-.55 **	-.37 *	-.48 **
Penis size	QPS-H 6	-.19	-.24	-.24	-.15	-.28
Pain	QPS-H 7	-.10	-.11	.19	.11	-.14
Global Satisfaction	QPS-H 8	.45 **	.62 **	.58 **	.71 **	.72 **

Corresponding items are in bold; * p value <.05; ** p<.001.