NE PAS DISTRIBUER

NEUROLOGIE

LE FONCTIONNEMENT COGNITIF, PARAMÈTRE D'ÉVALUATION DANS LES CAS DE SCLÉROSE EN PLAQUES PROGRESSIVE SECONDAIRE

Analyse et commentaires tirés de la littérature

Sarah A. Morrow, M.D., M.S., FRCPC, FAAN
Professeure agrégée de neurologie, Université Western Ontario
Directrice, Clinique de SP, Centre des sciences de la santé de London
Fondatrice, Clinique des troubles cognitifs associés à la SP,
Institut Parkwood
London (Ontario)

Tôt ou tard, la plupart des personnes atteintes sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS) souffrent de troubles cognitifs mesurables, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire épisodique étant les domaines les plus souvent touchés. Or leurs effets invalidants et leurs ravages sur la qualité de vie rivalisent avec ceux des symptômes physiques. Aucun traitement n'a encore été homologué pour prévenir ou corriger le déficit cognitif lié à la SP, mais des données probantes récentes tirées d'un essai clinique de phase III contrôlé par placebo portant sur la SPPS témoignent d'un effet positif sur le risque de déficit cognitif. Selon une analyse secondaire de cet essai, le risque de déficit cognitif était plus faible et la probabilité d'amélioration des mesures de la vitesse de traitement de l'information était plus grande chez les sujets affectés aléatoirement à l'agent actif, un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) que chez les témoins. Cet essai jette donc les bases de l'évaluation et de la surveillance des fonctions cognitives en tant que cibles thérapeutiques.

www.TheMedicalXchange.com

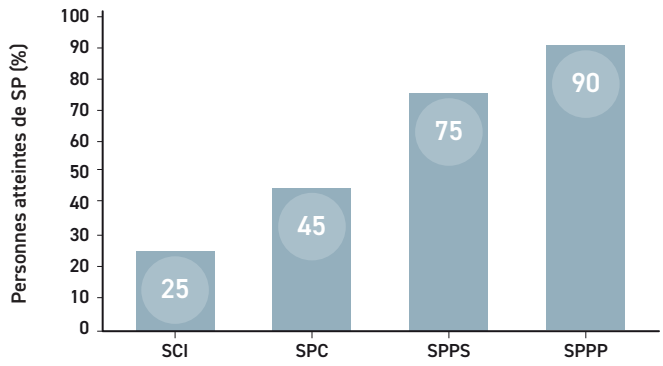
The Medical Xchange
REVUE D'EXPERTS

Contexte

Le déficit cognitif est une conséquence bien documentée de la neurodégénérescence causée par la SP[1], dont le risque augmente au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, mais qui peut survenir indépendamment des autres symptômes. À preuve, un déficit cognitif a été décelé chez 27,6 % des sujets asymptomatiques d'une étude, dont les clichés d'IRM évoquaient pourtant une SP[2] et qui répondaient aux critères radiologiques définissant un syndrome radiologique isolé (SRI). Or il y avait corrélation entre leur déficit et un plus grand volume lésionnel en T1 et un volume cortical réduit.

Un déficit cognitif s'observe déjà chez les personnes aux prises avec un syndrome clinique isolé (SCI), jusqu'à 25 % d'entre elles en étant atteintes[3], mais le risque grimpe à 45 %, voire à 75 %, chez celles dont l'état évolue vers la sclérose en plaques cyclique (SPC) et la SPPS[4] (Figure 1). Même si le risque de déficit cognitif augmente au fur et à mesure de l'évolution de la SP, il faut savoir que la corrélation entre les deux est imparfaite. Il se peut que des personnes atteintes de SP peu ou pas hypothéquées physiquement présentent des troubles cognitifs marqués. À l'autre bout du spectre, des patients très mal en point physiquement ne sont pas affligés de troubles cognitifs[5].

FIGURE 1 | La SP et les troubles cognitifs



SCI : syndrome clinique isolé; SPC : sclérose en plaques cyclique; SPPS : sclérose en plaques progressive secondaire; SPPP : sclérose en plaques progressive primaire

D'après Johnen *A et al. Neurosci Biobehav Rev.* Décembre 2017;83:568-578; Ruano, L *et al. Mult Scler.* Août 2017;23(9):1258-1267.

D'autres données probantes montrant que l'incapacité physique et l'atteinte neurocognitive progressent de façon indépendante ont été recueillies chez des personnes aux prises avec une forme stable, non évolutive, de SP. Un déficit cognitif a en effet été observé chez des personnes affichant une activité pathologique très faible (score inférieur à 3,0 à l'échelle EDSS [*Expanded Disability Status Scale*] pendant 15 ans au moins après le diagnostic), alors qu'il constitue un marqueur pronostique défavorable en pareil cas. Leur suivi a permis de constater qu'elles risquent davantage de voir leur état physique se dégrader, comme en a témoigné l'augmentation de leur score à l'échelle EDSS mesuré de 5 à 12 ans plus tard[6,7]. Cela dit, cette relation n'est pas absolue non plus.

Une SP apparue durant l'enfance est aussi reliée à un déficit cognitif, de sorte que les enfants et les adolescents touchés ont en moyenne un rendement scolaire et un quotient intellectuel inférieurs à ceux de témoins sains[8]. Encore là, cette relation n'est pas absolue. Le suivi longitudinal de pareils cas montre que les troubles cognitifs et l'incapacité physique n'évoluent pas forcément au même rythme[9].

La SP étant une maladie inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC), il est raisonnable de présumer que le déficit cognitif est le résultat direct de la dégénérescence[10], mais le processus physiopathologique en cause reste à découvrir. Les clichés d'IRM de 234 participants à une étude, 41 % d'entre eux présentant un déficit cognitif, ont montré qu'une perte de volume de la substance grise corticale était le seul facteur permettant de prédire dès le départ une détérioration des fonctions cognitives dans tous les sous-types de SP. Cela dit, les facteurs prévisionnels d'un déficit cognitif n'étaient pas les mêmes dans les stades peu avancés de la SP-RR que dans les stades avancés ou dans les cas de SP évolutive. Dans les premiers cas, il s'agissait d'une atteinte à l'intégrité de la substance blanche, alors que dans les seconds, l'atrophie corticale y jouait un rôle majeur[11]. Un parallèle a été établi entre une détérioration cognitive plus prononcée et une atteinte structurelle d'emblée plus marquée dans les deux groupes de sujets, mais la première ne permettait pas de prédire la seconde et vice versa.

La réorganisation cérébrale étant différente d'une personne à l'autre, elle pourrait expliquer la diversité de l'évolution des troubles cognitifs. On entend par « réorganisation cérébrale » le processus grâce auquel de nouvelles voies neuronales se forment en réaction à la neurodégénérescence pour soutenir la connectivité fonctionnelle. On a émis l'hypothèse que la réorganisation cérébrale se fait mieux chez certaines personnes atteintes de SP[12], ce que plusieurs études ont étayé. Une analyse de la connectivité fonctionnelle de personnes atteintes de SP et de témoins, par exemple, a fait ressortir une activation inégale des régions cérébrales attribuée au processus adaptatif chez les premières[13,15].

Les observations concernant la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de la substance grise des structures cérébrales divergent, ce qui pourrait s'expliquer, entre autres, par le fait qu'une hausse de la connectivité témoigne de l'aptitude du cerveau au début de la maladie à trouver des voies neuronales de rechange à celles qui sont compromises, alors qu'une baisse de la connectivité se produit à un stade

plus avancé, lorsque les réserves sont épuisées, d'où l'aggravation du déficit cognitif[1].

La réserve cérébrale et la réserve cognitive semblent à tout le moins des facteurs prévisionnels indépendants de la préservation des fonctions cognitives chez les personnes atteintes de SP. Une étude ayant servi à comparer les effets de la réserve cérébrale, définie comme la masse cérébrale maximale à vie et qui serait déterminée génétiquement, et la réserve cognitive, qui est issue des activités de loisir intellectuellement stimulantes pendant l'enfance, a révélé que la réserve cognitive a un effet protecteur contre la perte de fonctions cognitives indépendamment de qualité de la réserve cérébrale[15]. Une étude plus récente a révélé que la réserve cognitive et la réserve cérébrale jouent des rôles différents, la première étant plus étroitement liée aux domaines cognitifs classiques et la seconde étant plus intimement liée à la cognition sociale[15]. La variabilité de l'état cognitif des personnes affichant une SP aux caractéristiques pourtant similaires et des patients aux prises avec une autre affection causant une perte des fonctions cognitives, comme la maladie d'Alzheimer, peut s'expliquer par ces différents types de réserve neurologique[16].

Même si ces études comportaient des différences, elles ont permis de constater à maintes reprises que la mémoire épisodique et la vitesse de traitement de l'information étaient les domaines les plus souvent touchés par la SP[17,18]. Selon une analyse d'articles portant sur des études visant à évaluer les troubles cognitifs imputables à la SP, plus de la moitié des personnes qui en étaient affligées présentaient une altération de l'un ou l'autre de ces domaines, voire des deux[19], alors qu'une atteinte de la fluence verbale était relativement rare (Figure 2).

FIGURE 2 | Fréquence des troubles cognitifs chez les personnes atteintes de SP en fonction de chaque domaine cognitif

Domaine cognitif	Fréquence
Mémoire épisodique	De 20 à 75 %
Vitesse de traitement de l'information	De 15 à 50 %
Cognition sociale	De 20 à 40 %
Contrôle inhibiteur	De 15 à 30 %
Fluence verbale	De 15 à 25 %

D'après Macias Islas, M et Ciampi, E *Biomedicines*. 2019;7(1):22.

La variabilité des troubles cognitifs est à l'image de celle des symptômes physiques (p. ex., troubles de la fonction motrice, tremblements, diplopie et engourdissements). Les altérations structurelles et fonctionnelles consécutives à la neurodégénérescence sont vraisemblablement à l'origine de ces deux types de problèmes, mais la faiblesse de la corrélation entre la vitesse et l'intensité de leur progression porte à croire qu'ils s'expriment par des voies indépendantes, du moins jusqu'à un certain point. Il est ressorti d'une étude visant à déterminer si le ralentissement du traitement de l'information était imputable aux altérations structurelles ou fonctionnelles que le lien avec les altérations structurelles était le plus fort. Il faudra affiner notre compréhension physiopathologique de la maladie pour pouvoir élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Une meilleure compréhension des facteurs favorisant les troubles cognitifs sur lesquels il est possible d'agir pourrait aussi être utile pour recenser les traitements de fond actuels qui, s'il en existe, préservent le mieux les fonctions cognitives.

Près de 10 années se sont écoulées depuis la tenue d'une conférence multidisciplinaire visant à promouvoir l'évaluation et le traitement systématiques des troubles cognitifs dans les cas de SP[20]. En 2018, année de la rédaction d'une version provisoire de lignes directrices sur la prise en charge du déficit cognitif, ses auteurs ont déploré que les fonctions cognitives restent si peu évaluées et traitées, même si elles sont une source de morbidité importante[21].

Cela dit, le peu d'options de traitement s'offrant aux cliniciens peut avoir refroidi leur enthousiasme envers la surveillance de ces symptômes. D'ailleurs, aucun des agents pharmacologiques potentiels étudiés dans ces lignes directrices, notamment l'amantadine, le donépézil et le ginkgo biloba, n'a su convaincre les auteurs de son avantage à ce chapitre. Ces derniers ont surtout recommandé la rééducation cognitive et l'exercice, dont les bienfaits sont confirmés par des études cliniques[22,23], quoique le gain thérapeutique qu'ils offrent soit modeste.

Beaucoup de cliniciens reconnaissent l'intérêt d'évaluer les fonctions cognitives au début de la maladie, mais la documentation des changements observés et de la vitesse à laquelle ils se produisent est importante aussi[21].Cela permet d'intervenir rapidement lorsque les symptômes compromettent le rendement scolaire des enfants. Chez les adultes, l'intérêt de cette démarche va de l'instauration d'une rééducation à la documentation d'une invalidité donnant droit à de l'aide advenant une perte de revenus. Si d'autres outils hormis le test SDMT peuvent être envisagés, les lignes directrices insistent surtout sur la réalisation d'évaluations répétées à l'aide du même instrument de mesure. En plus du dépistage des troubles cognitifs, il

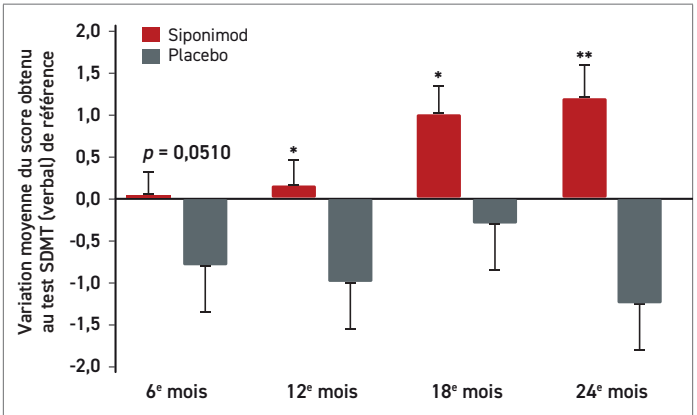
est conseillé de procéder à un test de dépistage de la dépression au moins annuellement, cette affection pouvant masquer des troubles cognitifs ou les compliquer.

Analyse secondaire de l'étude EXPAND : effet sur les fonctions cognitives

Même si le dysfonctionnement cognitif est un symptôme majeur et une source d'invalidité importante dans la SP, seuls quelques-uns des grands essais menés en thérapeutique ont porté sur les fonctions cognitives[21]. Or le fonctionnement cognitif faisait d'emblée office de paramètre d'évaluation de l'essai EXPAND, un essai de phase III ayant servi à comparer le siponimod à un placebo. Les évaluations ont eu lieu au début de l'essai, tous les six mois par la suite et à la fin du traitement. Les paramètres d'évaluation principaux de cet essai étaient le temps écoulé avant une aggravation de l'invalidité confirmée à 3 mois (AIC3m)[24], alors que les fonctions cognitives ont fait l'objet d'une analyse exploratoire programmée.

Les résultats de l'analyse programmée réalisée a posteriori des paramètres cognitifs ont été publiés récemment[25]. Le test SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), l'instrument le plus souvent employé et sans doute le meilleur moyen de mesurer une variation d'importance sur le plan clinique de la vitesse de traitement de l'information[26], a permis de relever des différences significatives à l'avantage du siponimod au 12e (p = 0,0132), au 18e (p = 0,0135) et au 24e mois (p = 0,0002) (Figure 3).

FIGURE 3 | Variation moyenne du score de référence obtenu au test SDMT



Variation moyenne du score obtenu au test SDMT (Symbol Digit Modalities Test) effectué aux 6e, 12e, 18e et 24e mois par rapport aux valeurs de référence. Les barres d'erreur correspondent à l'erreur-type. * p < 0,05; ** p < 0,01.

D'après Benedict, RHB, *et al. Neurology.* 19 janvier 2021;96(3):e376-e386.

Sur la base d'une variation d'importance sur le plan clinique définie comme une différence de 4 points par rapport à la valeur de référence obtenue au début de l'essai, le risque d'altération des fonctions cognitives était significativement plus faible chez les sujets affectés aléatoirement au siponimod, le rapport des risques instantanés se chiffrant (RRI) à 0,79 (p = 0,0157). De plus, la probabilité d'obtenir une amélioration de ce score était significativement plus forte dans le groupe siponimod (RRI : 1,28; p = 0,0131). Pareille amélioration des fonctions cognitives a été observée chez les sujets ayant présenté ou non une altération de leurs fonctions cognitives avant leur admission à l'essai, celle-ci étant définie comme un score inférieur à 43 au test SDMT (plus le score est élevé, meilleurs sont les résultats), chez ceux affligés d'une invalidité grave, confirmée par un score minimal de 6 à l'échelle EDSS, et chez ceux dont l'invalidité était moins prononcée. Les chercheurs ont considéré que cette préservation des fonctions cognitives cadrait avec ce qu'ils voyaient sur les clichés d'IRM réalisés tous les 12 mois et ont établi un lien entre le siponimod et une perte moins marquée du volume cérébral que celle observée avec le placebo.

L'analyse principale de l'essai EXPAND, au cours duquel 1651 habitants atteints de SPPS provenant de 31 pays ont été affectés aléatoirement (2:1) de façon à recevoir 2 mg de siponimod une fois par jour ou un placebo, a permis de relier le siponimod à une baisse de 21 % (p = 0,013) du risque d'AIC3m. Il s'agissait du premier agent à prise orale ayant permis de ralentir l'évolution de la SPPS.

Quelque 1224 participants à l'essai original ont été recrutés dans la phase de prolongation, ceux d'entre eux qui avaient jusqu'alors servi de témoins passant au traitement actif. Au terme de cette phase, lorsque les chercheurs ont comparé les sujets originalement affectés au siponimod aux témoins passés au traitement actif, ils ont constaté que les premiers, qui avaient reçu le siponimod plus tôt, avaient bénéficié davantage du traitement que les seconds, la différence enregistrée pour l'AIC3m, principal paramètre d'évaluation, et l'AIC6m étant nettement significative (p = 0,0064 et 0,0048)[27].

Lors de la sous-étude sur les fonctions cognitives, le temps écoulé avant que le résultat au test SDMT marque un changement soutenu était évaluable chez 98 % des sujets. Deux autres instruments d'évaluation des fonctions cognitives ont été employés, soit le test PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), qui sert à mesurer la vitesse de traitement de l'information et la mémoire à court terme, et le test BVMT-R (*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*), qui permet d'évaluer la mémoire visuelle et la mémoire spatiale. Les deux volets du test BVMT-R, Rappel total (RT) et Rappel différé (RD), ont été utilisés. Aucune des différences enregistrées entre le traitement actif et le placebo n'a franchi le seuil de la signification statistique, peu importe la mesure considérée lors des évaluations effectuées à 12 et à 24 mois, ce qui n'était pas totalement inattendu, puisque des

études antérieures avaient déjà montré que le test PASAT est plus sensible pour détecter un effet interventionnel[28] et qu'aucun essai de phase III portant sur des traitements de fond n'a permis d'établir un lien entre ces derniers et une amélioration fonctionnelle confirmée par le test BVMT-R qui est utilisé pour évaluer la mémoire.

L'amélioration des résultats obtenus au test SDMT est compatible avec celle enregistrée lors d'études expérimentales ayant établi un parallèle entre le siponimod et un effet neuroprotecteur s'exprimant entre autres par une remyélinisation. Lors d'une étude ex vivo, le siponimod a été relié à une restauration du fonctionnement des circuits neuronaux corticaux[29]. Une étude clinique a permis d'établir un rapprochement entre le siponimod et une réduction de la perte de substance grise corticale et de volume thalamique[30]. Toutefois, le mécanisme exact grâce auquel le siponimod a exercé un effet favorable sur les fonctions cognitives pendant l'essai EXPAND reste à élucider.

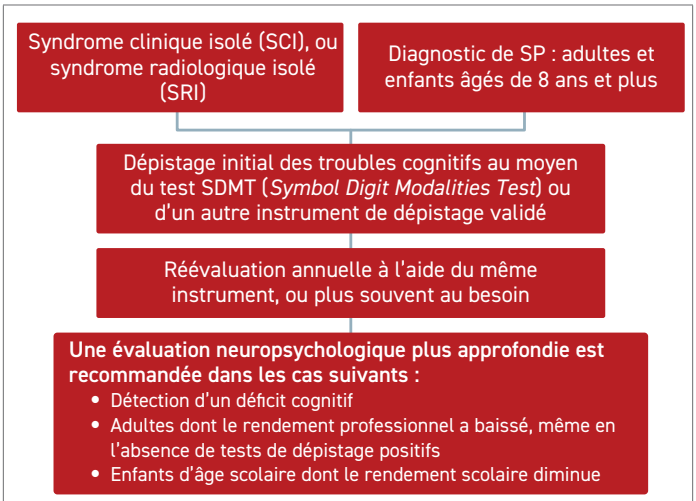
Selon les chercheurs de l'essai EXPAND ayant analysé les fonctions cognitives, il est probable que l'amélioration des résultats obtenus au test SDMT chez les sujets traités par le siponimod se traduise par un effet positif considérable sur leur qualité de vie et leur situation professionnelle.

Troubles cognitifs : raison d'être de la surveillance et du traitement

En montrant, données probantes à l'appui, qu'il est possible de prévenir ou de corriger les troubles cognitifs, l'essai EXPAND fournit un nouveau contexte aux recommandations actuelles préconisant le dépistage et la surveillance d'un déficit cognitif chez les personnes atteintes de SP. Les évaluations cognitives initiales et répétées sont déjà recommandées dans les lignes directrices et la possibilité que le siponimod contrecarre l'altération des fonctions cognitives causée par la SP a été confirmée par l'essai EXPAND. Il a également mis au jour la nécessité de mesurer et de prendre en charge cette manifestation de la maladie et d'en discuter ouvertement.

Selon les lignes directrices, le dépistage d'un déficit cognitif au moyen du test SDMT ou d'un autre instrument validé est indiqué chez tous les adultes et les enfants âgés de 8 ans ou plus atteints d'un SCI ou d'un SRI témoignant d'un début d'altération de la substance blanche, ou ayant reçu un diagnostic de SP. Il est recommandé de réévaluer ces patients tous les ans ou plus souvent si une détérioration de leurs fonctions cognitives le justifie (Figure 4). D'après les lignes directrices, l'évaluation et la prise en charge des troubles cognitifs doivent être régies par les mêmes normes que celles appliquées à la prévention des poussées et à l'aggravation de l'invalidité.

FIGURE 4 | Lignes directrices nationales de la Société canadienne de la SP : évaluation et prise en charge des troubles cognitifs



D'après Kalb, R *et al. Mult Scler.* Novembre 2018;24(13):1665-1680.

Cette recommandation est justifiée, puisque le fardeau imposé par les troubles cognitifs est, à tout le moins, aussi lourd que celui imposé par l'incapacité physique. Dans une étude ayant réuni uniquement des personnes atteintes d'une forme évolutive de SP, les mesures des fonctions cognitives, obtenues avec le test SDMT entre autres, étaient en corrélation plus étroite avec la qualité de vie évaluée au moyen du questionnaire SF-36 qu'avec (*Short-Form 36*) les résultats enregistrés à l'échelle EDSS et les autres méthodes de mesure de l'atteinte physique, telles que le test de la marche chronométrée sur 25 pieds (T25-FW)[31]. Dans une autre étude qui avait permis d'établir un lien entre une dégradation des résultats aux tests neuropsychologiques et une détérioration de la situation professionnelle, la baisse significative sur le plan clinique du score obtenu au test SDMT a plus que quadruplé le risque relatif approché d'une détérioration de la situation professionnelle[32].

Lors d'une étude plus complexe ayant reposé sur un modèle visant à évaluer les facteurs prévisionnels de l'incapacité de travail, les résultats obtenus pour l'altération des fonctions cognitives mesurée à l'aide du test SDMT, pour l'incapacité physique mesurée au moyen de l'échelle EDSS et pour la dépression évaluée d'après l'échelle HADS-D (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) étaient tous significatifs ($p < 0,05$)[33]. Tous ces facteurs ont été reconnus comme des cibles potentielles pour préserver ou améliorer la situation professionnelle.

Les personnes atteintes de SP affligées de troubles cognitifs obtiennent de moins bons résultats aux échelles de mesure de la qualité de vie que celles qui présentent une incapacité physique similaire, mais aucun trouble cognitif[34]. Plus les troubles cognitifs sont importants, plus ils restreignent les activités quotidiennes, telles que la conduite automobile ou la

participation à des activités sociales[35,36]. Le ralentissement du traitement de l'information est associé à des revenus moins élevés chez les personnes atteintes de SP, indépendamment de leur dysfonctionnement physique[37].

Selon les lignes directrices de 2018, il est tout aussi essentiel d'évaluer et de prendre en charge les troubles cognitifs liés à la SP que les symptômes physiques de cette maladie. C'est important dans les premiers stades de la SP, mais ça devient plus urgent lorsque la maladie évolue et que les troubles cognitifs se multiplient et risquent de s'intensifier. Le fait que les cliniciens ne s'occupent pas du déficit cognitif avec la même rigueur et la même énergie que celles qu'ils accordent aux autres symptômes a été reconnu comme un obstacle majeur à l'obtention de soins optimaux.

Conclusion

Une analyse secondaire de l'essai déterminant EXPAND fournit la meilleure indication à ce jour qu'un traitement actif opposé à la SPPS peut permettre de préserver les fonctions cognitives et parfois même de les améliorer. Ces données probantes de classe II mettent en lumière un aspect important de la SP qui est parfois négligé. Une appréciation insuffisante des effets négatifs relatifs des troubles cognitifs sur la qualité de vie, le manque de connaissances et de formation sur les méthodes d'évaluation et de surveillance des fonctions cognitives, de même qu'une sensibilisation déficiente à propos des stratégies de collaboration avec les personnes atteintes de SP visant à corriger les troubles cognitifs sont tous des obstacles à une prise en charge optimale de ces symptômes de la SP[21]. Il est urgent de pouvoir disposer de traitement pour les prévenir ou les faire rétrocéder. ●

Références

1. Benedict RHB, Amato MP, Deluca J, *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19:860-871.
2. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, *et al.* Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology*. 2012;78:309-314.
3. Feuilet F, Reuter F, Audoin B, *et al.* Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13:124-127.
4. Johnen A, Landmeyer N, Burkner PC, *et al.* Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:568-578.
5. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, *et al.* Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23:1258-1267.
6. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, *et al.* Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73:498-503.
7. Razzolini L Portaccio E, Stromillo ML, *et al.* The dilemma of benign multiple sclerosis: can we predict the risk of losing the "benign status"? A 12-year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:71-73.
8. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, *et al.* Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Mult Scler* .2014;20:1502-1510.
9. WaldmanA, Ness J, Pohl D, *et al.* Pediatric multiple sclerosis: clinical features and outcome. *Neurology*. 2016;87(suppl 2):S74-S81.
10. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, *et al.* Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neuro*l. 2020;19:860-871.
11. Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, *et al.* Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain*. 2018;141:2605-2618.
12. Nasios G, Bakirtzis C et Messinis L. Cognitive impairment and brain reorganization in MS: underlying mechanisms and the role of neurorehabilitation. *Front Neurol*. 2020;11:147.
13. Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, *et al.* Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(Pt 2):527-537.
14. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, *et al.* Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis; what you've got and how you use it. *Neurology*. 2013;80:2186-2193.
15. Machado R, Lima C, d'Almeida OC, *et al.* Protective effects of cognitive and brain reserve in multiple sclerosis: differential roles on social cognition and 'classic cognition.' *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102716.
16. Sumowski JF. Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015;6:176.
17. Chiaravalloti MD et DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*.. 2008;7:1139-1151.
18. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* .2011;24:244-249.
19. Islas MAM et Ciampi E. Assessment and impact of cognitive impairment in multiple sclerosis: an overview. *Biomedicines*. 2019;7:22.
20. Foley FW, Benedict RHB, Gromisch ES, *et al.* The need for screening, assessment, and treatment for cognitive function in multiple sclerosis: results of a multidisciplinary CMSC consensus conference, 24 septembre 2010. *Int J MS Care*. 2012;14:58-64.
21. Kalb R, Beier M, Benedict RHB, *et al.* Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler J*. 2018;24:1665-1680.
22. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, *et al.* Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: results from a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12:e0177177.
23. Motl RW, Sandroff BM et DeLuca J. Exercise training and cognitive rehabilitation: a symbiotic approach for rehabilitating walking and cognitive functions in multiple sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30:499-511.
24. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, *et al.* Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomized, phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2018;391:1263-1273.
25. Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, *et al.* Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2021;96:e376-e386.
26. Benedict RHB, DeLuca J, Phillips G, *et al.* Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcomes measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23:721-733.
27. Kappos L, Cree BCC, Benedict RHB, *et al.* Long-term efficacy and safety of siponimod in patients with SPMS: EXPAND extension analysis up to 5 years. *Neurology*. 2020;94(suppl. 15):4128.
28. Barker-Collo SL. Within session practice effects on the PASAT in clients with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20:145-152.
29. Hundehege P, Cerina M, Eichler S, *et al.* The next-generation sphingosine-1 receptor modulator BAF312 (siponimod) improves cortical network functionality in focal autoimmune encephalomyelitis. *Neural Regen Res*. 2019;14:1950-1960.
30. Arnold DA, Fox R, Bar-Or A, *et al.* Effect of siponimod on cortical grey matter and thalamic volume in patients with secondary progressive multiple sclerosis: results of the EXPAND study. Présenté lors du 25e congrès de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, tenu à Stockholm en 2019. Affiche P382.
31. Chow HH, Schreiber K, Magyari M, *et al.* Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav*. 2018;8:e00875.
32. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, *et al.* Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol* 2010;24:1131-1145.
33. Povolo CA, Blair M, Mehta S, *et al.* Predictors of vocational status among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101411.
34. Campbell J, Rashid W, Cercignani M, *et al.* Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgrad Med J*. 2017;93:143-147.
35. Morrow SA, Classen S, Monahan M, *et al.* On-road assessment of fitness-to-drive in persons with MS with cognitive impairment: a prospective study. *Mult Scler*. 2018;24:1499-1506.
36. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, *et al.* Participation restriction in people with multiple sclerosis: prevalence and correlations with cognitive, walking, balance, and upper limb impairments. *Arch Phys Rehabil*. 2017;98:1308-1315.
37. Kavaliunas A, Tinghog P, Friberg E, *et al.* Cognitive function predicts work disability among multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5:20552173188221234.

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2021. Tous droits réservés. The Medical Xchange[MD]