



HAL
open science

Comment peut-on impliquer les nTIC dans l'évaluation objective de l'apathie

Radia Zeghari

► **To cite this version:**

Radia Zeghari. Comment peut-on impliquer les nTIC dans l'évaluation objective de l'apathie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Côte d'Azur, 2020. Français. NNT : 2020COAZ6039 . tel-03167726

HAL Id: tel-03167726

<https://theses.hal.science/tel-03167726v1>

Submitted on 12 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT

Comment peut-on impliquer les nTIC
dans l'évaluation objective de l'apathie

Radia ZEGHARI

Laboratoire Cognition, Behaviour, Technology (CoBTek)

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en Science de la Vie
et de la Santé d'Université Côte d'Azur**
Dirigée par : Philippe Robert
Co-encadrée par : Valeria Manera
Soutenue le : 07/12/2020

Devant le jury, composé de :
Vincent Camus, PU-PH, Université de Tours
Marco Lorenzi, PhD, INRIA
Valeria Manera, PhD, Université Côte d'Azur
Philippe Robert, PU-PH, Université Côte d'Azur
Anne-Sophie Rigaud, PU-PH, Université Paris-
Descartes

Comment peut-on impliquer les nTIC dans l'évaluation objective de l'apathie

Jury :

President Du Jury:

Vincent Camus, PH-PU, Université De Tours

Rapporteurs

Vincent Camus, PH-PU, Université De Tours

Anne-Sophie Rigaud, PH-PU, Université Paris-Descartes

Examineurs

Pr. Philippe Robert, PH-PU, Université Côte d'Azur

Marco Lorenzi, PhD, INRIA

Invitée

Valeria Manera, PhD, Université Côte d'Azur

Résumé et mots clés

Titre : Comment peut-on impliquer les nTIC dans l'évaluation objective de l'apathie

Résumé : L'apathie est un trouble neuropsychiatrique qui se caractérise par une réduction quantifiable et significative des comportements dirigés vers un but dans trois domaines : les cognitions/comportements, les émotions et les interactions sociales. Elle peut être présente dans les troubles neurocognitifs (TNC) tels que la maladie d'Alzheimer, psychiatriques (ex. schizophrénie, dépression, etc.) ou à la suite d'un trauma crânien. Les échelles d'évaluation de l'apathie sont l'unique méthode d'évaluation comme pour l'ensemble des troubles affectifs. Les échelles comportent un certain nombre de biais notamment au niveau de l'objectivité puisque le clinicien doit se baser sur les dires du patient hors de son contexte habituel. Or l'apathie est un facteur de risque de développer un TNC chez les sujets âgés et sa détection à des stades précoces est importante pour mettre en place une prise en charge. Les Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) offrent la possibilité de développer de nouveaux outils d'évaluation notamment par le biais du phénotypage numérique ou *digital phenotyping*. Ce dernier consiste à extraire un profil ou une signature numérique à partir de données de mesures physiologiques et comportementales (appelés biomarqueurs numériques) enregistrées par des appareils employés par les individus au quotidien (smartphone ou tablette). Ces supports offrent la possibilité d'intégrer entre autres des questionnaires ou des tests cognitifs numérisés et de les associer aux données capteurs (ex. micro, caméra, cardiaque). Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons recensé les méthodes d'évaluation déjà existantes de l'apathie et exploré de nouvelles méthodes en employant les TIC. La première étude est centrée sur le développement d'une application évaluant les centres d'intérêts des patients par le biais d'un *serious game* (jeu ludique). Les résultats ont montré que les sujets apathiques avaient significativement moins de centres d'intérêts que les sujets non apathiques. Dans une seconde étude, nous avons exploré les marqueurs vocaux acoustiques à partir d'une tâche de discours émotionnel. Les résultats ont montré que les sujets apathiques avaient un discours significativement plus lent et ponctué de pauses comparativement aux non apathiques. D'autres paramètres, tels que la variation de la mélodie de la voix ou la qualité de la voix, étaient significativement différents entre les groupes. Enfin, dans la dernière étude, nous avons exploré les marqueurs faciaux impliqués dans l'apathie dans la même tâche que l'étude précédente. Nous avons pu extraire automatiquement l'intensité et la fréquence de 17

expressions faciales ou *Action Units* (AU). Les résultats ont montré que, globalement, plus les symptômes de réduction d'affect sont importants moins sont intenses les expressions faciales. En comparant les AUs un à un, les résultats sont différents en fonction de la valence de l'histoire (positive ou négative) et du sexe. Plusieurs AUs émotionnels et non émotionnels sont impliqués au niveau de la partie supérieure (ex. froncement des sourcils) et inférieure (ex. plissement des lèvres) du visage, certains sont également impliqués dans la dépression (le sourire). Ces études portent toutes les trois sur de nouvelles mesures et nécessitent des recherches supplémentaires avec de plus gros échantillons pour valider nos résultats. Elles devront impliquer également des méthodes d'évaluations différentes (auto-questionnaire, mesures physiologiques telles que les données d'électroencéphalogramme, imagerie cérébrale, conductance cutanée) afin de s'assurer que ces résultats sont spécifiques à l'apathie.

Mots clés : Apathie, troubles neurocognitifs, Technologie de l'Information et de la Communication (TIC), digital phenotyping

Title : How can ICTS provide new assessment methods for apathy

Abstract: Apathy is one of the most common neuropsychiatric symptoms in neurocognitive disorders and can be characterized as a significant reduction of goal directed behaviors in three dimensions: Emotions, Cognitions/Behaviors and Social Interactions. Apathy is assessed during clinical interviews with clinical scales which induces biases in the assessment. Information and Communication Technologies (ICT) can provide new objective measures and new assessment methods such as digital phenotyping, which consists of extracting a digital signature from an individual's digital and physiological measures (voice features, heart rate, electrodermal activity, etc.). These measures can be collected from sensors connected to an application on smartphones, for instance, that can also comprise cognitive tests and questionnaires. As part of this thesis work, we identified existing methods of assessment of apathy and explored new methods using ICT. The first section will define this disorder from a theoretical point of view. A first chapter will give a description of the clinical issues, the neural correlates and the processes involved, as well as the main current computational models of apathy. A second chapter will present technological advances in the assessment of apathy and digital biomarkers of apathy. Finally, the MoTap project

will be described, which is the central project carried out with the aim of developing a multidimensional and multimodal assessment tool for apathy. In the second section, three studies will be presented followed by a general discussion. The first study explores the use of a serious game to assess loss of interest in apathy. Results showed that subjects suffering from apathy had significantly less interest in activities than non-apathetic subjects. In a second study, we explored how voice features can correlate to apathy symptoms and differentiate between apathetic and non-apathetic subjects. We asked subjects to recall emotional events (positive and negative) of their life and recorded them. We then extracted acoustic features using automatic speech analysis. Results showed that the more severe the apathy symptoms were, the less talkative were the subjects and the more monotonous was their voice. In the final study presented, we measured facial expressivity from the same sample as the previous study. We extracted automatically facial features, also called action units (AU). Results showed that overall, the more severe the affect symptoms were, the less intense was the facial expressivity. In the single AU comparison, results were different depending on gender and the task's emotional valence (positive or negative). Several emotional and non-emotional AUs were linked to apathy in the upper region of the face (e.g. inner and outer brows movements) and lower region (e.g. lips part). These studies all aimed to explore new measures for apathy and need more validation with larger samples. Future studies should involve multiple types of assessment such as self-questionnaires and physiological measures, to ensure that the results are specific to apathy and no other confounding factors (cognitive decline, depression, stress etc.).

Key words: Apathy, Neurocognitive disorders, Information and Communication Technologies (ICT), Digital Phenotyping

Remerciements

Jury de thèse

Je remercie les professeurs *Anne Sophie Rigaud* et *Vincent Camus* d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse.

Je remercie également le Dr *Marco Lorenzi* d'avoir accepté de suivre mon travail ces trois dernières années et de faire partie de mon jury de thèse.

Mes co-directeurs

Pr Philippe Robert que je souhaite remercier infiniment pour m'avoir donné toutes ces opportunités. J'ai beaucoup appris sous votre encadrement, votre humanité et votre vision de la psychiatrie ainsi que de la recherche.

(Maman) *Valeria* qui a été un guide, un soutien, la lumière au bout du tunnel. Un pilier ces trois dernières années. Tu as su me redonner de l'espoir et du recul dans les pires moments. Cette thèse n'aurait pas pu être réalisée sans ton implication et ton encadrement. J'ai beaucoup appris sous ta tutelle. Un modèle de femme moderne dotée d'une force humaine incroyable qui sait jongler entre une vie de maman débordée et aimante et une chercheuse hors pair. Ton travail scientifique m'inspire et me donne envie de continuer dans la recherche.

Les chercheurs

Alexandre, mon binôme. Tu m'as supportée ces trois dernières années dans mes innombrables questionnements existentiels et quêtes identitaires. Je me rappellerai toujours ce moment où, lors de mes premiers jours de stage au CMRR, dans ce contexte que je considérais encore comme hostile et stressant, tu m'as tendu une orange. Un acte de gentillesse qui m'a marquée et qui te représente assez bien. Tu fais partie de ces perles rares humaines dans un monde qui s'oublie. Tu m'as appris tellement de choses. Au Rubik's cube, à nos parties de complots, au Paper Clip, What's the movie à nos tournois de Blaze Rush et DBZ.

Alexandra, une figure très importante durant ces trois dernières années. Tu as été mon mentor et je te remercie de m'avoir prise sous ton aile. Nos collaborations m'ont beaucoup apporté scientifiquement comme humainement. Tu m'as intégrée à des projets dans le but de vivre pleinement l'expérience de thèse tout en n'oubliant pas d'exister en dehors. Tu es la définition du « bon vivant » et vivement que l'on puisse à nouveau ressortir déguster de bons plats à une de tes fameuses adresses.

Rachid, pour nos discussions riches et variées, pour ta gentillesse et ta passion du métier (non sans râler...). Tu m'as rappelée pourquoi ce que je faisais m'intéressait et m'a redonné goût à ma thèse. A nos chamailleries et explosions de colères et à nos débats passionnés. On n'oublie pas nos origines, mais qu'est-ce qu'on en ri...

Jéwémy, un guide et un soutien de loin. Un mentow qui m'a fait me rendre compte que mes attentes de thésawde étaient inatteignables. Ce qui m'a soulagée d'une pression bien twop gwande. A ton humouw de mewde et à nos futuwes pawties de Munchkin. N'oublie pas de pewdwe.

Justine et Anne, deux personnes éblouissantes qui m'ont à la fois aidée et apporté de la joie au quotidien. *Roxane*, pour ton aide inestimable et réponses rapides à mes appels au secours. *Auriane* pour nos collaborations et ton aide.

Une pensée spéciale pour *Magali.P_et_Alexandra.P* ! Courage, et n'oubliez pas que tout à une fin. A *Claire, Eli, Xavier, Hanane, Kévin, Julia, Marion, Ana, Adrien* et tous ceux que j'ai oublié.

L'équipe du CMRR

Julie, Cindy, Valérie, Christelle, Elsa, Audrey, Aurélie, Fred, Zaza, Nadia, Magalie. Merci de m'avoir intégrée, et de m'avoir permis de vivre ces trois dernières années dans un espace convivial et chaleureux. J'ai appris auprès de vous en tant que stagiaire psychologue mais également en tant que doctorante en détresse. Merci pour tout et vivement les soirées karaoké... 😊.

Mes familles

A *mes parents*, que je ne saurai remercier suffisamment pour tout l'amour et le soutien qu'ils m'ont apportés. J'espère vous rendre fiers. A *Reda, Kenza et Omar* de m'avoir soutenue et fait rire même quand j'étais au plus bas. À *Lamia* pour ses bonnes ondes.

A ma famille niçoise : *Flora, Sabrina, Guillaume, Sophie, Helen, Romane, Arthur* et ma famille carrossoise, *Christian, Patricia, Lauriane, Lena, Victor, Charlotte, Vincent et Cerise*. A ceux qui sont loin : *Ilias, Fama, Sara, Chay, Nissam, Sfia, Othmane*.

Anaïs. Tu es celle qui a dû me supporter le plus. Je ne sais pas comment tu as tenu, mais merci. Merci pour la vie, pour le meilleur et pour le pire.

Enfin, à *Mama Douja* qui voulait des « docteurs dans la famille » et qui m'a donné cette idée saugrenue de poursuivre mes études jusqu'au doctorat. Ce n'était peut-être pas une raison suffisante...

Financements

Ce travail a été soutenu et financé par l'Association IA, la Fondation JL Noisiez, et par le gouvernement français, à travers le projet "UCA-JEDI Investissements d'avenir" géré par l'Agence nationale de la recherche (ANR), numéro de référence ANR-15-IDEX-0 et EIT ELEMENT. Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du programme MNC3. Merci à l'ensemble *des patients du CMRR* qui ont participé à nos recherches.

Table des matières

RESUME ET MOTS CLES.....	3
REMERCIEMENTS	6
FIGURES.....	9
TABLEAU.....	9
LISTE D'ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
1. CADRE THEORIQUE.....	12
1.1. MODELES ET THEORIES	12
1.1.1. DEFINITIONS ET CRITERES DIAGNOSTIQUES.....	12
1.1.2. CORRELATS NEURONAUX	17
1.1.3. MODELES PRINCIPAUX.....	18
1.1.4. ENJEUX CLINIQUES.....	20
1.2. L'UTILISATION DES NOUVELLES TECHNOLOGIES POUR L'EVALUATION	27
1.2.1. RECOMMANDATIONS DES TIC EN CLINIQUE	27
1.2.2. L'UTILISATION DES TIC POUR L'EVALUATION ET LE TRAITEMENT DE L'APATHIE	29
1.2.3. PHENOTYPAGE DIGITAL ET BIOMARQUEURS NUMERIQUES	35
1.3. LE PROJET MoTAP	41
1.3.1. TACHES DEVELOPPEES	41
1.3.2. LES CAPTEURS.....	46
1.4. RESUME DES ARTICLES.....	48
1.4.1. SERIOUS GAMES POUR L'EVALUATION DES INTERETS.....	48
1.4.2. ANALYSE AUTOMATIQUE DU DISCOURS	49
1.4.3. ANALYSE AUTOMATIQUE DES EXPRESSIONS FACIALES	50
2. ARTICLES.....	52
3. DISCUSSION GENERALE.....	97
CONCLUSION.....	106
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	107

Figures

Figure 1 Circuits cortico sous-cortico frontaux.....	17
Figure 2 Comportements dirigés vers un but. Adapté de Levy et Dubois, 2006	19
Figure 3. Prévalence de l'apathie dans les TNC et les troubles neuropsychiatriques (adapté Husain et Roiser, 2018).....	20
Figure 4. Fréquences des sous dimensions de symptômes de l'apathie dans les diagnostics. .	21
Figure 5. Diagnostic différentiel de l'apathie et la dépression.....	23
Figure 6. Projet MoTap et « Digital Phenotyping » ou Phénotypage numérique	35
Figure 7. Tap : Jeu sérieux pour évaluer le maintien de l'effort dans le TNC	42
Figure 8. Le Clock'n Test : Tâche d'évaluation des troubles émotionnels	43
Figure 9. Version adaptée de la Philadelphia Apathy Computerized Task (PACT).....	44
Figure 10. Tap-piscine, tâche de prise de décision basée sur l'effort	45
Figure 11. Acteurs multidisciplinaires dans le développement d'un outil de phénotypage numérique.....	105

Tableau

Tableau 1. Triades de symptômes de l'apathie décrites dans la littérature	14
Tableau 2 : Encadré des critères diagnostics de l'apathie (Robert et al. 2018).....	16
Tableau 3. Échelles d'apathie (Tableau adapté de Robert et al.,2018)	25
Tableau 4. Système de codage des mouvements faciaux et leur valence émotionnelle d'après (Haines et al., 2019)	39
Tableau 5. Système de codage des émotions faciales (EMFACS, Friesen et Ekman (1983)). .	40
Tableau 6. Intérêts et obstacles de la collaboration entre les ingénieurs et les cliniciens	103

Liste d'abréviations

AVC : Arrêt Vasculaire Cardiaque
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CDA : Critères Diagnostiques de l'Apathie
CDB : Comportements Dirigés vers un But
CIM : Classification International des Maladies
CMRR : Centre Mémoire de Ressource et de Recherche
COF : Cortex Orbito-frontal
CPF : Cortex Préfrontal
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel Diagnostique et statistique des troubles mentaux)
EEG: électroencéphalogramme
EME : évaluation momentanée écologique
GDS : Geriatric Depression Scale
IA : Inventaire Apathie
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
MA : Maladie d'Alzheimer
MMSE : Mini Mental State Examination
MoTAP : Motivation Application
MP : Maladie de Parkinson
PACT: Philadelphia Apathy Computerized Task
SG : Serious Games
SNP : Symptôme neuropsychiatrique
SV : Striatum Ventral
TNC : Trouble Neurocognitif
nTIC : nouvelles Technologie de l'Information et de la Communication

Introduction

L'apathie a depuis longtemps été définie comme un trouble de la motivation. Aujourd'hui, on la définit comme une réduction quantitative et significative des comportements dirigés vers un but dans trois domaines : les cognitions/comportements, les émotions et les interactions sociales. L'apathie accompagne les troubles neurocognitifs (TNC), tels que la maladie d'Alzheimer et autres troubles apparentés, mais est aussi présente dans d'autres troubles neuropsychiatriques comme les états dépressifs ou les troubles schizophréniques.

Comme pour tous les troubles neuropsychiatriques, le dépistage peut être réalisé à l'aide d'échelles en complément ou au cours de l'entretien clinique dans le cadre d'une consultation avec un spécialiste (psychologue, psychiatre, neurologue, gériatologue, etc.). Or les échelles cliniques comportent certains biais. En effet, si les patients ne viennent que dans le cadre d'une consultation ponctuelle, le spécialiste doit se baser sur le discours du patient et de son aidant pour évaluer la présence d'un trouble neuropsychiatrique. Ce type d'évaluation est réalisé dans un contexte contrôlé qui ne représente pas la réalité quotidienne du patient.

Peut-on créer, développer, utiliser des outils plus avancés pour évaluer et dépister ces troubles neuropsychiatriques ? Les outils et leurs interfaces peuvent-ils être adaptés aux cliniciens comme aux patients et leurs pathologies ?

Dans le cadre de cette Thèse, nous avons centré le sujet sur l'apathie et sur l'utilisation de capteurs et de tâches numérisées pour l'évaluer. La première partie définira ce trouble d'un point de vue théorique, et donnera une description des enjeux cliniques, des corrélats neuronaux et les processus impliqués, ainsi que les modèles principaux aujourd'hui. Dans un deuxième chapitre seront présentées les avancées technologiques dans l'évaluation et les biomarqueurs de l'apathie. Enfin, sera décrit le projet MoTap, qui constitue le projet central, réalisé dans le but de développer un outil d'évaluation multidimensionnel et multimodal de l'apathie. Dans la seconde partie, seront introduits et résumés trois chapitres correspondants aux articles scientifiques écrits dans le cadre de la Thèse pour répondre à la problématique décrite ci-dessus.

1. Cadre théorique

1.1. Modèles et théories

1.1.1. Définitions et critères diagnostiques

La croissance de l'espérance de vie a amené une augmentation importante de pathologies liées au vieillissement, telles que les troubles neurocognitifs (TNC) majeurs, aussi appelés démence (Dubois et al., 2010). Les TNC peuvent être mineurs ou majeurs et sont caractérisés par une perte cognitive significative dans un ou plusieurs domaines cognitifs (mémoire, attention, langage, gnosies etc.). Ces troubles sont acquis et sont un déclin du fonctionnement cognitif par rapport à un état antérieur (CIM 11,OMS 2019). Les TNC sont causés par des pathologies comme la maladie d'Alzheimer (MA) ou la maladie de Parkinson (MP). Le TNC majeur est le stade le plus sévère où le déclin cognitif de plusieurs fonctions est tel qu'il provoque une incidence sur l'autonomie. Le TNC mineur se situe entre la plainte cognitive (une condition qui se caractérise par une plainte mnésique ou autre mais qui n'est pas objectivée par les tests cognitifs (Zhang et al., 2012)) et les TNC majeurs (qui ont comme conséquence une perte d'autonomie), et se caractérise par un déclin cognitif dans un des domaines cognitifs sans incidence sur l'autonomie (DSM-5, American Psychiatric Association, 2015). Une étude a montré que les TNC mineurs appelés auparavant MCI (Mild Cognitive Impairment) sont fréquents jusqu'à 20% dans la population âgée entre 60 et 79 ans (Luck et al., 2017). Les TNC peuvent être accompagnés de symptômes neuropsychiatriques (SNP) qui ont un impact sur l'humeur et l'environnement social du patient tels que l'apathie, l'anxiété, la dépression, des hallucinations, l'agressivité/l'irritabilité etc. Ces SNP peuvent survenir conjointement avec les troubles cognitifs et peuvent être des facteurs aggravants de la maladie.

L'apathie vient du mot grec « apatheia » composé du « a » privatif et de « pathos » (émotion). Elle peut être définie comme un manque d'intérêt ou d'enthousiasme (Oxford English Dictionary) où l'apathie définie comme une indifférence, une lenteur à agir, une passivité ou une inertie (Larousse). Ces notions, bien que différentes, regroupent les symptômes comportementaux, cognitifs et émotionnels de l'apathie. En clinique, l'apathie est un trouble neuropsychiatrique qui se traduit par un manque de motivation important et qui se manifeste par une réduction des comportements dirigés vers un but (CDB). Typiquement, les personnes apathiques se désintéressent de leurs activités de loisirs, aux sorties, à leur entourage. Elles peuvent avoir un discours lent et monotone avec une faible expressivité émotionnelle faciale,

voire une perte de ressenti émotionnel. Dans le TNC, la baisse d'intérêt réduit progressivement leurs interactions au monde environnant, ce qui peut engendrer une accélération du déclin cognitif.

Marin en 1990 a été l'un des premiers à définir l'apathie comme un trouble de la motivation en distinguant l'apathie en tant que syndrome, et les symptômes apathiques dans des pathologie neuropsychiatriques. L'apathie en tant que syndrome serait un état primaire isolé, à la différence de la perte de motivation observée dans la dépression ou suite à une lésion du lobe frontal. Dans la dépression, il explique que les sujets sont dans une souffrance émotionnelle accompagnée d'idées noires suicidaires, de culpabilité et de tristesse intense ; contrairement à l'état émotionnel d'apathie qui est neutre et émoussé (R. Marin, 1990). Bien sûr, l'apathie peut être concomitante à une dépression, par exemple dans un TNC (Mortby et al., 2012). Des symptômes apathiques peuvent également être présents dans le cas d'une dépression. Toutefois, les deux syndromes sont différents ainsi que les implications neuronales. Il est ainsi important d'identifier ce trouble afin de ne pas confondre les diagnostics et de proposer des traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques adaptés. En effet, des études ont montré qu'un traitement antidépresseur donné à des patients apathiques non dépressifs pouvaient avoir des effets néfastes et augmenter les symptômes d'inhibition comportementale (Tagariello et al., 2009).

L'une des difficultés majeures de l'étude de l'apathie est le manque de consensus dans la littérature sur sa définition. Des termes comme *amotivation*, *avolition*, *aboulie*, *akinésie* ont pu être employés pour désigner des symptômes proches de l'apathie. D'autres auteurs divisent également les symptômes en trois dimensions (voir **Tableau 1**), intégrant parfois d'autres dimensions telles que la perte de conscience de soi (Sockeel et al., 2006) et la dimension exécutive (Radakovic & Abrahams, 2014). Robert et collaborateurs en 2009 proposent une définition consensuelle par le biais de critère diagnostique de l'apathie (CDA) dans la maladie d'Alzheimer MA. Ainsi, l'apathie doit être présente au moins durant 4 semaines, avec deux des trois dimensions de symptômes de l'apathie (comportements, cognition et émotion). L'altération fonctionnelle identifiée doit être attribuée à l'apathie. En 2018, nous avons réuni un consortium d'experts pour mettre à jour les CDA (P. Robert et al., 2018). L'objectif étant de définir le tableau clinique apathique présent dans les différentes pathologies neurocognitives et neuropsychiatriques, et d'unifier les diverses terminologies.

Tableau 1. Triades de symptômes de l'apathie décrites dans la littérature

Auteurs	Dimensions des symptômes de l'apathie
Marin, Biedrzycki, & Firinciogullari (1991)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cognitions – perte de curiosité intellectuelle ○ Comportements – réduction d'initiations d'activités ouvertes ○ Émotions – émoussement émotionnel
Cummings et al. (1994)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Perte d'initiation ○ Perte d'enthousiasme ○ Émoussement émotionnel
Robert al., (2002)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Manque de prise d'initiative ○ Perte d'intérêt ○ Émoussement émotionnel
Sockeel et al. (2006)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Perte de curiosité intellectuelle ○ Réduction d'initiation d'une action ○ Perte de conscience de soi ○ Émoussement émotionnel
Starkstein et Leentjens (2008)	Réduction des : <ul style="list-style-type: none"> ○ Comportements dirigés vers un but ○ Cognitions dirigées vers un but ○ Comportements d'affect concomitants dirigés vers un but
Levy et Dubois (2006) Levy (2012)	Trois sous types d'apathies <ul style="list-style-type: none"> ○ Auto-actif ○ Cognitif ○ Émoussement émotionnel
Radakovic et Abrahams (2014)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Perte d'initiation ○ Exécutif ○ Émoussement émotionnel I
Ang et al 2017	Réduction de : <ul style="list-style-type: none"> ○ Activation comportementale ○ Sensibilité émotionnelle ○ Motivation sociale

Mise à jour des CDA et définition actuelle

Les CDA ont été mis à jour en 2 étapes en suivant la méthode Delphi. 23 experts de l'apathie ont été sélectionnés dans différentes institutions : 1) Le laboratoire CobTeK (Cognition – Behavior – Technologie) de l'Université Côte d'Azur et le Centre Mémoire de Ressource et de Recherche de Nice (CMRR); 2) le réseau français composé de 17 CMRR; 3) Le groupe d'étude de l'apathie de l'ISCTM (International Society for Clinical Trials and Methodology); 4) Les professionnels des SNP sur l'apathie du groupe ISTAART (International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment). Les experts inclus comprenaient des chercheurs, des professionnels de santé et des représentants de l'industrie pharmaceutique. Ils ont répondu dans une première étape à une enquête en ligne. Une seconde série de questions a été envoyée, basée sur les réponses et les commentaires de la première série. Dans une deuxième

étape, une ébauche des critères a été formulée à partir des réponses fournies avec l'enquête en ligne, ainsi qu'à partir d'une version courte du questionnaire envoyé aux 17 CMRR. Cette ébauche a été discutée par l'ensemble des experts lors d'une réunion « Task Force » durant le 26^e Congrès Européen de Psychiatrie en 2018.

Ainsi, l'apathie a été définie comme une réduction significative des CDB par rapport à l'état antérieur du patient (critère A). Les symptômes doivent persister au moins depuis 4 semaines et affecter au moins deux des domaines de l'apathie (comportemental/cognitif, émotionnel, social). L'apathie doit causer une perturbation identifiable (critère C), et ne doit pas être attribuée à d'autres facteurs tels que les effets d'usage de substance ou des changements majeurs de l'environnement du patient (critère D). Pour considérer un patient comme apathique, il doit répondre à l'ensemble des CDA (voir **Tableau 2**).

Les nouveaux CDA, comme les anciens, comportent 4 critères diagnostics. Toutefois, les dimensions regroupant les symptômes ont été modifiées. En comparaison avec les critères de 2009, plusieurs modifications majeures ont été réalisées. 1) Le terme de motivation a été remplacé par les CDB, considérés par les experts comme une notion plus aisément identifiable d'un point de vue externe, et moins abstraite. 2) La dimension sociale a été intégrée, permettant ainsi d'élargir le champ des symptômes. 3) Les dimensions cognitives et comportementales ont été fusionnées car elles sont toutes deux difficilement séparables, d'un point de vue clinique, pour décrire les symptômes. Ces deux dernières modifications ont pour but de faciliter l'évaluation, bien qu'elles ne soient pas en accord exact avec les dimensions décrites dans la littérature.

En 2020, suite à ce consortium autour des critères diagnostiques, Chong décrit l'*apathie comportementale* comme une incapacité à initier ou à maintenir des activités de la vie quotidienne (T. T. J. Chong, 2020). L'*apathie cognitive* est définie comme une perte ou une réduction de la curiosité intellectuelle et d'idées spontanées. L'*apathie émotionnelle* se réfère à une réduction de l'empathie, de l'intensité et/ou la spontanéité du ressenti émotionnel et de l'expressivité ou réactivité émotionnelle. Enfin, l'*apathie sociale* est une réduction des prises d'initiatives en lien avec les activités ou les interactions sociales. La réduction des CDB doit être significativement importante par rapport à l'état de fonctionnement antérieur du patient, et ne doit pas être causée par une altération motrice ou sensorielle ou par d'autres comorbidités qui impliquent une altération de l'état de conscience (ex. drogue).

Tableau 2 : Encadré des critères diagnostics de l'apathie (Robert et al. 2018)

Critère A : Il existe une réduction quantifiable de l'activité dirigée vers un but par rapport à l'état précédent de fonctionnement du patient dans les domaines soit des comportements / cognition, des émotions ou des interactions sociales. Ces changements peuvent être rapportés par le patient lui-même ou l'observation extérieure.

Critère B : Présence d'au moins 2 sur trois des dimensions suivantes :

B1. COMPORTEMENT & COGNITION Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :	Oui	Non
Niveau d'activité général : Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.		
Persistance des activités : Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problèmes ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles ils deviennent difficiles.		
Prendre des décisions : Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent. (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc.)		
Intérêt pour des enjeux externes : Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles quelles soit bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités		
Bien-être personnel : Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc.)		
B2. EMOTION Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :	Oui	Non
Emotions spontanées : Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (auto-générée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des événements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.		
Réactions émotionnelles face à l'environnement : Il/Elle exprime moins de réactions en réponse à des événements positifs ou négatifs dans son environnement qui le/la touchent directement ou les personnes qu'il/Elle connaît bien (répond à une blague, à des informations à la TV ou aux scènes d'un film, ou quand Il/Elle est perturbé ou incité à effectuer des tâches déplaisantes).		
Impact sur autrui : Il/Elle est moins concerné par l'impact de ses actions ou de ses sentiments ou de ses sentiments envers les personnes qui l'entourent.		
Empathie : Il/Elle a moins d'empathie envers les émotions ou sentiments de l'autre (être heureux ou triste quand l'autre est heureux ou triste ou inversement, triste quand l'autre est triste, ou être touché émotionnellement quand une personne a besoin d'aide)		
Expression verbales ou physiques : Il/Elle montre moins de réactions verbales ou physiques qui indiquent son ressenti émotionnel.		
B3. INTERACTIONS SOCIALES Perte ou diminution de l'engagement dans des interactions sociales mises en évidence par au moins un des aspects suivants :	Oui	Non
Initiatives sociales spontanées : Le patient prend spontanément moins d'initiatives pour proposer des activités sociales ou de loisir à sa famille ou autres.		
Interactions sociales stimulées par l'environnement : Il/Elle participe moins ou est moins à l'aise ou plus ou est indifférent aux activités, sociales ou de loisirs, proposées par son entourage.		
Relations avec les proches : Il/Elle s'intéresse moins aux membre de la famille (par ex savoir ce qu'il leur arrive, les voir ou les contacter)		
Interactions verbales : Il/Elle initie moins ou n'initie plus de conversation, ou l'interrompt précocement.		
Domicile : Il/Elle préfère rester chez lui/elle plus fréquemment ou plus longtemps que d'habitude et s'intéresse moins à sortir pour voir ses proches ou ses amis.		

Critère C : Les critères A et B causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles et sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement.

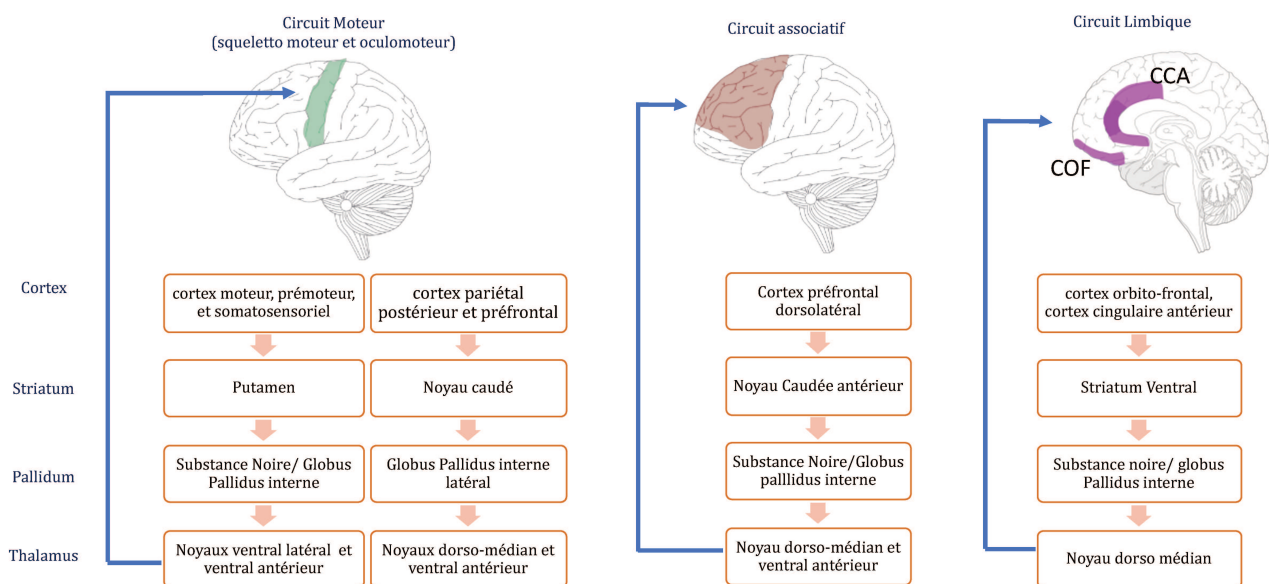
Critère D : Les symptômes A et B ne sont pas exclusivement causés par un handicap physique (cécité ou surdité), un handicap moteur, une diminution du niveau de conscience, des effets directs d'une substance (drogues illicites ou traitement), ou de changements majeurs de l'environnement du patient.

1.1.2. Corrélats neuronaux

Des TNC aux AVC

Les corrélats neuronaux de l'apathie sont très complexes, mais plusieurs études portant sur des pathologies différentes ont permis d'identifier les circuits neuronaux impliqués. L'apathie a été associée à des lésions directes du cortex préfrontal, et à des pathologies impactant les ganglions de la base comme la MP ou de Huntington. Le Heron, Apps et Husain, en 2017, ont décrit l'anatomie de l'apathie en mettant en lien les différentes études de neuroimagerie liées à l'apathie. Dans les pathologies neurodégénératives, et plus spécifiquement la MP et la MA, l'apathie est liée à des changements des régions corticales, telles que le cortex angulaire antérieur (CCA), le cortex préfrontal médian et le cortex orbito-frontal, mais également sous cortical : le Striatum Ventral (SV). Dans les AVC, plusieurs régions ont été associées. Au niveau sous cortical, l'apathie a été associée à des lésions des ganglions de la base. Au niveau cortical, le cortex frontal médian, dont le CCA, est celui qui a été le plus associé à l'apathie et à l'aboulie. Les infarctus impactant les régions thalamiques, et plus précisément les noyaux thalamiques médian, peuvent également induire de l'apathie. Ces structures sont toutes interconnectées sous forme de circuits ou d'axes (voir **Figure 1**). L'axe préfrontal-ganglions de la base serait impliqué dans la génération de comportements motivés, et se déploierait en plusieurs circuits Striato-Thalamo-Corticaux (Brown & Pluck, 2000; Levy & Dubois, 2006).

Figure 1 Circuits cortico sous-cortico frontaux



Ainsi, plusieurs régions sont impliquées, mais le CCA dorsal et le SV semblent centraux. Le CCA dorsal est compris en différentes sous-régions dont les propriétés diffèrent selon deux axes : (1) Axe rostro-caudal joue un rôle plus important dans les processus cognitifs, comme la prise de décision. (2) les régions gyrales et sous-sulcales du CCA. Cet axe semble avoir un rôle spécifique dans le traitement de l'information sociale. Par ailleurs, le circuit CCA-VS semble jouer un rôle important dans trois composantes de l'apathie : la volonté d'initier une action, de maintenir une action et d'apprendre si cette action en vaut le "coût".

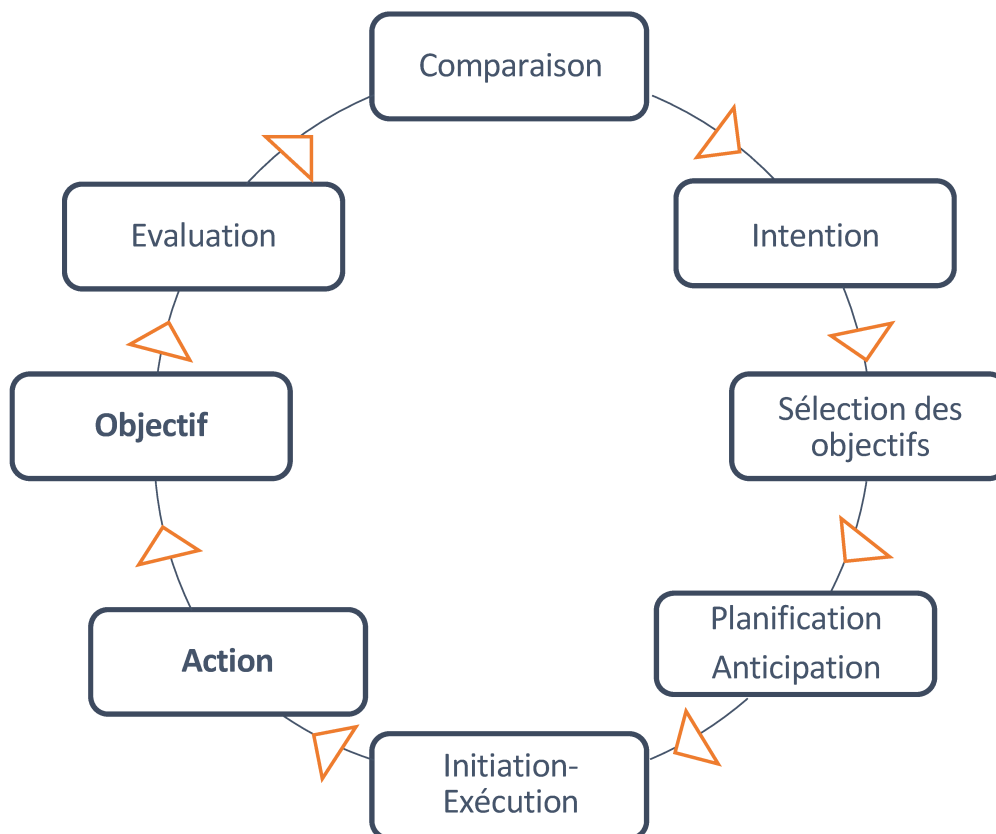
L'*émoussement émotionnel* a principalement été associé à une altération du cortex préfrontal orbital et médian. Dans une étude récente, l'apathie émotionnelle a été associée à une réduction de la matière grise dans le cervelet, dans le cortex préfrontal ventral et dans l'amygdale (Wei et al., 2019). La *dimension cognitive* de l'apathie serait liée à une perturbation des régions dorso-latérales du CPF et du COF (Wei et al., 2019). Une atteinte de ces régions causerait les difficultés de planification, de résolution de problème et *rule-based behaviour*. La *dimension comportementale* ou la perte d'*auto-initiation* a été associée à une réduction de l'activité du CCA (Levy & Dubois, 2006). La dimension sociale de l'apathie a été associée au gyrus cingulaire antérieur (Apps et al., 2016).

1.1.3. Modèles principaux

Levy et Dubois 2006

Levy et Dubois considèrent que plusieurs processus externes et internes vont déterminer l'exécution d'un CDB (voir **Figure 2**). L'apathie pourrait ainsi être causée par l'interruption ou l'altération de chacun de ces processus. Ils considèrent également trois sous-types d'apathie : un sous-type auto-actif, un sous-type émotionnel, un sous-type cognitif. Le sous-type auto-actif serait la forme d'apathie la plus sévère. Ces profils dépendraient de la région du cortex préfrontal affecté. L'émoussement émotionnel serait lié à une lésion du cortex préfrontal médian et orbital. Le profil cognitif serait en lien avec une lésion du CPF dorsolatéral. Enfin, le sous type d'auto-activation serait lié à des lésions des régions frontales plus larges impliquant également le CPF médian.

Figure 2 Comportements dirigés vers un but. Adapté de Levy et Dubois, 2006



Système d'évaluation du coût/effort

Les processus motivationnels sont la mise en œuvre d'efforts cognitifs ou comportementaux dans le but de réaliser une action qui permettra d'obtenir une récompense. Comme l'explique Le Heron et collaborateurs (2017), cette définition triviale rassemble toutefois tous les éléments pour expliquer les processus mis en jeu dans le comportement motivé et orienté vers un but. Pour considérer qu'un objet est suffisamment important pour déployer un effort, un système d'évaluation subjectif est mis en place pour déterminer le coût de l'effort, la valeur de l'objet ou de l'événement et sa valence hédonique ou aversive (composante motivationnelle). Un renforcement positif ou négatif va respectivement encourager ou décourager l'événement (composante cognitive de renforcement) à se reproduire en fonction du plaisir ou déplaisir provoqué par l'événement (composante affective). Les composantes mentionnées font partie du système de récompense, comme expliqué par Berridge, Robinson, and Aldridge 2009.

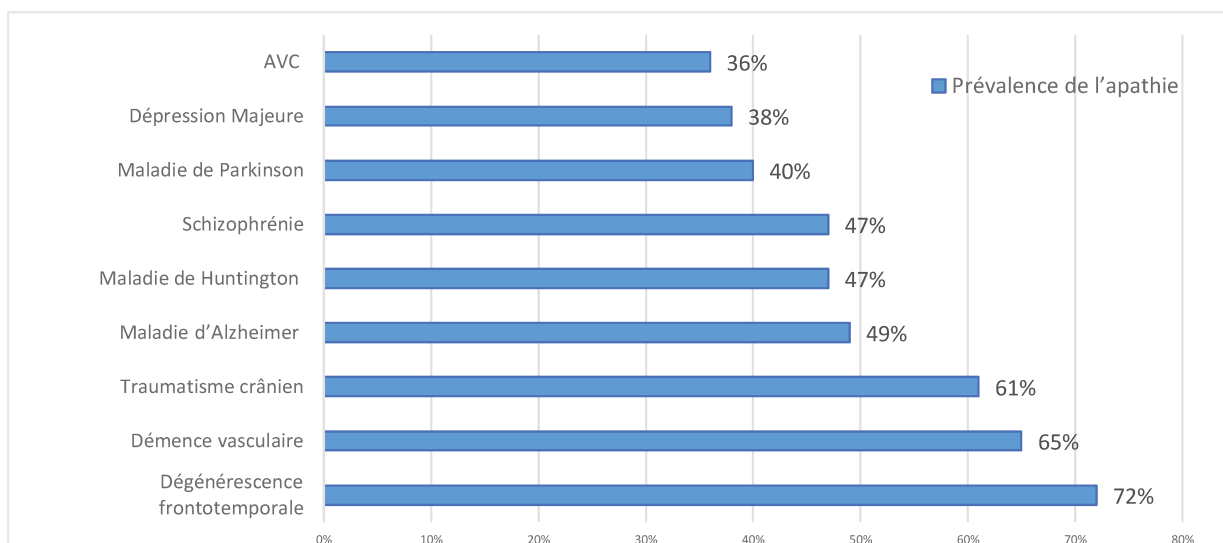
Le paradigme de prise de décision d'une tâche basée sur l'effort est une approche qui permet de quantifier la motivation en fonction d'une quantité d'effort et de récompense données (T. T.-J. T. J. Chong et al., 2016). L'objectif est de mesurer les conditions de ratio d'effort/récompense qui dévaluent la récompense. On propose aux sujets de choisir entre réaliser une tâche qui coûte un certain effort (ex. pression sur un dynamomètre) pour une certaine récompense (ex. une somme d'argent) ou se reposer pour une récompense fixe. On fait l'hypothèse que les sujets apathiques dévalueront plus souvent la récompense pour un moindre effort comparé aux sujets non apathiques. L'anhédonie correspondrait dans ce cas à une absence de plaisir lors de la réception de la récompense, tandis que l'apathie correspondrait à un manque d'anticipation du plaisir qui sera ressenti.

1.1.4. Enjeux cliniques

Prévalence

Les troubles neurocognitifs tels que la MA ou la MP s'accompagnent non seulement de troubles cognitifs mais également de troubles du comportement qu'on appelle Symptômes Neuropsychiatriques (SNP). L'apathie est l'un des troubles neuropsychiatriques les plus fréquents dans les troubles neurocognitifs (Husain & Roiser, 2018). Sa prévalence se situe entre 49 et 72 % dans la MA (Mukherjee et al., 2017; Zhao et al., 2016) (voir **Figure 3**). Elle est de 72 % dans la dégénérescence fronto-temporale (Chow et al., 2009), de 40 % dans la maladie de Parkinson (den Brok et al., 2015), de 47 % dans la maladie d'Huntington (Van Duijn et al.,

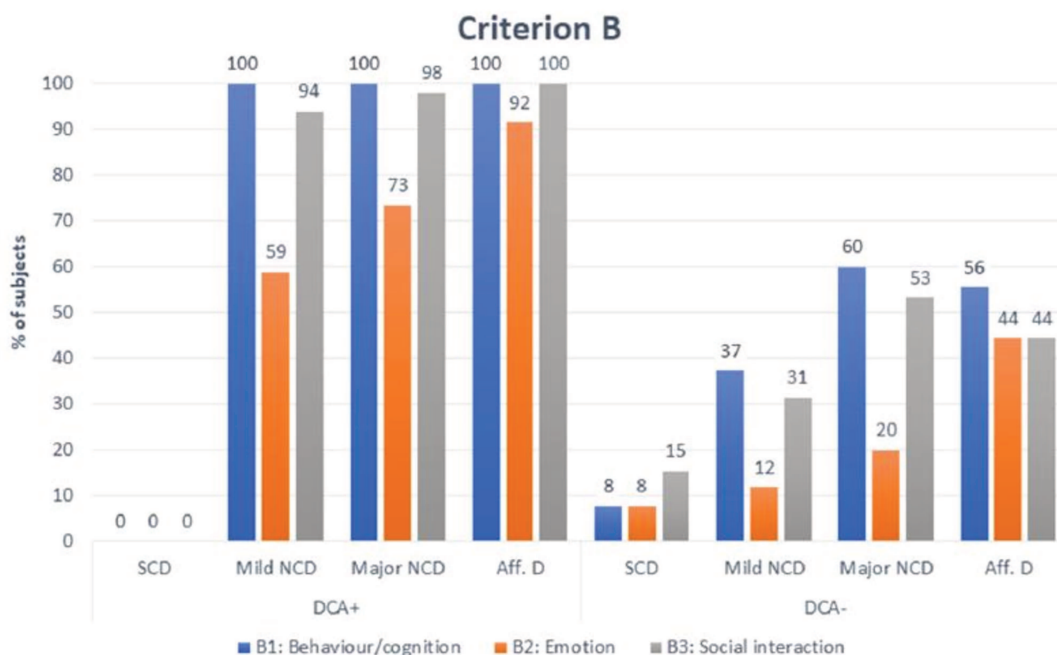
Figure 3. Prévalence de l'apathie dans les TNC et les troubles neuropsychiatriques (adapté Husain et Roiser, 2018)



2014), et de 63% dans les troubles neurocognitifs d'origine vasculaire. On la retrouve également chez 36% des patients post AVC, dans les traumatismes crâniens jusqu'à 61% (Worthington & Wood, 2018). L'apathie est également présente dans les troubles psychiatriques tels que la dépression majeure à 38%, (Yuen et al., 2015) et la schizophrénie à 47 % (Yazbek et al., 2014).

En 2019, nous avons réalisé une étude multicentrique et internationale sur la prévalence de l'apathie dans les TNC majeurs et mineurs, comme décrits dans le DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) en utilisant les nouveaux CDA de 2018 (Manera et al, 2019). Cette étude a également pris en compte la présence de l'apathie chez les sujets âgés avec une plainte cognitive et des troubles psychoaffectifs. Dans les TNC majeurs, la prévalence de l'apathie est estimée à 77%, et à 25% dans les TNC mineurs. L'apathie est fréquente à 59% dans les troubles psychoaffectifs (dépression, trouble anxieux, bipolarité etc.). Ces résultats confirment le lien entre le déclin cognitif et l'apathie. Cette étude a également permis de mettre en avant les symptômes d'apathie les plus fréquents, notamment les symptômes en lien avec la dimension cognitive et comportementale (critère B1) (voir **Figure 4**) présents chez tous les sujets identifiés comme apathiques par les CDA. La réduction des interactions sociales (critère B3) est le deuxième sous critère le plus fréquent. Le critère B2 est fréquent jusqu'à 59% dans les TNC mineur, 73 % dans les TNC majeur, et 92% dans les troubles affectifs. Pour l'ensemble des sous critères, les symptômes liés à l'initiation du CDB étaient les plus fréquents.

*Figure 4. Fréquences des sous dimensions de symptômes de l'apathie dans les diagnostics.
Figure reprise de Manera et al. 2019*



Facteurs de risque et impact sur les soignants

L'apathie est un trouble invalidant associé à une charge de soin importante chez les soignants (Chen et al., 2017; Mukherjee et al., 2017) et les aidants (famille du patient) (Papastavrou et al., 2007). L'apathie peut être présente à 2,1% chez des sujets sains (Ang et al., 2017). Des études ont montré que, dans les TNC, l'apathie peut être un symptôme dans des stades pré-cliniques qui peut apparaître conjointement avec le déclin cognitif dans la MA (van Dalen et al., 2018) et peut être considéré comme un facteur de risque. Chez les sujets âgés, l'apathie peut être un prédicteur d'une transition en Trouble Neurocognitif (TNC) mineur, ou même majeur (Geya et al., 2014). Plusieurs études ont également montré que l'apathie était un facteur aggravant des TNC (Philippe Robert et al., 2006; S. E. Starkstein et al., 2006). Une étude récente, comprenant 4900 sujets souffrant d'un TNC mineur, a montré que les patients avec des symptômes d'apathie avaient plus de chances de converger vers une MA ou vers d'autres pathologies apparentées, en comparaison avec des sujets ayant un TNC mineur sans troubles neuropsychiatriques (Ruthirakuhan et al., 2019).

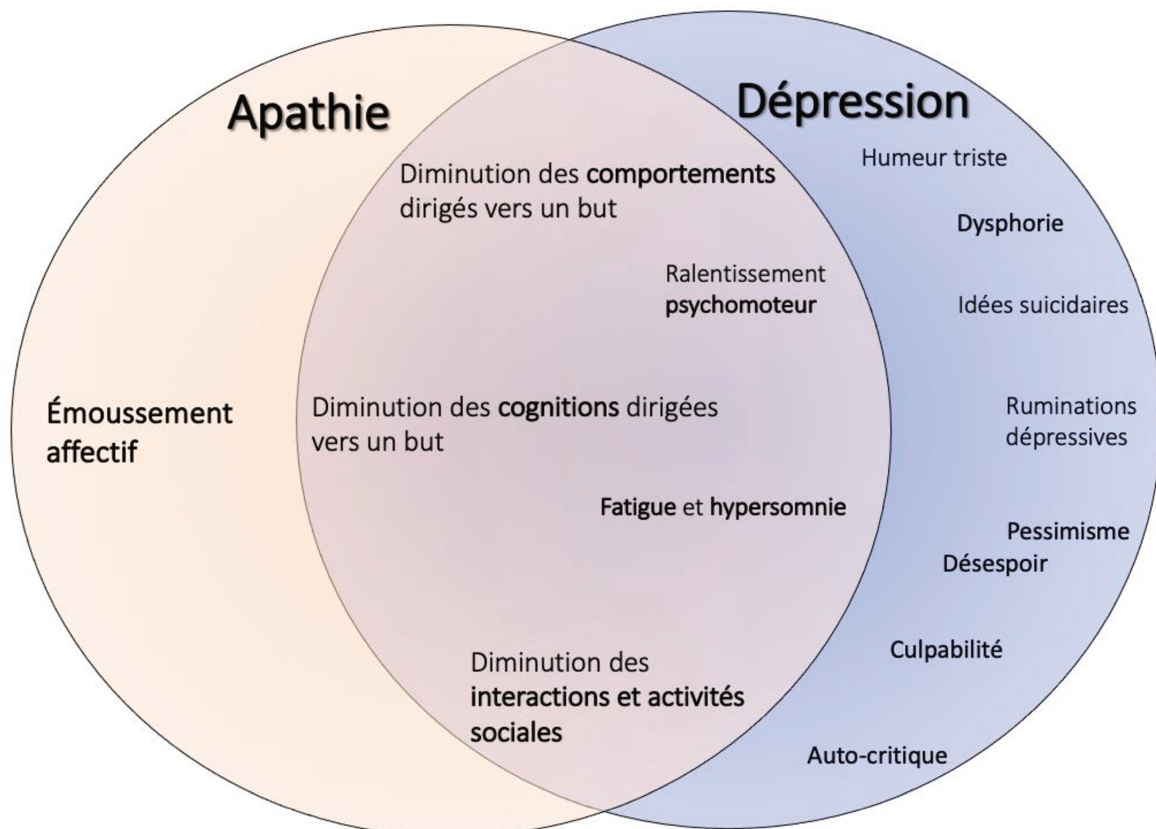
Diagnostic différentiel

La présence des dimensions cliniques de l'apathie peut s'associer ou s'intégrer dans d'autres syndromes ou symptômes. Dans la maladie de Parkinson par exemple, les trois symptômes non-moteurs les plus fréquents sont l'apathie, la dépression et la fatigue. L'étude de (Skorvanek et al., 2015) a montré que ces trois symptômes, bien que cooccurrents, sont distincts.

Avec la dépression. La dépression est un des troubles neuropsychiatriques les plus prévalents avec l'apathie dans les TNC (Husain et Roiser, 2018). Les personnes souffrant de dépression sont dans un état de tristesse importante. Elles peuvent ruminer, se dévaloriser, perdre du plaisir et de l'intérêt pour leur entourage et leurs activités. Leurs symptômes s'accompagnent souvent de troubles du sommeil et de l'appétit (DSM-5). L'apathie et la dépression se chevauchent considérablement du fait que les deux troubles partagent des symptômes confondus au niveau comportemental, avec l'inhibition comportementale, l'isolement social et la perte d'intérêt importante (Benoit et al., 2012) (voir **Figure 5**). C'est au niveau des émotions que l'on observe une différence majeure. Dans la dépression, les patients peuvent avoir de la dysphorie, de la culpabilité et/ou des idées suicidaires. Dans l'apathie, on observe plutôt de l'indifférence émotionnelle, autrement appelée émoussement affectif ou émotionnel. L'anhédonie, qui est la

perte de plaisir, est présente dans la dépression et peut être corrélée à l'apathie (Assogna et al., 2011; Husain & Roiser, 2018). De plus, la fatigue et l'hypersomnie peuvent être également présentes dans les deux syndromes. En revanche, l'apathie est un trouble neuropsychiatrique à part entière qui peut survenir en l'absence des symptômes dépressifs. Le traitement sérotoninergique recommandé dans la dépression augmenterait les symptômes apathiques. Le diagnostic différentiel avec la dépression est donc d'autant plus important.

Figure 5. Diagnostic différentiel de l'apathie et la dépression



Avec l'anhédonie. L'anhédonie, comme l'apathie, est décrite comme une perte d'intérêt à agir caractérisée toutefois par une perte de plaisir importante (Rizvi et al., 2016). L'anhédonie comprend également des dimensions différentes : Une réduction de l'intérêt ou de plaisir des *activités sociales*, des *expériences sensorielles* et des *loisirs*. C'est l'un des symptômes principaux dans la dépression majeure. L'anhédonie peut également faire partie des symptômes négatifs de la schizophrénie. On la retrouve également dans les troubles du stress post-traumatique, dans les troubles alimentaires ou encore dans l'addiction (Husain & Roiser, 2018). Bien que l'apathie et l'anhédonie surviennent ensemble notamment dans la MP ou la schizophrénie, il s'agit de deux syndromes différents. En effet, l'étude de Ang et collaborateurs

(2017) a montré une corrélation imparfaite qui suppose que certains aspects de l'anhédonie et de l'apathie sont isolés. Dans le modèle des CBD, l'anhédonie serait une incapacité à ressentir du plaisir lors de l'obtention de la récompense, ce qui ne renforcerait pas les comportements. Tandis que dans l'apathie, le CBD n'est pas réalisé, par difficulté d'anticiper le plaisir ressenti lors de l'obtention de la récompense.

Avec l'aboulie. L'aboulie ou l'avolition, se caractérise par une incapacité à initier une action. D'après (S. E. Starkstein & Leentjens, 2008), il s'agirait d'une forme plus grave de l'apathie. Les patients souffrant d'aboulie peuvent réaliser des actions si elles sont demandées verbalement par une autre personne. Dans l'apathie, ce symptôme se manifeste à la fois quand il doit être initié par la personne et s'il est en réaction à l'environnement extérieur.

Symptômes négatifs. L'apathie fait partie des symptômes négatifs de la schizophrénie et d'autres pathologies psychiatriques avec d'autres symptômes tels que l'alogie, l'anhédonie, l'asociabilité, l'anergie physique, l'émoussement émotionnel et le trouble attentionnel (Brown & Pluck, 2000). Bien que l'apathie soit centrale dans les symptômes négatifs (S. E. Starkstein & Leentjens, 2008), ces derniers sont plus complexes phénoménologiquement.

Évaluation classique

L'apathie, comme l'ensemble des troubles neuropsychiatriques, est aujourd'hui évaluée à l'aide d'échelles cliniques. Plus d'une vingtaine d'échelles existe, certaines évaluent l'apathie en tant que syndrome et d'autres en tant que symptômes dans une pathologie (voir **Tableau 3**). Parmi ces échelles, on retrouve l'échelle *Lille Apathy Rating Scale* (LARS, Sockeel et al. 2006), *l'Inventaire Apathie* (P. H. Robert et al., 2002) et *l'Inventaire Neuropsychiatrique* (NPI, Cummings et al. 1994) évaluant l'ensemble des SNP dont l'apathie. Les plus récentes sont la *Dimensional Apathy Scale* (DAS, Radakovic and Abrahams 2014), et *l'Apathy Motivation Inventory* (AMI, Ang et al. 2017). Cette dernière prend en compte la dimension sociale. Une étude de validation de la traduction de l'AMI en français, à laquelle nous avons participé, a été réalisée et est en cours de soumission (Corvelyn et al., submitted)

Tableau 3. Échelles d'apathie (Tableau adapté de Robert et al., 2018)

	Échelle destinée :	Dimension de l'apathie* Spécifique à l'apathie **	Population de validation de l'échelle
Apathy Evaluation Scale (AES-S/I/C) (R. S. Marin et al., 1991)	Patient Aidant Clinicien	Cognition, Comportement, Émotion Oui	MA, lésion cérébrale Dépression majeure
Apathy Scale (AS) (Sergio E Starkstein et al., 1992)	Clinicien	Cognition, Comportement, Émotion Oui	MP
Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)	Aidant	Cognition, Comportement, Émotion Non	TNC
Apathy Inventory (AI) (P. H. Robert et al., 2002)	Aidant Clinicien	Cognition, Comportement, Émotion Oui	TNC
Dementia Apathy Interview and Rating (DAIR) (Strauss & Sperry, 2002))	Aidant Clinicien	Comportement Non	TNC
Key Behavior Change Inventory (KBCI) (Belanger et al., 2002)	Aidant	Cognition, Comportement, Émotion Non	Trouble de la mémoire chez le sujet âgé
Lille Apathy Rating Scale (LARS) (Sockeel et al., 2006) Lille Apathy Rating Scale short form (sfLARS) (Dujardin et al., 2013)	Clinicien	Cognition, Comportement, Émotion, Social Interaction Oui	MP
Informant based Lille apathy rating scale (LARS-i) (Dujardin et al., 2008)	Aidant	Cognition, Comportement, Émotion, Social Interaction Oui	MP
Neuropsychiatric Inventory NPI-C (Medeiros et al., 2010)	Clinicien	Comportement, Cognition, Émotion Non	TNC
Abbreviated Apathy Evaluation Scale (AES-10) (Leontjevas et al., 2012)	Aidant	Cognition, Comportement, Émotion Oui	TNC
Apathy in institutionalized persons with dementia APADEM-NH (Agüera-Ortiz et al., 2015)	Aidant	Cognition, Comportement, Émotion Oui	TNC
Dimensional Apathy Scale (DAS) (Radakovic & Abrahams, 2014)	Patient	Cognition, Comportement, Émotion, Oui	TNC
Apathy Motivation Index (AMI) (Ang et al., 2017)	Patient	Cognition, Comportement, Émotion, interaction sociale Oui	Adultes sains
Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C) (Ismail et al., 2017)	Patient Aidant Clinicien	Cognition, Comportement, Émotion Non	Adulte ≥ 50ans
* Basé sur la classification des CDA 2018			
** Oui = l'échelle est spécifique à l'apathie Non = l'échelle n'est pas spécifique à l'apathie comprend un ou plusieurs items en lien			
MA : Maladie d'Alzheimer ; MP : Maladie de Parkinson ; TNC : Trouble NeuroCognitif			

Plusieurs types d'échelles existent et se distinguent par leur mode d'administration : auto-questionnaire, évaluation par l'aidant et évaluation par le clinicien. L'avantage des auto-questionnaires est qu'ils permettent aux patients de décrire leur état au quotidien avec leurs ressentis directs. Toutefois, ce type d'évaluation comporte des biais, notamment avec la population des TNC sujette à l'anosognosie (le patient n'a pas conscience de son trouble) ou encore aux troubles mnésiques. Certaines échelles sont remplies par les aidants directs des patients. Il faut s'assurer qu'il s'agisse bien de personnes présentes dans la vie quotidienne du patient, et qui peuvent en fournir un témoignage fidèle et non biaisé (Robert et al., 2018). Les échelles administrées par les cliniciens, lors de consultations ponctuelles, ont également des inconvénients puisqu'elles se basent sur l'interaction peu écologique avec le patient et les propos qu'il ou son aidant rapportent.

Des auteurs ayant évalué la fiabilité des différentes échelles de l'apathie s'accordent à dire que le manque de consensus sur la définition de l'apathie, ainsi que l'hésitation à la considérer en tant que syndrome ou symptôme de pathologies, amènent une divergence trop importante dans les études de recherche (Clarke et al., 2011; Radakovic et al., 2015). Les auteurs soulignent également l'absence de *gold-standard* de type biomarqueur pour la validation des échelles. Les échelles sont validées à partir d'autres échelles supposées valides. La méthodologie de validation des échelles d'apathie dans les TNC n'est pas suffisamment robuste à ce jour, à cause, d'une part, des échantillons peu représentatifs des populations, et d'autre part, du manque de standardisation des méthodes diagnostiques. En effet, les échelles développées se basent uniquement sur le comportement et la définition clinique ou théorique. La mise à jour des CDA de 2018 a pour but d'obtenir un consensus de la définition et de la description clinique de l'apathie, ce qui facilitera la réplicabilité et la comparaison des études portant sur l'apathie.

Conclusion

Pour conclure, l'apathie est un trouble invalidant très fréquent dans les TNC. Ses symptômes caractéristiques peuvent être confondus avec d'autres troubles, dont la dépression, ce qui peut amener à des prises en charge inadaptées. Les échelles diagnostiques aujourd'hui utilisées comprennent un certain nombre de biais. Peut-on développer de nouvelles méthodes d'évaluations de ce trouble à l'aide des nouvelles technologies ?

1.2. L'utilisation des nouvelles technologies pour l'évaluation

1.2.1. Recommandations des TIC en clinique

Définition

Les technologies de l'information et de la communication désignent : l'«*Ensemble des techniques et des équipements informatiques permettant de communiquer à distance par voie électronique*» (Larousse). En outre, les TIC permettent de collecter des informations numériques, de les traiter et de les transmettre. Elles regroupent ainsi un ensemble de technologies de télécommunications et d'outils de transmission multimédia, avec ou sans réseau internet.

Recommandations en clinique

Les nouvelles technologies ont grandement évolué ces trois dernières décennies, notamment dans la communication. En effet, il est aujourd'hui très simple de contacter des personnes à l'autre bout du monde, d'interagir avec elles par vidéo et de réaliser des activités à distance. Nombre de TIC ont été utilisées en clinique dont la réalité virtuelle, les jeux sérieux, les capteurs portables et les robots d'assistance. Ces technologies peuvent également jouer un rôle dans la détection précoce de troubles, grâce à leur capacité à recueillir des données fines, objectives et écologiques. Elles peuvent néanmoins s'avérer difficiles d'utilisation par manque d'habitude ou par leur complexité, et nécessitent souvent une certaine expertise. La question se pose de leur intérêt auprès du sujet âgé, et plus précisément dans les TNC et l'apathie. La littérature a notamment souligné un *gap* générationnel chez le sujet âgé qui causerait un manque d'intérêt, d'habitude et de motivation pour les TIC.

Les TIC ont pourtant été recommandées pour les personnes âgées et les troubles neurocognitifs (Gros et al., 2016; Parsey & Schmitter-Edgecombe, 2013; Philippe H. Robert et al., 2014). Comme expliqué plus tôt, les méthodes d'évaluation classiques de type «papier-crayon» et les échelles cliniques comportent des biais. Les TIC permettraient d'acquérir plus d'objectivité grâce aux moyens d'acquisition continue de données (caméras, capteurs portables, surveillance à distance) dans le contexte de vie des patients. Ces données-là ne sont pas rapportées par le patient ni par son aidant, mais seraient extraites directement de son quotidien afin de repérer d'éventuels changements comme une baisse d'activités, une perturbation de la marche, une réduction des interactions sociales, des chutes, des comportements aberrants moteurs, des troubles cognitifs etc. Par ailleurs, de plus en plus de chercheurs s'intéressent aux

stades pré-cliniques, voire asymptomatiques, des TNC. L'utilisation des TIC permettrait une détection précoce du déclin cognitif et donc l'intégration aux essais cliniques à un stade pré-clinique. En effet, les patients atteints d'un TNC sont souvent dépistés à des stades trop avancés de la maladie, quand les symptômes sont installés et deviennent envahissants pour eux ou pour leur entourage (König et al., 2016).

Dans le cas de l'apathie, il serait intéressant de collecter des données sur l'activité globale, sociale ou même de repérer des changements émotionnels grâce à des capteurs physiologiques. En effet, un grand intérêt est porté à l'obtention de mesures physiologiques telles que la voix, les données d'électroencéphalogramme (EEG), la conductance cutanée ou le rythme cardiaque pour l'étude des troubles affectifs.

Avantages et inconvénients en clinique

En clinique, très peu de TIC ont été utilisées pour évaluer l'apathie. Pourtant, leurs avantages sont nombreux. En 2019, nous avons recensé les traitements non pharmacologiques de l'apathie (Manera et al 2019) qui comprennent des thérapies classiques comme la musicothérapie, l'activité physique, la réminiscence, mais également des thérapies qui emploient des technologies telles que les robots d'assistance sociale, la réalité virtuelle et les entraînements cognitifs numérisés. Nous nous sommes interrogés quant à la pertinence de leur utilisation dans le cadre de l'évaluation et de la prise en charge de l'apathie, en sollicitant un groupe de 20 experts dans le domaine de la recherche et de la santé. Ces experts devaient répondre à trois séries de questions, dont certaines dédiées à l'utilisation classique des traitements non pharmacologiques, et d'autres orientées spécifiquement aux TIC. Les résultats ont permis de mettre en avant les avantages et inconvénients de l'utilisation des TIC en clinique.

Les TIC permettent de faciliter la répliquabilité des études en standardisant les protocoles et les suivis. Elles ont une validité écologique plus importante grâce à la possibilité de placer le sujet dans un environnement réaliste, tout en contrôlant les biais permettant de mieux évaluer les processus cognitifs tels que la mémoire ou l'attention. De plus, elles permettent d'enregistrer l'activité et de surveiller automatiquement l'adhésion au traitement de manière longitudinale et à distance. Les données enregistrées peuvent être de différentes natures (la voix, la posture, le sommeil, le mouvement, etc.). Elles permettent d'améliorer la motivation, la curiosité intellectuelle et l'immersion. Elles peuvent exempter le thérapeute d'être présent à tout moment et être utilisées à domicile. Ainsi, ces technologies permettent un traitement accessible à

distance à grande échelle, en prenant en compte les individus dans des régions reculées avec peu de moyens ou d'accès au soin. De surcroît, elles permettent d'intégrer des sujets âgés et de les familiariser à ces nouvelles technologies.

Les TIC présentent toutefois quelques inconvénients, notamment le temps d'adaptation pour les patients et le temps non négligeable de formations pour les équipes soignantes. Les interfaces doivent également être simples d'utilisation, ce qui n'est pas le cas pour tous les types de technologies. Ces outils étant nouveaux, ils manquent de validation et peuvent s'avérer onéreux. Il faut également tenir compte du profil cognitif de l'individu. En effet, un TNC majeur par exemple doit être accompagné tout le long de l'activité d'évaluation ou de prise en charge. Dans le cas d'utilisation de jeux sérieux, la technologie peut être inadaptée, trop difficile d'utilisation et ainsi démotiver le sujet. Les technologies en elle-même peuvent être longues à développer et difficiles à modifier/adapter, nécessitant souvent un entretien et de la maintenance. Enfin, les équipes soignantes peuvent encore aujourd'hui être réticentes à l'utilisation des TIC jugées trop compliquées et n'apportant pas de réelle valeur ajoutée.

1.2.2. L'utilisation des TIC pour l'évaluation et le traitement de l'apathie

L'apathie, comme expliqué précédemment, se caractérise par une perte d'intérêt importante. Dans le contexte de la prise en charge, cela représente un réel défi de faire participer les patients aux thérapies en groupe ou en individuel. Globalement, les études portant sur les prises en charge non pharmacologiques ont souvent très peu de participants, ce qui limite les interprétations et leur répliquabilité. Toutefois, les TIC pourraient représenter un atout dans le développement de thérapies personnalisées, considérées comme les plus performantes pour l'apathie (Theleritis et al., 2018). Les études impliquant les TIC pour l'évaluation ou le traitement de l'apathie sont encore plus rares. König et collaborateurs (2014) soulignent par ailleurs qu'aucune technologie n'a été développée dans le but spécifique d'évaluer l'apathie. Les études de recherche s'intéressent globalement à un des aspects ou une des dimensions de l'apathie, et se concentrent essentiellement sur l'étude du comportement. Les TIC pourraient être envisagées comme outils d'évaluation objective et comparativement aux échelles cliniques. Nous citerons une liste non-exhaustive des technologies d'ores et déjà mises en place chez le sujet âgé.

Serious games

Les **jeux sérieux ou serious games (SG)** peuvent être utilisés pour la formation, l'évaluation ou la prise en charge. Ils ont pour objectif de motiver l'individu à interagir avec l'outil, à l'aide de tâches ludiques et engageantes. Ces jeux peuvent se présenter sur ordinateur, tablette tactile, smartphone, ou être associés à d'autres technologies comme la réalité virtuelle. En 2014, Robert et collaborateurs recommandent l'utilisation des jeux sérieux pour les personnes souffrant de la MA et d'autres troubles apparentés. Les résultats de l'analyse SWOT¹ montrent que l'un des avantages des jeux sérieux est la possibilité d'adapter l'interface à l'utilisateur, et son éventuel handicap ou pathologie.

Dans le cadre notamment de l'apathie, des études ont montré l'importance de personnaliser les prises en charge pour obtenir de meilleurs résultats (Manera et al., 2019; Philippe H. Robert et al., 2014; Theleritis et al., 2018). L'aspect ludique et adaptable des SG permettrait d'augmenter la motivation et l'humeur. Manera et collaborateurs ont développé un entraînement cognitif basé sur un SG appelé "Kitchen and Cooking". Trois sphères cognitives étaient ciblées : les gnosies, les praxies et les fonctions exécutives. Le jeu permet de réaliser à la fois l'évaluation et l'entraînement cognitif. Les sujets se sont entraînés durant 4 semaines à raison d'une fois par semaine. À chaque séance de jeux, ils rapportaient également leur perception de l'expérience comme l'acceptabilité, la motivation et les émotions ressenties. Le "kitchen and cooking" a montré des résultats intéressants en tant qu'outil d'évaluation et comme outil de prise en charge (Manera et al., 2015). Le jeu était particulièrement adapté aux sujets apathiques qui ont non seulement accepté la technologie, mais se sont prêtés aux jeux plus que les sujets non apathiques. Plus récemment, Robert et collaborateur ont développé un SG qui allie l'activité physique et l'entraînement cognitif dans un jeu appelé *X-torp* pour réduire les SNP (Philippe Robert et al., 2020). Le jeu est utilisé avec une *Kinect* Microsoft © qui détecte les mouvements des participants. Ainsi, pour naviguer dans le jeu, les joueurs doivent réaliser des mouvements. Pour avancer, ils doivent marcher sur place. Pour réaliser des actions, ils doivent s'accroupir ou claquer des mains. Les résultats ont montré que le groupe ayant reçu la prise en charge avec le SG, avait significativement moins de symptômes neuropsychiatriques (évalué par le NPI), et en particulier de symptômes d'apathie. Toutefois, ces deux derniers jeux

¹ SWOT : Strengths Weaknesses Opportunities Threats

cités, bien qu'ayant montré une efficacité pour les patients apathiques, étaient toutefois orientés vers l'entraînement cognitif plutôt que l'évaluation des symptômes d'apathie.

Dans l'évaluation, la partie jeu a différents avantages puisqu'il est possible d'observer et de quantifier implicitement le comportement de l'individu. Dans le contexte d'évaluation de l'apathie, l'engagement, la fatigabilité et l'humeur pourraient être quantifiés en observant l'interaction avec le jeu. Néanmoins, peu de SG existent pour les évaluer spécifiquement.

Les tests cognitifs numérisés

Les tests cognitifs numérisés existent depuis plus de 30 ans et ont été validés auprès des patients âgés avec ou sans TNC (Zygouris and Tsolaki 2015; voir pour revue Sternin, Burns, and Owen 2019). Ils peuvent se présenter sur ordinateur comme sur tablette tactile. Ils permettent un gain de temps important par rapport aux tests "papiers crayons", notamment parce qu'ils peuvent générer des scores immédiatement et les comparer aux normes. De plus, les biais de cotation ou d'administration peuvent également être réduits, offrant plus d'objectivité à l'interprétation des résultats. Les versions numérisées permettent également la possibilité d'extraire plus de données ou des données plus fines, telles que la pression et la vitesse d'écriture, l'enregistrement de la session à analyser à posteriori, les marqueurs vocaux et vidéos, l'analyse du discours, le temps de passation de chaque item etc. Un autre avantage des tests numérisés est le fait qu'ils puissent être mis en ligne, ce qui offre la possibilité de réaliser plus de tests et d'obtenir ainsi des échantillons beaucoup plus larges pour la réalisation des normes. Plusieurs batteries d'évaluation cognitive numérisées existent (Sternin et al., 2019; Zygouris & Tsolaki, 2015). Dans une étude, il a été montré qu'une courte batterie cognitive numérisée de 30 minutes évaluant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives, permettait d'obtenir les mêmes résultats qu'un bilan neuropsychologique classique de 2-3heures.

Fiits et al. en 2016 ont développé des tâches dédiées à l'évaluation objective de l'apathie. La *Philadelphia Apathy Computerized Task* (PACT) a été développée dans le but de mesurer le déficit des CDB, comme décrit par Levy et Dubois en 2006, d'auto-activation, des émotions, et de cognition qu'ils décrivent respectivement comme trois tâches d'initiation, de motivation et de planification. Les tâches se déroulent sur ordinateur. La composante initiation consiste à mesurer le temps de latence entre l'apparition d'un stimulus à l'écran, et la réaction du sujet (dépression de la touche clavier). La composante motivation est une tâche similaire à la précédente, avec cette fois-ci une attribution de crédit au départ qui augmente (récompense) ou

diminue (pénalité). Dans la version pénalité, si les participants ne réalisent pas une performance meilleure par rapport à l'essai précédent, des crédits sont retirés. Dans la version récompense, des crédits sont offerts si le sujet est plus performant que l'essai précédent. La planification est mesurée par une tâche plus coûteuse cognitivement. Les sujets doivent appuyer sur une des deux touches du clavier en fonction du stimulus affiché sur l'ordinateur (ex. gauche si le stimulus est vert ou contient des lignes continues, droite si le stimulus est bleu ou contient des lignes hachurées). Le PACT est un outil intéressant construit sur un modèle théorique décrivant concrètement l'apathie, mais nécessite encore aujourd'hui d'être validé plus largement auprès de sujets contrôles, avec des échantillons plus importants et des échelles multidimensionnelles de l'apathie.

La réalité virtuelle

La **réalité virtuelle** a largement été recommandée pour ses nombreux avantages notamment pour la possibilité qu'elle offre de personnaliser les environnements numériques et immersifs. Son intérêt principal est de pouvoir créer une infinité d'environnements adaptés aux sujets. En plus d'amener une flexibilité et une écologie remarquable, différentes modalités sensorielles peuvent être mises en jeu : visuelle, haptique, auditive et olfactive. Fuchs et al. (2006) ont recensé diverses applications possibles de la réalité virtuelle relatives aux fonctions cognitives. Elle peut être utilisée soit dans le cadre d'une évaluation plus fine de certaines fonctions cognitives (comme les processus attentionnels, les fonctions exécutives ou la mémoire), soit dans le cadre d'une remédiation cognitive, afin d'acquérir progressivement des stratégies pour pallier les fonctions altérées. Elle permet, dans l'évaluation, de se rapprocher le plus possible des conditions réelles de l'individu et d'offrir un cadre contrôlé. Dans la prise en charge, la réalité virtuelle est très utile pour adapter les environnements virtuels aux différentes problématiques, comme par exemple pour l'exposition dans le cas de stress post traumatique, d'anxiété ou des phobies (Kothgassner et al., 2019; Maples-Keller et al., 2017)

Plusieurs études ont testé la faisabilité de ce type d'outils chez le sujet âgé et dans les TNC (García-Betances et al., 2015; Manera et al., 2016), et ont montré des effets positifs des interventions, à l'aide de programme d'entraînement cognitif en environnement immersif chez des sujets souffrant de TNC mineur. Une étude a montré que les sujets préféraient être évalués dans un environnement immersif par rapport aux tests cognitifs classiques. En effet, les patients ont considéré la tâche comme plus immersive, plus engageante et plus motivante que les tests classiques (Manera et al., 2016). Une étude a développé un programme d'entraînement basé sur

la réalité virtuelle chez des sujets en déclin cognitif et a montré une amélioration des symptômes dépressifs, de l'équilibre et de la qualité de vie (Lee, 2016).

Une étude s'est spécifiquement intéressée à l'amélioration des symptômes d'apathie chez les personnes en maison de retraite, en réalisant une thérapie par réminiscence et en s'aidant de la réalité virtuelle (Saredakis et al., 2020). Les auteurs ont, dans un premier temps, créé des contenus variés et personnalisés aux sujets inclus, ce qui a permis d'individualiser la prise en charge par réminiscence. La thérapie s'est avérée très efficace pour les symptômes d'apathie. Dans une étude préliminaire, des chercheurs ont tenté d'améliorer les symptômes d'apathie et de dépression chez des sujets en maison de retraite (Brimelow et al., 2020). Les participants devaient regarder des vidéos relaxantes (thème sous-marins, plage, des animaux de la ferme, des destinations de voyages) spécifiquement créées pour les sujets âgés dans un casque de réalité virtuelle. Les symptômes d'apathie ont significativement diminué après l'intervention. Toutefois, dans les deux études, des effets secondaires ont été rapportés comme de la nausée, de la fatigue au niveau des yeux et des vertiges. Bien qu'ils n'aient pas duré très longtemps, ces effets secondaires sont encore aujourd'hui d'actualité et doivent être pris en compte, particulièrement chez le sujet âgé. Les résultats restent prometteurs, quant à l'utilisation de ces outils dans l'évaluation et la prise en charge chez les personnes souffrant d'un TNC.

La télémédecine

La révolution d'internet ces deux dernières décennies a permis, entre autres, de faciliter la communication à distance, permettant ainsi la création d'outils de **télémédecine**. Cette dernière permet une prise en charge à distance grâce à une interface de communication audiovisuelle entre un clinicien et son patient. Il existe un réel besoin aujourd'hui de démocratiser ce type d'outils, notamment en recherche, pour construire des échantillons plus représentatifs de la population en incluant les personnes vivant dans les arrière-pays. Cet outil est également idéal en temps de crise sanitaire, mais également dans les déserts médicaux pour l'évaluation à distance. En effet, dans certaines régions reculées, l'accès au soin peut être limité et nécessite de se déplacer à plusieurs heures vers les grandes villes. Les interfaces de télémédecine peuvent intégrer les tests cognitifs numérisés, ainsi que des auto-questionnaires

affectifs (ex. GDS²) pour obtenir des résultats similaires aux bilans cognitifs face à face (Haralambous et al., 2019).

Dans le contexte du projet *DeepSpa* (Deep Speech Analysis), nous nous intéressons à l'utilisation de la télémédecine dans les régions rurales, pour l'évaluation des troubles cognitifs et symptômes comportementaux de dépression et d'apathie. Cette étude est actuellement en cours et a pour objectif d'intégrer des populations difficiles à inclure et peu représentées dans les essais cliniques. Les bilans face à face sont réalisés dans l'hôpital de Digne. Pour la partie visioconférence, les patients se déplacent à l'hôpital de Digne deux semaines avant ou deux semaines après la version face à face. Les neuropsychologues réalisent le bilan à partir de Nice, et communiquent avec les patients par ordinateur avec une webcam au sein de l'hôpital dans une pièce dédiée à la visioconférence. Deux axes d'intérêts existent pour cette étude. Le premier est le développement et la validation de l'outil de télémédecine pour la réalisation d'un bilan neuropsychologique et psycho affectif à distance. Le second, plus orienté dans la recherche, est l'enregistrement audio vidéo à distance des patients pour l'extraction de marqueurs faciaux et vocaux, afin d'explorer leurs relations avec la dépression et l'apathie. Une autre version de cette étude est également en cours, où cette fois-ci, la partie visioconférence se déroule dans un van aménagé en unité mobile qui se déplace devant le domicile du patient. Le neuropsychologue est, comme dans la première version, à Nice. Mais cette fois, on s'intéresse à la faisabilité de réaliser des bilans cognitifs à distance grâce à une unité mobile. Nous avons sollicité l'aide de l'ADMR (Aide à Domicile en Milieu Rurale), un réseau associatif de services à la personne, qui nous a permis de recruter les participants de notre étude. L'avantage de l'unité mobile, outre le fait d'amener le soin à des personnes en situation de handicap ou de mobilité réduite, est d'intégrer différents tests physiologiques (test de diabète, rythme cardiaque, tension artérielle etc.) et éventuellement l'outil de télémédecine, dont nous testons la possibilité. En effet, la connexion au réseau internet est plus faible dans ces régions reculées et développer un outil de télémédecine fonctionnel dans ces conditions représente un défi technique.

Évaluation momentanée écologique

L'**évaluation momentanée écologique** (EME) est une méthode d'évaluation à distance continue, qui permet d'évaluer un sujet dans son environnement quotidien en l'interrogeant

² GDS : Geriatric Depression Scale : auto-questionnaire utilisé pour évaluer la dépression chez les sujets âgés. (Yesavage, 1988)

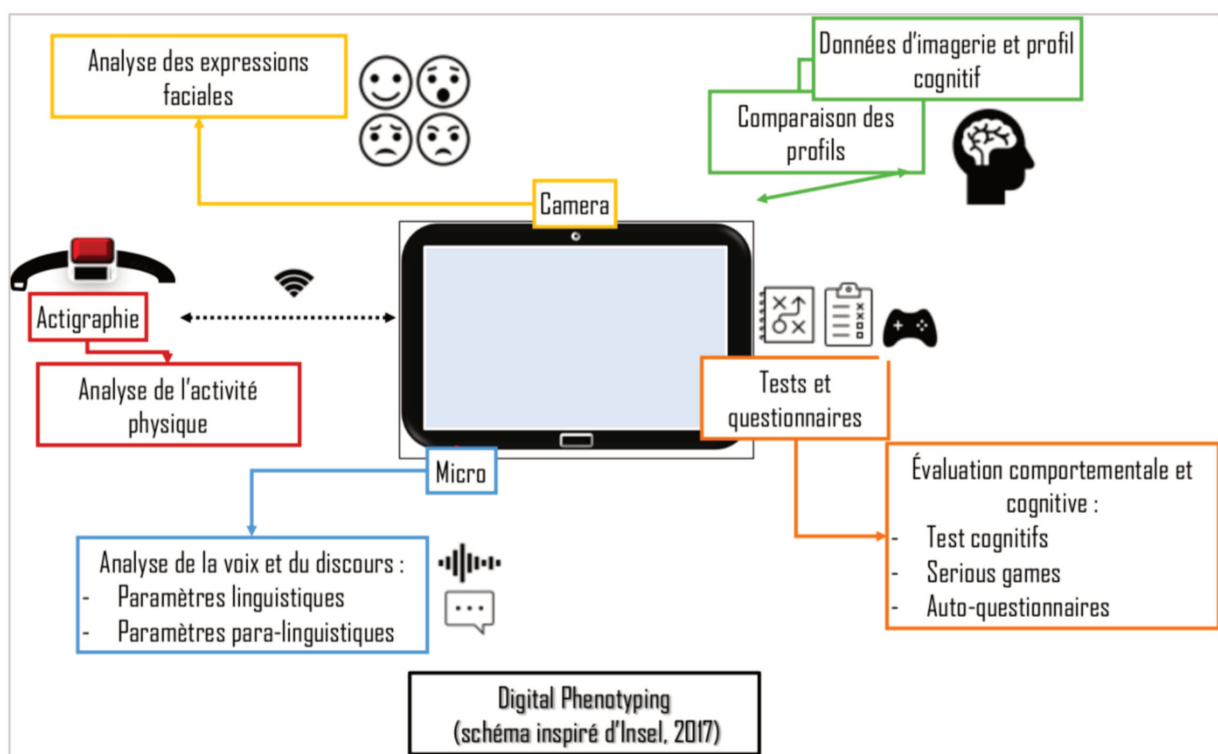
plusieurs fois par jour avec des questions simples, présentées sur smartphone par exemple. Une étude sur l'apathie a été réalisée en combinant l'actimétrie, l'EME et la neuroimagerie chez des sujets schizophrènes (Kluge et al., 2018). Les auteurs se sont intéressés aux mouvements spontanés, qui constituent une activité objective et significativement réduite chez les sujets apathiques. Ils ont également montré, par le biais de l'EME et de l'actimétrie, que des réseaux neuronaux différents sont impliqués selon qu'il s'agisse d'une activité motrice spontanée ou d'un questionnaire.

1.2.3. Phénotypage digital et biomarqueurs numériques

Digital phenotyping

L'identité numérique dans le cadre de la santé, autrement appelée le phénotypage digital (digital phenotyping), est l'exploitation des outils tels que les smartphones, les tablettes et les ordinateurs, pour traquer les changements biomarqueurs numériques et identifier leur lien avec une pathologie (Insel, 2017). Le phénotypage digital permet de créer un profil numérique, en recueillant différents types de données par le biais de l'interaction avec un outil numérique ou de manière continue, comme dans le cas des biomarqueurs numériques. Les biomarqueurs numériques sont des données physiologiques et comportementales encore nouvelles

Figure 6. Projet MoTap et « Digital Phenotyping » ou Phénotypage numérique



aujourd'hui. Ils peuvent être définis comme des mesures physiologiques et comportementales générées par l'individu, et utilisées dans le but d'expliquer, influencer et /ou prédire les incidences sur la santé (Wang et al., 2016). Bien que ces mesures soient très facilement recueillies, avec le développement de nombreuses applications de santé connectées à des capteurs physiologiques, elles nécessitent une validation auprès d'un plus grand nombre de participants et de manière longitudinale. Les tablettes tactiles et les smartphones sont dotés de multiples entrées ou capteurs : micro, caméra vidéo, le tactile, accéléromètres, capteurs de fréquence cardiaque et de conductance cutanée, l'association Bluetooth avec d'autres capteurs tels que des montres connectées qui peuvent elles-mêmes être dotées d'accéléromètres ou de capteurs cardiaques (voir **figure 6**). Un intérêt grandissant est porté sur ces technologies en tant qu'outil d'évaluation continue et objective, dans le cadre notamment des pathologies psychiatriques (Insel, 2017). Dans le cas de la dépression ou de l'addiction, on s'intéresse notamment à surveiller les rechutes. Dans les troubles neurocognitifs, on s'intéresse au déclin cognitif, à la baisse d'activité et au maintien de l'autonomie. On peut les envisager également en tant qu'outils de prise en charge.

L'utilité du phénotypage digital est multiple :

- La détection à distance. Possibilité de l'utiliser dans un environnement contrôlé ou écologique (à domicile) et de l'associer à l'évaluation momentanée écologique.
- La collection de données de nature différentes, qui peuvent être explorées seules comme combinées.
- La possibilité d'associer une interface qui permet une interaction (réponse à des questionnaires, interaction avec le chercheur ou le clinicien).
- La détection objective, fine continue à travers les capteurs.

Les biomarqueurs numériques

Les applications des TIC permettent d'ouvrir l'horizon sur des prises en charge plus objectives spécifiquement en lien avec le comportement humain. Plusieurs technologies ont été développées pour détecter des troubles, des pathologies, en utilisant des indices comportementaux tels que la voix, le regard, les expressions faciales, l'activité globale. On s'intéresse plus particulièrement aux biomarqueurs numériques étudiés dans l'apathie.

Marqueurs moteurs

Plusieurs types de capteurs existent aujourd'hui pour étudier le mouvement, tels que les accéléromètres et les caméras.

L'évaluation du mouvement peut être réalisée via des accéléromètres portables, capteurs de mouvements basés sur l'infrarouge avec marqueurs (système optique Vicon) ou sans marqueurs (Kinect etc.) (Zhong & Rau, 2020). Ils permettent l'extraction de données intéressantes telle que la marche, qui a fait l'objet de plusieurs études chez le sujet âgé et peut être considérée comme un marqueur prédictif du déclin cognitif (Savica et al., 2017).

Les actimètres sont des détecteurs de mouvements généralement composés d'un accéléromètre et d'un gyroscope, et qui se placent sur l'individu. L'accéléromètre enregistre l'accélération linéaire tandis que le gyroscope enregistre les rotations et les mouvements angulaires. Ils peuvent être portés au poignet, au niveau du torse ou des pieds, en fonction de l'activité mesurée. Plusieurs paramètres peuvent être extraits de ces signaux, dont l'activité globale du sujet, le sommeil et la marche. Mulin et collaborateurs ont exploré le lien entre l'apathie et le sommeil chez des sujets souffrant d'un TNC en maison de retraite (Mulin et al., 2011). Les auteurs ont utilisé des actimètres portables placés sur les poignets des sujets et ont surveillé leur activité le jour et la nuit. Les résultats ont montré que les sujets apathiques étaient significativement moins actifs le jour et avaient un sommeil perturbé (Mulin et al., 2011; Valembois et al., 2015).

Marqueurs oculométriques

Les *eye trackers* ou capteurs oculométrique permettent d'enregistrer les mouvements oculaires et l'exploration du regard sur des scènes visuelles. Ils permettent également de mesurer la dilatation des pupilles permettant d'explorer les aspects émotionnels. Les patterns et les circuits d'exploration, ainsi que des points d'intérêts spécifiques, peuvent être extraits et sont des paramètres intéressants pour l'étude des processus attentionnels et des réactions physiologiques face à des stimuli émotionnels. Les oculomètres fixes sont en général associés à un écran qui présente les stimuli (images ou vidéo par exemple). Aujourd'hui il existe également des oculomètres portables sous forme de lunettes qui enregistrent les mouvements oculaires en situation réelle. L'étude des mouvements oculaires a permis de mettre en avant les perturbations visuospatiales dans le déclin cognitif devant des scènes figées, mais également dans des scènes réelles (Ramzaoui, Faure, et al., 2018; Ramzaoui, Sylvane, et al., 2018). Chau

et al., 2016 ont exploré le lien entre les mouvements oculaires et l'apathie lors de la visualisation de scènes émotionnelles, et ont montré que les sujets apathiques portaient moins d'attention aux scènes sociales que les sujets non apathiques.

Marqueurs vocaux

L'analyse de la parole permet de traiter deux types de données :

- Le signal acoustique dont on peut extraire les **paramètres paralinguistiques** du discours tels que le volume, le débit de parole, l'intonation ou encore la prosodie (la mélodie dans la voix).
- Le contenu du discours dont on extrait les **paramètres linguistiques** tels que la longueur de phrase, les champs lexicaux ou encore la valence des mots. Il existe 4 catégories de marqueurs acoustiques. La catégorie de Prosodie composée du F_0 (pitch ou la mélodie dans le discours) et de la périodicité (la régularité du discours). La catégorie des formants qui comporte les marqueurs F_1 - F_3 (la classe des sons) et *Jitter* (le manque de contrôle des vibrations des cordes vocales). La catégorie de Source composée du *Shimmer* (indicateur de la réduction de résistance de la glotte), le *Harmonics-to-noise (HNR)*, qualité de la voix de l'acoustique dans la bouche). La catégorie Temporelle qui comporte les informations sur la durée, la vitesse, les pauses et leur durée, la vitesse du discours, la vitesse d'articulation etc.

Les technologies permettent aujourd'hui de détecter automatiquement le discours et d'extraire ces paramètres très aisément grâce à l'intelligence artificielle. Google possède par exemple une base de données importante qui permet aujourd'hui une reconnaissance vocale très performante. Dans la recherche chez le sujet âgé, cette technologie a été utilisée dans l'analyse automatique du discours dans des tâches, comme les fluences verbales, afin de trouver de nouveaux marqueurs prédictifs du déclin cognitif (Tröger et al., 2019). La fluence verbale est une tâche neuropsychologique courte qui consiste à citer un maximum de mots appartenant à une catégorie (ex. "animaux", "fruits") ou commençant par une lettre spécifique (ex. "P", "S") pendant une ou deux minutes. L'exploration de paramètres paralinguistiques (ex. vitesse, groupement temporel des mots) ou linguistiques (ex. distance sémantique des mots, nombre de mots, nombre de groupes de mots appartenant au même champs sémantique, nombre de transitions entre groupes) font l'objet aujourd'hui d'études pour évaluer les aspects exécutifs dans le déclin cognitif.

Dans l'exploration du discours spontané, nous avons réalisé deux études sur l'impact de l'apathie sur la voix (König et al., 2019; Linz et al., 2018). Ces études ont permis d'objectiver le ralentissement et l'appauvrissement du discours chez les sujets apathiques, ainsi qu'une faible variation des paramètres liés à la prosodie. Ces résultats représentent bien le caractère monotone et lent du discours observé chez les patients apathiques. Une description plus détaillée est présentée dans l'article en 2.2.

Marqueurs faciaux

Ekman and Friesen (1978) ont créé une méthode de description des mouvements du visage appelée *Facial Action Coding System* (FACS). Ce système permet d'identifier et de mesurer des mouvements spécifiques des muscles faciaux, appelés unités d'actions ou Action Units (AU, voir **Tableau 4**).

Tableau 4. Système de codage des mouvements faciaux et leur valence émotionnelle d'après (Haines et al., 2019)

AU	F.A.C.S	Base musculaire	Valence de l'émotion
1	Remontée de la partie interne des sourcils	frontalis (pars medialis)	-
2	Remontée de la partie externe des sourcils	frontalis (pars lateralis)	+
4	Abaissement et rapprochement des sourcils	muscle pyramidal du nez, muscle procerus depressor supercilii, corrugator supercilii	-
5	Ouverture entre la paupière supérieure et les sourcils	Muscle orbiculaire de l'œil	-
6	Remontée des joues	Muscle orbiculaire de l'œil (pars orbitalis)	+
7	Tension de la paupière	Muscle orbiculaire de l'œil (pars palpebralis)	+/-
9	Plissement de la peau du nez vers le haut	Muscle releveur naso-labial	-
10	Remontée de la partie supérieure de la lèvre	Muscle releveur de la lèvre supérieure	-
11	Ouverture du nasolabial	Muscle petit zygomatique	=
12	Étirement du coin des lèvres	Muscle grand zygomatique	+
14	Plissement externe des lèvres (fossettes)	Muscle buccinateur	+
15	Abaissement des coins externes des lèvres	Muscle abaisseur de l'angle de la bouche	-
17	Élévation du menton	Muscle mentonnier	=
20	Étirement externe des lèvres	Muscle risorius et muscle peaucier du cou	-
23	Tension refermante des lèvres	Muscle orbiculaire de la bouche	+/-

25	Ouverture de la bouche et séparation légère des lèvres	Muscle abaisseur de la lèvre inférieure, ou relaxation du muscle orbiculaire de la bouche	+
26	Ouverture de la mâchoire	Muscle masséter ; muscle temporal relâché et Muscle ptérygoïdien médial	+
45	Clignotement	Relaxation du levator palpebrae superioris ; contraction du muscle orbiculaire de l'œil (pars palpebralis)	=

Les émotions sont la fusion de deux ou plusieurs AUs et peuvent être quantifiées grâce à ce système (voir **Tableau 5**). Aujourd’hui, grâce aux méthodes de vision par ordinateur pour l’analyse faciale, communément appelées “Computer Vision Based Facial Analysis”, les AU sont extraites automatiquement avec des performances très satisfaisantes pour la reconnaissance émotionnelle (Amos et al., 2016; Uyl & Kuilenburg, 2005). Girard et collaborateurs en 2014, ont notamment trouvé des résultats similaires entre les méthodes manuelles et les méthodes automatiques d’identification des AUs. Les auteurs ont étudié la relation entre les AUs et la dépression, et ont montré que plus les symptômes dépressifs étaient sévères moins les participants souriaient et plus ils montraient des expressions liées au mépris ou à l’embarras. Seidl et collaborateurs en 2012 ont montré un lien entre l’apathie et la réduction de l’expressivité faciale chez des sujets souffrant de MA en explorant la fréquence d’activation des AUs et des émotions faciales. Les auteurs ont montré que même en contrôlant l’effet du déclin cognitif, l’apathie étaient significativement corrélées à une réduction globale et spécifique des expressions faciales.

Deux études que nous avons réalisées sur les marqueurs faciaux sont décrites en 1.3.2.

Tableau 5. Système de codage des émotions faciales (EMFACS, Friesen et Ekman (1983).

Émotion	Action Units (AU)
Joie	6+12
Tristesse	1+4+15
Surprise	1+2+5B+26
Peur	1+2+4+5+20+26
Colère	4+5+7+23
Dégoût	9+15+16
Mépris	R12A+R14

Conclusion

Ainsi, plusieurs Technologies de l'Information et de la Communication ont été développées et utilisées en clinique. Les interfaces sont adaptables aux différentes pathologies et permettent d'intégrer des tâches d'évaluation cognitive ou comportementale. Les capteurs associés à ces technologies permettent un recueil de données considérables, objectives et continues qui permettent un suivi. Peut-on développer un outil spécifiquement dédié à l'évaluation de l'apathie, qui intègre des tâches d'évaluations des symptômes de l'apathie, et des capteurs qui mesurent le comportement de manière objective et continue durant une période limitée de temps ?

1.3. Le projet MoTap

Pour répondre au besoin de nouveaux outils d'évaluation objectifs pour l'apathie, j'ai intégré le projet MoTap. Le projet MoTaP (Motivation Apathy Application) s'inscrit dans le programme MNC3 (médecine Numérique Cognition Comportement Cerveau) de l'Université de Côte d'Azur (**Figure 5**). Nous avons créé une application dans le but d'évaluer l'apathie de manière multimodale (différents capteurs) et multidimensionnelle (l'ensemble des dimensions de l'apathie). Cette application reprend le concept de phénotypage numérique dans le but d'évaluer, grâce à des tâches comportementales sous forme de jeux sérieux et des capteurs (audio, vidéo, actimétriques), les différentes dimensions de l'apathie. Les tâches comportementales ont deux rôles. D'une part de créer un contexte d'interaction de l'utilisateur avec la tablette, ce qui permet de les enregistrer par les capteurs durant cette activité, d'autre part d'évaluer directement l'apathie par une tâche dédiée. Le micro et la caméra de la tablette permettent respectivement d'enregistrer la voix et le visage des patients afin d'identifier et de détecter des marqueurs faciaux et vocaux de l'apathie, que ce soit au niveau de l'émoussement émotionnel ou celui de l'inertie cognitive. Les capteurs actimétriques permettent d'évaluer le niveau d'activité des patients lors de la passation des tâches comportementales.

1.3.1. Tâches développées

Nous avons au total développé 5 tâches pour évaluer les symptômes d'apathie.

Le Tap. Une tâche de taping qui consiste à taper du bout du doigt sur un écran tactile le plus vite possible. L'objectif est d'évaluer la persévération de l'effort en mesurant la vitesse de tapes. Le taping ne nécessite que peu de charge cognitive. La tâche consiste à taper le plus vite

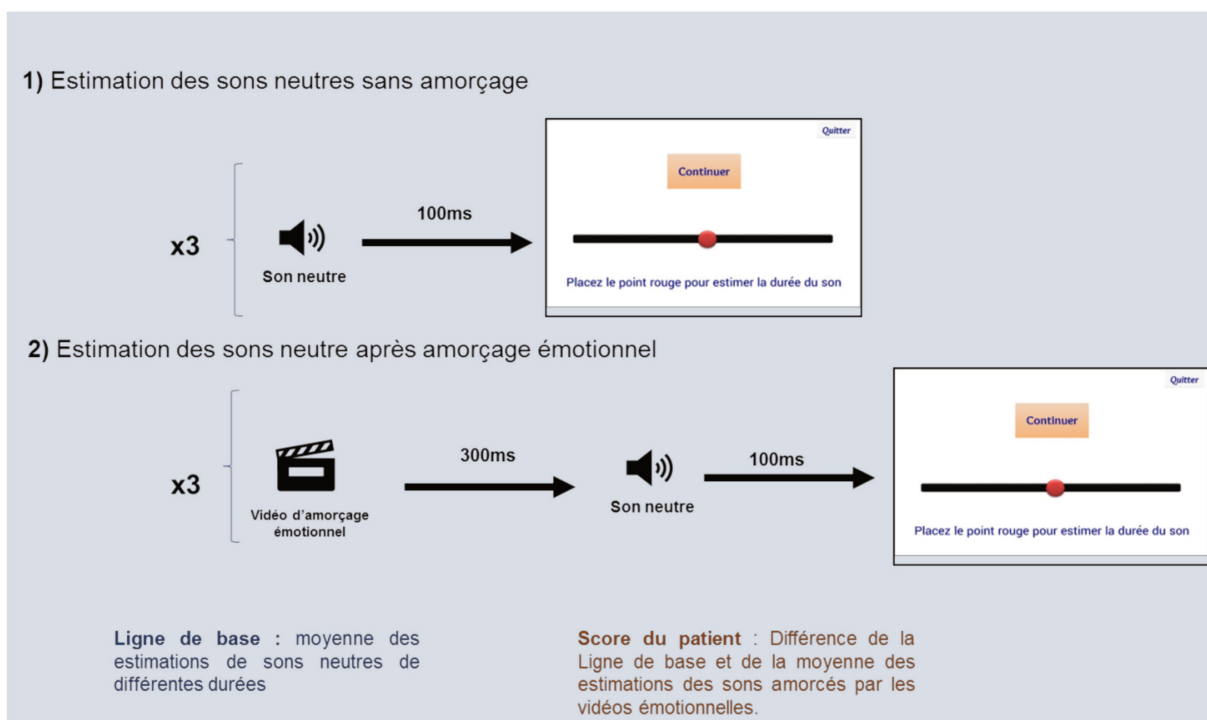
possible pour faire apparaître des images d'intérêts sélectionnées précédemment par le sujet. Le nombre de tapes nécessaires pour la faire apparaître est calculé à partir de la vitesse maximale évaluée lors d'une première étape, qui consiste à taper le plus vite possible sur l'écran pendant quinze secondes. La tâche est répétée 6 fois avec 6 images différentes à faire apparaître. 46 sujets du CMRR de Nice ont participé à cette étude (âge : $m = 74 \pm 8,3$ ans). Nous avons séparé l'échantillon en 4 groupes en fonction de l'apathie (Présente vs Absente) avec les critères diagnostiques de l'apathie et le TNC (Mineur vs Majeur) en fonction du DSM-5. Les résultats sur les temps moyens de tape par image montrent des différences principalement au niveau du trouble cognitif, avec les sujets avec TNC majeurs significativement plus lents (même en prenant en compte leur ligne de base) que ceux avec TNC mineurs ($\chi^2 = .38, p < .001$). Dans la catégorie des TNC majeurs, en considérant le domaine d'« initiation de l'action » des critères diagnostiques de l'apathie, il existe une différence significative au niveau du temps moyen de tapes. Les sujets avec un trouble d'initiation de l'action sont plus lents (même en prenant en compte leur ligne de base) par rapport aux sujets sans troubles d'initiation de l'action ($\chi^2 = .57, p = .01$). Ainsi les résultats ne nous ont pas permis de distinguer l'effet du trouble et l'effet de l'apathie, sauf pour les TNC majeurs. Toutefois, cette tâche a permis également d'objectiver la facilité d'utilisation de la tablette par des sujets souffrant d'un TNC.

Figure 7. Tap : Jeu sérieux pour évaluer le maintien de l'effort dans le TNC



Le Clock’N test a été conçu pour l’évaluation des troubles émotionnels en temps réel et de manière implicite (Gros et al., 2015, 2016). Le paradigme de ce test consiste en un amorçage émotionnel à travers des vidéos (extraits de film comédie, suspense, neutre) avant une tâche d’estimation temporelle d’un son neutre dont la durée varie. L’évaluation est réalisée en deux étapes. Les individus estiment d’abord la durée de trois sons (2 secondes, 1 seconde, 0,5 seconde) puis la durée de ces mêmes sons après le visionnage des vidéos émotionnelles. Les normes ont été établies sur la base de la différence d’estimation temporelle avant et après amorçage émotionnel. Cette différence a été démontrée comme corrélée aux réponses physiologiques émotionnelles. Dans le cadre de l’étude de l’apathie, nous souhaitons évaluer la pertinence de l’utilisation de ce test pour évaluer l’émoussement émotionnel chez les sujets avec un trouble neurocognitif mineur et majeur. La tâche permet d’évaluer les émotions implicitement. 62 sujets du Centre Mémoire de Ressources et de Recherches de Nice ont été inclus dans cette étude (âge = 74,1 ans, sd = 8,2 ans) et répartis en deux groupes selon le DSM 5 : TNC mineurs (n=32, âge = 75,3, MMSE = 25,3) et groupe TNC majeurs (n=19, âge = 75,6, MMSE = 17,6). La passation du Clock’N test, effectuée sur une tablette tactile, durait une dizaine de minutes. L’apathie a été évaluée avec les Critères Diagnostiques de l’apathie. Pour évaluer la dimension émotionnelle, nous avons pris en compte le critère B3 Émotion. 4 sujets

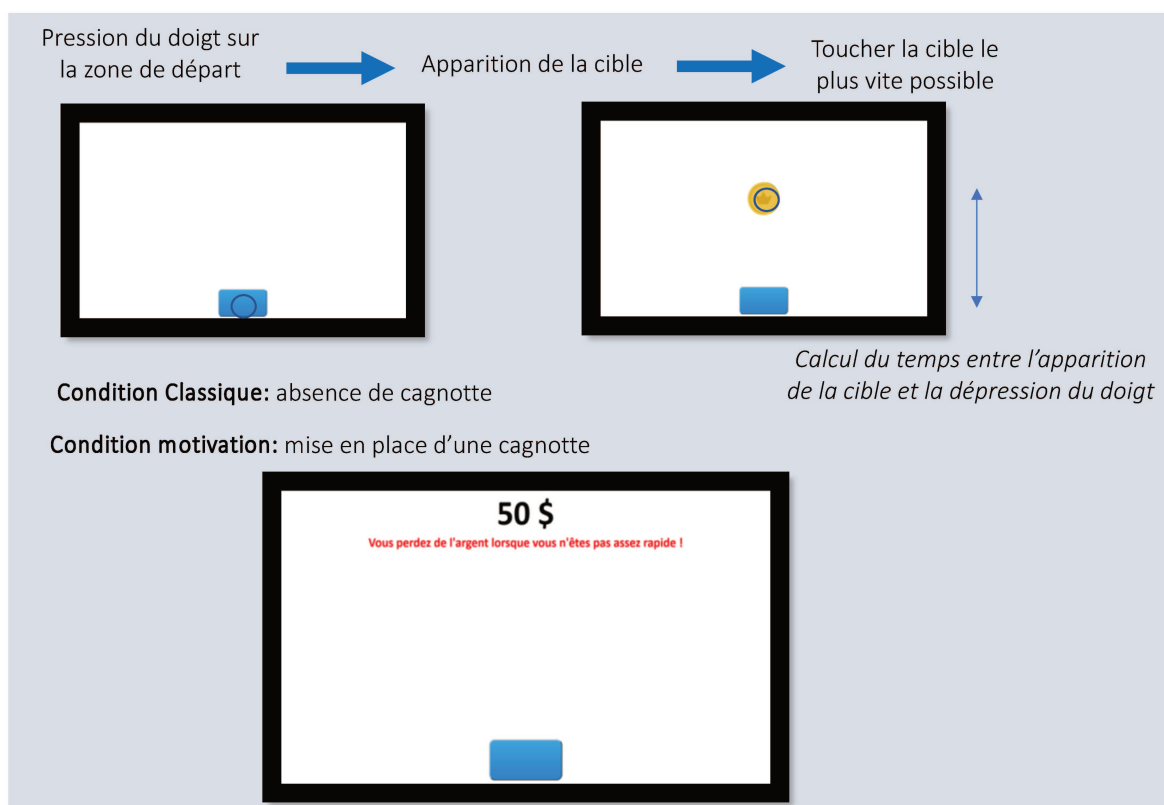
Figure 8. Le Clock’n Test : Tâche d’évaluation des troubles émotionnels



ont été classifiés comme apathiques au niveau émotionnel dans le groupe TNC mineur, et 8 dans le groupe TNC majeur. Le Clock’N test montre une bonne sensibilité pour détecter l’apathie émotionnelle chez les TNC mineurs (0.75) mais plus modérée pour les TNC majeurs (0.63). La spécificité est modérée pour les TNC mineurs (0.68) mais faible pour les TNC majeurs (0.36). Ces résultats sont donc encourageants quant à l’utilisation du Clock’N test pour l’évaluation de la dimension émotionnelle de l’apathie, et montrent la pertinence de ce test surtout chez les sujets avec un léger déficit cognitif. Pour les troubles cognitifs majeurs, le choix d’un autre type d’évaluation objective doit être envisagé.

PACT. Fiits et al. en 2016 ont développé des tâches dédiées à l’évaluation objective de l’apathie. La *Philadelphia Apathy Computerized Task* (PACT) a été développée dans le but de mesurer le déficit des CDB comme décrit par Levy et Dubois en 2006, d’auto-activation, des émotions, et de cognition, qu’ils décrivent respectivement comme trois tâches d’initiation, de motivation et de planification. Nous avons tenté d’adapter cette tâche sur tablette tactile sous forme d’un jeu sérieux. Dans une première condition dite neutre, on mesure le temps de latence entre l’apparition d’un stimulus et la dépression du doigt de la zone de départ (voir **Figure 9**). On réalise ensuite la même tâche, mais cette fois-ci avec une composante motivationnelle de type « pénalité ». Les sujets ont une cagnotte de crédit, et se voient retirer une dizaine de dollars fictifs s’ils sont moins rapides par rapport à l’essai précédent. On calcule par la suite la

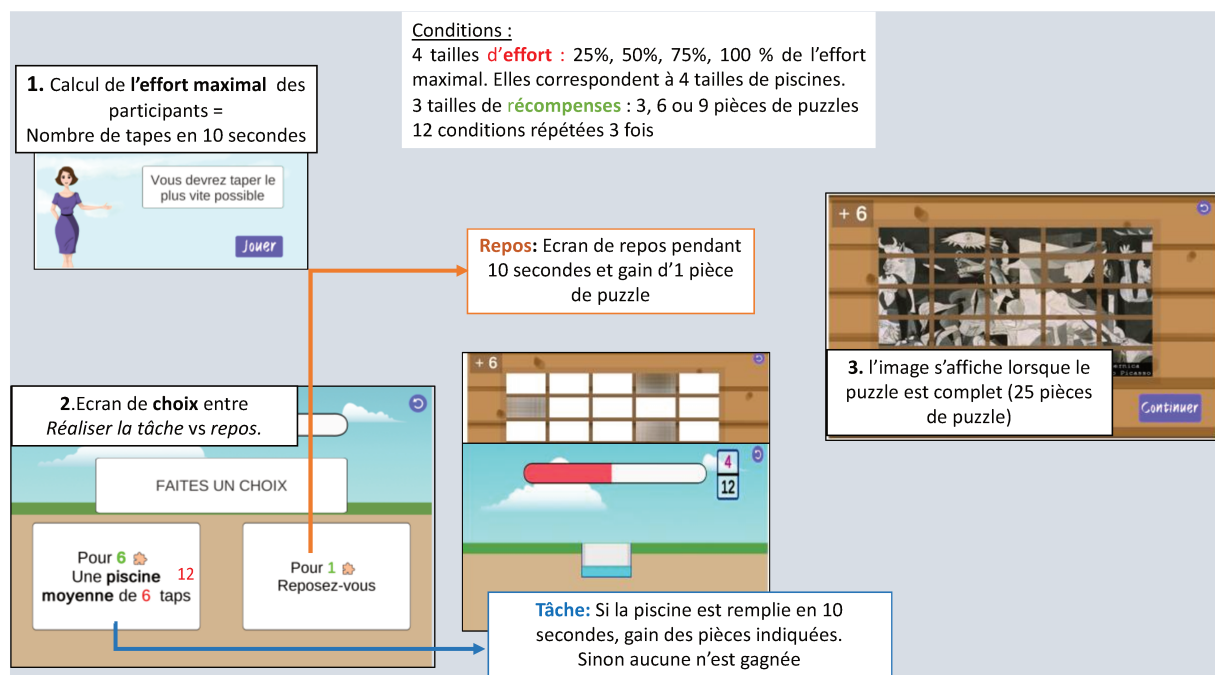
Figure 9. Version adaptée de la Philadelphia Apathy Computerized Task (PACT)



différence des temps moyens de la condition motivationnelle et des temps moyens de la condition neutre. 55 sujets du CMRR de Nice ont été inclus. Nous avons séparé l'échantillon en deux groupes apathiques (N=22) et non apathiques (N=33). Les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les sujets apathiques et les sujets non apathiques.

Le Tapiscine est une tâche qui découle du paradigme de prise de décision basée sur l'effort. L'objectif est de l'adapter dans un contexte clinique afin de l'utiliser avec des patients souffrant de TNC. Elle a été développée en partie par le laboratoire CoBTeK (voir **Figure 10**). Elle est réalisée sur tablette ou sur ordinateur. Les participants doivent découvrir le plus possible de tableaux composés de 25 pièces de puzzle. Pour cela, ils doivent essayer d'obtenir le plus de pièces de puzzle de deux façons possibles : choisir de réaliser la tâche et la réussir pour obtenir le nombre de pièces indiqué, ou choisir de se reposer et gagner une pièce de puzzle. La tâche est de remplir une piscine dont la taille est proportionnelle au nombre de « tapes » (tapotement sur la tablette ou clic souris) que doit réaliser le sujet pour la remplir entièrement. Le nombre de tapes nécessaire pour chacune des 4 piscines correspond à soit 25%, 50%, 75% ou 100% du nombre de tapes maximal que peut réaliser le sujet en 10 secondes (mesuré au préalable). 3 types de récompense sont proposées : 3, 6 ou 9 pièces de puzzle. Chaque quantité de crédits est couplée à une quantité d'effort donnant 12 conditions au total, répétées 3 fois. Ainsi, 36 choix sont proposés aux sujets. L'évaluation consiste à mesurer le nombre de fois où le sujet décide de se reposer, le temps mis à choisir, le pourcentage de repos pour chaque effort, récompense

Figure 10. Tap-piscine, tâche de prise de décision basée sur l'effort



et combinaison effort/récompense. Des modèles mathématiques permettent de calculer le paramètre K qui correspond au degré auquel une récompense est dévaluée par l'effort. Nous émettons l'hypothèse que les sujets apathiques obtiendront un degré K différent des sujets non apathiques. En d'autres termes, qu'ils dévalueront plus souvent la récompense pour un moindre effort comparé aux sujets non apathiques. Cette tâche est actuellement en train d'être testée au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche.

Jeu d'intérêt est une tâche développée dans le but d'évaluer les intérêts des sujets en quantifiant les activités qui les intéressent. 17 catégories d'intérêts ont été sélectionnés à partir d'une étude qui recense les intérêts les plus communs chez les personnes âgées (Leone et al., 2012). Le jeu se présente sous forme d'un questionnaire ludique sur tablette tactile. Les participants doivent répondre par « oui » ou « non » à 17 questions : « est ce que {*catégorie d'intérêt*} vous intéresse ? » (ex de catégories : {bien manger}, {le sport}, {la nature}, {les interactions sociales}, etc.). 6 images représentant des activités de la catégorie sont également présentées. Si les participants répondent « oui », ils sont invités à sélectionner autant d'images qu'ils le souhaitent. Au total, deux indices sont extraits, le nombre total de catégorie d'intérêts auxquels le sujet a répondu « oui » et le nombre d'images total d'images sélectionnées pour l'ensemble des catégories. Les résultats ont montré que les sujets apathiques avaient significativement moins de catégories d'intérêts que les sujets non apathiques. Les résultats de cette tâche sont décrits plus amplement dans l'un des articles rédigés au cours de cette Thèse (Zeghari et al., 2020).

1.3.2. Les capteurs

Pendant la durée du protocole, nous avons associé des capteurs aux tâches. Nous avons enregistré l'activité des sujets grâce à un actimètre placé au poignet des sujets. Nous avons également enregistré la voix et le visage des participants durant une tâche de narration d'un souvenir émotionnel. Les patients devaient raconter un événement positif et un événement négatif de leur vie. Cette tâche ne nécessite que peu de ressources cognitives et qui permet de susciter des émotions.

Actimétrie. Nous avons utilisé l'ActiGraph wGT3X-BT pour avoir un enregistrement continu durant l'ensemble des tâches du protocole qui durait au total 30 minutes. Il était composé de l'application MoTAP qui comprenait la tâche du Jeu d'intérêt, du Tap et du Clock'n test. 46 sujets du CMRR de Nice âgés de plus de 65 ans ont été inclus. Nous avons extrait à

partir des données enregistrées des trois accéléromètres l'activité globale. Nous avons comparé les résultats entre les sujets apathiques et non apathiques.

Vocaux. Dans le but d'identifier des marqueurs vocaux de l'apathie, nous avons réalisé une étude avec des sujets souffrant de TNC lors d'une tâche de discours libre (König et al., 2019). l'analyse automatique est de plus en plus utilisée notamment dans la dépression (Cummins et al., 2015; Joshi et al., 2013). Dans cette tâche de discours spontané et émotionnel, plusieurs paramètres acoustiques peuvent être extraits (source, formant, prosodie et temporel). Cette étude fait partie des articles présentés dans cette Thèse en 1.4.2.

Vidéo. Nous avons réalisé deux études en 2019 et en 2020 dans le but de détecter l'apathie chez des sujets souffrant de TNC (Happy et al., 2019; Sharma et al., 2020). Ces études sont portées sur les aspects techniques. 45 sujets ont été enregistrés par une caméra pendant qu'ils racontaient un évènement positif et un évènement négatif de leur vie. Le but étant de détecter automatiquement l'apathie par le comportement facial à l'aide d'une tâche émotionnelle. Les modèles des deux études ont été entraînés différemment. Dans la première, nous avons entraîné un modèle de deep learning en intégrant 5 paramètres : l'item d'apathie du NPI (échelle de 0 à 12 points), les vidéos des histoires positives, les vidéos des histoires négatives, la présence d'apathie (déterminée par les CDA), et le sexe (femme/homme). Pour chaque vidéo, la valence des émotions a été extraite (positive, négative et neutre). Le modèle a permis de détecter les sujets apathiques à 84%. Dans la seconde étude, les paramètres audios ont également été intégrés dans le modèle avec une méthode plus écologique. Ainsi, le modèle a été entraîné sans les échelles cliniques ni les vidéos positives et négatives, permettant de détecter l'apathie en toute circonstance en dehors du protocole de base. Le modèle a permis de détecter l'apathie à 75.71%.

En 2020, nous nous sommes centrés sur l'identification des marqueurs faciaux et de l'expressivité émotionnelle de manière plus spécifique et clinique. Cet article constitue le second article de la Thèse chapitre 2.2. (Zeghari et al., Submitted).

1.4. Résumé des articles

1.4.1. Serious games pour l'évaluation des intérêts

Zeghari, R., Manera, V., Fabre, R., Guerchouche, R., König, A., Phan Tran, M. K., & Robert, P. (2020). The “Interest Game”: A Ludic Application to Improve Apathy Assessment in Patients with Neurocognitive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(2), 669–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-191282>

Introduction : l'apathie est un des symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents dans la maladie d'Alzheimer et autres troubles apparentés. Aujourd'hui, comme pour tous les symptômes neuropsychiatriques, l'apathie est évaluée par des échelles cliniques. L'objectif de l'étude est de proposer un nouvel outil d'évaluation développé spécifiquement pour la perte d'intérêt dans l'apathie par une méthode plus implicite.

Méthode : le “jeu d'intérêt” est un auto-questionnaire interactif, où plusieurs catégories d'intérêts sont présentées pour quantifier les centres d'intérêt de l'individu et identifier les activités d'intérêts. Les sujets doivent dire s'ils s'intéressent oui ou non aux 17 catégories présentées. Le questionnaire est imagé et nécessite une interaction avec la tablette pour répondre aux questions et sélectionner les activités d'intérêts au sein des catégories. Les patients qui, en fonction de leur déclin, peuvent avoir des difficultés à se rappeler des changements au niveau de leurs activités de loisirs, peuvent ainsi avoir un support visuel et ciblé sur leurs intérêts. Deux mesures sont extraites, le nombre de catégories sélectionnées et le nombre d'activités dans chaque catégorie. Les scores ont été comparés entre trois groupes : les Apathiques (A) et les non-apathiques (NA) d'après les critères diagnostiques de l'apathie et un groupe de sujets contrôles composé de sujets sans troubles cognitifs.

Résultats : 95 sujets ont été inclus. Les résultats ont montré que le groupe de sujets apathiques avait significativement moins d'intérêts (catégories et activités) comparé au groupe non apathique. Comme attendu, le groupe de contrôle avait sélectionné significativement plus de catégories que les deux autres groupes. Les diagnostics (mineur vs majeur) et le niveau d'éducation ont également eu un effet significatif sur le nombre de catégories sélectionnées. De plus, les sujets avec un trouble cognitif majeur ont eu significativement moins d'intérêts que les sujets avec un trouble cognitif mineur. Le nombre de catégories était plus sensible que le nombre d'activités.

Conclusion : Le jeu d'intérêt est un outil prometteur pour quantifier et identifier les intérêts des patients souffrant d'un TNC, ainsi que pour différencier les sujets apathiques des non apathiques. Dans les études futures, il sera important d'inclure plus de sujets apathiques avec un trouble cognitif mineur, afin de distinguer les impacts de l'apathie et du déclin cognitif, et pouvoir les séparer. Une étude de validation auprès de la population générale doit également être réalisée pour obtenir des normes de comparaison.

1.4.2. Analyse automatique du discours

König, A., Linz, N., Zeghari, R., Klinge, X., Tröger, J., Alexandersson, J., & Robert, P. (2019). Detecting apathy in older adults with cognitive disorders using automatic speech analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(4), 1183–1193. <https://doi.org/10.3233/JAD-181033>

Introduction : L'apathie est présente dans plusieurs troubles psychiatriques et neurologiques, et a un effet aggravant important dans la progression de la maladie. Chez les sujets âgés, elle peut être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer ou autres troubles apparentés. Les méthodes d'évaluations actuelles manquent encore d'objectivité et de sensibilité. De nouvelles approches diagnostiques et des méthodes de dépistage à grande échelle pourraient pallier ce problème. Cette étude est la première à investiguer la relation entre les marqueurs acoustiques et l'apathie.

Méthode : nous avons séparé en deux groupes (apathiques vs non apathiques) 60 sujets souffrant de troubles neurocognitifs (mineurs ou majeurs). Nous avons demandé aux patients de raconter un événement positif et un événement négatif de leur vie. À partir des enregistrements audios ont été extraits automatiquement les marqueurs acoustiques de prosodie, de formant, de source et de temps. Ces paramètres ont ensuite été comparés entre les deux groupes indépendants. Des expériences d'apprentissage automatique ont également été réalisées pour valider l'utilisation de ces marqueurs dans un but diagnostique.

Resultats: les corrélations entre les items de l'échelle inventaire apathie (émoussement émotionnel, perte d'intérêt, perte d'initiation) et les marqueurs, ont montré une relation entre les aspects temporels du discours (nombre de pauses, durée du discours et des pauses etc.) et la perte d'intérêt et d'initiation, ainsi que la prosodie (mélodie de la voix) et le domaine émotionnel. Les différences entre les groupes différaient entre les femmes et les hommes en fonction de la tâche meh, tu voulais dire que le genre influe, les différences entre les groupes apathiques et non apathiques n'étaient pas les mêmes selon le sexe des individus? . Les

différences au niveau des marqueurs vocaux temporels entre les groupes apathiques et non apathiques sont les plus cohérentes et constantes. Par ailleurs, le modèle d'apprentissage automatique qui intègre les marqueurs vocaux les plus pertinents a montré de hautes performances de classification que ce soit pour les hommes (AUC= 0.88) ou les femmes (AUC=0.77). Ces résultats confirment l'intérêt d'utiliser le discours et les marqueurs vocaux comme biomarqueurs numériques pertinents dans la détection et l'évaluation de l'apathie.

1.4.3. Analyse automatique des expressions faciales

Zeghari, R., König, A., Guerchouche, R., Sharma, G., Joshi, J., Fabre, R., Robert, P., & Manera, V. (n.d.). Correlations between facial expressivity and apathy in elderly people with Neurocognitive Disorders. *Submitted*.

Introduction : Les troubles neurocognitifs sont souvent accompagnés de troubles du comportement ou neuropsychiatriques comme l'anxiété, la dépression ou l'apathie. Ces symptômes peuvent apparaître très tôt avec les troubles cognitifs. Dans cette étude, nous nous centrons sur l'apathie, l'un des troubles neuropsychiatriques les plus fréquents dans les troubles neurocognitifs. Dans des études précédentes, l'analyse faciale par ordinateur a été utilisée dans la détection de l'apathie évaluant les émotions de manière plus globale. Nous avons pour objectif d'identifier et de fournir des données quantitatives sur l'émoussement émotionnel et l'inexpressivité faciale en enregistrant des sujets qui réalisent une tâche de narration émotionnelle. L'extraction automatique des expressions faciales se base sur le système de codage d'Ekman (Facial Action Coding System, 1978) et nous a permis d'extraire les 17 unités d'actions ou *action units* (AU) les plus pertinentes dans l'exploration émotionnelle.

Méthode : 63 sujets (38F et 24 H) avec une plainte cognitive ou un trouble neurocognitif ont été recrutés. La littérature a montré des différences entre les hommes et les femmes au niveau de l'expression faciale, ce qui nous a amenés à réaliser la majorité des analyses séparément. L'apathie a été évaluée en utilisant l'inventaire neuropsychiatrique et l'inventaire apathie qui comprend trois dimensions de symptômes : la perte d'intérêt, la perte d'initiation et l'émoussement émotionnel. Plus les scores sont élevés à ces échelles, et plus les symptômes sont sévères. Les participants ont raconté un événement positif et négatif de leur vie. Les unités d'actions, ou *Action Units* (AU), qui représentent les micro-expressions faciales, ont été extraites automatiquement par l'outil OpenFace 2.0. L'intensité et la présence par frame (image) des 17 unités d'action ont été extraites pour chaque histoire (positive et négative). Les AUs peuvent avoir une valence positive ou négative, en fonction de l'émotion avec laquelle

elles sont le plus associées (l'AU 12 par exemple, qui est le sourire, est associée à une valence positive). La moyenne d'intensité et de fréquence d'activation a été calculée pour chaque participant dans chaque vidéo. Nous avons réalisé des corrélations partielles en contrôlant par le score total obtenu aux échelles du Mini Mental State Examination et le score de la Gériatric Depression Scale (GDS), afin de prendre en compte respectivement le déclin cognitif et le niveau de dépression des sujets. Ces deux derniers peuvent avoir un impact indépendamment de l'apathie sur l'expression faciale.

Résultats : les résultats ont montré que l'intensité des unités d'action et leurs fréquences étaient négativement corrélées aux scores d'apathie, et plus particulièrement à l'émoussement émotionnel. Autrement dit, plus les symptômes d'apathie sont sévères, moins les sujets sont expressifs lors de la narration d'une histoire émotionnelle au niveau des régions supérieure du visage (froncement des sourcils) et des régions inférieures (mouvement du nez et des lèvres). Les AUs corrélées étaient différentes en fonction du sexe et de la valence de l'histoire. Les AUs corrélées avec les échelles de l'IA étaient majoritairement positives chez les hommes dans l'histoire positive, et majoritairement négatives dans l'histoire négative. Chez les femmes, on observe le même pattern dans l'histoire négative. Autrement dit, plus les symptômes d'apathie sont sévères, moins des AUs congruentes à la valence de l'histoire sont exprimées, et ce de façon significative. Dans l'histoire négative, plus d'AUs sont corrélées avec le domaine émotionnel de l'inventaire apathie et la majorité de ces AUs sont considérées comme négatives. De manière intéressante, chez les femmes, les unités d'action étaient toutes corrélées sauf une avec l'item du domaine émotionnel dans les deux histoires. Chez les hommes, les AUs sont majoritairement corrélées avec le domaine émotionnel dans l'histoire négative, mais sont corrélées à l'ensemble des sous domaines de l'IA dans l'histoire positive.

Conclusion : Cette étude est l'une des premières à s'intéresser aux expressions faciales basiques dans l'apathie, en utilisant l'analyse automatique faciale. Plus d'études comprenant de plus gros échantillons sont nécessaires pour une validation de ces résultats et une meilleure compréhension et de l'interaction des dimensions de l'apathie et du genre dans les expressions faciales.

2. Articles

- 1) The “Interest Game”: a ludic application to improve apathy assessment in patients with neurocognitive disorder
- 2) Correlations between facial expressivity and apathy in elderly people with Neurocognitive Disorders
- 3) Detecting apathy in older adults with cognitive disorders using automatic speech analysis

The “Interest Game”: A Ludic Application to Improve Apathy Assessment in Patients with Neurocognitive Disorders

Radia Zeghari^{a,b,*}, Valeria Manera^{a,b}, Roxane Fabre^{a,d}, Rachid Guerchouche^c,
Alexandra König^{a,c}, Minh Khue Phan Tran^{a,c} and Philippe Robert^{a,d,e}

^aUniversité Côte d’Azur, CoBTeK Laboratory, Nice, France

^bAssociation Innovation Alzheimer, Nice, France

^cINRIA Sophia Antipolis, STARS team, Sophia Antipolis, France

^dCentre Hospitalier Universitaire de Nice, Département de Santé Publique, Nice, France

^eCentre Hospitalier Universitaire de Nice, Resource & Research Memory Centre, Nice

Accepted 15 January 2020

Abstract.

Background: Apathy, a highly prevalent behavioral disorder in Alzheimer’s disease and other related disorders, is currently assessed using clinical scales as it is for all neuropsychiatric disorders.

Objective: The aim of this study is to propose a new type of assessment using new technologies designed to assess loss of interest by a more implicit and indirect method.

Methods: The Interest Game is a form of interactive self-report, where categories of interests are presented in order to quantify them and identify the activities that constitute them. Two indices can be extracted, the number of categories and the number of activities selected. We compared the scores between three groups: Apathetic (A) and Non-Apathetic (NA) subjects (according to the Apathy Diagnostic Criteria) and controls with no objective cognitive impairment.

Results: 95 subjects were included. Results showed that subjects from the A group had significantly less interests (both categories and images selected) than the NA group. As expected, the control group selected a higher number of categories than the other groups. The diagnosis (minor or major neurocognitive disorder) and level of education had also a significant effect on the number of categories selected. Furthermore, subjects with major neurocognitive disorder (NCD) had significantly less interests than minor NCD group. The number of categories measure was more sensitive than the number of images selected.

Conclusion: The Interest Game is a promising tool to quantify and identify subject interests and differentiate between apathetic and non-apathetic subjects. Future studies should focus on including more apathetic subjects in the minor NCD group and validating this tool with the general population.

Keywords: Apathy, interest, leisure activities, neurocognitive disorders, serious games

INTRODUCTION

Apathy is prevalent across many neurodegenerative, neurological, and psychiatric disorders. It represents the most frequent behavioral and psychological symptom in people with Alzheimer’s

disease (AD) and related disorders but also in major depression and schizophrenia [1]. A recent review confirmed an increased risk of developing AD in patients with mild neurocognitive disorders (NCD) with apathy [2]. It has been suggested that rather than being a causal risk factor, apathy may be predominantly prodromal to dementia [3, 4].

The diagnostic criteria revised in 2018 [5] defined apathy as a reduction of goal directed activities in three dimensions (behavior/cognition, emotions,

*Correspondence to: Radia Zeghari, Université Côte d’Azur, CoBTeK Lab, Institut Claude Pompidou, 10 Rue Molière 06510 Nice, France. E-mail: radia.zeghari@univ-cotedazur.fr.

social interaction) which is not caused by a motor impairment or diminished level of consciousness. Using these criteria, it has been found that apathy is prevalent up to 77% in major NCD [6], and prevalent at 25% in mild NCD.

The cognitive/behavioral dimension is the most frequently observed across different neuropsychiatric pathologies [6, 7]. Subjects with impairment in this dimension are less likely to initiate common activities related to their personal interests. In fact, loss of interest is one of the clinical signs of the cognitive and behavioral component of apathy [8] and a strong predictor for conversion to AD [9]. In parallel, engaging in leisure activities in line with personal interests may reduce the risk of developing cognitive impairment or dementia in elderly subjects [10, 11].

In clinical settings, apathy is essentially assessed during an interview face to face with the patient and/or caregiver using classical evaluation scales (Lille Apathy Rating Scale [12]; Neuropsychiatric Inventory [13]; the Diagnostic Criteria for Apathy [5]) and/or using self-report scales (Dimensional Apathy Scale [14]; Apathy Motivation Index [15]). This type of method may not be very objective in comparison, for instance, to cognitive assessment performed using validated cognitive tests. There is a risk that patients, caregivers, or even clinicians may be influenced by the clinical context, or state of mind during the clinical interview. This could suffer from important variability due to the lack of awareness in patients and thus, a subjective evaluation of apathy presence.

There is emerging evidence that new information and communication technologies (ICT) approaches could provide clinicians with valuable additional information in terms of assessment, and therefore more accurate diagnosis of apathy [16]. ICT instruments that could be employed to assess different aspects and dimensions of apathy include motor, audio, and video sensors but also serious games, which are video games with a ‘serious’ purpose, such as assessment and/or training [17, 18]. ICT instruments can provide indirect data that can be related to the patient’s behavioral characteristics’ such as response time that could give information on speed processing and motivation for instance, speech variations and emotions using speech analysis [19] or facial analysis [20] or engagement levels using eye tracking [21].

Furthermore, technology could also be useful for the direct collection of apathy dimension. This is the case for the assessment of subject’s loss of interests.

In the classical setup, clinicians ask patients to report their interests using open questions (e.g., “What are your main interests?”, “What do you like to do?”, “Do you have fewer interests than before?”). Due to the presence of cognitive impairment (memory loss, attentional deficits, linguistic deficits), for elderly patients it is sometimes difficult to respond without being prompted with examples. At present, there is no standardized procedure to collect systematically personal interests. The objective of the present study was to evaluate whether the use of an application called “Interest Game” can be useful to assess the presence of apathy in patients with neurocognitive disorders [10, 11].

METHODS

Population and study procedure

This study was performed as part of the Digital Medicine–Brain, Cognition, Behavior (MNC3) of the University Côte d’Azur. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Ethics Committee (Comité de Protection de Personnes – CPP Est III) (France). MoTap: RCB ID No. 2017-A01366-4). Informed written consent was obtained from all participants before the study. Participants were not included in the study if they had non-corrected visual or auditory impairments.

102 subjects were recruited (35 M; 67 F; mean age: 75.6 years; SD: 7.8 years) at the Research Memory Centre in Nice, France. Subjects were divided into three groups. 48 subjects with mild NCD, 33 subjects with major NCD according to the DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013), and 21 healthy control subjects. All subjects underwent a standard assessment including the Mini-Mental State Examination (MMSE) [22] as well as the diagnostic criteria for apathy [5] with a neuropsychologist and a psychiatrist. The Interest Game was then performed in a quiet experimental room with the supervision of a psychologist.

Interest game design and application

Starting from a survey aiming to define the most common interests in elderly people [23], we created 17 categories of interest: “Eating well”, “Singing”, “Dancing”, “Self-care”, “Playing”, “Family”, “The sea”, “The mountain”, “Nature”, “New technologies”, “Social interactions”, “Sports”, “Reading”,

143 “Love”, “Museums and arts”, “Relaxation and med- 169
 144 itation”, “TV and cinema”. For each category, 6 170
 145 images were selected representing different activities 171
 146 included in the same category (see Fig. 1). 172

147 For example, the sport category includes images of 173
 148 activities such as riding a bike, playing ball games, or 174
 149 sailing. For the “playing” category, different types of 175
 150 game are displayed as cards, video games, or bowl- 176
 151 ing, etc. (see link for more information: <http://www.innovation-alzheimer.fr/motivation-application-2/>). 177

152 The images or photographs were either made directly 178
 153 for the purpose of the game or browsed over the 179
 154 Internet (Google Images browser - images without 180
 155 copyright). Among 30 available images per category, 181
 156 3 clinicians selected together what they considered 182
 157 the six most representative. 183

158 The Interest Game is an application designed for 184
 159 a tablet. The final application was developed with 185
 160 Unity (<https://unity.com/>) and is available on IOS 186
 161 and Android (<http://www.innovation-alzheimer.fr/motivation-application-2/>). 187

164 Procedure

165 The game was carried out as follows:

- 166 1. A category is presented in the form of a ques- 191
 167 tion: *Are you interested in “category”*. (example 192
 168 “sports”) 193

2. The subject answered “Yes” or “No”. 169
3. If the answer was “No”, subjects were presented 170
 with the next category of interest. If the answer 171
 was “Yes”, subjects were asked to select among 172
 6 images those they are interested in. They could 173
 choose 0 to 6 images. The subject could select 174
 and unselect 175

176 Three scores were collected: 1) The total *number* 177
 178 *of categories* chosen by the subject (number of cat- 179
 180 *egories* answered “yes”). The maximum score was 181
 182 17. 2) The total number of *images selected* for all the 183
 184 *categories* answered “yes”. The maximum score was 185
 186 102. 3) The total *duration* of the task. 187

182 Statistical analysis

183 Descriptive statistics were used to present demo- 184
 185 graphic and clinical characteristics. Qualitative 186
 187 variables were presented using frequency and per- 188
 189 centage, and quantitative variables were presented 190
 191 using mean and standard deviation (SD). Two types 192
 193 of analyses were conducted. The first one was based 194
 on the presence of apathy [healthy controls, apathetic 195
 subjects (A), and non-apathetic subjects (NA)] and 196
 the second one was based on the diagnostic category 197
 (healthy controls, mild NCD, major NCD). Quan- 198
 titative variables were compared using ANOVA and 199
 qualitative variables were compared using the χ^2 test. 200

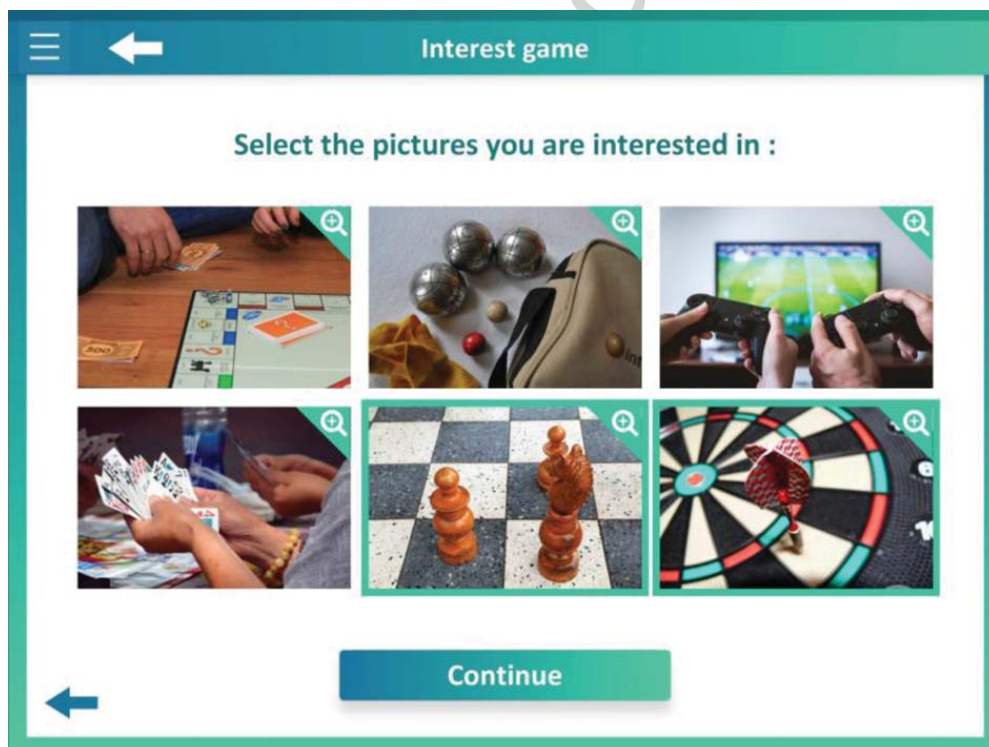


Fig. 1. Screenshot of the Interest Game. When a category is selected, subjects are asked to select among 6 images those they are interested in.

Table 1
Socio-demographic and cognitive variables in control subjects, Non apathetic (NA) and apathetic (A) subjects. One subject education's information is missing

	Control (n = 21)	NA (n = 45)	A (n = 36)	p
Female, n (%)**	17 (81.0%)	32 (71.1%)	18 (50.0%)	0.035
Age (y), mean \pm SD*	73.3 \pm 8.8	75.6 \pm 8.0	76.8 \pm 7.4	0.278
Level of education, n (%)**				0.200
None/ primary	7 (33.3%)	7 (15.6%)	13 (37.1%)	
Secondary education	7 (33.3%)	22 (48.9%)	14 (40.0%)	
Higher education	7 (33.3%)	16 (35.6%)	8 (22.9%)	
Diagnosis (%)**				
Mild NCD	– (–%)	35 (77.8%)	13 (36.1%)	
Major NCD	– (–%)	10 (22.2%)	23 (63.9%)	
Control	21 (100.0%)	– (–%)	– (–%)	
MMSE, mean \pm SD*	29.5 \pm 0.9	23.2 \pm 4.3	20.1 \pm 5.2	<0.001
Categories of interest, mean \pm SD*	16.0 \pm 0.9	14.0 \pm 2.5	11.7 \pm 3.1	<0.001
Duration, mean \pm SD * (s)*	495.5 \pm 290.2	574.0 \pm 242.1	592.2 \pm 248.8	0.111
Images selected, mean \pm SD*	57.8 \pm 17.5	42.9 \pm 19.3	27.9 \pm 16.7	<0.001

*ANOVA or Kruskal-Wallis; ** χ^2 .

When ANOVAs were significant, Tukey *post-hoc* tests were used.

For the following analyses, only apathetic and non-apathetic subjects were included. To evaluate factors associated with the number of categories and the number of images selected, a multiple linear regression analysis was conducted. Variables with a *p*-value < 0.10 in univariate analyses (Pearson's correlation, Student *t*-test, and ANOVA) were included as factors in the multivariate regression. 95% confidence interval (CI) were reported. A *p*-value ≤ 0.05 were considered as significant. All statistical analyses were performed using R-3.5.1 free software.

RESULTS

Group comparison based on the presence of apathy

For the analyses participants were divided into three groups: healthy controls, apathetic subjects (A), and non-apathetic subjects (NA) according to the Apathy diagnostic criteria. Characteristics and clinical information of each group are reported in Table 1. No significant differences in age and education were found across three groups (all *ps* ≥ 0.20). The proportion of male and female differed significantly across three groups ($\chi^2 = 6.7$, *p* = 0.033), with a higher proportion of females in the Control and NA groups compared to the A group. As expected, MMSE score was significantly different across the three groups (*F* = 33.3; *p* < 0.001). Specifically, *post-hoc* Tukey's HSD tests showed that the control group had significantly higher MMSE scores than the two

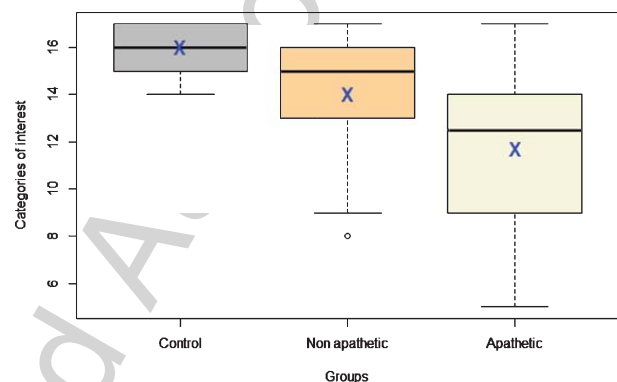


Fig. 2. Number of categories selected according to the diagnostic criteria for apathy (Controls, Non apathetic, Apathetic) with mean and SD.

NCD groups, and that the NA group had significantly higher MMSE score than the A group (*p* < 0.004).

Significant differences on the number of selected categories (*F* = 20.5; *p* < 0.001) and images (*F* = 18.8; *p* < 0.001) were found, with more categories and images selected by the control group compared to the A and NA group, and more categories and images selected for the NA group compared to the A group (All *post-hoc* Tukey's HSD tests were significant (*p* < 0.010) (see Fig. 2). No significant difference was found (*p* = 0.11) for the duration.

Group comparison based on the diagnostic category

Clinical and cognitive results for the control, mild NCD, and major NCD groups are reported in Table 2. No significant difference was found among

the three groups for the age, sex, and level of education. As expected, the level of cognitive impairment indexed by the MMSE score, differed significantly between the three groups ($F = 110.2; p < 0.001$), with MMSE score being higher for the control group compared to the two NCD groups, and higher for the mild NCD group compared to the major NCD group (all *post-hoc* Tukey's HSD tests were significant, $p < 0.001$). In the mild NCD and major NCD groups, 36 subjects were apathetic according to the diagnostic criteria (44.4%) and 45 non apathetic (55.6%). No subject was apathetic in the control group. The percentage of subjects suffering from apathy in the major NCD group (69.9%) was significantly higher compared to the mild NCD (26.2%) ($\chi^2 = 12.7, p < 0.001$).

The ANOVA showed a significant difference for the number of selected categories ($F = 16.0; p < 0.001$) and for the number of selected images ($F = 20.5; p < 0.001$), with both number of categories and number of images being higher for the control group compared to the two NCD groups, and higher for the mild NCD group compared to the major NCD group (all *post-hoc* Tukey's HSD tests were significant, $p < 0.010$).

Regression analysis

Number of categories

Univariate analyses. The univariate linear regression analysis conducted on the number of categories of interest revealed no significant correlation with age ($r = 0.11, p = 0.308$) and MMSE ($r = 0.18, p = 0.118$). Independent ANOVAs conducted on the number of categories of interest revealed a significant effect of education level ($F = 4.0, p = 0.022$), presence of apathy ($T = 3.7, p < 0.001$), and diagnosis ($T = 2.8,$

$p = 0.007$). No significant effect of gender was found ($T = -0.7, p = 0.468$). Thus, education level, presence of apathy and diagnosis were used as regressors in the multivariate analyses.

Multivariate analysis. Multiple linear regression conducted on the number of categories of interest revealed a significant effect of education, with subjects with higher education reporting a higher number of interest categories compared to subjects with low or no education (Adj Coeff = 1.8 95% CI = [0.1; 3.5], $p = 0.042$). A difference in the number of categories was also observed according to the presence of apathy. NA subjects reporting a higher number of categories of interest compared to A subjects (Adj Coeff = 1.6, 95% CI = [0.3; 3.0], $p = 0.020$). No significant effect of diagnosis was found (Adj Coeff = -0.9, 95% CI = [-2.3; 0.5], $p = 0.187$).

Number of images

Univariate analyses. The univariate linear regression analysis conducted on the number of selected images revealed no significant correlation with age ($r = -0.04, p = 0.754$), but a significant positive correlation with the MMSE score ($r = 0.38, p \leq 0.001$). Independent ANOVAs conducted on the number of images revealed a significant effect of education level ($F = 4.1, p = 0.021$), presence of apathy ($T = 3.7, p \leq 0.001$), and diagnosis ($T = 4.1, p < 0.001$). No significant effect of gender was found ($T = -0.2, p = 0.805$). Thus, education level, presence of apathy and diagnosis were used as regressors in the multivariate analyses.

Multivariate analysis. Multiple linear regression conducted on the number of selected images revealed a significant effect of education, with subjects with higher education reporting a higher number of image compared to subjects with low or no education

Table 2
Socio-demographic and cognitive variables in control subjects, mild NCD and major NCD subjects. One subject education's information is missing

	Total (N = 102)	Mild NCD (n = 48)	Major NCD (n = 33)	Control (n = 21)	p
Female, n (%)**	67 (65.7%)	30 (71.4%)	20 (60.6%)	17 (81.0%)	0.131
Age (y), mean \pm SD *	75.5 \pm 8.0	75.6 \pm 7.8	76.8 \pm 7.6	73.3 \pm 8.8	0.280
Level of education, n (%) **					0.689
None/ primary	27 (26.7%)	10 (20.8%)	10 (31.3%)	7 (33.3%)	
Secondary education	43 (42.6%)	22 (45.8%)	14 (43.8%)	7 (33.3%)	
Higher education	31 (30.7%)	16 (33.3%)	8 (25.0%)	7 (33.3%)	
Presence of ADC, n (%) **					<0.001 ^a
Control	21 (20.6%)	– (–%)	– (–%)	21 (100.0%)	
No	45 (44.1%)	31 (73.8%)	10 (30.3%)	– (–%)	
Yes	36 (35.3%)	11 (26.2%)	23 (69.7%)	– (–%)	
MMSE, mean \pm SD *	23.4 \pm 5.4	24.8 \pm 3.0	17.5 \pm 3.9	29.5 \pm 0.9	<0.001

*ANOVA or Kruskal-Wallis; ** χ^2 ; ^aComparison between major and mild NCD groups.

(Adj Coeff = 11.2 95% CI = [0.6; 21.9], $p = 0.039$). A difference in the number of image was also observed according to the diagnosis, with mild NCD subjects reporting a higher number of images compared to major NCD subjects (Adj Coeff = 12.0 95% CI = [3.5; 20.6], $p = 0.007$). NA subjects reported almost significantly more images compared to A subjects (Adj Coeff = 8.6, 95% CI = [-0.1; 17.3], $p = 0.052$).

DISCUSSION

In the present study we investigated the interest of employing an application, the “Interest Game” developed in the context of the “MoTap” project, to help clinicians in apathy assessment through a playful game-like interface. The results collected on a sample of people with mild and major neurocognitive disorder (NCD) showed that the application could differentiate apathetic (A) from non-apathetic (NA) individuals.

The application allows to collect two types of indexes. The first one is the number of categories of interests, potentially indicating levels of motivation represented by the number of categories that the participants reported to be interested in, after being prompted by a single purpose question (“Are you interested in?”). The second index is the number of images selected for the categories of interests, collected using a forced-choice format (“Which of these images are you interested in?”). Interestingly, the multivariate analysis showed that the number of categories of interest significantly differentiated apathetic versus non apathetic subjects, whereas the number of selected images significantly differentiated patients according to their diagnosis (minor versus major NCD). One hypothesis concerning this difference is that the ability to report the number of images requires more cognitive resources, and this task may be less adapted to patients with severe cognitive impairment [24]. However, it is important to underline that the level of education played an important role on the results. We found significant differences according to the level of education regarding the number of selected categories and images. Therefore, participants with higher level of education chose a larger number of categories and images of interest.

This is in line with studies suggesting a positive correlation between educational attainment and the frequency of leisure activities [25, 26]. Moreover,

many studies have demonstrated that education level and participation on leisure activities have an important link to cognitive reserve [11, 27–30]. Therefore, education needs to be considered when determining the optimal score on the Interest Game for each subject.

The presence of apathy significantly affects the patient’s quality of life and the caregiver’s burden [31, 32]. In NCD, apathy can appear at the early stages of the disease progression [4] even in people with subjective cognitive decline, a condition characterized by cognitive complaints without objective decline in cognitive testing [33]. The presence of apathy is associated with a faster cognitive and functional decline [2, 34] representing a risk factor for the conversion from mild cognitive impairment to AD [35, 36]. Critically, preliminary evidence suggests that interventions targeting apathy in people with mild cognitive impairment (through repetitive transcranial magnetic stimulation) may be effective to improve the global cognitive functioning [37]. Thus, identifying apathy early in the disease progression and putting in place early treatment options could offer new opportunities to prevent dementia or to postpone clinical deterioration. In this context, developing instruments that help clinicians in an early, objective, and ecological apathy assessment is a research priority [16].

Taken together, these results suggest that the Interest Game can represent an additional objective tool next to existing scales and interviews to assess apathy, and in particular its cognitive dimension [5, 38]. This is important because apathy was significantly associated with worse functional abilities, with the strongest effects in mild dementia [39]. Indeed, loss of interest is one the most prevalent dimension of apathy in neurocognitive disorders [6, 7]. The Interest Game allows to specifically assess interests in external issues: “The person has less interest, reacts less to news of any kind, good or bad, or has less interest in doing new activities”.

Despite these promising results, the study suffers from several limitations. The first one is the limited number of subjects and the unbalanced number of apathetic subjects per diagnostic group, with 26.2% of apathetic participants in the mild NCD group, and 68.8% of apathetic participants in the major NCD group. This is in line with the prevalence rates observed in the recent survey, which reported that the behavior/cognition domain of apathy was always present for apathetic subjects with mild and major NCD and prevalent at 37% and 60% for non-apathetic

413 patients with mild and major NCD [6]. However,
 414 for research purposes, inclusion of more apathetic
 415 subjects with mild NCD could be useful. A second
 416 limitation concerns the stage of development of the
 417 Interest Game application. The version used for the
 418 study did not allow to collect precise information on
 419 the types of interests selected by the subjects (e.g.,
 420 social activities versus individual ones). It is impor-
 421 tant in the next version to include this feature in order
 422 to match the selected categories and images with
 423 the apathy domains behavior/cognition, emotion, and
 424 social interaction. Finally, it would be important to
 425 verify the existence of correlations between Inter-
 426 est Game scores and validated apathy scales, such
 427 as the Dimensional Apathy Scale [14] or the Apathy
 428 Motivation Index [15], which allow to better quantify
 429 apathy severity.

430 Two aspects in the application need to be imple-
 431 mented. First, it is important to increase the number of
 432 interest categories, although the present version of the
 433 application can already differentiate between individ-
 434 uals with and without apathy. We hypothesize that
 435 these differences would probably be more extensive
 436 with a larger number of categories. The current num-
 437 ber comes from practical purpose in order to cover
 438 the maximum number of options and at the same
 439 time provide a brief task. Secondly, level of educa-
 440 tion needs to be considered. This parameter in a much
 441 larger sample could be of great help in determining a
 442 cut off score.

443 In addition, it is noteworthy that the Interest Game
 444 was not developed only to provide a quantitative
 445 measure of subject's interests. It is meant to be used
 446 together with a clinician as an instrument to facilitate
 447 interaction and dialogue on the patient's interests. In
 448 this way, the Interest Game can provide additional
 449 qualitative and valuable information on what is
 450 meaningful to a patient, which allows to design more
 451 personalized and effective treatment plans. Recent
 452 reviews and recommendations showed that the most
 453 effective non-pharmacological treatment for apathy
 454 were the ones tailored to each subject's interest [40,
 455 41]. This is further underlined in a recent editorial
 456 from Starkstein [42] indicating that "*It is likely*
 457 *that a generic approach to activities may fail to*
 458 *produce positive changes in many patients. What*
 459 *is therefore required is a "tailor-made" approach,*
 460 *designing specific activities depending on individ-*
 461 *uals' interests and capacities". Since the Interest*
 462 *Game makes it possible to clearly identify patients'*
 463 *interests, it can be a useful tool in a therapeutic*
 464 *context.*

ACKNOWLEDGMENTS

465 This work was supported by the Association IA, the
 466 JL Noisiez Fondation, and by the French government,
 467 through the 'UCA-JEDI Investments in the Future'
 468 project managed by the National Research Agency
 469 (ANR), reference number ANR-15-IDEX-01. This
 470 work was done in the context of the MNC3 program.
 471 Special thanks to Alexis Lacapelle and his team Inter-
 472 active 4. Thanks for all patients that participated in
 473 our study.

474 Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-1282r1>).

475 The data that support the findings of this study are
 476 available from the corresponding author upon reason-
 477 able request.

REFERENCES

- 480
- 481 [1] Husain M, Roiser JP (2018) Neuroscience of apathy and
 482 anhedonia: A transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*
 483 **19**, 470–484.
 - 484 [2] Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, Gallagher D,
 485 Lanctôt KL (2019) The roles of apathy and depression in
 486 predicting Alzheimer disease: A longitudinal analysis in
 487 older adults with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr*
 488 *Psychiatry* **27**, 873–882.
 - 489 [3] Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Bal-
 490 lard C, Cohen-Mansfield J, Ismail Z, Lyketsos C, Miller
 491 DS, Musiek E, Osorio RS, Rosenberg PB, Satlin A, Stef-
 492 fens D, Tariot P, Bain LJ, Carrillo MC, Hendrix JA, Jurgens
 493 H, Boot B (2017) Neuropsychiatric signs and symptoms of
 494 Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers*
 495 *Dement (N Y)* **3**, 440–449.
 - 496 [4] Van Dalen JW, Van Wanrooij LL, Moll Van Charante EP,
 497 Brayne C, Van Gool WA, Richard E (2018) Association of
 498 apathy with risk of incident dementia: A systematic review
 499 and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **75**, 1012–1021.
 - 500 [5] Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Aalten P, Bremond F,
 501 Defranceco M, Hanon C, David R, Dubois B, Dujardin K,
 502 Husain M, König A, Levy R, Mantua V, Meulien D, Miller
 503 D, Moebius HJ, Rasmussen J, Robert G, Ruthirakuhan M,
 504 Stella F, Yesavage J, Zeghari R, Manera V (2018) Is it time
 505 to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders?
 506 The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry* **54**,
 507 71–76.
 - 508 [6] Manera V, Fabre R, Stella F, Loureiro JC, Agüera-Ortiz L,
 509 López-Álvarez J, Hanon C, Hoertel N, Aalten P, Ramakers
 510 I, Zeghari R, Robert P (2019) A survey on the prevalence
 511 of apathy in elderly people referred to specialized memory
 512 centers. *Int J Geriatr Psychiatry* **34**, 1369–1377.
 - 513 [7] Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A,
 514 Nobili F, Dessi B, Tible O, Agüera-Ortiz L, Osorio RS,
 515 Yessavage J, Dachevsky D, Verhey FR, Jentoft AJC, Blanc
 516 O, Llorca PM, Robert PH (2011) Diagnostic criteria for
 517 apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* **26**,
 518 158–165.
 - 519 [8] Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional
 520 anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits.
 521 *Cereb Cortex* **16**, 916–928.

- 522 [9] Robert P, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit
523 M, Guerin O, Sarazin M, Legrain S, Dubois B (2008) Importance
524 of lack of interest in patients with mild cognitive
525 impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* **16**, 770-776.
- 526 [10] Verghese J, LeValley A, Derby C, Kuslansky G, Katz M,
527 Hall C, Buschke H, Lipton RB (2006) Leisure activities
528 and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the
529 elderly. *Neurology* **66**, 821-827.
- 530 [11] Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kus-
531 lansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H (2003)
532 Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N*
533 *Engl J Med* **348**, 2508-2516.
- 534 [12] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A,
535 Defebvre L (2006) The Lille apathy rating scale (LARS),
536 a new instrument for detecting and quantifying apathy:
537 Validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psy-*
538 *chiatry* **77**, 579.
- 539 [13] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson
540 S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric
541 Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology
542 in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- 543 [14] Radakovic R, Abrahams S (2014) Developing a new apathy
544 measurement scale: Dimensional apathy scale. *Psychiatry*
545 *Res* **219**, 658-663.
- 546 [15] Ang YS, Lockwood P, Apps MAJ, Muhammed K, Husain
547 M (2017) Distinct subtypes of apathy revealed by the apathy
548 motivation index. *PLoS One* **12**, e0169938.
- 549 [16] König A, Aalten P, Verhey F, Bensadoun G, Petit PD, Robert
550 P, David R (2014) A review of current information and com-
551 munication technologies: Can they be used to assess apathy?
552 *Int J Geriatr Psychiatry* **29**, 4-6.
- 553 [17] Robert PH, König A, Amieva H, Andrieu S, Bremond F,
554 Bullock R, Ceccaldi M, Dubois B, Gauthier S, Kenigsberg
555 PA, Nave S, Orgogozo JM, Piano J, Benoit M, Touchon J,
556 Vellas B, Yesavage J, Manera V (2014) Recommendations
557 for the use of serious games in people with Alzheimer's
558 disease, related disorders and frailty. *Front Aging Neurosci*
559 **6**, 54.
- 560 [18] Gros A, Bensamoun D, Manera V, Fabre R, Zaconi-Cauvin
561 A-M, Thummler S, Benoit M, Robert P, David R (2016)
562 Recommendations for the use of ICT in elderly popu-
563 lations with affective disorders. *Front Aging Neurosci* **8**,
564 269.
- 565 [19] König A, Linz N, Zeghari R, Klinge X, Tröger J, Alexan-
566 dersson J, Robert P (2019) Detecting apathy in older adults
567 with cognitive disorders using automatic speech analysis.
568 *J Alzheimers Dis* **69**, 1183-1193.
- 569 [20] Happy SL, Dantcheva A, Das A, Zeghari R, Robert P,
570 Bremond F (2019) Characterizing the state of apathy with
571 facial expression and motion analysis. In *2019 14th IEEE*
572 *International Conference on Automatic Face & Gesture*
573 *Recognition (FG 2019)* IEEE, pp. 1-8.
- 574 [21] Bobillier-Chaumon ME, Ciobanu RO (2009) Les nou-
575 velles technologies au service des personnes âgées: Entre
576 promesses et interrogations-une revue de questions. *Psychol*
577 *Française* **54**, 271-285.
- 578 [22] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental
579 state": A practical method for grading the cognitive state
580 of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189-
581 198.
- 582 [23] Leone E, Piano J, Deudon A, Alain B, Wargnier A, Balard P,
583 Soriano D, Malléa P, Robert P, Dechamps A (2012) "What
584 are you interested in?"—A survey on 601 nursing homes
585 residents activities interests. *Adv Aging Res* **1**, 13-21.
- [24] Hamdy RC, Kinser A, Depelteau A, Kendall-Wilson T,
Lewis JV, Whalen K (2017) Patients with dementia are eas-
ily distracted. *Gerontol Geriatr Med* **3**, 233372141773593.
- [25] Pressman SD, Matthews KA, Cohen S, Martire LM, Scheier
M, Baum A, Schulz R (2009) Association of enjoyable
leisure activities with psychological and physical well-
being. *Psychosom Med* **71**, 725-732.
- [26] Gracia P (2015) Parent-child leisure activities and cultural
capital in the United Kingdom: The gendered effects of
education and social class. *Soc Sci Res* **52**, 290-302.
- [27] Sobral M, Paúl C (2013) Escolaridade, actividades de lazer
e capacidade cognitiva e funcional de doentes com a De-
mência tipo Alzheimer: Um estudo de follow up. *Dement*
Neuropsychol **7**, 181-189.
- [28] Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's
disease. *Lancet Neurol* **11**, 1006-1012.
- [29] Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K,
Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF (2008)
Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of
the clinical symptoms. *Ann Neurol* **64**, 492-498.
- [30] Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy
B, Helmer C, Allard M, Dartigues JF (2012) Educa-
tion, occupation, leisure activities, and brain reserve: A
population-based study. *Neurobiol Aging* **33**, 423.e15-
423.e25.
- [31] Yeager CA, Lee H (2008) Apathy in dementia: Relations
with depression, functional competence, and quality of life.
Psychol Rep **102**, 718-722.
- [32] Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa
T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N,
Tanabe H (2007) Caregiver burden associated with behav-
ioral and psychological symptoms of dementia in elderly
people in the local community. *Dement Geriatr Cogn Disord*
23, 219-224.
- [33] Zhang M, Wang H, Li T, Yu X (2012) Prevalence of
neuropsychiatric symptoms across the declining memory
continuum: An observational study in a memory clinic set-
ting. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* **2**, 200-208.
- [34] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG (2006)
A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's
disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 8-11.
- [35] Papastavrou E, Kalokerinou A, Papacostas SS, Tsangari H,
Sourtzi P (2007) Caring for a relative with dementia: Family
caregiver burden. *J Adv Nurs* **58**, 446-457.
- [36] Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati C, Benoit M,
Mahieux F, Legrain S, Dubois B (2006) Neuropsychological
performance in mild cognitive impairment with and without
apathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**, 192-197.
- [37] Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Jackson AN, Hunter CR,
Parkes CM, Dennis RA, Bopp MM, Caceda R, Menne-meier
MS, Roberson PK, Sullivan DH (2018) Repetitive tran-
scranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive
impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled,
cross-over pilot study. *Psychiatry* **261**, 312-318.
- [38] Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten
P, Starkstein S, Verhey FRJ, Yesavage J, Clement JP,
Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut
F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J (2009) Pro-
posed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease
and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* **24**,
98-104.
- [39] Zhu CW, Grossman HT, Sano M (2019) Why do they just
sit? Apathy as a core symptom of Alzheimer disease. *Am J*
Geriatr Psychiatry **27**, 395-405.

- 650 [40] Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, Katirtzoglou E, Politis
651 AA (2018) A systematic review of non-pharmacological
652 treatments for apathy in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*
653 **33**, e177–e192. 656
- 654 [41] Manera V, Abrahams S, Agüera-Ortiz L, Bremond F, David
655 R, Fairchild K, Gros A, Hanon C, Husain M, König A,
A, Stella F, Tribouillard A, Trimarchi PD, Verhey F, Yesav-
age J, Zeghari R, Robert P (2019) Recommendations for the
nonpharmacological treatment of apathy in brain disorders.
Am J Geriatr Psychiatry, doi: 10.1016/j.jagp.2019.07.014. 657
658
- [42] Starkstein S, Hayhow B (2019) Apathy in dementia: Time
to StandUp. *Am J Geriatr Psychiatry* **27**, 406–407. 659
660
661

Uncorrected Author Proof

Detecting Apathy in Older Adults with Cognitive Disorders Using Automatic Speech Analysis

Alexandra König, Nicklas Linz, Radia Zeghari, Xenia Klinge, Johannes Tröger, Jan Alexandersson, Philippe Robert

► **To cite this version:**

Alexandra König, Nicklas Linz, Radia Zeghari, Xenia Klinge, Johannes Tröger, et al.. Detecting Apathy in Older Adults with Cognitive Disorders Using Automatic Speech Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, IOS Press, 2019, 69 (4), pp.1183-1193. 10.3233/JAD-181033 . hal-02338964

HAL Id: hal-02338964

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02338964>

Submitted on 13 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Detecting Apathy in Older Adults with Cognitive Disorders Using Automatic Speech Analysis

Alexandra König^{a,b}, Nicklas Linz^c, Radia Zeghari^a, Xenia Klinge^c, Johannes Tröger^c, Jan Alexandersson^c and Philippe Robert^a

^a*CoBTeK (Cognition-Behaviour-Technology) Lab, Memory Center CHU, Université Côte d'Azur, Nice, France*

^b*INRIA Stars Team, Sophia Antipolis, Valbonne, France*

^c*German Research Center for Artificial Intelligence (DFKI), Saarbrücken, Germany*

Accepted 16 April 2019

Abstract.

Background: Apathy is present in several psychiatric and neurological conditions and has been found to have a severe negative effect on disease progression. In older people, it can be a predictor of increased dementia risk. Current assessment methods lack objectivity and sensitivity, thus new diagnostic tools and broad-scale screening technologies are needed.

Objective: This study is the first of its kind aiming to investigate whether automatic speech analysis could be used for characterization and detection of apathy.

Methods: A group of apathetic and non-aphathetic patients ($n=60$) with mild to moderate neurocognitive disorder were recorded while performing two short narrative speech tasks. Paralinguistic markers relating to prosodic, formant, source, and temporal qualities of speech were automatically extracted, examined between the groups and compared to baseline assessments. Machine learning experiments were carried out to validate the diagnostic power of extracted markers.

Results: Correlations between apathy sub-scales and features revealed a relation between temporal aspects of speech and the subdomains of reduction in interest and initiative, as well as between prosody features and the affective domain. Group differences were found to vary for males and females, depending on the task. Differences in temporal aspects of speech were found to be the most consistent difference between apathetic and non-aphathetic patients. Machine learning models trained on speech features achieved top performances of $AUC=0.88$ for males and $AUC=0.77$ for females.

Conclusions: These findings reinforce the usability of speech as a reliable biomarker in the detection and assessment of apathy.

Keywords: Apathy, assessment, machine learning, neuropsychiatric symptoms, speech analysis, voice analysis

INTRODUCTION

Apathy can be described generally as a syndrome comprising a reduction in goal-directed behaviors,

reduction of interests, and emotional blunting [1]. Study findings suggest that a disruption of mechanisms underlying the way in which reward is processed to motivate behavior could be the potential cause [2]. Consequently, it can be seen primarily as a motivational disorder present in several psychiatric and neurological conditions such as traumatic brain injury [3], major depression [4], or schizophrenia [5], as well as in neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease (AD) [6] or Parkinson's disease

*Correspondence to: Dr. Alexandra König, CoBTeK (Cognition, Behaviour, Technology) Lab Université Côte d'Azur, France; Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, CHU de Nice, Institut Claude Pompidou, 10 rue Molière 06100, Nice, France. Tel.: +33 (0) 492 034 760; Fax: +33 (0) 4 93 52 92 57; E-mail: alexandra.konig@inria.fr.

[7]. Although there seems to be a lack of consensus in the definition across different pathologies, with different terms employed interchangeably according to patient groups, Cathomas et al. [8] proposed that for research purposes it may be helpful to regard it as one concept to a large extent, applicable across traditional nosological categories, to be considered a “trans-diagnostic clinical phenotype”.

The presence of apathy visibly and significantly affects the patient’s and caregiver’s quality of life [9]. In neurodegenerative disorders, apathy is associated with faster cognitive and functional decline [10] representing a risk factor for the conversion from early stages to AD. Thus, identifying apathy timely in disease progression is considered a clinical and research priority.

Current assessment methods for apathy rely mostly on scales or interview-based self-reports such as the Apathy Inventory [11] or the Neuropsychiatric Inventory [12], which might not always capture the actual state of a person’s level of motivation and activity since it is limited to the moment the patient is being evaluated. Furthermore, their application for early detection is rather limited because of their dependency on human observers as well as frequently impaired capacity for self-observation [13]. Thus, broad apathy measures may not sufficiently detect subtle variations in the presentation of apathy pointing to a need for additional more sensitive and objective assessment tools. Recently, a task force revised the apathy diagnostic criteria for better operationalization in clinical and research practice, stipulating the presence of quantitative reduction of goal-directed activity either in the behavioral, cognitive, emotional, or social dimension in comparison to the patient’s previous level of functioning [14]. With this, it was suggested that, information and communications technologies (ICT) might supplement these classical tools with additional objective measures, potentially providing more continuous endpoints in clinical trials. Several attempts have been made to investigate the use of ICT for apathy assessment over the past years. König et al. [15] performed a review of ICT for the assessment of apathy and concluded that no one had previously used ICT specifically in this context, but that techniques seemed promising. Since apathy seems to affect emotion-based decision-making, attempts to measure it through video games were made such as the Philadelphia Apathy Computerized Task (PACT) [16], detecting impairments in goal-directed behavior including initiation, planning, and motivation. Reward and effort mechanisms have

been explored along with physical effort discounting through paradigms such as the one developed by Pessiglione et al. [17]. Studies in schizophrenia have shown that actigraphy and the measurement of motor activity provide a promising readout for quantifying apathy [18]. Actigraphy has been used as well to measure physical changes in dementia patients with apathy [19]. Apathy has also been explored using eye-tracking in AD patients with the result that apathetic patients tend to fixate less on social images than non-apathetic patients [20]. Despite these efforts to find alternative objective measurements of apathy, an easy to implement, cheap and fast method, which could help with early, non-intrusive and potentially remote screening, is still urgently needed.

Recent advances in computational linguistics and language processing have led to the use of automatic speech analysis in the assessment of various clinical manifestations [21]. Semantic and acoustic features automatically extracted from speech tasks seemed highly sensitive to cognitive decline and potential conversion risk to dementia [22].

Significant associations were found between negative symptoms in schizophrenic patients and variability in pitch and speech proportion, even in different languages [23]. Strong correlations were obtained between negative symptom severity and phonetically measured reductions in tongue movements during speech [24].

Apathy belongs to the negative symptomatology of schizophrenia [25]. Recent factor analysis-based studies show the distinction of two underlying sub-domains of negative symptoms, namely amotivation and diminished expression [26, 27]. Both domains may be characterized by aprosody (flattened speech intonation) and poor speech production (similar to the ‘emotional blunting’ domain in apathy) which seem to be easily detectable by this technology thus, making it a promising tool for measuring and tracking severity of symptoms, even across different types of population [28].

In depression, it is notable by ear that patients show a reduced prosody spectrum and sound rather monotonous which could serve as an indicator, if objective measurements can quantify these observations. Until now, several groups investigated the use of automatic analysis of speech as an additional assessment tool with an extensive review published by Cummins et al. [29] outlining the interest of using speech as a key objective marker for disease progression. Prosodic, articulatory, and acoustic features of speech seem affected by depression severity and thus

can easily be identified and used for continuously monitoring patients. With a considerable overlap of symptoms between depression and apathy, namely the lack of interest and goal-oriented behavior, we anticipate similar results when applying speech technology methods to apathy with a slightly different pattern in regards to emotionally triggered speech. To the best of our knowledge, at present, no other study aims to detect apathy by the means of automatic speech analysis. Therefore, the current study intends to investigate the feasibility of automatic analysis utilizing paralinguistic speech features extracted during a short free speech task as a potential candidate for clinical apathy assessment (characterization) and broad screening (detection) in elderly patients with cognitive impairment.

METHODS

Participants

60 patients aged 65 or older with neurocognitive disorder according to the Diagnostic Statistical Manual 5 (DSM-5) [30] were included in this study. For this, the presence of cognitive decline in memory and/or executive function with or without interference with independence was required based on previously performed evaluations. Participants underwent a clinical assessment including, among others, the Mini-Mental State Examination (MMSE) [31], the Apathy Inventory (AI) [11], and the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [12]. Apathy was diagnosed based on the AI total score (≥ 4). According to this assessment, participants were categorized into either non-apathy ($N=30$) or apathy ($N=30$) groups and matched for age and MMSE per gender group. In this study, we only look at patients with neurocognitive impairments, to prevent confounding of group differences by cognitive state. Thus, patients were selected from a larger existing cohort to build two comparable groups.

Speech features vary naturally between males and females. These differences have been leveraged in gender classification through speech analysis based on pitch and formant frequencies [32], Harmonic-to-Noise ratio [33], and linear predictive components and mel frequency cepstral coefficients (MFCC) [34]. Previous work found differences in speech depending on gender in the effects of apathy [35], as well as depression and the effectiveness of classifiers for its detection [36]. This is why this study considers males and females separately. All participants

were recruited through the Memory Clinic located at the Institute Claude Pompidou in the Nice University Hospital. Participants were all native speakers of French and excluded if they had any major auditory or language problems, history of head trauma, loss of consciousness, psychotic or aberrant motor behavior, or history of drug abuse. Written informed consent was obtained from all subjects prior to the experiments. The study was approved by Nice Ethics Committee (ELEMENT ID RCB 2017-A01896-45, MoTap ID RCB 2017-A01366-47) and was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Speech protocol

Free and natural speech tasks require low cognitive effort and are capable of eliciting emotional reactions (or a lack thereof) by asking to describe events that triggered recent affective arousal [37]. To this end, people were asked to perform two tasks: 1) talk about a positive event in their life and 2) to talk about a negative event in their life. Instructions (“*Can you tell me in one minute about a positive/negative event?/Pouvez-vous me raconter en une minute d’un événement positif/négatif?*”) for the vocal tasks were pre-recorded by one of the psychologists and played from a tablet computer ensuring standardized instruction over both experiments. The vocal tasks were recorded with the tablet computer’s internal microphone. Administration and recording were controlled by the application and facilitated the assessment procedure. To increase comparability, all recordings were sampled at 22.050 kHz and encoded with 16 Bit in the *wav* format.

Features

Audio features were extracted directly and automatically from the audio signal. This form of speech analysis does not consider the semantic content of what a participant said, thus increasing the applicability of results in a clinical scenario, as no prior processing, such as transcription of what has been said, is required.

For each speech task (positive and negative story), features were extracted separately. The selection of vocal markers included standard acoustic measures and were guided by previous research on depression [29]. Overall, features were extracted from four different main areas: *prosodic*, relating to long-time variations in perceived stress and rhythm in speech. Prosodic features also measure alterations in per-

Table 1
Feature definition of acoustic markers. Name, definition, and intuition of features sorted by category is presented

Category	Feature	Definition	Intuition
Prosodic	F_0	Mean, Max, Min, Range, Variance and Standard deviation of F_0	Statistics over the perceived auditory pitch (speech melody)
	<i>Periodicity</i>	Mean, Max and Min cross-correlation of speech signal	Measure of the regularity of the speech signal
Formant	F_1 – F_3	Mean and Variance of the first three formant frequencies	Indicative of the class of speech sound
	<i>Jitter</i>	Average absolute difference between consecutive signal periods, divided by the average period length	Indicative for a lack of control for vibration of the vocal cords
Source	<i>Shimmer</i>	Average absolute difference between the amplitudes of consecutive periods, divided by the average amplitude	Indicative for reduction of glottal resistance
	<i>Harmonics-to-Noise (HNR)</i>	Ratio between periodic components and aperiodic components comprising voiced speech	Measure of voice quality
	<i>Sounding segments</i>	Mean, Max and Standard Deviation of sounding segment lengths determined based on intensity	Statistics over length of connected speech segments
	<i>Pause segments</i>	Mean, Max and Standard deviation of silence segment lengths determined based on intensity	Statistics over length of continuous pause segments
Temporal	<i>Duration</i>	Total length of recording	Total length of recording
	<i>Speech duration</i>	Total length of all sounding segments	Amount of speech
	<i>Pause duration</i>	Total length of all silence segments	Amount of pause
	<i>Speech proportion</i>	Ratio of <i>Speech duration</i> and <i>Duration</i>	Proportion of recording participant is talking
	<i>Speech rate</i>	Ratio of number of syllables, detected using [38] and <i>Duration</i>	Measure of information density
	<i>Articulation rate</i>	Ratio of number of syllables, detected using [38] and <i>Speech duration</i>	Measure of speech tempo

sonal speaking style (e.g., perceived pitch, intonation of speech); *formant* features represent the dominant components of the speech spectrum and carry information about the acoustic resonance of the vocal tract and its use. These markers are often indicative of problems with articulatory coordination in speech motor control disorders (ref Sapir); *source* features relate to the source of voice production, the airflow through the glottal speech production system. These features operationalize irregularities in vocal fold movement (e.g., measures of voice quality); and *temporal* features include measures of speech proportion (e.g., length of pauses, length of speaking segments), the connectivity of speech segments and general speaking rate.

Table 1 gives a detailed overview, definition, and explanation of all extracted acoustic features. All features from the *temporal* category as well as F_0 features were extracted using the Praat software (<http://www.fon.hum.uva.nl/praat/>). Jitter, Shimmer were determined using openSmile (<https://www.audeering.com/opensmile/>), a software for the extraction of vocal features. A Matlab script was used to extract HNR and statistics over the first three formants.

Statistical analysis

All statistical analyses were run using R software version 3.4.0 (<https://www.r-project.org>). Because of the small sample size non-parametric tests were chosen. This study computed the Wilcoxon signed-rank and ranked-sum tests for dependent and independent sample testing respectively and Spearman's ρ for correlations. For the characterization of apathy, differences in acoustic measures are examined between the apathy and non-apathy group inside a gender. The goal being to find correlations between acoustic markers and the AI apathy sub-scales, as well as between acoustic markers, ultimately deriving properties of apathetic speech.

Classification

Machine learning experiments were carried out to validate the diagnostic power of extracted markers. For this, classifiers were always trained within a gender (one classifier for males, one for females), to differentiate people with and without apathy.

As classifiers, simple Logistic Regression (LR) models implemented in the scikit-learn

Table 2
Demographic data for population by gender and apathy

	Male		Female	
	N	A	N	A
N	12	12	18	18
Age	78.25 (4.33)	79.58 (5.45)	77.83 (6.12)	79.50 (5.86)
MMSE	22.66 (3.11)	19.42 (4.17)	22.33 (4.02)	19.56 (5.52)
AI total	1.7 (1.23)	6.0*** (1.60)	0.56 (0.99)	5.33*** (1.97)
AI-Intr	0.75 (0.87)	2.42*** (0.90)	0.17 (0.38)	2.33*** (0.91)
AI-Init	0.83 (0.94)	2.67*** (0.89)	0.39 (0.69)	2.33*** (1.19)
AI-Affect	0.08 (0.29)	0.92** (0.90)	0.00 (0.00)	0.67** (1.08)
NPI-Apathy	1.67 (2.01)	6.50*** (3.73)	0.44 (0.70)	5.44*** (3.01)
NPI-Depression	0.50 (0.90)	1.50 (2.68)	0.16 (0.51)	1.50 (2.91)
NPI-Anxiety	1.50 (2.06)	2.75 (3.33)	0.94 (1.16)	3.11 (3.61)

Mean (standard deviation); Significant difference from the control population in a Wilcoxon-Mann-Whitney test are marked with * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. N, No Apathy; A, Apathy; MMSE, Mini-Mental State Examination; AI, Apathy Inventory; AI-Intr, AI domain Interest; AI-Init, AI domain Initiative; AI-Affect, AI domain affective; NPI, Neuropsychiatric Inventory; NPI-Apathy, NPI domain apathy; NPI-Depression, NPI domain depression; NPI-Anxiety, NPI domain anxiety.

(<https://scikit-learn.org/stable/>) framework were used. Linear models assign directly interpretable weights to each feature. Models using the L1 penalty (also referred to as lasso) are capable of performing implicit feature selection by reducing weights of unimportant features to zero. This was especially useful, since the number of used features is larger than the number of samples (see [47, p. 145] for more detail).

Because of the small data set, models were trained and evaluated in a leave-one-out cross-validation (LOO-CV) scenario. Here, all but one sample was used in training of the classifier and its performance is evaluated on the held out sample. This was repeated for all samples and performances were averaged.

Features were normalized using z-standardization based on the training set in each fold, excluding the held out sample. As a performance metric we report Area under the Curve (AUC) to be able to reason about possible specificity and sensitivity trade-offs.

RESULTS

Demographics

Demographic data is provided in (Table 2). After matching for MMSE and age, 24 male subjects and 36 female subjects were included in the final analysis and divided into equal groups of apathy and non-apathy subjects. No significant differences were present between the groups except for the results on the apathy scales.

Correlation

Figure 1 presents Spearman correlation coefficients between extracted features and the AI sub-scales (i.e., *affective*, *interest*, *initiative*), split by gender. Only significant correlations are presented. The male population shows overall comparable correlations between the positive and the negative story. Generally, more significant correlations are observed for temporal features. In the positive story, correlations between these markers and all AI subdomains are present. Only a small negative correlation between F_0 .

Range and the *affective* domain is observable ($\rho = -0.47$). For the negative story, temporal features again dominate, while only showing correlations with the *interest* and *initiative* subdomains. Correlations with the *affective* domain are observed for both F_0 Max ($\rho = -0.61$) and F_0 Range ($\rho = -0.69$).

The female population shows more correlations in the positive story. Strong correlations are observed between all three subdomains and features relating to pause lengths. Features relating to sound length and speech tempo correlate significantly with the *interest* and *initiative* domain. In the negative story, nearly no correlations between temporal variables and any subdomain are present. Weak correlations are present between variables relating to mean Jitter (*affective*: $\rho = 0.28$; *interest*: $\rho = 0.29$), which is consistent with correlations in the positive story; minimum Shimmer (interest: $\rho = -0.40$; initiative: $\rho = -0.31$); and minimum (interest: $\rho = 0.46$; initiative: $\rho = 0.50$) and maximum Periodicity (interest: $\rho = -0.47$; initiative: $\rho = -0.41$).

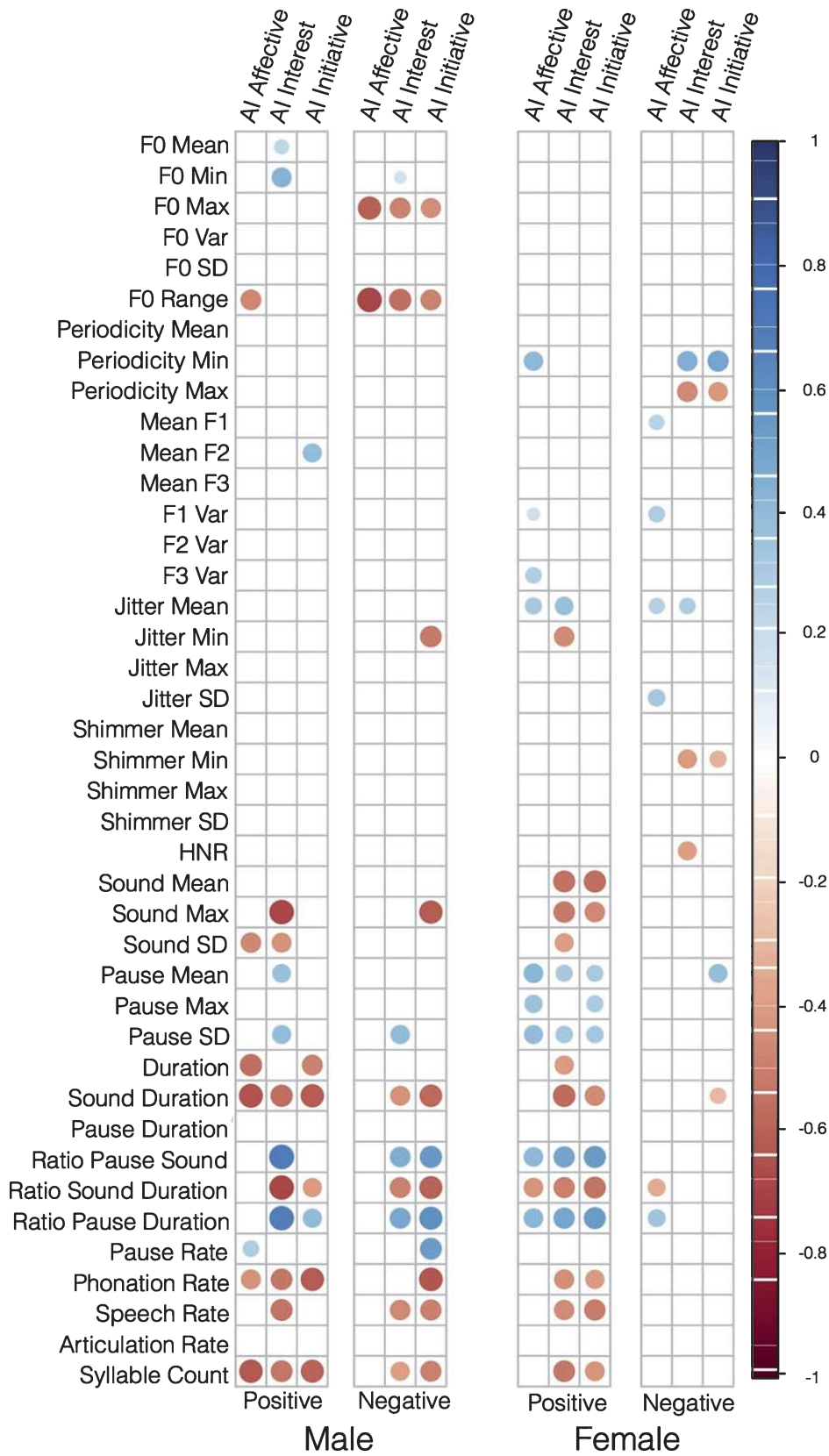


Fig. 1. Spearman correlation coefficient between features extracted from vocal tasks and AI subdomains. One correlation matrix is presented per speech task and gender. Only significant correlations ($p < 0.01$) are displayed.

Table 3

Statistical group comparisons between non-apathetic and apathetic group using Kruskal-Wallis tests.

Features with $p < 0.05$ are reported. Vocal task of origin, p -value, test statistic (χ^2), effect size (ρ) and direction of effect in the apathetic group in comparison to the non-apathetic group are reported.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

A. Comparison for male population						
Origin	Feature	Significance	Statistic χ^2	Effect size ρ	Direction	
Positive	Duration	*	5.60	0.39	↓	
	Ratio Pause Duration	**	6.75	0.43	↑	
	Ratio Sound Duration	**	6.75	0.43	↓	
	Ratio Pause Sound	*	5.60	0.39	↑	
	Sound Max	*	6.45	0.42	↓	
	Sound Mean	*	5.33	0.38	↓	
	Sound Duration	***	13.23	0.61	↓	
	Pause Mean	*	4.56	0.36	↑	
	Syllable Count	***	11.81	0.57	↓	
	Speech Rate	**	9.36	0.51	↓	
	Ratio Pause Duration	*	6.16	0.41	↑	
	Ratio Sound Duration	*	6.16	0.41	↓	
	Negative	Ratio Pause Sound	*	5.60	0.39	↑
		Sound Duration	*	6.45	0.42	↓
		Sound Max	*	4.08	0.34	↓
		Pause SD	*	6.45	0.42	↑
Pause Mean		*	4.32	0.35	↑	
Pause Max		*	4.08	0.37	↑	
Syllable Count		*	3.85	0.33	↓	
Speech Rate		*	5.88	0.40	↓	
F_0 Range		**	9.72	0.52	↓	
F_0 Max		**	9.36	0.51	↓	
B. Comparison for female population						
Origin	Feature	Significance	Statistic χ^2	Effect size ρ	Direction	
Positive	Ratio Pause Duration	**	10.62	0.54	↑	
	Ratio Sound Duration	**	10.62	0.54	↓	
	Ratio Pause Sound	**	9.61	0.52	↑	
	Sound Max	**	6.73	0.43	↓	
	Sound Mean	**	8.29	0.48	↓	
	Sound Duration	**	8.66	0.49	↓	
	Positive Pause Mean	**	6.73	0.43	↑	
	Pause Max	*	5.48	0.39	↑	
	Pause SD	**	7.06	0.44	↑	
	Syllable Count	**	7.23	0.45	↓	
	Speech Rate	**	8.11	0.47	↓	
	Jitter Mean	*	5.33	0.38	↑	
	HNR	**	6.73	0.43	↓	
	Negative	Periodicity Min	**	8.11	0.48	↑
Periodicity Max		**	7.93	0.47	↓	
Jitter Min		*	5.41	0.39	↓	
Jitter Mean		*	5.05	0.37	↑	
Jitter SD		*	5.33	0.38	↑	
HNR		**	9.42	0.51	↓	

Group comparison

Statistical comparisons between the apathetic and non-apathetic groups are presented in (Table 3A) for the male population and in (Table 3B) for the female population. Only significant values are reported.

Overall, features relating to temporal aspects of speech dominate. Some features show significant

differences regardless of gender (i.e., Speech Rate, Ratio Pause Duration, Ratio Sound Duration, Ratio Pause Sound, Sound, Max, Sound Duration), but for the female population only in the positive story. Males show significant differences in F_0 Range and F_0 Maximum in the negative story. Females show significant differences in HNR across both tasks. Females show differences in the negative story only in voice quality

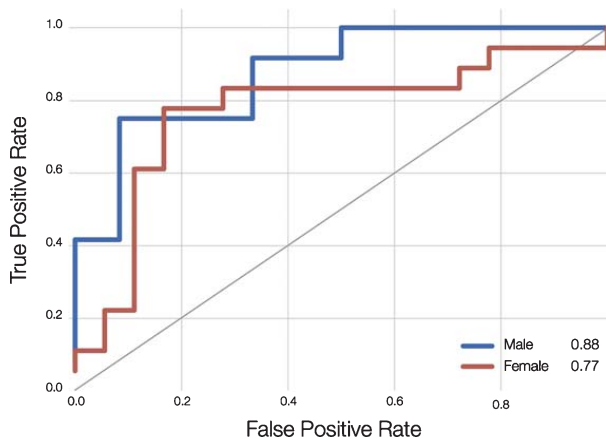


Fig. 2. Receiver Operator Curve (ROC) of classifiers trained to detect apathy from speech. The blue and red lines represent classifiers trained and evaluated on the male and female populations respectively. Area under the curve (AUC) is reported in the legend.

markers (Periodicity, Jitter, and HNR). For the male population, the largest effect in the positive story is the Sound Duration ($\rho = 0.61$) and for the F0 Range in the negative story ($\rho = 0.52$). For the females, the largest effects are in the Ratio Sound Duration for the positive story ($\rho = 0.54$) and the HNR for the negative story ($\rho = 0.51$). A table of the feature weights from the L1 regularized Logistic Regression models as well as spectrograms of non-apathy and apathy subjects during the positive and negative story telling task can be found in the Supplementary Material.

Classification

Classification results are reported in (Fig. 2). *AUC* are far over the chance baseline of 0.5 for both male and female populations. Both *AUC* results are significantly better than the random chance baseline of 0.5.

The classifier trained on the male population achieves an *AUC* of 0.88 and the one trained on the female population an *AUC* of 0.77. The ROC visualizes a trade-off between sensitivity and (1 - specificity). For the male population, the classifier could be configured to achieve a good sensitivity of 0.91 and a reasonable specificity of 0.68. For the female population, a sensitivity of 0.85 and specificity of 0.72 can be configured.

DISCUSSION

Early detection of apathy in older adults has reached high clinical relevance because of an increased risk of incidence of dementia and the dan-

ger to be easily overlooked by clinicians, which could lead to premature withdrawal from care [39]. The current study is the first one of its kind demonstrating clearly that certain paralinguistic features correlate significantly with levels of apathy severity. Thus, automatic speech analysis could be a promising new tool for its assessment.

Overall, the strongest correlations were found between the subdomains *interest* and *initiative* of the AI and temporal speech features. The *affective* subdomain, which represents the emotional blunting in apathy, was found to be more associated with prosodic speech features which is in line with previous findings on depressed speech with mainly prosodic speech abnormalities such as reduced pitch resulting often in a dull and ‘lifeless’ tone [29]. Similar observations were made in patients of this study with presence of emotional blunting. Thus, it seems that through speech features, distinct profiles can be characterized confirming what previous neuroimaging analyses revealed, namely that apathy is multidimensional and different subdomains are associated with different brain regions and circuits; the affective one with the ventral prefrontal cortex; the behavioral one with the basal ganglia; and the cognitive with the dorsomedial prefrontal cortex [40].

Overall, both males and females showed reduced reaction to the stimuli. Answers to the posed questions can be generally characterized by drastically shorter (lower sound duration) and slower (lower Speech Rate) speech. For the female population, a difference in voice quality (lower HNR) was obvious in both questions. Males suffering from apathy react less emotionally to the negative question as indicated by a lower variance of prosody (lower F_0 Range). Interestingly, male and female subjects with apathy show different patterns in their speech features according to the type of free speech task. For males, significant differences between apathy and non-apathy subjects can be seen in temporal features for both the negative and positive story. Females show similar patterns in the positive story, but not in the negative one. Until today, no work on gender dependent symptoms of apathy has been found that could explain this pattern. Parts of this effect could be caused by the fact that men from this generation are in general less likely to talk enthusiastically about a positive event and show greater responses to threatening cues [41]. Gender differences in emotional processing and expressivity [42] as well as in emotional memory retrieval [43] could be another reason and should be further investigated, since current literature mostly focuses

on exploring age as a variable. Gender differences have been observed in brain activity during emotional tasks with primarily females recalling more autobiographical memories when it is of emotional content and cues are given verbally. It is possible that females in this study were more likely to be triggered to an emotional reaction when asked about a positive event and vice versa for males. Apathy might have an effect on this biased emotional memory retrieval. Hence, it can be assumed that the type of affective stimulus with which speech is being provoked might play a major role and might have to be adapted depending on a patient's gender.

Generally, when classifying between apathy and non-apathy subjects, features related to sound and pause segments seem to dominate with higher AUC results obtained for the male group. These features might have been particularly affected by the cognitive and behavioral aspects of apathy, which seem to be reflected in the general amount of speech produced. Recent findings suggesting that apathetic patients have decreased visual attentional bias for social stimuli compared with non-apathetic patients [20] might apply as well for speech production since it implies engagement in social interaction. Several reasons could explain these findings drawn from related studies on depression and negative symptoms in schizophrenia. This may be attributed to reduced muscle tension as well as impaired neuromuscular motor or articulatory coordination [24] caused potentially by alterations in the neurotransmitter system namely low norepinephrine and/or dopamine levels [43]. Changes in affective states can impact the phonation and articulation muscular systems via the somatic and autonomic nervous systems [44]. Commonly observed psychomotor retardation in apathy can lead to small disturbances in muscle tension which in turn can affect the speaker's speech pattern and, for instance, reduce pitch variability [45].

This study has some limitations. Instead of a standardized speech task (e.g., reading a text), this study relied on emotional questions for patients to elicit free speech. Although limiting the generalization to universal speech production, these tasks have proven effective in provoking speech that includes discriminative markers and are directly comparable to research about speech in depression [37]. Since patient data is always hard to acquire, the here presented sample is relatively small and future studies should strive to draw more conclusive evidence from larger datasets. Furthermore, this study considered three different statistical viewpoints of a single

dataset (i.e., group comparisons, correlations, and machine learning). Although these uni- and multivariate analysis are not independent, we ensured that results from one experiment did not directly influence another one (e.g., using the results of group comparisons in the classification experiment). Finally, due to the high number of correlated features and low sample size, no correction was applied to most significance tests, including the correlations with diagnostic scores.

Further work should examine what features in particular are predictive for apathy, how they relate to depression and how the two could be better discriminated. One potential solution could be to perform a semantic analysis of the content of speech to better differentiate apathy from depression and anxiety. Adding other additional measurements, for instance, of facial, head, or body movement dynamics, by the means of video might further improve accuracy. In the field of depression, research has demonstrated more powerful detection when applying a multimodal audio-visual data fusion approach [46].

Nevertheless, it can be concluded that automatic speech analysis could become a promising new screening and assessment tool for follow-up measurements ('digital endpoints') in clinical trials of pharmacological and other interventions that aim to monitor apathy in patients.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all participants of this study. This research is part of the MNC3 program of the University Cote d'Azur IDEX Jedi. It was partially funded by the EIT Digital Well-being Activity 17074, ELEMENT, the University Cote d'Azur, and by the IA association and supported by the Edmond & Lily Safra Foundation and Institute Claude Pompidou.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/18-1033r2>).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-181033>.

REFERENCES

- [1] Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, Dessi B, Tible O, Agüera-Ortiz L, Osorio RS,

- Yessavage J, Dachevsky D, Verhey F, Jentoft AJC, Blanc O, Llorca P, Robert PH (2011) Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* **26**, 158–165.
- [2] Barch DM, Pagliaccio D, Luking KR (2016) Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: Similarities and differences in depression and schizophrenia. *Curr Topics Behav Neurosci* **27**, 411–449.
- [3] Worthington A, Wood RL (2018) Apathy following traumatic brain injury: A review. *Neuropsychologia* **118**, 40–47.
- [4] Yuen, GS, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, AbdelMalak B, McGovern AR, Seirup JK, Alexopoulos GS (2014) The salience network in the apathy of late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* **29**, 1116–1124.
- [5] Yazbek H, Raffard S, Del-Monte J, Pupier F, Larue A, Boulenger JP, Gély-Nargeot MC, Capdevielle D (2014) L'apathie dans la schizophrénie: une revue clinique et critique de la question. *L'Encéphale* **40**, 231–239.
- [6] Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH (2007) Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* **24**, 457–463.
- [7] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella A, Krack P (2015) Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* **14**, 518–531.
- [8] Cathomas F, Hartmann MN, Seifritz E, Pryce CR and Kaiser S (2015) The translational study of apathy—an ecological approach. *Front Behav Neurosci* **9**, 241.
- [9] Merrilees J, Dowling G, Hubbard E, Mastick J, Ketelle R, Miller B (2013) Characterization of apathy in persons with frontotemporal dementia and the impact on family caregivers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **27**, 62–67.
- [10] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG (2006) A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 8–11.
- [11] Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P (2002) The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* **17**, 1099–1105.
- [12] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The neuropsychiatric inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308–2308.
- [13] Clarke DE, Reekum RV, Simard M, Streiner DL, Freedman M, Conn D (2007) Apathy in dementia: An examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **19**, 57–64.
- [14] Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Aalten P, Bremond F, Defrancesco M, Hanon C, David R, Dubois B, Dujardin K, Husain M, König A, Levy R, Mantua V, Meulien D, Miller D, Moebius HJ, Rasmussen J, Robert G, Ruthirakuhan M, Stella F, Yesavage J, Zeghari R, Manera V (2018) Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry* **54**, 71–76.
- [15] König A, Aalten P, Verhey F, Bensadoun G, Petit PD, Robert P, David R (2014) A review of current information and communication technologies: can they be used to assess apathy? *Int J Geriatr Psychiatry* **29**, 345–358.
- [16] Fitts W, Massimo L, Lim N, Grossman M, Dahodwala N (2016) Computerized assessment of goal-directed behavior in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* **38**, 1015–1025.
- [17] Pessiglione M, Schmidt L, Draganski B, Kalisch R, Lau H, Dolan RJ, Frith CD (2007) How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science* **316**, 904–906.
- [18] Kluge A, Kirschner M, Hager OM, Bischof M, Habermeyer B, Seifritz E, Walther S, Kaiser S (2018) Combining actigraphy, ecological momentary assessment and neuroimaging to study apathy in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **195**, 176 – 182.
- [19] David R, Mulin E, Friedman L, Duff FL, Cygankiewicz E, Deschoux O, Garcia R, Yesavage JA, Robert PH, Zeitzer JM (2012) Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* **20**, 806–814.
- [20] Chau SA, Chung J, Herrmann N, Eizenman M, Lanctôt KL (2016) Apathy and attentional biases in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **51**, 837–846.
- [21] Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M, Debel S, Margrethe Christensen E, Bardram JE, Kessing LV (2016) Behavioral activities collected through smartphones and the association with illness activity in bipolar disorder. *Int J Methods Psychiatr Res* **25**, 309–323.
- [22] König A, Linz N, Tröger J, Wolters M, Alexandersson J, Robert P (2018) Fully automatic analysis of semantic verbal fluency performance for the assessment of cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* **45**, 198–209.
- [23] Bernardini F, Lunden A, Covington M, Broussard B, Halpern B, Alolayan Y, Crisafio A, Pauselli L, Balducci PM, Capulong L, Attademo L, Lucarini E, Salierno G, Natalicchi L, Quartesan R, Compton MT (2016) Associations of acoustically measured tongue/jaw movements and portion of time speaking with negative symptom severity in patients with schizophrenia in Italy and the United States. *Psychiatr Res* **239**, 253–258.
- [24] Covington MA, Lunden SA, Cristofaro SL, Wan CR, Bailey CT, Broussard B, Fogarty R, Johnson S, Zhang S, Compton MT (2012) Phonetic measures of reduced tongue movement correlate with negative symptom severity in hospitalized patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorders. *Schizophr Res* **142**, 93–95.
- [25] Bortolon C, Macgregor A, Capdevielle D, Raffard S (2018) Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies. *Neuropsychologia* **118**, 22–33.
- [26] Blanchard JJ, Cohen AS (2006) The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* **32**, 238–245.
- [27] Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, Fischer BA, Keller WR, Miski P, Carpenter WT, Jr (2013) Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apaty and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* **47**, 783–790.
- [28] Compton MT, Lunden A, Cleary SD, Pauselli L, Alolayan Y, Halpern B, Broussard B, Crisafio A, Capulong L, Balducci PM, Bernardini F, Covington MA (2018) The aprosody of schizophrenia: Computationally derived acoustic phonetic underpinnings of monotone speech. *Schizophr Res* **197**, 392 – 399.
- [29] Cummins N, Scherer S, Krajewski J, Schnieder S, Epps J, Quatieri TF (2015) A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis. *Speech Commun* **71**, 10–49.

- [30] American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Washington, DC.
- [31] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**, 189–198.
- [32] Childers DG, Wu K (1991) Gender recognition from speech. Part II: Fine analysis. *J Acoust Soc Am* **90**, 1841–1856.
- [33] Heffernan K (2004) Evidence from HNR that/s/is a social marker of gender. *Toronto Working Papers in Linguistics*, **23**.
- [34] Wu K, Childers DG (1991) Gender recognition from speech. Part I: Coarse analysis. *J Acoust Soc Am* **90**, 1828–1840.
- [35] Linz N, Klinge X, Tröger J, Alexandersson J, Zeghari R, Robert P, König A (2018) Automatic detection of apathy using acoustic markers extracted from free emotional speech. In *Proceedings of the 2nd Workshop on AI for Ageing, Rehabilitation and Independent Assisted Living (ARIAL)* (Stockholm, Sweden, 2018), pp. 17–21.
- [36] Low, LSA, Maddage NC, Lech M, Sheeber LB, Allen NB (2011) Detection of clinical depression in adolescents' speech during family interactions. *IEEE Trans Biomed Eng* **58**, 574–586.
- [37] Cummins N, Sethu V, Epps J, Schnieder S, Krajewski J (2015) Analysis of acoustic space variability in speech affected by depression. *Speech Commun* **75**, 27–49.
- [38] De Jong, NH, Wempe T (2009) Praat script to detect syllable nuclei and measure speech rate automatically. *Behav Res Methods* **41**, 385–390.
- [39] van Dalen JW, van Wanrooij LL, Moll van Charante EP, Brayne C, van Gool WA, Richard ER (2018) Association of apathy with risk of incident dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **75**, 1012–1021.
- [40] Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M (2018) Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex* **103**, 350–359.
- [41] Kret ME, De Gelder B (2012) A review on sex differences in processing emotional signals. *Neuropsychologia* **50**, 1211–1221.
- [42] Deng Y, Chang L, Yang M, Huo M, Zhou R (2016) Gender differences in emotional response: Inconsistency between experience and expressivity. *PLoS One* **11**, 1–12.
- [43] Piefke M, Fink GR (2005) Recollections of one's own past: the effects of aging and gender on the neural mechanisms of episodic autobiographical memory. *Anat Embryol* **210**, 497–512.
- [44] Mitchell RA, Herrmann N, Lanctôt KL (2010) The role of dopamine in symptoms and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* **17**, 411–427.
- [45] Scherer KR (1986) Vocal affect expression: A review and a model for future research. *Psychol Bull* **99**, 143–165.
- [46] Horwitz R, Quatieri TF, Helfer BS, Yu B, Williamson, JR, Mundt J (2013) On the relative importance of vocal source, system, and prosody in human depression. In *2013 IEEE International Conference on Body Sensor Networks*, pp. 1–6.
- [47] Dibeklioglu H, Hammal Z, Yang Y, Cohn JF (2015) Multimodal detection of depression in clinical interviews. In *Proceedings of the ACM on International Conference on Multimodal Interaction* (New York, USA, 2015), ICMI '15, ACM, pp. 307–310.
- [48] Bishop C (2006) *Pattern Recognition and Machine Learning* (Information Science and Statistics). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Correlations between facial expressivity and apathy in elderly people with Neurocognitive Disorders

Radia Zeghari, Alexandra König, Rachid Guerchouche, Garima Sharma, Jyoti Joshi, Roxane Fabre, Philippe Robert, Valeria Manera

Submitted to: JMIR Mental Health
on: October 02, 2020

Disclaimer: © The authors. All rights reserved. This is a privileged document currently under peer-review/community review. Authors have provided JMIR Publications with an exclusive license to publish this preprint on its website for review purposes only. While the final peer-reviewed paper may be licensed under a CC BY license on publication, at this stage authors and publisher expressly prohibit redistribution of this draft paper other than for review purposes.

Manuscrit resoumis après réponses aux questions des experts

Original paper

Correlations between facial expressivity and apathy in elderly people with Neurocognitive Disorders: an exploratory study

Radia Zeghari^{1,2*}, Alexandra König^{1,3}, Rachid Guerchouche^{1,3}, Garima Sharma⁴, Jyoti Joshi⁴, Roxane Fabre^{1,5}, Philippe Robert^{1,2}, Valeria Manera^{1,2}

¹ CoBTeK Cognition Behaviour Technology Research Unit, Memory center Université Côte d'Azur, Nice, France

² Association Innovation Alzheimer, Nice, France

³ INRIA – French Institute for Research in Computer Science and Automation, Sophia Antipolis, France,

⁴ Monash University, Melbourne, Australia

⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Département de Santé Publique, Nice, France

*Corresponding author:

Radia Zeghari

radia.zeghari@univ-cotedazur.fr

Institut Claude Pompidou, CoBTeK Lab, 10 rue Molière, 06100 Nice (France)

Key words: Apathy, Action Units, Assessment, ICT, Video analysis, Neurocognitive Disorders

Abstract

Background: Neurocognitive disorders are often accompanied by behavioral symptoms such as anxiety, depression, and/or apathy. These symptoms can occur very early in the disease progression and are often difficult to detect and quantify in non-specialized clinical settings. We focus in this study on apathy, one of the most common and debilitating neuropsychiatric symptoms in neurocognitive disorders. Specifically, we investigated whether facial expressivity extracted through computer vision software correlates with the severity of apathy symptoms in elderly subjects with neurocognitive disorders. **Methods:** 63 subjects (38 females and 25 males) with neurocognitive disorder participated in the study. Apathy was assessed using the Apathy Inventory (AI), a scale which comprises three domains of apathy: loss of interest, loss of initiation and emotional blunting. The higher the scales score, the more severe the apathy symptoms. Participants were asked to recall a positive and a negative event of their life, while their voice and face were recorded through a tablet device. Action Units (AU), which are basic facial movements, were extracted using OpenFace 2.0. 17 AUs (intensity and presence) for each frame of the video were extracted in both positive and negative storytelling. Average intensity and frequency of AU activation were calculated for each participant in each video. Partial correlations (controlling for the level of depression and cognitive impairment) were performed between these indexes and AI subscales.

Results: Results showed that AU intensity and frequency were negatively correlated with apathy scales scores, in particular with the emotional blunting component. The more severe the apathy symptoms, the less expressivity was displayed from participants while recalling an emotional event in specific emotional and non-emotional AUs. Different AUs showed significant correlations depending on either they were male or female and the task's valence (positive vs negative story), suggesting the importance to assess independently male and female participants.

Conclusions: Our study suggest the interest of employing computer vision based facial analysis to quantify facial expressivity and assess the severity of apathy symptoms in subjects with Neurocognitive Disorders. This may thus represent a useful tool for a preliminary apathy assessment in non-specialized settings and could be used to complement classical clinical scales. Future studies including larger samples should confirm the clinical relevance of this kind on instrument.

Ethics Statement

This study was performed as part of the Digital Medicine–Brain, Cognition, Behavior (MNC3) of the University Côte d’Azur. The study was performed as defined in the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Ethics Committee (Comité de Protection de Personnes – CPP Est III) (France). MoTap: RCB ID No. 2017-A01366-4). Informed written consent was obtained from all participants before the study.

Introduction

Apathy is one of the most common neuropsychiatric symptoms in neurocognitive disorders (NCD) such as Alzheimer’s Disease, Parkinson’s Disease, Huntington disease, Vascular Dementia, and psychiatric pathologies such as schizophrenia or depression¹. It can be defined as a lack of motivation that persists over time causing global functioning impairment. Three dimensions of apathy were identified, including deficits in goal-directed behavior and goal-directed cognitive activity (e.g., reduced interests and reduced indoor and outdoor activities), emotions (e.g., emotional blunting) and social interactions (e.g., reduced interactions with family members and friends)². It is a debilitating symptom: apathy significantly decreases the quality of life of patients with NCD and their caregivers, increases the risk for institutionalization³, and increases the risk of mortality for nursing home residents (even after controlling for depression)⁴. Apathy has also been associated with faster cognitive and functional decline^{5,6}. A recent study suggested that apathy significantly increases the risk of developing dementia, resulting in a loss of autonomy in activities of daily living⁷. As apathetic persons interact less with their surroundings, show less interests in their family, and in leisure activities, they are significantly less stimulated, which may fasten the progression of NCD. Critically, preliminary evidence suggests that interventions targeting apathy in people with mild cognitive impairment (through repetitive transcranial

magnetic stimulation, rTMS) may be effective to improve the global cognitive functioning⁸ thus suggesting that identifying apathy early in disease progression - and putting in place early treatment options - could offer new opportunities for dementia prevention⁹.

Currently, apathy is assessed by using various clinical scales or questionnaires (including self-reports and scales filled in by the caregivers and/or the clinician; see ¹⁰ for a review), which allow to quantify apathy symptoms over continuous scales, and by using the apathy diagnostic criteria (ADC), which allow to classify patients in apathetic vs. non-apathetic based on the observed symptomatology². All these instruments suffer from the risk of bias, resulting from the assessor's subjectivity ¹¹. For instance, self-report clinical scales rely on the patients' ability to recall a change in their activities, interests or emotional reactivity, which might be difficult considering that it requires a preserved memory and insight to some extent. Similarly, the clinician may have access only to limited information concerning the patients' changes in everyday activities, thus resulting in underestimation of apathy¹¹.

Another obstacle that can emerge is that apathy can often be misdiagnosed as depression because of frequent comorbidities - such as fatigue and anhedonia - and a considerable overlap in key symptoms such as diminished interest, psychomotor retardation, or social withdrawal¹²⁻¹⁴. However, the emotion dimension in apathy can be described as a blunted affect whereas depression is characterized by the expression of negative emotions and sadness. Early differential diagnosis is of great importance since treating apathy with anti-depressant can lead to aggravating the symptoms^{2,11}. Therefore, there is an urgent need to detect apathy more objectively at early stages using new methods in order to provide timely treatment and prevent it from aggravating cognitive symptoms. There is today a growing interest in finding new sensitive measures to detect behavioral aspects of dementia as they may represent a heavier burden for caregivers than the cognitive dysfunctions themselves ^{15,16}.

New Information and Communication Technologies (nICT) can provide new objective and more sensitive measures of human behaviors and have been recommended for neurocognitive disorders and apathy ^{17,18}. The behavioral correlates of apathy have been investigated through oculomotor movement using eye-tracking ¹⁹, global activity or sleep disturbances using accelerometers ^{20,21}, voice features ^{22,23} and facial expressivity ²⁴⁻²⁶. The additional value of combining multimodal measures has been demonstrated before in depression by merging audio

features with facial activity²⁷⁻²⁹. Associating these new markers with other recent methods such as ecological momentary assessment (EMA)^{30,31}, which permit patients to report on symptoms remotely, could represent the future of more naturalistic psychiatric evaluations. These techniques allow to track changes in mood and cognition continuously leading to timely prevention of further decline.

Today, facial expressivity which may be altered in apathetic subjects, can be measured automatically by the means of computer vision based facial analysis methods. The Facial Action Coding System (FACS) allows to detect facial behavior by identifying specific facial muscle movements also called Action Units (AUs,³²). Some AUs are specifically linked to emotions such as the AU 4 (cheek raiser) and 12 (lips puller, smile) linked to Joy, with some AUs more associated to positive emotions, and others more associated to negative emotions (see Table 1 for a description of the AUs). Girard and colleagues³³ found that automatic facial expression analysis was consistent with manual coding, validating its use in clinical research. In their study, they analyzed AUs one by one to extract a pattern linked to depression. Seidl and colleagues in 2012 studied the association of cognitive decline and facial expressivity²⁶. The results showed apathy moderated the effect of cognitive decline on facial expression in AD and was significantly correlated to decreased general and specific facial expressivity.

Table 1.

Action Units description³² and emotion valence³⁴. “-“: negative valence, ‘+’: positive valence, +/- : either positive or negative valence, ‘=’: neutral.

AU number	FACS name	Emotion valence related
1	Inner brow raiser	-
2	Outer brow raiser	+
4	Brow lowerer	-
5	Upper lid raiser	-
6	Cheek raiser	+
7	Lid tightener	+/-
9	Nose wrinkler	-
10	Upper lip raiser	-

11	Nasolabial deepener	=
12	Lip corner puller	+
14	Dimpler	+
15	Lip corner depressor	-
17	Chin raiser	=
20	Lip stretcher	-
23	Lip tightener	+/-
25	Lips part	+
26	Jaw drop	+
45	Blink	=

In a previous pilot study, we aimed to identify through automated video-analysis facial behavior associated with apathy and to investigate how facial variations (expression and movement) could help characterize this symptom²⁴. Our algorithm was able to classify subjects in apathetic vs non-apathetic with 84% of accuracy. To validate the deep learning algorithm, we relied on the leave-one-out cross-validation technique, which consists in training a model using n-1 available subjects and validate using the remaining subject. In another research work we employed a different approach on the same dataset ²⁵. Here again, we used deep learning techniques to build models but adding audio features to the video ones. The final model was accurate up to 75.71% in discriminating apathetic vs non apathetic subjects.

Despite these promising findings, the problem of using deep learning techniques for such studies is that the generally low number of included subjects makes it difficult to allow for a generalization of the built models. In addition, while correct classification of apathetic vs non-apathetic subjects is an important challenge, from a clinical point of view it is crucial to precisely understand which features are more sensitive for apathy assessment, and to investigate links between these features and the degree of apathy severity as well as its subdomains, as measured by continuous scales.

Therefore, we aim with this exploratory study to better understand the quantitative relationship between facial expressivity and apathy and its subdomains (emotional blunting, loss of initiation,

loss of interest) independently of depression and level of cognitive decline, which have been previously shown to affect emotional expressivity. For this, we included a bigger sample of participants from which we compared basic facial Action Units (AU) activation and intensity with apathy scales scores.

We hypothesize that the higher the apathy score of a participant is, the lower and less intense would be his facial expressivity especially for AUs involved in positive or negative emotions ³⁴.

Method

Participants

63 subjects were included in the study. 7 participants had a Subjective Memory Complaint, 39 were diagnosed with Mild Neurocognitive Disorders (Mild NCD, DSM-5³⁵) and 17 with Major NCD. These included 11 subjects with AD, 22 subjects with VD, and 11 subjects with affective disorders. Participants were recruited at the Memory Center (CMRR) of Nice University Hospitals (CHU of Nice, France) and at the CoBTeK research lab of the Université Cote d'Azur in the context of MoTap research protocol. Participants with MND were previously followed at the Memory Center. Participants were not included if they had sensory or motor impairments interfering with the protocol completion. For each participant, clinicians assessed the global level of cognitive impairment using the Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) the presence of depression using the Neuropsychiatric inventory (NPI³⁷), the presence of apathy using the Apathy Diagnostic Criteria (ADC²), and the severity of apathy symptoms using the Apathy Inventory (AI) ³⁸. The AI is divided into three sub-scales: loss of initiation (AI-Initiation), loss of interest (AI-Interest) and emotional blunting (AI-Affect). The NPI depression scores is calculated by reporting the intensity (1-mild, 2- moderate, 3-severe) and frequency (1-'rarely' to 4-'very often'). The demographic and clinical profiles of participants are presented in **Table 2**. Additional demographic features (including comparisons between apathetic vs. non-apathetic subjects based on the ADC) are reported in the supplementary material (ST1).

Free emotional speech task

Participants were asked to recall a positive and negative event of their life in maximum one minute. This free speech task only requires a low cognitive load and is supposed to trigger an emotional response. They were audio and video recorded by a tablet device in a quiet room of the Resources and Research Memory Center at the Claude Pompidou Institut in Nice. The tablet was facing the subjects but not hiding the investigator, allowing a more natural interaction. In a previous study, we have analyzed the simple audio files and found that certain voice features were associated with apathy presence ²³.

Video features extraction

For the features' extraction we used the software OpenFace 2.0, which is an open-source facial behavior analysis toolkit ³⁹. OpenFace is an implementation of face recognition with deep neural networks. OpenFace allows to detect a single or multiple face(s) in an image using pre-trained models. Many basic features can be extracted such as facial landmarks, eyes and head positions. Higher level features are also provided by OpenFace in a given video: head direction and movements, eye gaze estimations, and expressed emotions. Emotions are mainly computed by combining several AUs. Since the accuracy of detected emotions is highly related to the datasets used for training the neural networks and since we are working with a small dataset of elderly people which doesn't allow us to retrain the model; the obtained accuracy on detected emotions is quite unsatisfying. We then investigated in this paper the use of AUs as middle level features to detect apathy. We use here the 17 main computed AUs by OpenFace: 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 20, 23, 25, 26, and 45 (see **Table 1**). For each frame of the recorded videos, OpenFace provides the AUs intensity and presence. We then calculated two measures for each AU in both videos: the average intensity and activation of each AUs in each video. Intensity ranges from 0 (absent), 1 (present at minimum intensity) to 5 (present at maximum intensity), with continuous values in between. The mean intensity for each AU is calculated as the average score across all the video frames. To obtain a more general measure of AU activation, we also computed for each subject the mean activation and intensity across all the AUs.

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software (version 23.0.0 for MAC) and R 3.6.3 (<https://www.r-project.org>). In order to investigate the linear relationships between apathy and facial expressivity, we performed, for both the positive and the negative story, partial linear correlations between AUs activation and intensity and the sub-scales of the apathy Inventory (AI) controlling for depression (NPI depression) and level of cognitive impairment (MMSE score). As most of the clinical scales were not normally distributed (as indexed by Shapiro-Wilks test), Rho Spearman correlations were employed. We wanted to control the effect of cognitive impairment as it might have an impact in the task itself to recall an emotional event. Similarly, we wanted to control for the effects of depressive symptoms. In the analyses run on each specific AU, we separated males and females as studies have found that women and men can express their emotions differently⁴⁰⁻⁴².

Results

Descriptive analysis

63 subjects (38F and 25M) were included in the study. The demographic and clinical profiles of participants are presented in **Table 2**. Socio demographic features of apathetic and non-apathetic subjects are reported in ST1. Correlations among the different clinical scales are reported in ST2.

Table 2.

Socio demographic, cognitive and behavioral variables in females and males.

	Total (n=63)	Females (n=38)	Males (n=25)	Cohen's d
Age	72.95 (8.40)	72.66 (8.89)	73.40 (7.76)	0.09
MMSE	24.06 (3.84)	23.68 (4.09)	24.64 (3.43)	0.25
NPI Depression	1.17 (1.95)	1.13 (2.03)	1.24 (1.85)	0.06
AI Affect	0.33 (0.74)	0.24 (0.68)	0.48 (0.82)	0.33
AI initiation	1.32 (1.47)	1.00 (1.38)	1.80 (1.50)*	0.56
AI interest	1.17 (1.33)	0.92 (1.30)	1.56 (1.29)*	0.49
AI total	2.81 (3.03)	2.11 (2.83)	3.88 (3.07)**	0.61

Mean (standard deviation); MMSE, Mini-Mental State Examination; AI, Apathy Inventory; AI-Interest, AI domain Interest; AI-Initiation, AI domain Initiative; AI-Affect, AI domain affective; NPI, Neuropsychiatric Inventory; NPI-Depression, NPI domain depression.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; Mann-Whitney U

The average activation frequency and intensity for each AU are reported in the Supplementary Materials (ST3).

In the *positive story*, the average global intensity of all AUs was 0.52 (SD = 0.15) and the average global frequency was 28.8%. In the *negative story*, the average global intensity was 0.51 (SD= 0.28) and global frequency 28.2%.

Average presence and intensity for each AU for males and females are presented in tables in Annex. In the *negative story*, AU 7 was the most intense facial expression in the whole sample (M = 1.60 SD = 0.84 on a 0-5 scale) with AU 10 (M = 1.02; SD= 0.47) and AU 4 (M = 0.45; SD = 0.57). AU 5 was the most present or frequent in the video (68%) followed by AU 4 (36.8%) and AU 7 (36.5%). In the *positive story*, AU 7 was also the most intense (M = 1.68; SD = 0.86) followed by AU 10 (M = 1.1; SD= 0.50) and AU 6 (M = 0.85; SD = 0.53). AU 5 was also the most frequent (62.7%) followed by AU 7 (40.5%) and AU 23 (38.6%).

AU Correlations to scales

Global scales

A general analysis considering the global activation and intensity across AUs revealed a small but significant negative partial correlation between global AU intensity to AI affect score in the negative story ($r_{s(61)} = -0.26$, $p = 0.04$), suggesting that more apathetic participants showed lower AU intensity in the negative story. No other significant linear correlation was found between the apathy scales and global activation.

Single AUs

Spearman partial correlations between each AUs and apathy scales scores controlled by the NPI depression and MMSE scores and divided by sex are presented in **Table 3**. Only significant correlations are reported. All correlations are presented in ST4 (Supplementary materials) in.

Females. For females, we found significant negative partial correlations between AUs and apathy predominantly with the AI Affect sub-scale (AI-affect) score, in both negative and positive stories (all of them of medium effect size, rho ranging from -0.33 to -0.47). All these correlations were negative. The more severe the AI-affect score, the less frequent or less intense were the AUs. Specifically, significant correlations were found for AUs 1, 2, 9, 10, 12, 25 and 45. In the *positive story*, AUs 10 and 25's mean activation were correlated to AI-affect score. In the *negative story*, AUs 1, 2, 9, 10, 12, and 45' mean activation were correlated to AI-affect scores. AU's 10 and 12's mean activation were correlated to AI total score and AU 10's mean activation was correlated to AI initiation score.

Males. For males, significant correlations were found for AUs 1, 12, 14, 15, 17, 20 and 45. All of these correlations were negative, with effect sizes ranging from medium to large (rho ranging from -0.42 to -0.63). In the *positive story*, AU 1's mean intensity was correlated to AI initiation score, AU12's mean intensity to AI interest score, AU 14 to AI total score and AU 17's mean intensity was correlated to AI-affect score. AU 14 mean activation was correlated to AI-initiation, AI-interest, AI total. AU 45 was correlated to AI-interest, AI total. In the *negative story*, AU's 1 mean intensity was correlated to AI initiation and AI total. AU 15s AT, 17 and 20's mean intensity were correlated to AI-affect score. AU 28 mean activation was correlated to AI-initiation and NPI-apathy score.

Table 3. Rho Spearman correlations between Action Units (AU) and apathy scales for males and females. Positive and negative valence are indicated with respectively green and red colors. Black AUs are neutral.

Females		Au	AI affect	AI initiation	AI interest	AI total
Negative story	mean activation	1	-0.340*			
		2	-0.422*			
		9	-0.382*			
	10	-0.350*	-0.426*		-0.337*	
	12				-0.350*	
	45	-0.349*				
mean intensity	1	-0.361*				
	9	-0.470**				
Positive story	Mean activation	10	-0.461**			
	Mean intensity	25	-0.333*			

* p < 0.05 ** p < 0.01

Males		AU	AI affect	AI initiation	AI interest	AI total
Negative story	mean activation	20	-0.474*			
	mean intensity	1		-0.432*		-0.426*
		15	-0.628**			
		17	-0.510*			
		20	-0.472*			
Positive story	mean activation	14		-0.501*	-0.625**	-0.503*
		45			-0.428*	-0.466*
	mean intensity	1		-0.472*		
		12			-0.418*	
		14				-0.416*
		17	-0.437*			

* p < 0.05 ** p < 0.01

Discussion

In this exploratory study we aimed to verify whether facial expressivity - assessed by using automatic video analysis - correlates with apathy severity in elderly subjects with neurocognitive disorders. Specifically, we aimed to explore which particular Action Units (AU) - intensity and activation frequency - are associated with apathy and its different sub domains in male and female subjects, employing two different emotion related tasks (telling a positive vs a negative story).

To assess apathy, we used the Apathy Inventory scale (clinician version) and its subdomains: reduced affect, loss of interest, and loss of initiation. We extracted AUs from video-recordings of participants while they performed an emotional task consisting of recalling a positive and a negative event of their life. Studies have found that women and men can express their emotions differently ⁴⁰⁻⁴². Thus, we separated male and female participants for the analysis. We hypothesized that the AUs implicated in positive and negative emotions (joy, sadness, disgust, anger, surprise) would correlate with apathy levels. Specifically, the more important the apathy symptomatology, the lower the emotional activation/intensity. We classified AUs with emotional valence (positive, negative, neutral) according to ³⁴.

Partial Correlations (controlling for depressive symptoms and level of cognitive impairment) showed that, overall, apathetic participants showed lower average AUs intensity in the negative story, suggesting that they had less intense facial expressivity compared to subjects without apathy, at least while telling a negative event. At the level of the single AUs analyses, several AUs were significantly less expressed with more pronounced apathy symptoms in the upper region of the face (inner and outer brow raiser) and lower region (nose and lip movement). Moreover, the relevant AUs were different depending on sex and the task's emotional valence.

For instance, *for men*, AU12 (smile) and AU14 (dimpler), both considered positive AUs were significantly less expressed the more important the behavioral and cognitive dimensions of apathy in the positive story. AU15 (lip corner depressor) and AU 20 (lip stretcher) both considered negative AUs correlated significantly with affect dimension in the negative story. AU1 (inner brow raiser), involved in sadness, anger and fear, was less expressed in both stories the

more severe the initiation symptoms. *For women*, in the positive story AU1 (inner brow raiser) intensity and AU4 (brow lowerer) frequency (both involved in sadness) were significantly correlated to AI affect in the negative story. AU25 (lip part) is involved in talking and was significantly less frequent in the positive story. This in line with the symptomatology of apathetic subjects being less talkative ²³. Different AUs were correlated to apathy scales depending on the task's emotional valence. In the *negative story*, mainly negative-valence AUs were correlated to apathy symptoms for men. Both positive and negative AUs showed significant correlations for women. In the *positive story*, positive AUs (Au 14 and 12) and neutral AUs (45 and 17) were significantly less expressed for men. For women, only two AUs (25 and 10) showed significant correlations, one of positive and one of negative valence. Our findings suggest that the more severe the apathy symptoms the less expressed are the AUs expected for the task's valence.

Correlations with the affect apathy dimension

For both men and women in the negative story, the majority of AUs were associated with the affect subdomain. AI affect (Blunted affect) is mainly assessed with facial emotional responses in clinical interviews which could explain this finding. Depending on the patients' emotional responsiveness in the interaction, the clinician will infer the presence of a potential emotional blunting. This is one of the main biases in the evaluation of apathy due to a lack of objectivity (clinician can miss out cues) and context (patients are in a particular environment that does not translate the way they experience emotions in their daily lives). Similar studies found that flattened affect in schizophrenic or depressed patients is reflected in decreased spontaneous facial expression compared to control groups ⁴³. Furthermore, they found that depressed patients showed even less facial expressivity compared to schizophrenic subjects.

Interestingly, blunted affect was the subdomain of apathy which was the most linked to lack of facial expressivity for women. This could be explained by the hypothesis that women tend to express more their emotions ^{40,41,44}. Studies have shown that emotional expressivity and emotional memory retrieval were different depending on sex ^{45,46}. Men experience emotions stronger whereas women tend to express them more. Another explanation would be that women are expected to express more happiness and sadness and a lack of facial expressivity due to apathy would be identified more quickly than for men who are less expected to display these emotions ⁴⁷. Future studies should investigate the link between subdomains of apathy and sex.

We found that for women, AU9 (nose wrinkler, involved in disgust) intensity was significantly correlated to AI-affect in the negative story. In one study, the authors predicted the sex of a person simply from their emotional expressions of happiness and disgust but not from expressions like sadness and surprise⁴¹. This AU is expected to be more pronounced and intense for women but seems significantly less expressed in people with apathy.

Correlations with the loss of interest and lack of initiation dimensions

Only few action units were linked to loss of interest and lack of initiation. For women, only one AU 10 was linked to lack of initiation, and none to loss of interest. However, for men, in the positive story, all the significant correlations to AUs (such as AU 14 and AU1) were linked to either lack of initiation or loss of interest. One explanation could be, that the positive condition triggered memories that might have involved activities such as gatherings with family or friends, which elicited less intense positive emotions the more severe the apathy symptoms. Emotional valence (positive, negative and neutral) and arousal of an event will have an impact on the way they are stored and retrieved in autobiographical memory⁴⁸. Positive memories are retrieved with richer details supposedly due to a bonding social role whilst negative memories would have a more survival role, so the events are not repeated. In the positive story, women often recalled the birth of a child or a wedding day whilst men recalled more diverse events.

Our results, despite preliminary, are in line with previous research showing that besides cognitive deficits, apathy was significantly correlated to decreased overall and specific facial expression²⁶. In depression, similar results have been found³³. Girard et al. compared specific AUs to depression severity and found that depressed people would smile less and express more the emotion of contempt³³. In apathy, the AUs involved in these emotions were all decreased for the male sample. However, different AUs were involved for the female sample which underlines how important it is to consider sex differences in the study of emotional expressivity. Overall, apathy seems to have an impact on global facial expressivity and thus, can be detected by automated video analysis. Nevertheless, at this stage it remains a rather sensitive but not specific tool for detecting variations in emotional facial expression (which in turn can be an indicator for apathy or depression or negative symptoms, etc.). Peham et al., 2015 studied facial emotional behavior of female subjects suffering from mental disorders (personality disorder, depression,

anxiety, eating disorders etc.) during a clinical interview and found no distinctive patterns which were disease specific ⁴⁹. One other main result of their research was the high frequency of the disgust emotion, which in our study was also the case although not coherent with what our female subjects were delivering in the task. There is still a need today especially with automated facial analysis for a more dynamic approach rather than a 2D analysis that would allow to normalize a facial expression within the subjects and extract variations of emotions rather than compare it to datasets to extract AUs intensity and frequency. More and more researchers are working on new methods for automatic affect analysis including for instance the combination of head movement and facial behavior or temporal facial expression changes ^{50,51}.

In depression detection, increasing research efforts have been placed on merging audio and video features with encouraging results demonstrating that when combining both modalities more precise assessments can be obtained ²⁷. We demonstrated previously by simply extracting and analyzing voice features from the free emotional tasks, apathy prediction can be made quite accurately ^{22,23}. Therefore, it can be assumed that in a next step the fusion of audio and video features will even improve our current results supporting the long-term goal of validating such technology for the use in daily clinical practice one day.

Limitations

The main study limitations are the relatively small sample size, coupled with the rather high number of statistical tests performed. As this study was exploratory, we did not employ statistical corrections for multiple comparisons, which could increase the probability of making Type I errors. This is one of the first studies that analyses correlations between facial expressivity and apathy, and these results could be used to formulate more precise hypotheses on specific AUs involvement, to be tested with more robust statistical methods in future studies. Another issue is that the current study relied on clinicians to rate levels of apathy and other neuropsychiatric scales. Future research should employ multiple types of scales such as self-administered scales in order to understand if there is a gap between how the patient feels in his daily life and what the clinician is observing. Combining ecological momentary assessment with these novel measures (facial behavior, voice parameters, activity monitoring etc.) and

biomarkers (MRI) should also be included to ensure covering all types of assessments available since there are no existing gold standard for apathy scales ^{11,52}. More variables should be considered such as fatigue and anhedonia as they both are related to apathy ^{14,53}.

Conclusion

Overall, it can be concluded that computer vision based facial analysis showed promising results to detect blunted affect and global apathy in neurocognitive disorders. These preliminary results should be corroborated by further studies including a bigger sample size, allowing to test a reduced number of relevant hypotheses and apply corrections for multiple comparisons. As the effect size found in our study was medium to large, reduced facial expressivity may represent a promising proxy for emotional blunting. Specifically, as hypothesized, our results suggested that the presence of AUs related to positive emotions is particularly relevant to assess apathy during the positive storytelling, while the presence of AUs related to negative emotions may be relevant during negative storytelling, especially for men. Women may show a wider range of emotions in both the positive and the negative storytelling, thus suggesting the interest of assessing AUs related to both positive and negative emotions in both stories.

More research is needed to identify specific facial expressions associated to apathy, and to combine this method with other technologies such as automatic speech analysis and eye tracking for more specificity as they may provide additional information for differential diagnosis. Identifying multimodal digital biomarkers (e.g. voice features, activity patterns, eye paths, facial expression etc.) and combining them with ecological momentary assessment could be the future of neuropsychiatric and cognitive assessment allowing an early detection of changes and therefore better adapted treatment ³⁰. These technologies could facilitate continuous monitoring to prevent relapses in depression, psychotic crisis in schizophrenia or the detection of early signs of cognitive deficits and behavioral changes in neurocognitive disorders.

Acknowledgments

This work was supported by the Association IA, the JL Noisiez Fondation, and by the French government, through the 'UCA-JEDI Investments in the Future' project managed by the National Research Agency (ANR), reference number ANR-15-IDEX-01. This work was done in the context of the MNC3 program. Thanks for all patients that participated in our study.

Conflict of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author Contributions

Suggestion: Designed the studies: AK, PR. Run the experiments: RZ, AK. Analyzed the results: RZ, VM, RF, RG. Facial features extraction: GS, JJ, RG. Wrote the paper: all.

Abbreviations

AD: Alzheimer's Disease

ADC: Apathy Diagnostic Criteria

AI: Apathy Inventory

AU: Action Units

NCD: NeuroCognitive Disorders

PD: Parkinson's Disease

References

1. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: A transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):470-484. doi:10.1038/s41583-018-0029-9
2. Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry*. 2018;54:71-76. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.07.008
3. Bakker C, de Vugt ME, van Vliet D, et al. Predictors of the Time to Institutionalization in Young- Versus Late-Onset Dementia: Results From the Needs in Young Onset Dementia (NeedYD) Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(4):248-253. doi:10.1016/j.jamda.2012.09.011
4. Nijsten JMH, Leontjevas R, Pat-El R, Smalbrugge M, Koopmans RTCM, Gerritsen DL. Apathy: Risk Factor for Mortality in Nursing Home Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(10):2182-2189. doi:10.1111/jgs.15007
5. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):8-11. doi:10.1136/jnnp.2005.069575
6. Robert P, Berr C, Volteau M, et al. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease. A one-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(8):733-736. doi:10.1016/j.clineuro.2006.02.003
7. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, Gallagher D, Lanctôt KL. The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jagp.2019.02.003
8. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res*. 2018;261:312-318. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.063
9. Manera V, Abrahams S, Agüera-Ortiz L, et al. Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. Published online August 2019:1-11. doi:10.1016/j.jagp.2019.07.014
10. Radakovic R, Harley C, Abrahams S, Starr JM. A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. *Int Psychogeriatrics*. 2015;27(6):903-923. doi:10.1017/S1041610214002221
11. Clarke DE, Ko JY, Kuhl EA, van Reekum R, Salvador R, Marin RS. Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *J Psychosom Res*. 2011;70(1):73-97. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.01.012
12. Yeager CA, Lee H. Apathy in dementia: Relations with depression, functional competence, and quality of life. *Psychol Rep*. 2008;102(3):718-722. doi:10.2466/PR0.102.3.718-722
13. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(2):246-249. doi:10.1016/j.archger.2008.09.002
14. Ang YS, Lockwood P, Apps MAJ, Muhammed K, Husain M. Distinct subtypes of apathy revealed by the apathy motivation index. *PLoS One*. 2017;12(1). doi:10.1371/journal.pone.0169938

15. Papastavrou E, Kalokerinou A, Papacostas SS, Tsangari H, Sourtzi P. Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. *J Adv Nurs*. 2007;58(5):446-457. doi:10.1111/j.1365-2648.2007.04250.x
16. Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, et al. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(4):219-224. doi:10.1159/000099472
17. Gros A, Bensamoun D, Manera V, et al. Recommendations for the use of ICT in elderly populations with affective disorders. *Front Aging Neurosci*. 2016;8(NOV):269. doi:10.3389/fnagi.2016.00269
18. König A, Aalten P, Verhey F, et al. A review of current information and communication technologies : can they be used to assess apathy ? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29(4):4-6. doi:10.1002/gps.4017
19. Chau SA, Chung J, Herrmann N, Eizenman M, Lanctôt KL. Apathy and Attentional Biases in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2016;51(3):837-846. doi:10.3233/JAD-151026
20. Mulin E, Zeitzer JM, Friedman L, et al. Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: An actigraphic study. *J Alzheimer's Dis*. 2011;25(1):85-91. doi:10.3233/JAD-2011-101701
21. Valembois L, Oasi C, Pariel S, Jarzebowski W, Lafuente-Lafuente C, Belmin J. Wrist actigraphy: A simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior. *J Nutr Heal Aging*. 2015;19(7):759-764. doi:10.1007/s12603-015-0530-z
22. Linz N, Klinge X, Tröger J, et al. Automatic Detection of Apathy using Acoustic Markers extracted from Free Emotional Speech. Published online July 15, 2018. Accessed August 12, 2019. <https://hal-mines-paristech.archives-ouvertes.fr/INRIA/hal-01850436v1>
23. König A, Linz N, Zeghari R, et al. Detecting apathy in older adults with cognitive disorders using automatic speech analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2019;69(4):1183-1193. doi:10.3233/JAD-181033
24. Happy SL, Dantcheva A, Das A, Zeghari R, Robert P, Bremond F. *Characterizing the State of Apathy with Facial Expression and Motion Analysis*.; 2019. doi:10.1109/FG.2019.8756545
25. Sharma G, Joshi J, Zeghari R, Guerchouche R. Audio-Visual Weakly Supervised Approach for Apathy Detection in the Elderly. *IJCNN 2020*. Published online 2020.
26. Seidl U, Lueken U, Thomann PA, Kruse A, Schröder J. Facial expression in Alzheimer's disease: Impact of cognitive deficits and neuropsychiatric symptoms. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2012;27(2):100-106. doi:10.1177/1533317512440495
27. Joshi J, Goecke R, Alghowinem S, et al. Multimodal assistive technologies for depression diagnosis and monitoring. *J Multimodal User Interfaces*. 2013;7(3):217-228. doi:10.1007/s12193-013-0123-2
28. Cohn JF, Kruez TS, Matthews I, et al. Detecting depression from facial actions and vocal prosody. In: *Proceedings - 2009 3rd International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction and Workshops, ACII 2009*. ; 2009. doi:10.1109/ACII.2009.5349358
29. Cummins N, Scherer S, Krajewski J, Schnieder S, Epps J, Quatieri TF. A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis. *Speech Commun*. 2015;71:10-49. doi:10.1016/j.specom.2015.03.004

30. Kubiak T, Smyth JM. Connecting Domains—Ecological Momentary Assessment in a Mobile Sensing Framework. In: Springer, Cham; 2019:201-207. doi:10.1007/978-3-030-31620-4_12
31. Ramsey AT, Wetherell JL, Depp C, Dixon D, Lenze E. Feasibility and Acceptability of Smartphone Assessment in Older Adults with Cognitive and Emotional Difficulties. *J Technol Hum Serv.* 2016;34(2):209-223. doi:10.1080/15228835.2016.1170649
32. Ekman P, Friesen W V. Manual for the facial action coding system. *Consult Psychol.* 1978;104:0. doi:10.1029/1999JB900207
33. Girard JM, Cohn JF, Mahoor MH, Mavadati SM, Hammal Z, Rosenwald DP. Nonverbal social withdrawal in depression: Evidence from manual and automatic analyses. *Image Vis Comput.* 2014;32(10):641-647. doi:10.1016/j.imavis.2013.12.007
34. Haines N, Southward MW, Cheavens JS, Beauchaine T, Ahn WY. Using computer-vision and machine learning to automate facial coding of positive and negative affect intensity. *PLoS One.* 2019;14(2). doi:10.1371/journal.pone.0211735
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5™, 5th Ed.* American Psychiatric Association; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
36. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44(12):2308-2314. doi:10.1212/WNL.44.12.2308
38. Robert PH, Clairet S, Benoit M, et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1099-1105. doi:10.1002/gps.755
39. Baltrusaitis T, Robinson P, Morency LP. *OpenFace: An Open Source Facial Behavior Analysis Toolkit.*; 2016. doi:10.1109/WACV.2016.7477553
40. Vail AK, Grafsgaard JF, Boyer KE, Wiebe EN, Lester JC. Gender differences in facial expressions of affect during learning. In: *UMAP 2016 - Proceedings of the 2016 Conference on User Modeling Adaptation and Personalization.* Association for Computing Machinery, Inc; 2016:65-73. doi:10.1145/2930238.2930257
41. Xia B. Which Facial Expressions Can Reveal Your Gender? A Study With 3D Faces. Published online May 1, 2018. <http://arxiv.org/abs/1805.00371>
42. McDuff D, Kodra E, El Kaliouby R, LaFrance M. A large-scale analysis of sex differences in facial expressions. *PLoS One.* 2017;12(4):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0173942
43. Trémeau F, Dolores F, Duval H, et al. *Article Facial Expressiveness in Patients With Schizophrenia Compared to Depressed Patients and Nonpatient Comparison Subjects.* Vol 162.; 2005. Accessed October 1, 2020. <http://ajp.psychiatryonline.org>
44. Dimberg U, Lundquist L-O. *GENDER DIFFERENCES IN FACIAL REACTIONS TO FACIAL EXPRESSIONS* *. Vol 30.; 1990.
45. Piefke M, Weiss PH, Markowitsch HJ, Fink GR. Gender differences in the functional neuroanatomy of emotional episodic autobiographical memory. *Hum Brain Mapp.*

2005;24(4):313-324. doi:10.1002/hbm.20092

46. Deng Y, Chang L, Yang M, Huo M, Zhou R. Gender Differences in Emotional Response: Inconsistency between Experience and Expressivity. Eder AB, ed. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158666. doi:10.1371/journal.pone.0158666
47. Hess U, Adams RB, Kleck RE. When Two Do the Same, It Might Not Mean the Same: The Perception of Emotional Expressions Shown by Men and Women. In: *Group Dynamics and Emotional Expression*. Cambridge University Press; 2009:33-50. doi:10.1017/cbo9780511499838.003
48. Ford JH, Addis DR, Giovanello KS. Differential effects of arousal in positive and negative autobiographical memories. *Memory*. 2012;20(7):771-778. doi:10.1080/09658211.2012.704049
49. Peham D, Bock A, Schiestl C, et al. Facial Affective Behavior in Mental Disorder. *J Nonverbal Behav*. 2015;39(4):371-396. doi:10.1007/s10919-015-0216-6
50. Wang P, Barrett F, Martin E, et al. *Automated Video Based Facial Expression Analysis of Neuropsychiatric Disorders*.
51. Hammal Z, Cohn JF, Heike C, Speltz ML. Automatic Measurement of Head and Facial Movement for Analysis and Detection of Infants' Positive and Negative Affect. *Front ICT*. 2015;2(DEC):2. doi:10.3389/fict.2015.00021
52. Cummings J, Friedman JH, Garibaldi G, et al. Apathy in Neurodegenerative Diseases: Recommendations on the Design of Clinical Trials. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2015;28(3):159-173. doi:10.1177/0891988715573534
53. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(2):80-87. doi:10.1111/ane.12282

3. Discussion Générale

L'apathie est un syndrome fréquent pouvant être présent dans de nombreuses pathologies neuropsychiatriques et neurologiques. Il se traduit par une réduction significative des comportements dirigés vers un but dans trois domaines : les cognitions/comportements (perte d'intérêt des activités), les émotions (émoussement affectif), les interactions sociales. L'apathie peut être un symptôme précoce du développement d'un TNC et peut être un facteur aggravant le risque d'évoluer d'un TNC mineur vers un TNC majeur. Les nouveaux critères diagnostiques de l'apathie ont permis de standardiser et de caractériser le trouble dans différentes pathologies. Aujourd'hui, les échelles cliniques sont les seuls outils d'évaluation disponibles pour détecter ce trouble, mais elles comportent cependant un certain nombre de biais. En effet, les échelles cliniques peuvent être soit administrées par le clinicien ce qui limite l'objectivité, soit auto-administrées ce qui peut également être difficile pour une population qui souffre d'un déclin cognitif qui s'accompagne parfois d'anosognosie. Le projet MoTap avait pour objectif d'explorer de nouvelles méthodes d'évaluation de l'apathie. Le projet est centré sur une application sur tablette intégrant des tâches comportementales et des capteurs. Plusieurs tâches ont été développées et testées afin d'évaluer objectivement les comportements dirigés vers un but. L'exploration de ces tâches a nécessité plusieurs mois d'ajustements et d'interactions avec les ingénieurs impliqués dans le projet. Ces interactions ont permis d'une part d'adapter l'interface aux patients souffrant d'un TNC, d'autre part, de décider des tâches les plus pertinentes pour évaluer l'apathie et recueillir les données vidéo, audio et actimétriques.

Développement d'une tâche d'évaluation de la perte d'intérêt dans l'apathie

Nous avons présenté dans cette thèse un premier article portant sur les résultats d'une tâche numérisée, le *Jeu d'intérêt*, qui est un questionnaire ludique centré sur la perte d'intérêt observée dans l'apathie (Zeghari et al., 2020). Il s'agit d'un questionnaire présenté sous forme de jeu destiné aux sujets souffrant d'un TNC avec ou sans apathie. Le questionnaire se présente sous forme de questions portant sur les catégories (« *est ce que {catégorie d'intérêt}*³ *vous intéresse ?* »), et s'accompagnent d'images d'activités liées à la catégorie proposée. Ensuite, les patients doivent interagir avec la tablette tactile pour répondre et sélectionner les activités qu'ils apprécient au sein des catégories d'intérêts. On peut extraire deux mesures, le nombre de

³ Exemple des 17 catégories d'intérêt : *bien manger, le sport, la nature, les relations sociales*, etc.

catégories d'intérêt et le nombre d'images sélectionnées. Les résultats ont montré que les sujets apathiques avaient significativement moins de catégories d'intérêt dans la tâche que les sujets non apathiques. Toutefois, les résultats ne nous ont pas permis de distinguer la sévérité du trouble cognitif de l'apathie. En effet, en contrôlant l'effet du déclin cognitif, les résultats ne sont plus significatifs et ne nous permettent pas de conclure que c'est bien l'apathie seule qui est évaluée. Toutefois, cette étape pilote nous a permis d'évaluer la pertinence de l'application et son utilisabilité auprès des sujets souffrant d'un déclin cognitif plus ou moins important. Une validation à grande échelle du *Jeu d'Intérêt* auprès de la population générale est nécessaire pour recueillir des données normatives et permettre une utilisation clinique. Les patients qui, du fait de leur déclin cognitif peuvent avoir des difficultés à se représenter leur niveau d'intérêt pour des activités de loisirs, ont un support visuel illustratif de celles-ci grâce à l'application. En contexte clinique, elle offre un support de discussion entre le patient et l'examineur, et permet d'échanger sur les catégories et activités proposées. Disponible sur tablette, smartphone et ordinateur, l'application peut être également utilisée à distance au domicile pour un suivi. Le *Jeu d'Intérêt* a été imaginé également comme un outil d'identification des centres d'intérêts des patients, afin de personnaliser leur prise en charge. En effet, les études sur les traitements non pharmacologiques de l'apathie ont montré qu'une personnalisation de la prise en charge quelle qu'elle soit (musicothérapie, aromathérapie, immersion dans un environnement virtuelle) s'avère plus efficace que des prises en charge standardisées et non ciblées.

Marqueurs objectifs de l'apathie

Dans ce projet nous avons également intégré une tâche de discours émotionnel libre dans le but d'extraire et d'identifier des marqueurs comportementaux implicites à partir de capteurs. L'émoussement émotionnel, faisant partie des symptômes de l'apathie, peut être identifié lors d'un entretien en fonction de l'interaction verbale et non verbale avec le patient (ex. expressivité, réactions). L'objectif de la tâche est d'éliciter des émotions en demandant aux sujets de raconter un événement positif et un événement négatif de leur vie. Le but est d'identifier les marqueurs objectifs et implicites de l'apathie en détectant l'émoussement ou l'inexpressivité émotionnelle lors de ces tâches. Dans cette étude, nous avons filmé les patients et extrait les marqueurs vocaux et faciaux. L'apathie a été mesurée par l'échelle d'Inventaire Apathie composée de trois items : la perte d'intérêt, la réduction d'initiation et l'émoussement émotionnel.

Ainsi, dans le deuxième article présenté, nous nous sommes intéressés aux marqueurs vocaux de l'apathie (König et al., 2019). A partir du signal sonore, plusieurs paramètres

acoustiques peuvent être extraits (source, formant, prosodie et temporel, voir les marqueurs vocaux dans le chapitre 1.2.3). L'analyse automatique de la voix est de plus en plus utilisée, notamment dans la dépression (Cummins et al., 2015; Joshi et al., 2013) pour identifier des marqueurs spécifiques au trouble. Les marqueurs les plus pertinents ont été intégrés à un modèle d'apprentissage automatique (machine learning), à posteriori, pour vérifier la pertinence de leur utilisation dans le diagnostic de l'apathie. Les données ont été analysées séparément entre les hommes et les femmes du fait des différences au niveau acoustique de leurs voix. Les résultats ont montré une association de l'apathie et des marqueurs temporels. Chez les femmes et les hommes, plus les symptômes d'apathie étaient sévères, plus le discours était significativement court et les pauses longues et nombreuses. Chez les femmes, on trouve une différence significative de la *harmonics-to-noise ratio* (HNR, mesure de la qualité de la voix) dans l'histoire positive et négative entre les sujets apathiques et non apathiques. Ce paramètre fait par exemple partie des paramètres acoustiques corrélés à la dépression. Chez les hommes, d'autres paramètres sont en jeu, notamment la variance de la prosodie dans l'histoire négative indiquant une voix monotone et inexpressive. De futures études avec des échantillons plus importants doivent être réalisées afin de valider ces résultats. Le modèle d'apprentissage automatique a permis d'atteindre des scores performants de classification des personnes apathiques chez les hommes (AUC= 0.88) et chez les femmes (AUC= 0.77), permettant de souligner leur pertinence dans le diagnostic de l'apathie. Des études supplémentaires doivent être réalisées pour distinguer les marqueurs impliqués dans la dépression et l'apathie, afin d'affiner les algorithmes de détection et de les intégrer à des analyses multimodales de type audio-vidéo. Ces résultats nous permettent également de confirmer l'importance de séparer les analyses pour les hommes et pour les femmes lors de l'investigation des émotions par des marqueurs vocaux.

Nous avons présenté, dans le troisième article, les résultats de la même étude portant cette fois-ci sur l'association des expressions faciales et des symptômes d'apathie (Zeghari et al., submitted). Les expressions faciales, lors de l'entretien clinique, vont être un premier indicateur d'un éventuel émoussement émotionnel. Nous avons tenté d'objectiver cette inexpressivité faciale automatiquement chez les sujets âgés souffrant d'un TNC dans cette même tâche de discours libre émotionnel. Nous avons extrait automatiquement les paramètres faciaux qu'on appelle unités d'action ou *Action Units* (AU) faisant partie du système de codage d'Ekman (Facial Action Coding System (Ekman & Friesen, 1978)). La littérature a montré des différences entre les hommes et les femmes au niveau de l'expression faciale, ce qui nous a

amenés à réaliser la majorité des analyses séparément. Les corrélations partielles contrôlant le déclin cognitif (MMSE) et la dépression (inventaire neuropsychiatrique – item dépression), ont montré un lien entre les expressions faciales et l’apathie. Plus les symptômes d’apathie étaient sévères, et moins les sujets étaient expressifs lors de la narration d’une histoire émotionnelle au niveau des régions supérieures du visage (froncement des sourcils) et des régions inférieures (mouvement du nez et des lèvres). Les AUs corrélées étaient différentes en fonction du sexe et de la valence de l’histoire. Les AUs congruentes à la valence de l’histoire (AUs positives dans l’histoire positive, AUs négatives dans l’histoire négative) étaient significativement moins exprimées avec la sévérité des symptômes d’apathie. De manière intéressante, chez les femmes, les unités d’action étaient toutes corrélées sauf une avec l’item du domaine émotionnel dans les deux histoires. Chez les hommes, les AUs sont majoritairement corrélées avec le domaine émotionnel dans l’histoire négative, mais sont corrélées à l’ensemble des sous domaines de l’IA dans l’histoire positive. Les résultats nous ont permis d’identifier également des AUs spécifiques corrélées également avec la dépression. L’AU 12 (sourire) ou l’AU 15 (plissement de lèvre) sont également peu exprimées dans la dépression par exemple. L’investigation de l’expressivité émotionnelle dans l’apathie et la dépression, ensemble et séparément, permettrait d’identifier les AUs pertinents pour distinguer les deux symptômes neuropsychiatriques et, à terme, aider au diagnostic différentiel. Les limites de cette étude sont la taille des échantillons et la méthode d’évaluation unique de l’apathie. L’Inventaire Apathie se base sur l’observation du clinicien durant l’échange et ne permet pas de prendre également en compte le ressenti du patient. La présence de marqueurs physiologiques pour évaluer les émotions combinées à des auto-questionnaires de l’apathie, comme l’Apathy Motivation Index (AMI) ou la Dimensional Apathy Scale (DAS), apporterait un aspect interne et une validation supplémentaire de la présence d’un émoussement émotionnel détecté par l’analyse faciale automatique.

Vers une évaluation multimodale et objective de l’apathie

Il existe un ensemble de difficultés dans la validation d’outils d’évaluation de l’apathie. Aujourd’hui la majorité des échelles de l’apathie ont été validées à partir d’échelles ou d’observations cliniques. Comme le soulignent Radakovic, Harley, Abrahams et Starr (2015) dans leur revue des échelles d’apathie existantes, les études de validations nécessiteraient de robustesse méthodologique. Ce manque de “rigueur” serait dû à un manque de validation au sein de l’échantillon représentatif de la population. La plupart des études valident des échelles à partir d’échantillons de sujets souffrant d’un TNC par exemple. Il existe plus d’une quinzaine d’échelles évaluant l’apathie. Les chercheurs vont employer les échelles les plus utilisées dont

l'Apathy Evaluation Scale, qui est la première échelle développée par Marin en 1971 ou l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI, (Cummings et al., 1994)) qui ne comporte pas de sous dimensions de symptômes de l'apathie. Ils soulignent la difficulté de développer une échelle dite générique évaluant l'apathie en séparant le trouble de la pathologie. Un autre inconvénient des échelles est le manque de validation à partir de mesures physiologiques (IRM, EEG, Pet scan, réaction électrodermale, rythme cardiaque etc.). Les critères diagnostiques mis en place en 2018 par Robert et collaborateurs pourraient permettre de pallier ce problème en unifiant une définition de l'apathie et une méthode consensuelle de la diagnostiquer. Cependant, les critères restent une méthode observationnelle dans un contexte clinique et spécifique. Les patients souffrant d'un TNC peuvent avoir des difficultés à percevoir les changements dans leur quotidien et la réduction significative d'activités.

Ainsi, il existe un besoin de nouvelles mesures qui permettent une évaluation plus objective de l'apathie et une détection précoce. Le phénotypage numérique permet de créer une signature de l'individu par le recueil continu de biomarqueurs digitaux multimodaux (ex. clavier, micro, accéléromètre, caméra) et permet de traquer les changements comportementaux. Les biomarqueurs numériques sont des données physiologiques et comportementales utilisées dans le but d'influencer et/ou prédire les incidences sur la santé (Wang et al., 2016). Aujourd'hui il existe un nombre important d'applications de santé sur smartphone connectées à des capteurs physiologiques. Comme l'explique Wang et collaborateur (2016), *la collection de données est la partie simple du processus mais le défi est de les associer judicieusement à un phénotype*, dans notre cas à un trouble. Ces mesures étant encore nouvelles, elles nécessitent une validation auprès d'un plus grand nombre de participants et de manière longitudinale. Les recherches doivent s'attacher à évaluer leur spécificité, leur sensibilité et leur valeur prédictive. Dans les pathologies neurologiques ou psychiatriques, où les observations cliniques restent les principales méthodes d'évaluation, il est difficile de sortir du cadre expérimental pour utiliser les biomarqueurs numériques en tant qu'outil de dépistage ou diagnostique. Les paramètres identifiés pour l'apathie, qu'ils soient vocaux, faciaux, actimétriques ou oculométriques, n'ont pas encore été comparés à des données biologiques.

Une des méthodes utilisées en recherche aujourd'hui est la classification des données par le biais du *deep learning* (apprentissage profond) : on intègre une multitude de données à un algorithme pour prédire un profil. Ces méthodes peuvent poser problème quand il n'existe pas de travail en amont sur la relation de ces données au profil cognitif ou comportemental de la pathologie. En effet, il est possible d'intégrer plusieurs données cliniques qui permettraient de

classifier à hauteur de plus de 75% les patients apathiques. Pourtant, sans cadre théorique, on ne prend pas en compte les facteurs confondus (le déclin cognitif, les comorbidités etc.). Il faut se référer à un cadre et valider la relation des marqueurs physiologiques et numériques. Les méthodes de *machine learning* (apprentissage automatique) auraient une pertinence à grande échelle, mais les études liées aux pathologies ne se basent que sur de petits échantillons peu représentatifs de la population associée.

L'association de capteurs et de tâches comportementales permettrait de cibler les troubles, notamment l'apathie, en intégrant des tâches spécifiques et de traquer à distance la réduction d'activités. Les tâches développées auront un rôle dans l'identification des biomarqueurs numériques en les associant également à des marqueurs biologiques classiques (IRM, EEG, etc.). Elles permettront par ailleurs d'aider à développer des tâches de remédiation ou de stimulation dans un but de prise en charge. La prise en charge de l'apathie est particulièrement difficile puisqu'elle nécessite une volonté du patient d'améliorer son état.

De la prouesse technique au besoin clinique

Les trois études présentées nous ont permis d'explorer de nouvelles mesures de l'apathie grâce aux TIC. Ces résultats restent préliminaires et ne sont pas encore applicables à ce stade en clinique. Huckvale, Venkatesh, and Christensen (2019) dans leur revue soulignent un certain nombre de recommandations lors de l'étude du phénotypage digital clinique.

Pour les auteurs, il est important **d'appliquer d'abord le phénotypage digital dans le but de comprendre les mécanismes et les comportements sous-jacents au trouble psychiatrique, plutôt que de l'utiliser d'emblée dans un but de classification.** Bien que les modèles prédictifs permettent d'atteindre un certain degré de fiabilité, il faut identifier le rôle des différents types de données intégrées au modèle et leurs relations aux aspects cognitifs et comportementaux. Cela dans le but également d'obtenir une bonne spécificité si le phénotypage digital est utilisé pour de l'évaluation. Lors de nos interactions avec les équipes d'ingénieurs spécialisées dans l'extraction des données et de leurs traitements, nous avons pris conscience de la divergence des objectifs des équipes qui a grandement ralenti l'étude clinique et l'analyse des données (voir **Tableau 6**). Pour l'équipe clinique, l'investigation de la relation des paramètres extraits et des échelles d'apathie avait un but d'identification des marqueurs pertinents, mais également de mieux comprendre ce trouble encore peu étudié. Pour l'équipe ingénieure, l'objectif était d'affiner les algorithmes pour améliorer la prédiction du modèle de

classification. La détermination des objectifs en amont est nécessaire et doit correspondre à la demande clinique en priorité.

Tableau 6. Intérêts et obstacles de la collaboration entre les ingénieurs et les cliniciens

Ingénieurs	Cliniciens
<p style="text-align: center;">Intérêt de travailler dans la recherche clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intérêt de développer des techniques innovantes et d'améliorer les algorithmes • Avancer la recherche du côté technique • Proposer des outils objectifs précis et accessibles • Réduire le cout humain et améliorer l'efficacité • Réduire la charge des cliniciens • Fournir des outils efficaces et du matériel sans les substituer aux cliniciens plus globalement 	<p style="text-align: center;">Intérêt de travailler auprès d'ingénieurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avancer la recherche humaine avec des outils précis • Dépister précocement pour améliorer la prise en charge et cela dès les premiers symptômes • Détecter précocement pour proposer des essais cliniques • Obtenir des informations immédiates, nouvelles et objectives qui soient comparables à des bases de données importantes • La possibilité de traquer les changements à distance • Fournir des données plus variées qui ne peuvent être obtenues par les outils d'évaluations actuels • L'intérêt d'étudier les relations entre les nouveaux biomarqueurs digitaux et les résultats classiques
<p style="text-align: center;">Obstacles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance des connaissances théoriques biologiques, psychologiques et phénotypiques • Difficulté à mettre en relation les informations dûe à un manque de consensus dans les définitions des troubles neuropsychiatriques tels que l'apathie • Manque de prototypes adaptés à des populations spécifiques en dehors du cadre expérimental 	<p style="text-align: center;">Obstacles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manque d'expertise pour l'extraction et le traitement des données. Les données brutes sont difficilement interprétables d'un point de vue clinique • Manque de mise en relation et d'informations des biomarqueurs numériques • Résistance ou manque de confiance envers les nouvelles technologies due à un manque de validation

Ce qui nous amène au deuxième point, qui est de **prioriser la recherche en fonction de la réelle utilisation clinique**. Le développement de méthodes de phénotypage numérique clinique est différent s'il s'agit d'un dépistage ou d'une évaluation, par exemple. Dans le cadre du dépistage, la spécificité est moins importante que la sensibilité, puisqu'il est plus important de détecter un éventuel trouble qu'un trouble spécifique. Une communication entre les équipes est indispensable dans le développement de l'outil en accord avec les objectifs respectifs de chacune, tout en prenant en compte les besoins des patients.

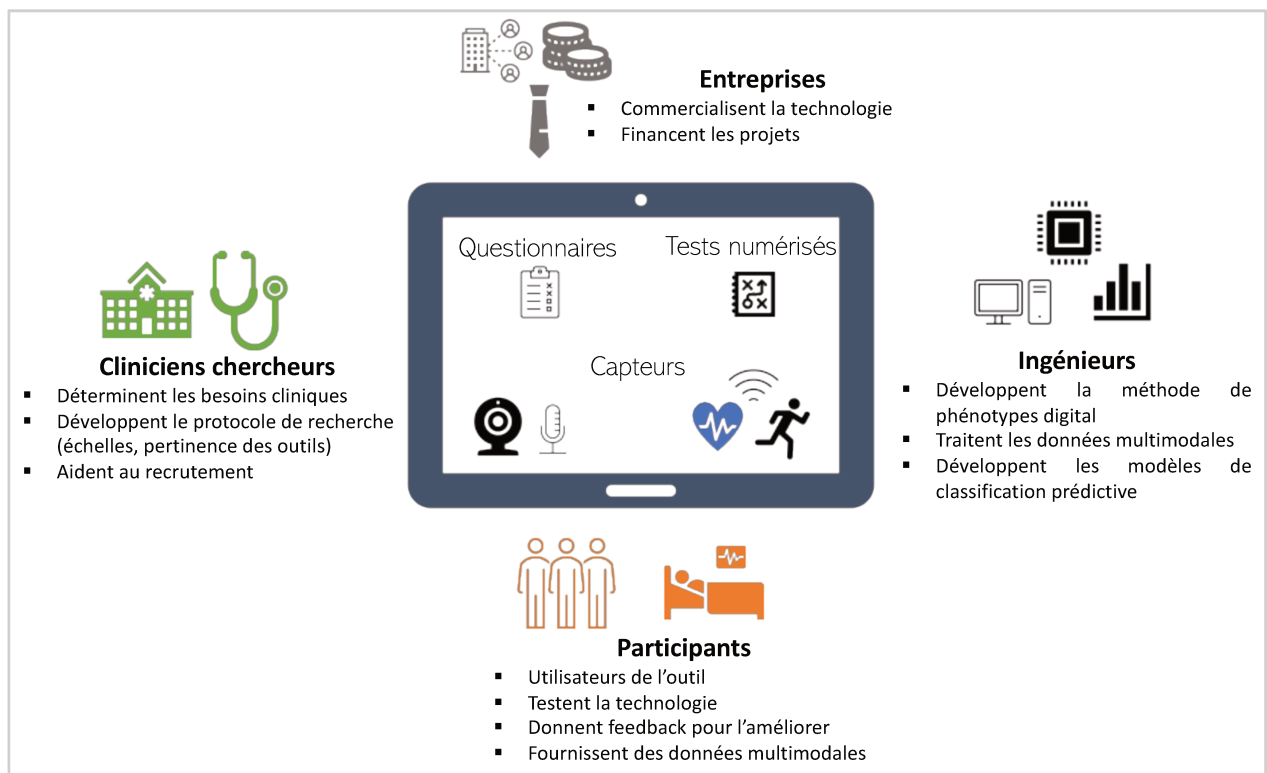
Les auteurs soulignent ainsi l'importance d'**anticiper les questions de pertinence clinique, de sécurité et d'acceptabilité qui, pour eux, feront barrière à l'adoption de la technologie développée**. Le phénotypage digital requiert un investissement financier conséquent (embauche d'ingénieur pour le développement et la maintenance, achat du matériel informatique...etc.) et un travail important de développement. Il faut que l'outil soit pensé et orienté pour le patient. Prenons l'exemple des personnes souffrant de TNC. Elles vont avoir des difficultés à s'adapter à la technologie principalement du fait de leurs troubles cognitifs qui vont rendre l'utilisation impossible si elle est trop complexe. Par conséquent, elles ont besoin d'une technologie qui s'adapte à eux. Dans le cas de nos études, le développement des tâches de l'application MoTap a nécessité de repenser l'application et de la modifier à plusieurs reprises lors des tests avec les patients, suite à l'oubli d'ajouter des instructions supplémentaires, ou au contraire par nécessité de retirer des informations visuelles polluantes. Il est nécessaire de développer l'application de santé conjointement avec ses principaux utilisateurs, c'est à dire des personnes âgées pouvant être atteintes d'un trouble neurocognitif qui s'accompagne possiblement de symptômes neuropsychiatriques.

Huckvale et collaborateurs recommandent également de **combiner le phénotypage numérique avec les interventions numériques**, dans le but de fournir une prise en charge sur mesure pour les patients. Par exemple, si les patients souffrant d'un trouble de l'humeur sont guidés visuellement par l'outil, dont le grand nombre de données collectées arrive à détecter un pattern précocement, ils pourraient de manière autonome prévenir le début d'une crise. Ici l'avantage de la technologie permettrait de traquer le changement de comportement de l'individu, dont le profil a été extrait à partir de ses données recueillies en continu longitudinalement.

Un autre point important souligné par les auteurs est la création d'**une plateforme dédiée à la collection de données et de répertoires** accessibles aux chercheurs tels que la UK Biobank, qui est une grande banque de données répertoriant des informations sociodémographiques, cliniques et physiologiques de plus 500 000 individus sur plus de 5 ans de collecte au Royaume-Uni. Le traitement de ces données permet de réaliser des études à grande échelle avec une puissance statistique et une validité clinique importante. Cette plateforme doit également être sécurisée et assurer que les données privées ne soient accessibles que sous certaines conditions aux différents partenaires.

Le dernier point important est de **multiplier les collaborations multidisciplinaires impliquant le monde médical, les entreprises, les patients, les ingénieurs** (voir Figure 11). Par exemple, les chercheurs cliniciens et ingénieurs ont besoin de tester leurs hypothèses pour identifier de nouvelles mesures ou un nouvel outil d'évaluation par exemple. Pour cela, ils doivent collaborer au sein d'un hôpital et recruter des patients. Pour financer le développement des technologies, il faut avoir recours à des appels à projets, des subventions ou collaborer avec des entreprises. La recherche est basée sur un besoin d'évaluer différemment les patients qui ont besoin d'un outil adapté à leurs éventuelles difficultés.

Figure 11. Acteurs multidisciplinaires dans le développement d'un outil de phénotypage numérique



Conclusion

L'apathie est un trouble neuropsychiatrique fréquent, invalidant et aggravant des troubles neurocognitifs. Elle doit ainsi être évaluée objectivement et rapidement pour permettre une prise en charge dès son apparition et prévenir le déclin cognitif. Le développement des Technologies de l'Information et de la Communication et les avantages qu'elles peuvent offrir nous amènent à repenser l'évaluation classique. Les études sur l'association des changements comportementaux avec les symptômes d'apathie nous permettront d'identifier les mesures qui serviront de biomarqueurs numériques et physiologiques. L'ensemble de ces marqueurs pourrait ensuite être intégré dans un modèle d'analyse multimodale, pour détecter un pattern comportemental à risque et aider au diagnostic précoce. Des mesures devront être mises en place pour ne pas mettre en danger la sécurité numérique des individus et préserver leur vie privée.

Références bibliographiques

- Agüera-Ortiz, L., Gil-Ruiz, N., Cruz-Orduña, I., Ramos-García, I., Osorio, R. S., Valentí-Soler, M., Olazarán-Rodríguez, J., Dobato-Ayuso, J. L., Lanctôt, K., & Martínez-Martín, P. (2015). A novel rating scale for the measurement of apathy in institutionalized persons with dementia: The APADEM-NH. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(2), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.079>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM, 5th ed.* American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2015). *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson. <https://b-ok.cc/book/5239193/15b771>
- Amos, B., Ludwiczuk, B., & Satyanarayanan, M. (2016). *OpenFace: A general-purpose face recognition library with mobile applications*. <http://cmusatyalab.github.io/openface/>
- Ang, Y. S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K., & Husain, M. (2017). Distinct subtypes of apathy revealed by the apathy motivation index. *PLoS ONE*, 12(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169938>
- Apps, M. A. J., Rushworth, M. F. S., & Chang, S. W. C. (2016). The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron*, 90(4), 692–707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>
- Assogna, F., Cravello, L., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2011). Anhedonia in Parkinson's disease: A systematic review of the literature. *Movement Disorders*, 26(10), 1825–1834. <https://doi.org/10.1002/mds.23815>
- Belanger, H. G., Brown, L. M., Timothy, A. C., Vanderploeg, R. D., & Curtiss, G. (2002). The Key Behaviors Change Inventory and executive functioning in an elderly clinic sample. *Clinical Neuropsychologist*, 16(3), 251–257. <https://doi.org/10.1076/clin.16.3.251.13848>
- Benoit, M., Berrut, G., Doussaint, J., Bakchine, S., Bonin-Guillaume, S., Frémont, P., Gallarda, T., Krolak-Salmon, P., Marquet, T., Mékiès, C., Sellal, F., Schuck, S., David, R., & Robert, P. (2012). Apathy and depression in mild Alzheimer's disease: A Cross-sectional study using diagnostic criteria. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(2), 325–334. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-112003>
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: “liking”, “wanting”, and learning. In *Current Opinion in Pharmacology* (Vol. 9, Issue 1, pp. 65–73). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Brimelow, R. E., Dawe, B., & Dissanayaka, N. (2020). Preliminary Research: Virtual Reality in Residential Aged Care to Reduce Apathy and Improve Mood. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 23(3), 165–170. <https://doi.org/10.1089/cyber.2019.0286>
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms: the ‘pathology’ of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosciences*, 9(23), 412–417. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01626-x](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01626-x)
- Chau, S. A., Chung, J., Herrmann, N., Eizenman, M., & Lanctôt, K. L. (2016). Apathy and Attentional Biases in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(3), 837–846. <https://doi.org/10.3233/JAD-151026>
- Chen, C. T., Chang, C. C., Chang, W. N., Tsai, N. W., Huang, C. C., Chang, Y. T., Wang, H. C., Kung, C. T., Su, Y. J., Lin, W. C., Cheng, B. C., Su, C. M., Hsiao, S. Y., Hsu, C. W., & Lu, C. H. (2017). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Associations with caregiver burden and treatment outcomes. *QJM*, 110(9), 565–570. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx077>
- Chong, T. T.-J. T. J., Bonnaire, V., & Husain, M. (2016). Quantifying motivation with effort-based decision-making paradigms in health and disease. In *Progress in {Brain} {Research}* (Vol. 229, pp. 71–100). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.05.002>
- Chong, T. T. J. (2020). Definition: Apathy. In *Cortex* (Vol. 128, pp. 326–327). Masson SpA. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001>
- Chow, T. W., Binns, M. A., Cummings, J. L., Lam, I., Black, S. E., Miller, B. L., Freedman, M., Stuss, D. T., & Van Reekum, R. (2009). Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Archives of Neurology*, 66(7), 888–893.

<https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.92>

- Clarke, D. E., Ko, J. Y., Kuhl, E. A., van Reekum, R., Salvador, R., & Marin, R. S. (2011). Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*(1), 73–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.01.012>
- Corvelyn, X., Corbel, C., Fabre, R., Zeghari, R., Kathy, D., Robert, P., & Manera, V. (n.d.). Validation study of the French version of Apathy Motivational Index. *Journal of Psychiatric Research*.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*(12), 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.12.2308>
- Cummins, N., Scherer, S., Krajewski, J., Schnieder, S., Epps, J., & Quatieri, T. F. (2015). A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis. *Speech Communication*, *71*, 10–49. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2015.03.004>
- De Medeiros, K., Robert, P., Gauthier, S., Stella, F., Politis, A., Leoutsakos, J., Taragano, F., Kremer, J., Brugnolo, A., Porsteinsson, A. P., Geda, Y. E., Brodaty, H., Gazdag, G., Cummings, J., & Lyketsos, C. (2010). The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): Reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *International Psychogeriatrics*, *22*(6), 984–994. <https://doi.org/10.1017/S1041610210000876>
- den Brok, M. G. H. E., van Dalen, J. W., van Gool, W. A., Moll van Charante, E. P., de Bie, R. M. A., & Richard, E. (2015). Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, *30*(6), 759–769. <https://doi.org/10.1002/mds.26208>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N. C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G. A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., ... Scheltens, P. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. In *The Lancet Neurology* (Vol. 9, Issue 11, pp. 1118–1127). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70223-4)
- Dujardin, K., Sockeel, P., Carette, A. S., Delliaux, M., & Defebvre, L. (2013). Assessing apathy in everyday clinical practice with the short-form Lille Apathy rating scale. *Movement Disorders*, *28*(14), 2014–2019. <https://doi.org/10.1002/mds.25584>
- Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A., & Defebvre, L. (2008). The Lille Apathy Rating Scale: Validation of a caregiver-based version. *Movement Disorders*, *23*(6), 845–849. <https://doi.org/10.1002/mds.21968>
- Ekman, P., & Friesen, W. V. (1978). Manual for the facial action coding system. *Consulting Psychologist*, *104*, 0. <https://doi.org/10.1029/1999JB900207>
- García-Betances, R. I., Jiménez-Mixco, V., Arredondo, M. T., & Cabrera-Umpiérrez, M. F. (2015). Using virtual reality for cognitive training of the elderly. In *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias* (Vol. 30, Issue 1, pp. 49–54). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1533317514545866>
- Gros, A., Bensamoun, D., Manera, V., Fabre, R., Zacconi-Cauvin, A.-M. M., Thummler, S., Benoit, M., Robert, P., & David, R. (2016). Recommendations for the use of ICT in elderly populations with affective disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(NOV), 269. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00269>
- Haines, N., Southward, M. W., Cheavens, J. S., Beauchaine, T., & Ahn, W. Y. (2019). Using computer-vision and machine learning to automate facial coding of positive and negative affect intensity. *PLoS ONE*, *14*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211735>
- Happy, S. L., Dantcheva, A., Das, A., Zeghari, R., Robert, P., & Bremond, F. (2019). Characterizing the state of apathy with facial expression and motion analysis. In *Proceedings - 14th IEEE International Conference on Automatic Face and Gesture Recognition, FG 2019*. <https://doi.org/10.1109/FG.2019.8756545>
- Haralambous, B., Subramaniam, S., Hwang, K., Dow, B., & LoGiudice, D. (2019). A narrative review of the evidence regarding the use of telemedicine to deliver video-interpreting during dementia assessments for older people. *Asia-Pacific Psychiatry*, *11*(3). <https://doi.org/10.1111/appy.12355>
- Huckvale, K., Venkatesh, S., & Christensen, H. (2019). Toward clinical digital phenotyping: a timely opportunity to consider purpose, quality, and safety. *Npj Digital Medicine*, *2*(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0166-1>
- Husain, M., & Roiser, J. P. (2018). Neuroscience of apathy and anhedonia: A transdiagnostic approach.

- Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 470–484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>
- Insel, T. R. (2017). Digital phenotyping: Technology for a new science of behavior. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 318, Issue 13, pp. 1215–1216). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11295>
- Ismail, Z., Agüera-Ortiz, L., Brodaty, H., Cieslak, A., Cummings, J., Fischer, C. E., Gauthier, S., Geda, Y. E., Herrmann, N., Kanji, J., Lanctôt, K. L., Miller, D. S., Mortby, M. E., Onyike, C. U., Rosenberg, P. B., Smith, E. E., Smith, G. S., Sultzer, D. L., & Lyketsos, C. (2017). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(3), 929–938. <https://doi.org/10.3233/JAD-160979>
- Joshi, J., Goecke, R., Alghowinem, S., Dhall, A., Wagner, M., Epps, J., Parker, G., & Breakspear, M. (2013). Multimodal assistive technologies for depression diagnosis and monitoring. *Journal on Multimodal User Interfaces*, 7(3), 217–228. <https://doi.org/10.1007/s12193-013-0123-2>
- Kluge, A., Kirschner, M., Hager, O. M., Bischof, M., Habermeyer, B., Seifritz, E., Walther, S., & Kaiser, S. (2018). Combining actigraphy, ecological momentary assessment and neuroimaging to study apathy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 195, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.034>
- König, A., Linz, N., Zeghari, R., Klinge, X., Tröger, J., Alexandersson, J., & Robert, P. (2019). Detecting apathy in older adults with cognitive disorders using automatic speech analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(4), 1183–1193. <https://doi.org/10.3233/JAD-181033>
- Kothgassner, O. D., Goreis, A., Kafka, J. X., Van Eickels, R. L., Plener, P. L., & Felnhofer, A. (2019). Virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder (PTSD): a meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, 10(1), 1654782. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1654782>
- Le Heron, C., Apps, M. A. J., Husain, M., Apps, M. A. J., & Husain, M. (2017). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, 118(March), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
- Lee, G.-H. (2016). Effects of Virtual Reality Exercise Program on Balance, Emotion and Quality of Life in Patients with Cognitive Decline. *The Journal of Korean Physical Therapy*, 28(6), 355–363. <https://doi.org/10.18857/jkpt.2016.28.6.355>
- Leone, E., Piano, J., Deudon, A., Alain, B., Wargnier, A.-M., Balard, P., Soriano, D., Malléa, P., Robert, P., & Dechamps, A. (2012). “What are you interested in?”—A survey on 601 nursing homes residents activities interests. *Advances in Aging Research*, 01(02), 13–21. <https://doi.org/10.4236/aar.2012.12002>
- Leontjevas, R., Evers-Stephan, A., Smalbrugge, M., Pot, A. M., Thewissen, V., Gerritsen, D. L., & Koopmans, R. T. C. M. (2012). A Comparative Validation of the Abbreviated Apathy Evaluation Scale (AES-10) With the Neuropsychiatric Inventory Apathy Subscale Against Diagnostic Criteria of Apathy. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(3), 308.e1-308.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.06.003>
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. In *Cerebral Cortex* (Vol. 16, Issue 7, pp. 916–928). <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Linz, N., Lindsay, H., Klinge, X., Tröger, J., Zeghari, R., Robert, P., & König, A. (2018). Detecting late-life Apathy in Dementia using Sentiment and Psycholinguistic Analysis of Emotional Language. *Submitted*.
- Manera, V., Abrahams, S., Agüera-Ortiz, L., Bremond, F., David, R., Fairchild, K., Gros, A., Hanon, C., Husain, M., König, A., Lockwood, P. L. P. L. P. L., Pino, M., Radakovic, R., Robert, G., Slachevsky, A., Stella, F., Tribouillard, A., Trimarchi, P. D. P. D., Verhey, F., ... Robert, P. (2019). Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.07.014>
- Manera, V., Chapoulie, E., Bourgeois, J., Guerchouche, R., David, R., Ondrej, J., Drettakis, G., & Robert, P. (2016). A feasibility study with image-based rendered virtual reality in patients with mild cognitive impairment and dementia. *PLoS ONE*, 11(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151487>
- Manera, V., Petit, P. D., Derreumaux, A., Orvieto, I., Romagnoli, M., Lyttle, G., David, R., & Robert, P. (2015). “Kitchen and cooking”, a serious game for mild cognitive impairment and alzheimer’s

- disease: A pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(FEB), 24. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00024>
- Maples-Keller, J. L., Yasinski, C., Manjin, N., & Rothbaum, B. O. (2017). *Virtual Reality-Enhanced Extinction of Phobias and Post-Traumatic Stress*. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0534-y>
- Marin, R. (1990). Differential Diagnosis of Apathy. In *American Journal of Psychiatry* (Vol. 147, Issue 1).
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, 38(2), 143–162. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90040-V](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90040-V)
- Mortby, M., Mortby¹, M. E., Maercker², A., & Forstmeier², S. (2012). Apathy: a separate syndrome from depression in dementia? A critical review *Aging Clinical and Experimental Research*. *Aging Clin Exp Res*, 24, 305–316. <https://doi.org/10.3275/8105>
- Mukherjee, A., Biswas, A., Roy, A., Biswas, S., Gangopadhyay, G., & Das, S. K. K. (2017). Behavioural and psychological symptoms of dementia: Correlates and impact on caregiver distress. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 7(3), 354–365. <https://doi.org/10.1159/000481568>
- Mulin, E., Zeitzer, J. M., Friedman, L., Le Duff, F., Yesavage, J., Robert, P. H., & David, R. (2011). Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer’s disease: An actigraphic study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 25(1), 85–91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101701>
- Papastavrou, E., Kalokerinou, A., Papacostas, S. S., Tsangari, H., & Sourtzi, P. (2007). Caring for a relative with dementia: family caregiver burden. *Journal of Advanced Nursing*, 58(5), 446–457. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04250.x>
- Parsey, C. M., & Schmitter-Edgecombe, M. (2013). Applications of technology in neuropsychological assessment. *Clinical Neuropsychologist*, 27(8), 1328–1361. <https://doi.org/10.1080/13854046.2013.834971>
- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2014). Developing a new apathy measurement scale: Dimensional apathy scale. *Psychiatry Research*, 219(3), 658–663. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.010>
- Radakovic, R., Harley, C., Abrahams, S., & Starr, J. M. (2015). A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. In *International Psychogeriatrics* (Vol. 27, Issue 6, pp. 903–923). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/S1041610214002221>
- Ramzaoui, H., Faure, S., & Spotorno, S. (2018). Alzheimer’s Disease, Visual Search, and Instrumental Activities of Daily Living: A Review and a New Perspective on Attention and Eye Movements. In *Journal of Alzheimer’s Disease* (Vol. 66, Issue 3, pp. 901–925). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-180043>
- Ramzaoui, H., Sylvane, F., David, R., & Spotorno, S. (2018). O1-08-04: PERCEPTUAL GUIDANCE IMPROVES VISUAL SEARCH IN AGING AND IN ALZHEIMER’S DISEASE: EVIDENCE FROM EYE-MOVEMENT BEHAVIOR WITHIN REAL-WORLD SCENES. *Alzheimer’s & Dementia*, 14(7S_Part_4), P237–P237. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2375>
- Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A., & Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 65, pp. 21–35). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.004>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P., Lanctôt, K. L., Agüera-Ortiz, L., Aalten, P., Bremond, F., Defrancesco, M., Hanon, C., David, R., Dubois, B., Dujardin, K., Husain, M., König, A., Levy, R., Mantua, V., Meulien, D., Miller, D., Moebius, H. J. J., Rasmussen, J., Robert, G., ... Manera, V. (2018). Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *European Psychiatry*, 54, 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R. J., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer’s disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2),

- 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Robert, Philippe, Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Sarazin, M., Legrain, S., & Dubois, B. (2006). Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease. A one-year follow-up study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 108(8), 733–736. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.02.003>
- Robert, Philippe, Derreumaux, A., Albregues, C., Foulon, P., Fabre, R., Mercier, G. G., & Manera, V. (2020). Efficacy of Serious exergame in Alzheimer Disease and related disorders: Results of the AZgame multicenter study. *Alzheimer's & Dementia*.
- Robert, Philippe H., König, A., Amieva, H., Andrieu, S., Bremond, F., Bullock, R., Ceccaldi, M., Dubois, B., Gauthier, S., Kenigsberg, P. A., Nave, S., Orgogozo, J. M., Piano, J., Benoit, M., Touchon, J., Vellas, B., Yesavage, J., & Manera, V. (2014). Recommendations for the use of serious games in people with Alzheimer's disease, related disorders and frailty. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(MAR), 54. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00054>
- Ruthirakuhan, M., Herrmann, N., Vieira, D., Gallagher, D., & Lanctôt, K. L. (2019). The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.02.003>
- Saredakis, D., Keage, H. A., Corlis, M., & Loetscher, T. (2020). Using Virtual Reality to Improve Apathy in Residential Aged Care: Mixed Methods Study. In *Journal of medical Internet research* (Vol. 22, Issue 6). <https://doi.org/10.2196/17632>
- Savica, R., Wennberg, A. M. V., Hagen, C., Edwards, K., Roberts, R. O., Hollman, J. H., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Machulda, M. M., Petersen, R. C., & Mielke, M. M. (2017). Comparison of Gait Parameters for Predicting Cognitive Decline: The Mayo Clinic Study of Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(2), 559–567. <https://doi.org/10.3233/JAD-160697>
- Seidl, U., Lueken, U., Thomann, P. A., Kruse, A., & Schröder, J. (2012). Facial expression in Alzheimer's disease: Impact of cognitive deficits and neuropsychiatric symptoms. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 27(2), 100–106. <https://doi.org/10.1177/1533317512440495>
- Sharma, G., Joshi, J., Zeghari, R., & Guerchouche, R. (2020). Audio-Visual Weakly Supervised Approach for Apathy Detection in the Elderly. *IJCNN 2020*.
- Skorvanek, M., Gdovinova, Z., Rosenberger, J., Ghorbani Saedian, R., Nagyova, I., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2015). The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(2), 80–87. <https://doi.org/10.1111/ane.12282>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2005.075929>
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(1), 8–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 79, Issue 10, pp. 1088–1092). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Starkstein, Sergio E, Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, mOn, & Robinson, R. G. (1992). *Reliability, Validity, and Clinical Correlates of Apathy in Parkinson's Disease* (Vol. 4).
- Sternin, A., Burns, A., & Owen, A. M. (2019). Thirty-five years of computerized cognitive assessment of aging — Where are we now? In *Diagnostics* (Vol. 9, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030114>
- Strauss, M. E., & Sperry, S. D. (2002). An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 15(3), 176–183. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218710>
- Tagariello, P., Girardi, P., & Amore, M. (2009). Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(2), 246–249. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.09.002>
- The World Health Organisation. (2019). WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision

- (ICD-11). *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)*. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- Theleritis, C., Siarkos, K., Politis, A. A. A., Katirtzoglou, E., & Politis, A. A. A. (2018). A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(2), e177–e192. <https://doi.org/10.1002/gps.4783>
- Tröger, J., Linz, N., König, A., Robert, P., Alexandersson, J., Peter, J., & Kray, J. (2019). Exploitation vs. exploration—computational temporal and semantic analysis explains semantic verbal fluency impairment in Alzheimer’s disease. *Neuropsychologia*, *131*, 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.05.007>
- Uyl, D. M. J., & Kuilenburg, V. H. (2005). The FaceReader: Online facial expression recognition TL - 30. In *The FaceReader: Online facial expression recognition: Vols. 30 VN-r* (Issue September). [http://scholar.google.com/scholar?q=The FaceReader: Online facial expression recognition&btnG=&hl=en&num=20&as_sdt=0%2C22](http://scholar.google.com/scholar?q=The+FaceReader:+Online+facial+expression+recognition&btnG=&hl=en&num=20&as_sdt=0%2C22)
- Valembois, L., Oasi, C., Pariel, S., Jarzebowski, W., Lafuente-Lafuente, C., & Belmin, J. (2015). Wrist actigraphy: A simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, *19*(7), 759–764. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0530-z>
- van Dalen, J. W., van Wanrooij, L. L., Moll van Charante, E. P., Brayne, C., van Gool, W. A., & Richard, E. (2018). Association of Apathy With Risk of Incident Dementia. *JAMA Psychiatry*, *75*(10), 1012. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877>
- Van Duijn, E., Craufurd, D., Hubers, A. A. M., Giltay, E. J., Bonelli, R., Rickards, H., Anderson, K. E., Van Walsem, M. R., Van Der Mast, R. C., Orth, M., & Landwehrmeyer, G. B. (2014). Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington’s disease cohort (REGISTRY). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *85*(12), 1411–1418. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307343>
- Wang, T., Azad, T., & Rajan, R. (2016). The emerging influence of digital biomarkers on healthcare. *Rock Health*.
- Wei, G., Irish, M., Hodges, J. R., Piguet, O., & Kumfor, F. (2019). Disease-specific profiles of apathy in Alzheimer’s disease and behavioural-variant frontotemporal dementia differ across the disease course. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09679-1>
- Worthington, A., & Wood, R. L. (2018). Apathy following traumatic brain injury: A review. *Neuropsychologia*, *118*(June 2017), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.012>
- Yazbek, H., Norton, J., Capdevielle, D., Larue, A., Boulenger, J. P., Gély-Nargeot, M. C., & Raffard, S. (2014). The Lille Apathy Rating Scale (LARS): Exploring its psychometric properties in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *157*(1–3), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.034>
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*(4), 709–710. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2_736-1
- Yuen, G. S., Bhutani, S., Lucas, B. J., Gunning, F. M., Abdelmalak, B., Seirup, J. K., Klimstra, S. A., & Alexopoulos, G. S. (2015). Apathy in late-life depression: Common, persistent, and disabling. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(5), 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.06.005>
- Zeghari, R., König, A., Guerchouche, R., Sharma, G., Joshi, J., Fabre, R., Robert, P., & Manera, V. (n.d.). Correlations between facial expressivity and apathy in elderly people with Neurocognitive Disorders. *Submitted*.
- Zeghari, R., Manera, V., Fabre, R., Guerchouche, R., König, A., Phan Tran, M. K., & Robert, P. (2020). The “Interest Game”: A Ludic Application to Improve Apathy Assessment in Patients with Neurocognitive Disorders. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *74*(2), 669–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-191282>
- Zhang, M., Wang, H., Li, T., & Yu, X. (2012). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms across the Declining Memory Continuum: An Observational Study in a Memory Clinic Setting. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *2*(1), 200–208. <https://doi.org/10.1159/000338410>
- Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: Systematic

- review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
- Zhong, R., & Rau, P. L. P. (2020). Are cost-effective technologies feasible to measure gait in older adults? A systematic review of evidence-based literature. In *Archives of Gerontology and Geriatrics* (Vol. 87, p. 103970). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.103970>
- Zygouris, S., & Tsolaki, M. (2015). Computerized cognitive testing for older adults: A review. In *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias* (Vol. 30, Issue 1, pp. 13–28). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1533317514522852>