



HAL
open science

Fatigabilité des patients porteurs d'un gliome de bas grade : une quantification objective basée sur l'analyse du comportement

Valentine Facque

► **To cite this version:**

Valentine Facque. Fatigabilité des patients porteurs d'un gliome de bas grade : une quantification objective basée sur l'analyse du comportement. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS378 . tel-03663361

HAL Id: tel-03663361

<https://theses.hal.science/tel-03663361v1>

Submitted on 10 May 2022

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.

Sorbonne Université

École doctorale Cerveau Cognition et Comportement (ED158)

Institut du Cerveau de Paris / Équipe FrontLAB et Motivation Cerveau Comportement

Thèse CIFRE en partenariat avec Humans Matter

*Fatigabilité des patients porteurs d'un gliome de bas grade
une quantification objective basée sur l'analyse du comportement*

Par Valentine FACQUE

Thèse de doctorat de Neurosciences cognitives

Dirigée par Emmanuel Mandonnet et Mathias Pessiglione
et sous la supervision de Riadh Lebib pour Humans Matter

Présentée et soutenue publiquement le 14 décembre 2021

Devant un jury composé de :

AMIEZ Céline, MCU-HDR à l'Université Claude Bernard Lyon 1, Rapportrice

WAGER Michel, PU-PH à l'Université de Poitiers, Rapporteur

DUJARDIN Kathy, PU à l'Université de Lille, Examinatrice

HERBET Guillaume, DR à l'Université de Montpellier, Examineur

LEBIB Riadh, DR à Humans Matter, Examineur

MANDONNET Emmanuel, PU-PH à Sorbonne Université, Directeur de thèse

PESSIGLIONE Mathias, MCU-HDR à Sorbonne Université, Directeur de thèse

« Le temps est l'ultime ressource finie de la vie, trouver comment l'utiliser au mieux est un vrai objectif à la fois au niveau individuel et au niveau des choix publics qui sont concernés par le bien-être humain. »

Kahneman 2005

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu les membres de mon jury, les rapporteurs Céline Amiez et Michel Wager, ainsi que les examinateurs Kathy Dujardin, Guillaume Herbet, et Riadh Lebib pour le temps qu'ils auront consacré à ma thèse.

Je voudrais également remercier mes deux directeurs de thèse, Emmanuel Mandonnet et Mathias Pessiglione, qui m'ont donné de précieux conseils et qui, par leurs questionnements tout au long de ce parcours, ont permis d'améliorer le caractère scientifique de ce travail.

Parmi les chercheurs et chercheuses des équipes FrontLAB et MBB de l'ICM, je souhaite remercier Antonius qui a toujours su répondre à mes questions à propos des scripts Matlab, et un grand merci également à Emmanuelle pour sa confiance et son accueil.

Je voudrais remercier les institutions qui ont rendu ce travail logistiquement possible : l'Hôpital Lariboisière, l'Institut du Cerveau de Paris, l'Ecole Doctorale Cerveau Cognition Comportement (ED158) et l'Agence Nationale de la Recherche par le biais de la Convention Industrielle de Formation par la Recherche.

Un grand merci à Chadia d'avoir permis la bonne gestion des agendas vis-à-vis des patients, et un immense merci aux patients et aux sujets ayant participé aux évaluations. Un grand merci aux orthophonistes Isabelle, Marion et Djaina de m'avoir partagé votre expertise de l'évaluation.

Merci à Humans Matter et surtout aux humains qui composent cette entreprise. Vous m'avez permis de rencontrer des personnes et personnalités extraordinaires, portées par un beau projet commun. Merci à Franck Tarpin-Bernard de m'avoir donné cette chance et permis de grandir sur de nombreux sujets. Merci également à Riadh et Stéphanie pour nos échanges théoriques qui ont fortement amélioré ce travail ainsi que tous les collègues avec qui j'ai eu la chance de collaborer. Je souhaite remercier l'équipe de la revue de sprint (Franck, Davy, Gwenaël, Florian) qui ensoleille de bonne humeur mes mardis matins et pour qui tout est techniquement possible. Je voudrais remercier particulièrement un groupe d'humains plus restreint de Humans Matter qui se reconnaîtront : merci pour la bonne humeur au 114 et pour le sentiment d'appartenance, merci pour les rires même en plein confinement, merci pour les hymnes issus de soirées ou week-ends qui m'ont accompagnée pendant la rédaction, merci pour

les souvenirs rapportés du ski, de Villard, de Clavy-Warby, de Fontainebleau et pour ceux des destinations prochaines !

Bien évidemment, je souhaite également remercier mes amis qui depuis de nombreuses années me soutiennent dans ce projet. Merci tout d'abord à Marie, Raphaëlle et Nathan, rencontrés sur les bancs de psycho qui, de par leurs parcours aussi riches que variés, continuent de me faire évoluer. Merci ensuite aux fleurettistes m'ayant permis de me défouler pendant plusieurs années et particulièrement à Sylvain (épéiste désormais !), Jeanne et David. Vous m'avez de nombreuses fois écouté parler de mes patients, de ma thèse, de Guillaume de Belgrade (le fameux), de mes déboires et questionnements, merci de votre patience. Et pour finir, mes moumoutes chéries (Claire, Jérôme, Julie et Marion), un grand merci pour nos discussions sans fin, pour les karaokés et les chorés, et votre soutien tout au long du chemin. Merci également à vos hommes, et un petit clin d'œil spécial pour Ben pour sa contribution dans la thèse !

Je voudrais remercier ma famille au sens large du terme, grâce à vous tous, votre soutien et vos encouragements, j'ai pu réaliser le rêve de mes 10 ans : faire de la recherche sur le cerveau. Maman, merci pour nos appels téléphoniques et l'intérêt que tu portes à mon parcours. Papa, merci pour chacune de nos discussions sur l'avenir et le réconfort que tu m'apportes. Merci à ma petite sœur Noémie, tu es ma meilleure alliée depuis toujours. Merci à mon petit frère Jean, notre connivence m'est essentielle. Merci à Xavier pour les découvertes parisiennes. Merci également à Emilie, François, Jean et Valérie d'avoir su répondre présents à des moments clés. Ensuite, un grand merci à tous mes grands-parents de m'avoir transmis leurs valeurs respectives. Un immense merci à toutes celles et ceux que j'ai oublié de citer. J'adresse également mes pensées à toutes celles et ceux que je n'oublie pas.

Laura, je n'ai pas les mots pour te remercier autant que je ne le souhaiterais. Je suis simplement extrêmement reconnaissante d'avoir croisé ton chemin. Ton soutien sans faille m'est précieux.

Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire.....	6
Introduction générale de la thèse	11
Partie recherche : Fatigabilité des patients porteurs d'un gliome de bas grade.....	12
Contexte théorique	13
1 Une définition en devenir de la fatigabilité.....	13
2 La fatigue, un symptôme fréquent	14
2.1 Fatigue et pathologies	14
2.2 Fatigue et gliome de bas grade	15
2.2.1 Définition du gliome de bas grade	15
2.2.2 Les altérations cognitives pré et post chirurgie	18
3 L'évaluation de la fatigabilité en clinique.....	19
3.1 Les questionnaires subjectifs de fatigue	19
3.2 Les mesures de fatigabilité.....	20
4 Modèle théorique de la prise de décision.....	21
4.1 Les comportements dirigés vers un but au cœur de la prise de décision	22
4.2 Évaluation, comparaison et sélection.....	23
4.2.1 Courbes d'indifférence	23
4.2.2 Théorie de l'Utilité Espérée.....	23
4.2.3 Théorie de l'Utilité Décomptée	24

4.2.4	Les anomalies dans la sélection de préférence	25
4.3	Rôle du contrôle cognitif dans la prise de décision	27
4.3.1	Système 1 « automatique » - Système 2 « contrôlé » et biais cognitifs	27
4.3.2	Résister aux heuristiques : importance du contrôle cognitif.....	29
4.4	Les limites du contrôle exécutif	29
4.4.1	De l'épuisement de l'ego à la fatigue cognitive	30
4.4.2	Implications quotidiennes d'une « fatigue » du contrôle cognitif	32
5	Structures cérébrales associées.....	33
5.1	Les bases neurales du contrôle cognitif	33
5.2	Dissociation entre évaluation et régulation dans la sélection.....	34
5.3	Résister aux récompenses immédiates.....	35
5.4	La défaillance de la résistance.....	36
6	Méthodologie de l'étude de la fatigabilité	37
6.1	Induire de la fatigue	38
6.2	Capter un changement de préférence.....	39
6.3	Modélisation computationnelle	40
6.3.1	Le modèle exponentiel (Samuelson, 1937)	41
6.3.2	Le modèle hyperbolique (Mazur, 1988).....	42
6.3.3	Le modèle exponentiel plus biais (Samuelson, 1937).....	42
6.4	L'estimation des paramètres.....	42
	Étude clinique	46

7	Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients	46
7.1	Étude préliminaire	46
7.2	Résumé en français de l'article.....	47
7.3	Copie de l'article soumis le 07 septembre 2021 à Cortex.....	49
7.4	Informations supplémentaires	83
7.4.1	Suivi des patients et sujets contrôles	83
7.4.2	Outliers et abandons	84
7.4.3	Prise de décision : quid de l'évaluation ?	87
7.5	pré/post-chirurgie comparaison	88
7.6	Les tâches de créativité	90
8	Conclusion de la partie recherche.....	91
	Partie transfert industriel : La place du digital dans l'évaluation cognitive	93
	La digitalisation d'outil d'évaluation neuropsychologique	94
1	Les enjeux de la digitalisation dans l'évaluation cognitive	95
1.1	Le contexte	95
1.2	Évaluation cognitive en milieu écologique	97
1.3	L'outil digital et les limites de la pathologie.....	98
2	La co-construction au cœur du progrès.....	98
2.1	La philosophie de l'approche design	98
2.2	Apport sciences participatives	99
2.3	L'approche du design cognitif par Humans Matter	101

3	Exemple de projets de digitalisation	104
3.1	Utilisation d'un test digital existant dans le cadre d'une salle d'opération en neurochirurgie pour la mesure de la flexibilité mentale.	104
3.2	Approche centrée sur l'utilisateur dans la transposition d'un test existant à l'évaluation pré/per/post opératoire de patients en neurochirurgie éveillée.	117
3.3	Approche centrée sur le patient dans le développement d'une batterie d'évaluation rapide et en autonomie pour patients post-neurochirurgie	118
4	Développement d'une tâche de capture de biais et élargissement théorique	120
4.1	Modèle transactionnel du stress appliqué à la fatigue	120
4.2	Évolution du Balloon Analog Risk Task (BART) jusqu'au Risk Assessment in Lake Fishing task (RALF)	122
4.2.1	Le BART	122
4.2.2	Le BART par Humans Matter	123
4.2.3	Design du Risk Assessment Lake Fishing (RALF)	124
4.3	Exploration en interne	128
4.3.1	Enquête préliminaire	128
4.3.2	Protocole expérimental : étude exploratoire	130
4.3.3	Comparaison des sélections de lacs	132
4.3.4	Comparaison des objectifs de gains	133
4.3.5	Roulette russe et comportement	134
4.3.6	Influence des facteurs situationnels	135
4.4	Perspectives d'amélioration	136

5 Conclusion partie transfert industriel.....	137
Conclusion générale.....	138
Bibliographie	139
Table des illustrations	156
Table des tableaux.....	160
Annexes	161
1 Fatigue Severity Scale (Krupp et al., 1989)	161
2 Tableau de suivi des patients et contrôles	162

Introduction générale de la thèse

Si vous prêtez l'oreille, vous vous rendrez compte que se plaindre d'être fatigué est très présent dans notre quotidien que ce soit dans le milieu professionnel « *On est lundi et je suis déjà fatigué !* », ou bien dans le cadre personnel « *Je vais rentrer tôt ce soir, je suis trop crevée* ». Seulement, cette fatigue ne porte pas le même sens lorsqu'elle vient impacter la qualité de vie quotidienne pendant plusieurs mois jusqu'à plusieurs années, comme c'est le cas chez certains patients.

Ce projet de thèse est issu d'un constat fait par Emmanuel Mandonnet qui relevait lors de ses consultations en neurochirurgie à l'hôpital Lariboisière la fréquence de cette plainte chez les patients porteurs de gliome de bas grade et le manque de compréhension de la survenue de ce symptôme impactant leur quotidien. La collaboration avec Mathias Pessiglione, ayant développé un nouveau cadre d'évaluation de la fatigue, a semblé tout à fait essentielle pour mener à bien ce projet.

De par mon parcours professionnel, j'ai eu l'opportunité d'observer des outils innovants de mesure de fonctions cognitives se développer dans le milieu de la recherche et cependant parvenir difficilement jusqu'aux patients pour leur évaluation clinique. Étant psychologue spécialisée en neuropsychologie, je connais l'importance des outils utilisés pour contribuer au diagnostic des patients et certains de leurs aspects archaïques. Nous avons choisi de mener cette recherche en partenariat avec un industriel grâce à la Convention Industrielle de Formation par la Recherche dans le but de soutenir ce transfert des connaissances vers la clinique pour le bénéfice des patients.

La première partie de ma thèse rappelle le contexte théorique de l'évaluation de la fatigue d'un point de vue clinique, puis l'apport des méthodes empruntées en économie comportementale dans le cadre de la prise de décision, et pour finir aborde les structures cérébrales associées à la fatigabilité. La seconde partie de ma thèse détaille l'application d'un nouveau cadre d'évaluation de la fatigue auprès de patients porteurs d'un gliome de bas grade afin d'en améliorer la compréhension. La dernière partie de ma thèse traite de l'apport et des enjeux de la digitalisation dans l'évaluation neuropsychologique en prenant exemple sur divers projets menés en entreprise.

Partie recherche :

Fatigabilité des patients porteurs d'un gliome de bas grade

« Un cerveau bien soigné ne se fatigue jamais. »

Jules Renard, artiste et écrivain (1864 – 1910)

Contexte théorique

1 Une définition en devenir de la fatigabilité

La fatigabilité fait partie de ces termes dont on a l'impression de connaître la définition concrète sans pour autant pouvoir l'expliquer clairement. Ce terme à la fois tangible et vécu se range pourtant dans la catégorie des termes abstraits. Chacun d'entre nous a fait l'expérience une fois dans sa vie d'être fatigable. Chacun d'entre nous a pu ressentir une variation de cette fatigabilité en fonction de moments de vie, de parcours, d'évènements, d'humeur, de charge de travail, de temps de sommeil, de ressenti général physique... Pourtant ce vécu est difficilement quantifiable et soumis à de nombreux facteurs.

Le terme fatigabilité désigne selon le dictionnaire Larousse la propension plus ou moins grande à être fatigué, à être en proie à de la fatigue. Le terme de fatigue quant à lui est apparu aux débuts du XIV^e siècle et porte comme sens le fait « d'épuiser ses forces par un effort long ou pénible » (Aimé De Montcassin, *Hist. des Normands*, éd. V. de Bartholomaeis, II, 7, p. 65). La première édition de l'Encyclopédie, parue en 1751, donne pour définition de la fatigue « l'effet d'un travail considérable ». Dans la fatigabilité on prend en compte un rapport d'augmentation de la fatigue en fonction d'un effort continu. Plus on sera fatigable et plus notre niveau de fatigue sera élevé à la fin d'un même effort continu.

Au cours de l'histoire, la définition de la fatigue par la société a bien évolué. L'historien Georges Vigarello a récemment produit un ouvrage sur l'Histoire de la fatigue du Moyen Âge à nos jours (Vigarello, 2020) détaillant le basculement d'une fatigue majoritairement associée à de la fatigue physique dans le Moyen Âge et les débuts de l'industrialisation (fatigue du voyageur en calèche, fatigue du travailleur en usine) à de la fatigue mentale, psychologique plus prégnante de nos jours dans les sociétés occidentales. Le désavantage que Georges Vigarello souligne à cette évolution de la fatigue en tant que concept vers une fatigue psychologique est d'en déterminer l'origine.

À l'histoire de la fatigue s'accompagne celle de la résistance face à la fatigue avec les moyens de la diminuer, de la contrer, soit par des produits chimiques tels que les amphétamines pour s'approcher de l'infatigabilité, soit par l'alimentation en lien avec la dépense énergétique, soit plus récemment par le sport et la méditation.

Dans notre étude, nous nous attacherons à l'étude de la fatigue et fatigabilité sous l'angle du symptôme. S'intéresser à la fatigabilité est primordial, car son impact dépasse le simple cadre de l'efficacité physique pour affecter également nos jugements et prises de décisions ce qui constitue pour les patients un véritable écueil dans la vie quotidienne.

2 La fatigue, un symptôme fréquent

2.1 Fatigue et pathologies

La fatigue est un symptôme fréquent dans la population générale. Chacun d'entre nous à un point de notre vie a fait l'expérience de la fatigue. Une enquête IPSOS en mars 2000 avait d'ailleurs montré que près d'un français sur deux (47%) avait éprouvé de la fatigue au cours de l'année. Une enquête conduite en Irlande avait également relevé la fréquence du symptôme de fatigue auprès d'un médecin généraliste. La prévalence de ce symptôme était de 25% (Cullen, Kearney, & Bury, 2002). Malheureusement, la fatigue peut avoir différentes origines ayant pour extrêmes un simple manque de sommeil, des allergies ou un rhume à des pathologies plus complexes comme l'anxiété, ou encore un traumatisme crânien.

On considère que la fatigue devient une caractéristique liée à une pathologie lorsque sa durée excède plus de 3 mois (Jason, Evans, Brown, & Porter, 2010). Dans la lignée de ce critère, on peut citer par exemple la sclérose en plaques, où 85% des patients reportent a minima des niveaux de fatigue modérés (Ford, Trigwell, & Johnson, 1998) ou plus largement toute pathologie neurologique (Chaudhuri & Behan, 2004). Une étude (Kluger, Krupp, & Enoka, 2013) a d'ailleurs étudié la propension de la fatigue dans la population en fonction des différentes pathologies neurologiques et on retrouve par exemple pour la sclérose multiple 38-83% de prévalence, 28-58% dans la maladie parkinson, 36-77% après un AVC ou encore 45-73% pour les traumatismes crâniens. C'est le cas également dans les pathologies psychiatriques où la fatigue est un critère diagnostique pour l'anxiété généralisée, la dépression majeure et les dysthymies (Ayres, 2015).

Plus récemment, la fatigue en tant que symptôme a été mise en avant dans le cas de la pandémie mondiale de la COVID-19. La fatigue est d'ailleurs l'un des symptômes d'une infection par la COVID-19 selon l'OMS. Une récente revue de littérature (Almqvist et al., 2020) constate que les virus de type SARS-CoV-2 engendrent pour 44 à 64% des patients un

symptôme de fatigue. En plus de cette analyse au moment de l'infection, de nombreuses études ont étudié la fatigue lors d'un suivi plus long terme avec l'émergence de la forme longue de cette pathologie. Ces études (Kamal, Abo Omirah, Hussein, & Saeed, 2021; Tran et al., 2021) relèvent dans un suivi au long cours que la fatigue est le symptôme le plus récurrent chez les patients (72-88% des patients).

Les patients ayant un cancer sont particulièrement à risque de ressentir de la fatigue au long de leur parcours clinique. Soixante à quatre-vingt-dix pour cent d'entre eux rapportent de la fatigue (Mitchell, 2010). Ce symptôme avait été décrit comme étant le symptôme le plus important tout type de cancer confondu (Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002). La fatigue liée au cancer est décrite comme étant « un sentiment pénible, persistant et subjectif de fatigue ou d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif lié au cancer ou à son traitement, qui n'est pas proportionnel à l'activité récente et interfère avec le fonctionnement habituel » (Berger et al., 2010). Selon plusieurs études, il est principalement lié à l'inflammation, le système immunitaire, des étiologies métaboliques et neuroendocrines, et des biomarqueurs génétiques (Saligan et al., 2015). Cependant, son développement et sa persistance restent inexpliqués : les variables démographiques, les variables liées au traitement, ou celles psychologiques ne semblent pas en lien avec la fatigue liée au cancer (Prue, Rankin, Allen, Gracey, & Cramp, 2006).

2.2 Fatigue et gliome de bas grade

2.2.1 Définition du gliome de bas grade

Les gliomes diffus de bas grade, tels que définis par la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), constituent un sous-groupe hétérogène de tumeurs primitives du système nerveux central. Les gliomes diffus de bas grade correspondent aux gliomes de Grade II de malignité, souvent appelés « gliomes de bas grade ». Dans la classification de l'OMS en 2017, les gliomes mutés au niveau du gène de l'isocitrate déshydrogénase (IDH-muté) constituent l'essentiel des gliomes diffus de bas grade. Ils incluent les astrocytomes et les oligodendrogliomes (respectivement sans ou avec codeletion 1p19q).

Les gliomes diffus de bas grade représentent environ 15% de toutes les tumeurs gliales avec une incidence de l'ordre de 1/100 000 habitant/an. Ces tumeurs naissent des cellules gliales qui se situent dans le cerveau et la moelle épinière. Ces tumeurs sont caractérisées par une

infiltration du cerveau et par une prolifération cellulaire moins importante que pour les gliomes de haut grade, ce qui explique leur moindre agressivité. Cette pathologie touche généralement des patients âgés en moyenne entre 30 et 50 ans.

Au niveau symptomatique, ces tumeurs sont généralement considérées comme asymptomatiques au cours de leur développement insidieux jusqu'au premier symptôme que constituent une crise d'épilepsie, un déficit neurologique (motricité, langage, vision, trouble du comportement...) ou des céphalées (témoignant de l'augmentation de la pression intracrânienne).

Les tumeurs des gliomes de bas grade sont principalement localisées dans des régions frontales avec une préférence pour les structures situées au niveau précentral-fronto-mésial (proche de l'aire motrice supplémentaire), mais également les structures insulaires (avec ou sans le cortex orbitofrontal). (Duffau & Capelle, 2004)

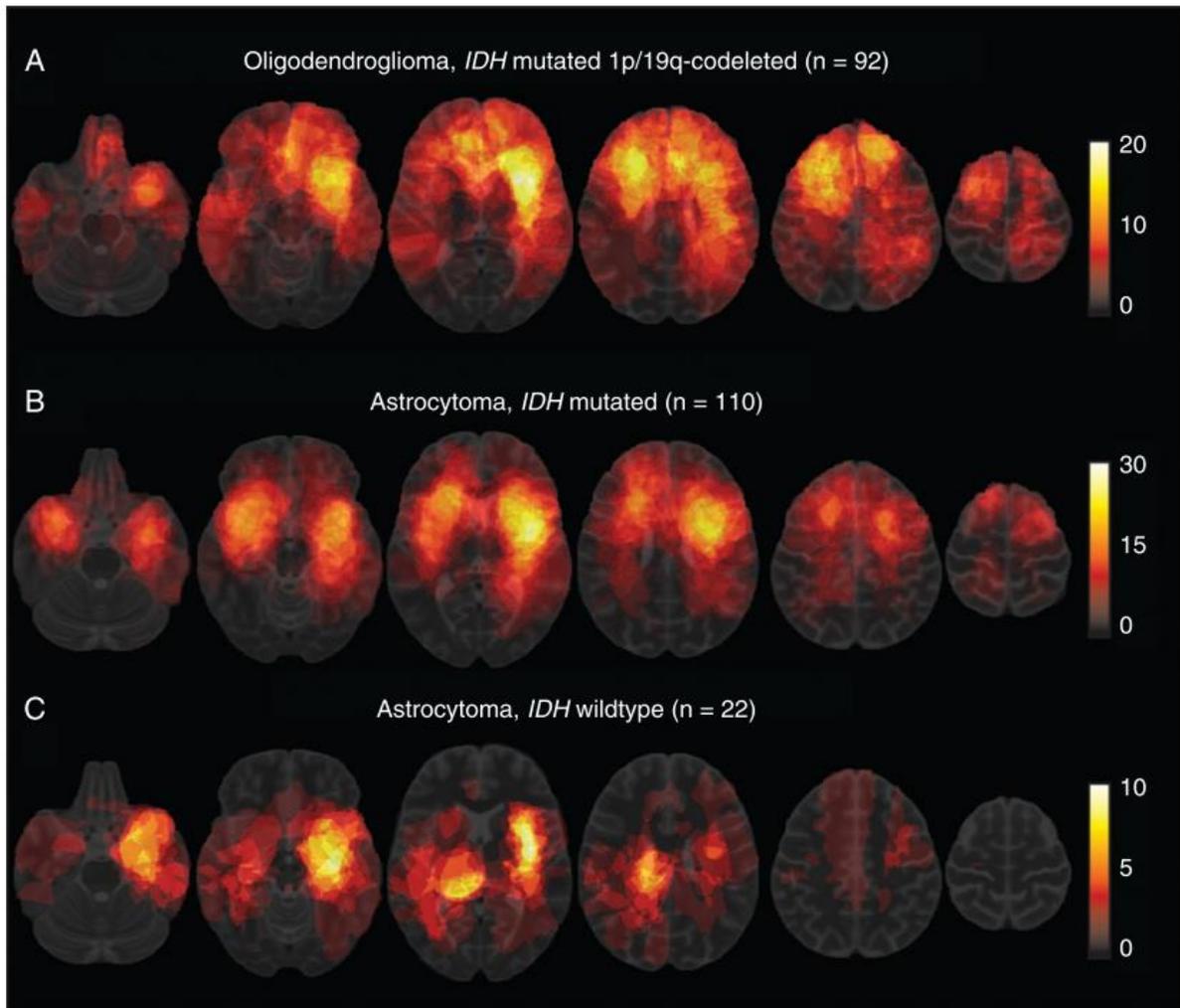


Figure 1 Reproduction de la figure de (Wijnenga et al., 2019) représentant la distribution spatiale des gliomes selon les différents sous-groupes. Les couleurs de chaque voxel dépendent de la fréquence de localisation allant de peu fréquente (en rouge) à très fréquente (en blanc). Les oligodendrogliome (A) montrent une distribution principalement au niveau des lobes frontaux, les astrocytomes IDH-mutés (B) principalement proche de la région insulaire, et pour les astrocytomes IDH-wild type (C) principalement localisé autour de la ligne médiane et des ganglions de la base.

L'exérèse chirurgicale constitue le traitement de première ligne puisque toutes les études ont montré un gain en survie en cas d'exérèse complète ou sub-totale. Plus particulièrement, en comparant les résections totales aux résections partielles, il a été montré que celles totales, lorsqu'elles étaient possibles, permettaient un allongement très significatif de l'espérance de vie (T. J. Brown et al., 2019; Weller et al., 2017). Par ailleurs, il est important de garder à l'esprit que, quand bien même des efforts sont faits pour standardiser le traitement des patients, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfices-risques propre à chaque patient. Le bénéfice réside

dans l'augmentation de la survie des patients, le risque dans la survenue d'éventuels troubles fonctionnels (Mandonnet & Duffau, 2018).

2.2.2 Les altérations cognitives pré et post chirurgie

Plusieurs études se sont intéressées aux troubles cognitifs liés aux gliomes de bas grade que ce soit avant la chirurgie ou bien suite à cette dernière (Hendriks et al., 2018; Rijnen et al., 2020; Satoer et al., 2014). Une revue de littérature en 2016 (Satoer, Visch-Brink, Dirven, & Vincent, 2016) retrouve sur 17 études que le langage était le domaine le plus souvent évalué dans le contexte de résection de gliomes. Toutes les études ont retrouvé (sauf une) une détérioration des performances cognitives immédiatement après l'opération dans au moins un domaine cognitif.

Lors d'une évaluation plus à distance, la plupart des études montrent que la majorité des patients conservent des performances identiques à celles du préopératoire, avec néanmoins un impact mesurable dans certains processus cognitifs, comme l'attention et la vitesse de traitement (Hendriks et al., 2018). Une étude réalisée conjointement avec l'équipe de l'hôpital Lariboisière s'est intéressée au devenir neuropsychologique d'une vingtaine de patients ayant subi une neurochirurgie éveillée frontale droite et rapporte des résultats tout à fait comparables (Barberis et al., 2021). Dans cette dernière étude, alors même que leurs performances cognitives postopératoires sont identiques à celles du préopératoire, certains patients rapportent une nette augmentation de la fatigabilité.

Une méta-analyse récente (van Coevorden-van Loon, Coomans, Heijenbrok-Kal, Ribbers, & van den Bent, 2017) sur plus de 917 cas de patients avec un gliome de bas grade a montré que 39 à 77% souffraient de fatigue. Cette fatigue était d'ailleurs observée malgré une grande variété de traitement : chirurgie partielle ou totale (80% des cas), suivie d'une radiothérapie (68% des cas), d'une chimiothérapie (11%), ou une combinaison radio-chimiothérapie.

La question de la fatigue est centrale dans la balance bénéfico-risque puisque l'impact fonctionnel de la fatigue est important dans la vie quotidienne des patients notamment à cause du retentissement fonctionnel majeur (Roerink et al., 2017). Plusieurs études montrent d'ailleurs la forte corrélation existante entre la qualité de vie chez ces patients et la fatigue ressentie (P. D. Brown et al., 2006; Gustafsson, Edvardsson, & Ahlström, 2006).

L'importance de pouvoir qualifier et quantifier ce symptôme de manière précise devient cruciale afin de non seulement aider à la compréhension et à l'étude de ce symptôme, mais également de pouvoir observer des évolutions dans le cas où des solutions pourraient être apportées aux patients qui le subissent.

3 L'évaluation de la fatigabilité en clinique

La fatigabilité correspond à l'augmentation de la fatigue dans le contexte d'une activité (soit cognitive, soit physique, soit sociale). On distingue donc les questionnaires subjectifs de fatigue qui correspondent à de la fatigue des autres mesures en lien avec la fatigabilité.

3.1 Les questionnaires subjectifs de fatigue

Classiquement, on utilise en clinique des échelles standardisées de mesure de fatigue correspondant à un état d'un sujet à un instant et faisant généralement plus état des impacts dans la vie quotidienne de niveaux de fatigue avec des questions comme « La fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités » dans la Fatigue Severity Scale (cf. Annexe p.161 (Krupp, Larocca, Muir Nash, & Steinberg, 1989))

Dans une revue de littérature récente, Gawron (Gawron, 2016) fait état des 27 questionnaires subjectifs existant à ce jour en détaillant les données sur lesquels ils se basent, mais également les études de fiabilités et de validation associées. Très peu de ces questionnaires disposent de telles études. De plus, ils sont le plus souvent liés à un contexte : la fatigue chez les patients atteints de cancer, la fatigue des pilotes de l'armée, la fatigue lors d'insomnie...il est donc difficile de trouver l'échelle adaptée à la population que l'on souhaite étudier et de s'assurer de leur consistance interne. Il existe néanmoins des tentatives d'homogénéisation des échelles utilisées pour évaluer la fatigue et des recommandations associées pour choisir la bonne échelle (Dittner, Wessely, & Brown, 2004; Kluger et al., 2013).

Dans les études de la fatigue liée au cancer, une revue (Prue et al., 2006) met en évidence que parmi les 21 études incluses dans la méta analyse, pas moins de 8 échelles différentes ont été utilisées pour mesurer le symptôme de fatigue chez ces patients, ce qui rend difficile (si ce n'est impossible) de généraliser les données.

Au-delà des problèmes de validité et de fiabilité de ces questionnaires subjectifs, il existe des biais liés à l'utilisation de questionnaires auto-déclaratifs. Puisque la fatigue est une sensation subjective, elle peut être sous ou sur-évaluée. Par ailleurs, certains patients pourraient avoir des difficultés à mesurer leurs états internes dans le cas de déficits cognitifs. Un autre biais réside dans la volonté de faire plaisir à l'aidant en minimisant les troubles. Enfin, il existe des facteurs de confusion, comme les états psychologiques avec baisse de motivation ou mauvaise humeur (Gawron, 2016; Ponsford, Schönberger, & Rajaratnam, 2015).

Par ailleurs, il est subtil pour un individu de faire la différence entre fatigabilité et fatigue ce qui limite, une fois encore, la fiabilité des résultats des questionnaires subjectifs.

3.2 Les mesures de fatigabilité

Une revue de littérature récente (Kim et al., 2018) à propos de mesures de fatigabilité utilisées en routine clinique les décompose en 3 sous-types :

- les échelles subjectives de fatigabilité : des échelles autodéclaratives renseignées par le patient lui-même et qui se rapprochent des mesures de fatigue ci-dessus.
- les échelles subjectives de fatigabilité perçue : avant et suite à un test de performance défini, on propose au patient de compléter une échelle en indiquant son niveau de fatigue. Le delta entre la fatigue perçue au début du test et à la fin du test permet de mesurer la fatigabilité perçue. L'avantage de cette échelle est qu'elle permet une mesure rapide ne nécessitant aucun matériel spécifique si ce n'est une échelle de Likert. En revanche, à moins d'avoir des tests de performance très standardisés (marcher sur un tapis de marche pendant 5 minutes à la vitesse de 4km/h ou bien faire 5 minutes d'une même tâche n-back) il est difficile de normaliser les performances des patients.
- les mesures de fatigabilité par la détérioration d'une performance au fil du temps. L'avantage de cette mesure est qu'elle ne se base pas sur une évaluation subjective et qu'elle est d'implémentation simple (mesures toute les minutes de la vitesse de marche ou encore du taux d'erreur au n-back). Le même problème de standardisation reste néanmoins présent.

Parmi les 14 mesures identifiées, seulement 6 disposaient d'étude sur la validité et/ou la fiabilité et, tout comme pour les mesures autodéclaratives, il persiste les mêmes inquiétudes concernant le biais de la mesure.

Face à ce constat d'un manque d'outil valide et fiable en pratique clinique nous nous sommes tournés vers une étude de la fatigabilité à travers la prise de décision en se basant sur des indices comportementaux.

4 Modèle théorique de la prise de décision

La théorie de la prise de décision est à la croisée de nombreux champs scientifiques (mathématiques, sociologie, économie, sciences cognitives, psychologie ...). Notre étude s'intéresse particulièrement aux perspectives complémentaires que peut apporter la vision psychologique par rapport à la vision économiste dans la prise de décision.

Les économistes néoclassiques de la fin du XIXe siècle ont développé une théorie proposant une vision rationnelle du comportement humain, l'« homo-economicus » qui tendrait à une **maximisation de l'utilité**. L'utilité est un concept développé par les économistes afin de comprendre comment des êtres humains répartissent leurs ressources limitées entre les différentes options proposées (en biens et services) qui leur procurent une certaine satisfaction. Maximiser cette utilité c'est chercher, lorsqu'on fait face à un choix, à opter pour celui permettant d'obtenir le maximum de satisfaction tout en fournissant le moindre coût. Par exemple : si la boulangerie vous propose deux baguettes strictement identiques pour deux prix différents, vous choisirez bien évidemment la moins chère.

La prise de décision est un processus cognitif de haut niveau se déroulant essentiellement en deux étapes : l'évaluation des options disponibles puis la sélection de la meilleure des options. Ces deux mécanismes à l'œuvre dans la prise de décision sont autant de sources de biais possibles, et générateurs de comportements irrationnels. Les psychologues s'efforcent de démontrer et d'intégrer dans la maximisation de l'utilité de nouvelles informations propres au raisonnement humain, parfois « irrationnel » ou du moins difficile à prédire.

4.1 Les comportements dirigés vers un but au cœur de la prise de décision

Les fonctions d'utilités permettent à un individu faisant face à un choix d'assigner une valeur subjective à la récompense qui lui est proposée, mais également d'assigner une valeur subjective à l'effort nécessaire pour l'obtenir. (Prévost, Pessiglione, Météreau, Cléry-Melin, & Dreher, 2010) La différence entre le bénéfice perçu et le coût de l'action nécessaire pour l'obtenir permet de savoir si la valeur d'utilité nette de cette action est positive pour un individu. Décider revient donc à maximiser une valeur nette : Valeur nette = bénéfice attendu – coût attendu. Par exemple, partons du postulat que vous aimez bien les croissants, que pour vous ils représentent une « utilité » de 10, à l'inverse vous détestez marcher, et 2 km de marche représentent pour vous une « utilité » de -20. Si l'action pour obtenir le croissant que vous souhaitez est de marcher 2 km, alors la valeur nette de l'action pour aller le chercher est négative. Si aucune alternative n'est possible alors il est peu probable que vous vous engagiez dans cette marche vers le croissant. En revanche, si d'autres alternatives vous sont possibles votre cerveau cherchera alors à optimiser le comportement dans le but de parvenir au but défini (y aller à vélo ? en voiture ?).

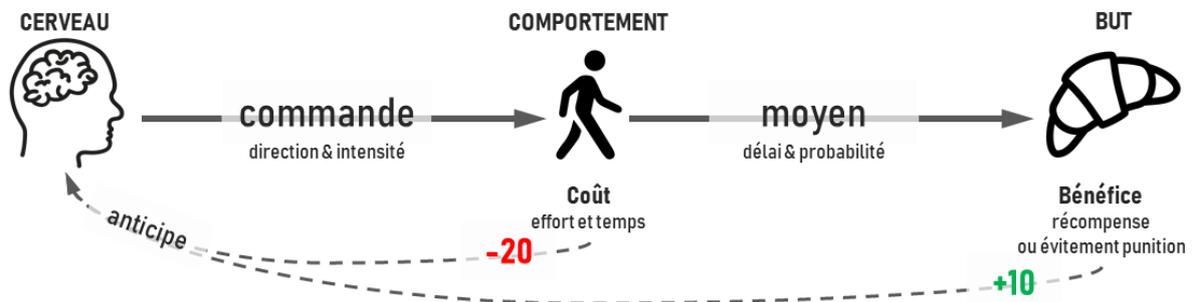


Figure 2 Schéma illustré de comportements dirigés vers un but. Inspiré de la figure présente dans Pessiglione *et al.*, 2018. Le cerveau adapte la direction et l'intensité du comportement afin de réduire le délai ou d'augmenter la probabilité d'atteindre le but souhaité. Est représenté ici un des comportements possibles ainsi que les « utilités » associées. Afin de parvenir à une valeur nette de l'action qui soit positive, il faudrait disposer d'une alternative de comportement (comme prendre le vélo) qui après évaluation pourrait être perçu plus positivement que les 2 km de marche.

La motivation ainsi schématisée consiste à prendre des décisions pour atteindre le but souhaité et accepter la quantité de coûts à payer qui y est associé. Cette valeur nette dirige les choix et oriente les actions.

4.2 Évaluation, comparaison et sélection

L'évaluation des options disponibles se base sur le postulat que les personnes chercheront toujours à maximiser l'utilité dans chaque contexte, mais également que l'évaluation joue un rôle primordial dans le but d'ensuite sélectionner la meilleure des options. Nous détaillerons dans les paragraphes qui suivent comment sont comparées les valeurs entre elles et les différentes composantes jouant un rôle dans ces évaluations.

4.2.1 Courbes d'indifférence

En opérant la bascule de conversion en utilité, il est possible de comparer l'évaluation subjective d'options de différentes catégories. Francis Ysidro Edgeworth, philosophe et économiste, est le premier, en 1881 (Edgeworth, 1881), à introduire le principe de **courbe d'indifférence**. Une courbe d'indifférence est créée à partir de l'ensemble des combinaisons de deux biens qui procurent à un individu un même niveau de satisfaction (iso-utilité). Ainsi un individu à qui l'on propose de choisir entre 1 pomme et 1 poire aura certainement une préférence pour l'une ou l'autre des options (par exemple un individu préférant les poires préférera choisir cette dernière dans cette configuration 1 pomme < 1 poire). En revanche, en faisant varier les quantités, il est possible d'atteindre un niveau d'indifférence où l'une ou l'autre des options lui seraient égales (par exemple 3 pommes = 1 poire). Les premières expérimentations sur cette propriété furent menées par Thurstone en 1931. Il demandait aux participants de choisir entre différentes combinaisons de chapeaux, manteaux et chaussures (Thurstone, 1931). Viennent ensuite Rousseas et Hart en 1951 où ils proposaient à de nombreux étudiants des œufs et du bacon (Rousseas & Hart, 1951). Ces deux expérimentations ont confirmé expérimentalement la présence de courbes d'indifférence chez les individus.

4.2.2 Théorie de l'Utilité Espérée

Von Neumann et Morgenstern ont développé en 1944, dans le livre sur la Théorie des Jeux et le Comportement (Von Neumann & Morgenstern, 1944), la Théorie de l'Utilité Espérée, qui s'applique lorsque la prise de décision comporte un risque connu, présentant une certaine probabilité d'apparition. A contrario, la notion d'incertitude fait référence à un risque existant, mais dont la probabilité ne nous est pas (encore) connue. L'« homme économique » cherche alors à **maximiser l'utilité espérée**.

La Théorie de l'Utilité Espérée repose sur quatre axiomes permettant de statuer l'évaluation des options dans un contexte de risque : (1) l'homme économique est capable d'énoncer une **préférence** ou une **équivalence** entre différentes options, (2) les préférences sont **transitives**, c'est-à-dire que s'il préfère A à B, et qu'il préfère B à C alors il préfère A à C, (3) ces préférences sont **continues**, c'est-à-dire qu'il est possible de trouver dans le cas où $A > B > C$ une combinaison de probabilité de A et de C menant à l'équivalence de B, (4) les préférences sont **indépendantes**, c'est-à-dire que si $A > B$ alors cette préférence reste stable, peu importe les autres options ajoutées à A et B.

La première expérimentation en psychologie menée par Mosteller et Nogee en 1951 (Mosteller & Nogee, 1951) consistait à jouer au poker d'as (un jeu de société se jouant avec 5 dés à 6 faces représentant les valeurs les plus hautes d'un jeu de cartes) pendant lequel des étudiants de Harvard et des soldats de la garde nationale pouvaient accepter ou refuser de miser en fonction de leur croyance à faire mieux que le jeu de dés qui leur était présenté. Mosteller et Nogee ont ainsi pu mettre en évidence les points d'indifférences pour chacune des « mains » présentées aux participants, c'est-à-dire les combinaisons de jeux de dés pour lesquels les participants acceptaient une fois sur deux de miser.

4.2.3 Théorie de l'Utilité Décomptée

Les valeurs d'utilités sont affectées par le temps. C'est ce que l'on appelle le décompte temporel. Si on vous propose 20€ demain ou dans 1 mois, votre préférence subjective est vite établie en faveur de la première option. L'incertitude inhérente au délai n'étant pas suffisante pour expliquer ces choix et notamment la non-linéarité de ce décompte (l'utilité diminue rapidement pour les délais assez courts, et diminue moins fortement lorsqu'il est question de délais plus longs), Samuelson propose une Théorie de l'Utilité Décomptée (Samuelson, 1937). Selon sa conception, l'individu (1) décide de manière globale face au choix présenté, (2) l'utilité est considérée comme indépendante des choix précédents, (3) les choix faits sont stables assurant ainsi une cohérence intertemporelle. Ainsi, il est possible de calculer pour chaque individu l'actualisation subjective propre aux préférences temporelles de chacun et calculer ainsi pour chaque individu à quel point est-ce que 20€ proposé demain auront baissé en terme d'utilité dans 1 mois.

4.2.4 Les anomalies dans la sélection de préférence

Au tout début des années 1980, Richard Thaler propose des évidences empiriques challengeant les descriptions faites du comportement économique humain (Thaler, 1981). Quelques années plus tard, Daniel Kahneman, Jack Knetsch et Richard Thaler (Kahneman, Knetsch, & Thaler, 1991) ouvriront une rubrique destinée aux anomalies dans les prises de décisions économiques. La recherche dans le domaine de la prise de décision a longtemps été influencée par l'étude de l'utilité espérée et des anomalies associées (proposée notamment par Tversky et Kahneman). Lowenstein et Prelec ont au début des années 1990 élargi les réflexions des « anomalies » existantes dans le domaine de l'utilité escomptée pour les mettre en correspondance avec celles déjà observées dans les choix risqués (Prelec & Loewenstein, 1991). Ils relèvent cinq anomalies s'appliquant à l'utilité escomptée / espérée (seront détaillés les effets en gras) :

- **L'effet de différence commune / L'effet de ratio commun**
- **L'effet d'immédiateté / L'effet de certitude**
- L'asymétrie gain-perte / L'effet de reflet
- L'effet de magnitude / L'effet « cacahuète »
- **L'effet du cadre / L'effet du cadre**

L'effet de différence commune / L'effet de ratio commun

Dans le cas de l'utilité décomptée, cet effet se traduit par le fait que la préférence d'une personne entre deux propositions futures devrait dépendre uniquement de l'intervalle de temps absolu séparant l'obtention de ces deux récompenses. C'est-à-dire que si on vous propose de faire un choix entre obtenir 20€ dans 3 mois ou 25€ dans 3 mois, votre préférence devrait être identique si on vous propose de choisir entre 20€ dans 1 an ou 25€ dans 1 an et 1 mois. Seulement l'impact du temps ne semble pas être constant dans notre prise de décision. Une différence d'un mois ne semble pas avoir le même poids dans notre prise de décision à mesure qu'il est distant dans le temps.

Dans le cas de l'utilité espérée, cet effet se traduit par le fait que les probabilités ne sont pas perçues de manière linéaire. Ainsi, si vous êtes indifférent lorsqu'on vous propose de choisir par exemple entre 25% de chance de gagner 250€ ou 50% de chance de gagner 100€, cela n'implique pas forcément que vous soyez indifférent au choix suivant 2.5% de chance de gagner

250€ ou 5% de chance de gagner 100€ et vous préférerez certainement les 2.5% de chance de gagner 250€.

L'effet d'immédiateté / L'effet de certitude

Certains chercheurs proposent l'existence d'un effet additionnel à l'effet de différence / ratio commun. Ils proposent une discontinuité dans les préférences plus on s'approche de leur point maximal de significativité à savoir un temps nul ou option immédiate pour la durée, et pour la probabilité lorsque l'on s'approche de la certitude. Il existe ainsi un biais pour le présent ou biais d'immédiateté dans les choix intertemporels et un biais pour les options sûres dans les choix risqués.

L'effet du cadre

L'effet du cadre est présent à la fois pour l'utilité escomptée et espérée. L'effet du cadre s'explique par un renversement des préférences en fonctions de la manière dont sont présentées les différentes composantes d'un choix bien que les composantes de ce choix restent identiques. On peut faire un parallèle entre proposer de choisir un verre à moitié plein ou bien un verre à moitié vide. Même si le verre est rempli de la même manière, le cadre par lequel il est introduit vous engagera à une évaluation différente de la situation. Dans le cadre des choix avec probabilités, il est possible de jouer sur la possibilité de gain ou de perte comme dans l'article d'origine (Tversky & Kahneman, 1981) où les expérimentateurs demandent aux participants de choisir le destin de 600 personnes faisant face à une catastrophe. Ils doivent choisir entre :

- (*option A*) sauver 200 personnes
- ou (*option B*) 1/3 probabilité de sauver 600 personnes et 2/3 de probabilité de ne sauver personne.

Dans ce cadre-là, vous êtes probablement tentés de choisir l'option A comme 72% des participants à l'étude. Dans un nouveau cadre, on vous propose de choisir entre :

- (*option A*) 400 personnes décèdent
- ou (*option B*) 1/3 de probabilité que personne ne meure et 2/3 de probabilité que 600 personnes décède.

Dans ce nouveau cadre, vous êtes probablement tentés de choisir l'option B cette fois-ci comme 78% des participants à l'étude. Si vous prêtez attention au problème posé, les probabilités sont identiques seulement la préférence se renverse en fonction du cadre de présentation.

D'autres études ont montré l'existence d'un effet du cadre similaire dans le cadre de choix intertemporels (Loewenstein, 1988).

4.3 Rôle du contrôle cognitif dans la prise de décision

4.3.1 Système 1 « automatique » - Système 2 « contrôlé » et biais cognitifs

Dans la lignée des théories des doubles processus (*dual-process theories*), Kahneman et Frederick (Kahneman & Frederick, 2002) évoquent l'existence de deux systèmes intervenant dans les processus cognitifs, prise de décision comprise. Ces deux systèmes se distinguent par leur **vitesse**, **contrôlabilité** et le **contenu** sur lesquels ils opèrent. Le **système 1**, ou **système « intuitif »**, est un système automatique, il se met en place sans effort, il est associatif, rapide, travaille en parallèle et est opaque (c'est-à-dire que nous n'avons pas conscience des différentes étapes du processus qui s'opère). Il résulte généralement en une action adaptée. Le système 1 peut traiter du contenu affectif, des propensions causales, du concret, du spécifique, des prototypes. Malgré le fait que le système 1 puisse faire écho lors de sa description à un système archaïque primaire non complexe, il est tout à fait possible et exprimé par les auteurs que le système 1 internalise des opérations complexes afin de les automatiser. Le **système 2**, ou **système « réflexif »**, est un système contrôlé, qui demande des efforts lors de sa mise en place, il est déductif, lent et travaille de manière sérielle et transparente (c'est-à-dire que nous avons conscience des étapes jalonnant son intervention). Il résulte généralement à l'application d'une règle. Le système 2 peut traiter du contenu neutre, des statistiques, de l'abstrait, des sets de données.

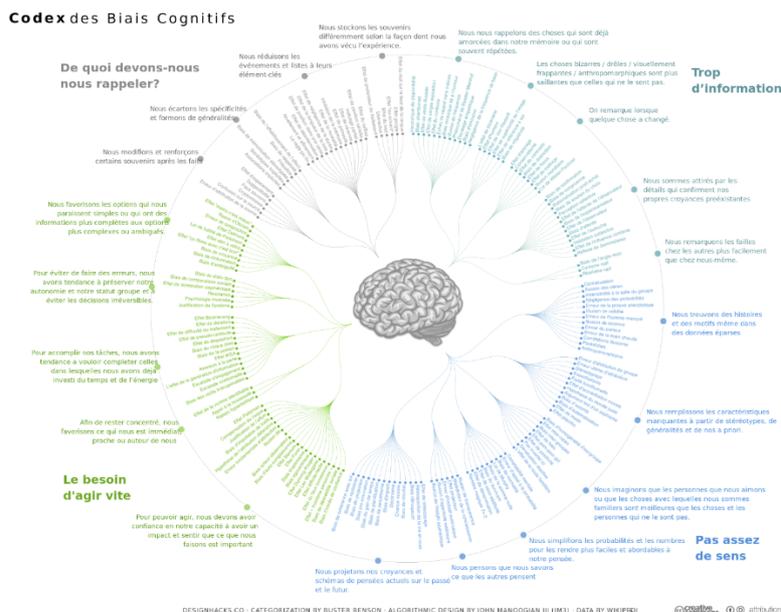


Figure 3 Codex des biais cognitifs catégorisés par Buster Benson et designé par John Manoogian III (JM3).

En 1974, Tversky et Kahneman ont mis en évidence l'existence de **biais cognitifs dans les processus de raisonnement** (Tversky & Kahneman, 1974). Cet article inaugural donne la définition des biais cognitifs comme des raccourcis mentaux ou heuristiques pris lors de processus de raisonnement amenant parfois à faire des erreurs.

Dans l'article issu de la conférence donnée par Daniel Kahneman lors de la remise de son prix Nobel d'économie (Kahneman, 2003), il détaille notamment que lors de la **compétition entre les systèmes 1 et 2**, celui qui est le moins coûteux, à savoir le système 1 qui est automatique, gagnera dans la majorité des cas. Quand bien même un contrôle est effectué des résultantes de l'activité de ce système 1, ce contrôle n'est pas aussi strict qu'il paraît et des jugements hâtifs effectués par le système 1 pourront s'avérer erronés.

Un des exemples les plus connus dans le domaine des biais cognitifs consiste à répondre à la situation suivante : « Une raquette et une balle coûtent 1,10€ au total. La raquette coûte 1€ de plus que la balle. Combien coûte la balle ? ». Si intuitivement la réponse qui vous vient est 10 cts alors vous venez de faire l'expérience d'un biais cognitif. Si vous reprenez les calculs attentivement vous vous rendrez compte que les calculs ne sont pas bons (10cts pour la balle, 1€ de plus pour la raquette donc 1.10€ la raquette = 1.20€).

Cette théorie du système 1 – système 2 fait l’hypothèse qu’il existe des erreurs systématiques par rapport à un comportement rationnel et qui s’expliquent par des raccourcis mentaux, plus faciles d’accès et moins coûteux à mettre en œuvre. Seulement, cette approche est limitée par une absence de modélisation du processus à l’œuvre. Au-delà de proposer une liste d’heuristiques, cette théorie manque de précision dans les conditions, situations et sous quels arbitrages elle se met en œuvre. L’intégration de ces biais ou anomalies dans un objectif de modélisation de la maximisation de l’utilité à l’œuvre chez chacun nous semble être un bon cadre pour cette étude.

4.3.2 Résister aux heuristiques : importance du contrôle cognitif

Une explication de ces différentes anomalies (ou biais) a été proposée par Simon en 1955 (Simon, 1955) en faisant référence aux contraintes pesant sur la rationalité humaine comme le manque de temps, des connaissances incomplètes ou encore pas suffisamment de puissance de calcul cérébral qui nous empêcherait de déterminer quelle option serait la bonne. Par ailleurs, une autre alternative proposée par Thorngate quelques décennies plus tard (Thorngate, 1980) stipule que le cerveau préfère miser sur *l’efficacité plutôt que la performance*. Ainsi, sans en avoir conscience, nous serions constamment en train de faire des compromis entre agir avec précision ou bien préserver nos ressources cognitives. La prise de décision n’échappe pas à cette règle et la part du contrôle cognitif engagé dans la prise de décision pourrait ne pas être systématiquement déployée et surtout déployée de manière proportionnelle à la valeur attendue. En d’autres termes, le bénéfice d’engager le contrôle cognitif au cours d’une prise de décision augmentera effectivement l’opportunité de sélectionner la bonne option. Cependant, dans une perspective de compromis effort – récompense, le niveau d’engagement du contrôle cognitif dépendra des enjeux.

4.4 Les limites du contrôle exécutif

Nous venons de voir les différents processus à l’œuvre lors de prise de décision avec notamment les phases d’évaluation, de comparaison et de sélection de la meilleure option. Nous nous intéresserons dans le chapitre suivant aux conséquences liées à la surcharge du contrôle cognitif que nous mettrons directement en lien avec la fatigue cognitive.

4.4.1 De l'épuisement de l'ego à la fatigue cognitive

Dans un chapitre de son livre (Kahneman, 2011), Kahneman revient sur l'épuisement du système 2. Le contrôle de soi - qu'il associe au système 2 - et l'effort mental semble selon lui puiser dans les mêmes ressources. Il évoque notamment les travaux pionniers de Baumeister (Baumeister, Bratslavsky, Muraven, & Tice, 1998) dans la conceptualisation de l'épuisement du contrôle de soi, appelé dans l'article « épuisement de l'ego » (*ego-depletion*). Selon la théorie de Baumeister, le contrôle de soi est nécessaire pour certaines activités et nous disposons chacun d'un stock limité de ressource de contrôle. Une fois ce stock épuisé, nous ne pouvons plus solliciter cette fonction de contrôle de soi. Une des expériences de cette théorie consistait à faire sauter un repas à des participants puis à les tenter par des cookies (en embaumant la pièce du parfum de cookies juste cuits et en disposant des cookies sur la table) tout en les obligeant à goûter à deux-trois radis pour ensuite les faire travailler sur des puzzles insolubles. Dans la condition contrôle, les participants n'avaient pas de tentation odorante ni de nourriture proposée. Dans la condition miroir, les participants ayant sauté un repas et tentés par les cookies devaient goûter aux cookies (au lieu des radis). Les résultats montraient que les participants dans la « condition radis », ayant dû résister à l'odeur des cookies sans pouvoir y manger, abandonnaient plus vite la tâche du puzzle et faisaient moins de tentatives pour résoudre ce puzzle impossible que dans la « condition cookie », ayant pu succomber à la tentation des cookies, ou contrôle. Les conclusions de l'auteur allaient dans le sens d'un coût psychique nécessaire afin de résister à la tentation qui entraînait par la suite un abandon précoce dans la tâche du puzzle. En dépit de la cohérence intuitive comme quoi nos fonctions cognitives fonctionneraient comme une pile qui une fois épuisée par une activité ne permettrait pas l'engagement dans une autre activité, de nombreuses tentatives de reproduction de cette expérience se sont avérées infructueuses. La plus récente démontre lors de réplique par de multiples équipes un effet nul de cet épuisement de l'ego (Hagger et al., 2016).

Plus récemment, une équipe a partagé ses réflexions sur la notion de limite du self-control (Inzlicht, Schmeichel, & Macrae, 2014) en introduisant un nouveau cadre théorique ne donnant pas de limite finie au self-control, mais plutôt un équilibre à trouver dans la priorisation des tâches à effectuer. Ce cadre implique de se placer à un étage métadécisionnel et de considérer que le contrôle cognitif est dépendant de la motivation à l'exécuter. Comme décrit par les auteurs, s'engage alors un arbitrage entre deux options d'activités : une activité qu'on a envie de faire (motivation intrinsèque) et une activité que l'on doit faire (motivation

extrinsèque). Selon cette théorie, lorsque le contrôle cognitif est engagé sur une activité que l'on doit faire (phase d'exploitation), il s'épuise au fur et à mesure et finit par se désengager. Ce désengagement entraînerait alors une phase d'exploration guidée par une augmentation de la saillance attentionnelle et émotionnelle de tâche alternative plus agréable. Au-delà de l'agréabilité de la tâche et de la distinction motivation intrinsèque et extrinsèque, nous avons vu que la motivation consiste à prendre des décisions pour atteindre le but souhaité et accepter la quantité de coûts à payer qui y est associée. Cette valeur nette dirige les choix et oriente les actions.

Cette théorie descriptive n'a pas encore été prouvée expérimentalement, mais propose un regard alternatif et descriptif sur des processus qui pourraient être à l'œuvre lors d'un désengagement du contrôle cognitif spécifique à une tâche.

La notion de coût associé à la mise en place d'un contrôle cognitif a, dans les premiers temps de la littérature scientifique, été fortement attachée à la notion d'épuisement de l'ego comme vu précédemment. Au fil du temps cette notion s'est étendue à d'autres domaines de la littérature afin d'expliquer pour d'autres fonctions cognitives certains des effets observés en invoquant la loi de l'effort minimal. Cette loi stipule que « Si deux séquences comportementales ou plus, chacune impliquant une quantité différente de consommation d'énergie ou de travail, ont été renforcées de manière égale un nombre égal de fois, l'organisme apprendra progressivement à choisir la séquence comportementale la moins laborieuse menant à l'obtention du renforcement de la situation ». D'abord proposée en 1943 par Hull, elle s'appliquait dans un premier temps à toute séquence comportementale comprenant un exercice physique. Cette loi a ensuite été appliquée aux domaines cognitifs grâce aux travaux de Kool et collaborateurs. (Kool, McGuire, Rosen, & Botvinick, 2010). C'est également grâce à cette même équipe que le coût du contrôle cognitif fut considéré comme une entité à part entière et mesurable. Deux équipes ont d'ailleurs proposé des paradigmes permettant de mesurer ce coût du contrôle cognitif (Dixon & Christoff, 2012; Westbrook, Kester, & Braver, 2013). L'étude de 2012 proposait des récompenses variées en fonction de si elles impliquaient un contrôle cognitif ou non lors de leur réalisation. L'étude de 2013 propose à des participants un libre choix entre une tâche demandant un effort cognitif important et permettant de gagner plus qu'une autre tâche demandant un effort cognitif plus faible, et ce afin de mesurer le point d'indifférence de l'effort cognitif.

4.4.2 Implications quotidiennes d'une « fatigue » du contrôle cognitif

Dans la vie quotidienne, la fatigue s'observe généralement dans les prises de décisions quotidiennes des individus, comme sur leur lieu de travail. Ainsi il a été observé dans le cadre d'études sur la prise de décision de certaines professions au décours de la journée que plus un individu était fatigué et plus ses décisions s'en retrouvent impactées (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

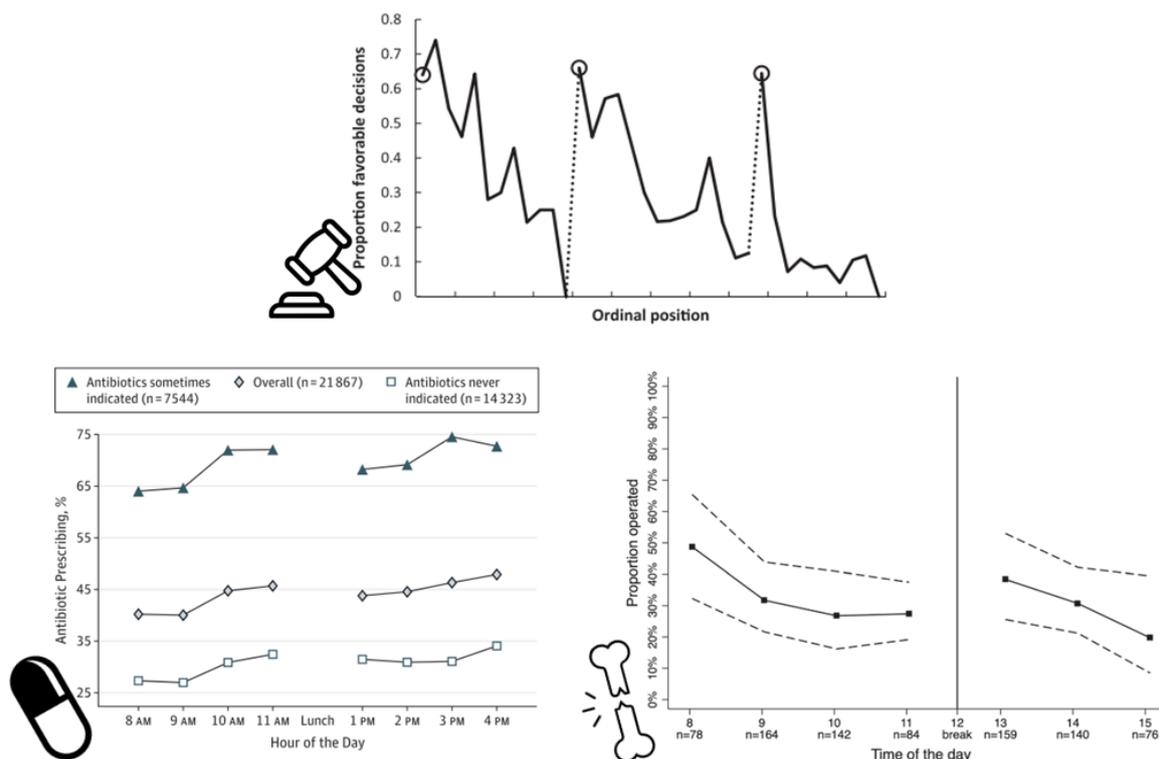


Figure 4 Reproduction de 3 figures principales de 3 articles indiquant les variations dans la prise de décision au cours d'une journée de travail pour un juge (en haut), un médecin généraliste (en bas à gauche) et un chirurgien (en bas à droite). En haut est représentée la proportion des décisions favorables (les pointillés verticaux représentent les pauses dans la journée), en bas à gauche est représentée la prescription d'antibiotique en fonction de leur indication réelle par rapport à la pathologie présentée, et en bas à droite est représentée la proportion de décisions en faveur d'une chirurgie.

Ainsi, la proportion des décisions favorables qu'accorde un juge diminue à mesure qu'il s'éloigne de sa dernière pause (Danziger, Levav, & Avnaim-Pesso, 2011). Dans la même lignée un médecin généraliste prescrit plus facilement des antibiotiques non nécessaires à la fin de chaque demi-journée de travail puisque cette option représentant la sécurité et la facilité (Linder et al., 2014). De la même manière, les patients qui rencontrent un chirurgien à la fin de sa

journée de travail sont moins susceptibles de se voir prescrire une chirurgie que ceux l'ayant vu au début de sa journée de travail et ceux à cause d'une augmentation des décisions reposant sur l'heuristique du statu quo (E. Persson, Barrafreem, Meunier, & Tinghög, 2019). Une autre étude (Ma et al., 2013) avait par ailleurs montré que plus des personnes étaient en manque de sommeil et plus elles étaient sensibles au biais racial dans les décisions de tirer/ne pas-tirer dans des simulateurs d'entraînement pour de nouvelles recrues de la police.

L'influence de la fatigue sur la prise de décision et notamment sur l'augmentation de la sensibilité aux heuristiques par défaut de contrôle cognitif peut avoir des conséquences critiques qui expliquent l'implication des chercheurs dans ce domaine. Nous aborderons dans le chapitre suivant les liens et structures communes qui sous-tendent les différents comportements observés.

5 Structures cérébrales associées

5.1 Les bases neurales du contrôle cognitif

Etienne Koechlin propose dans un article de 2003 l'architecture du contrôle cognitif dans le cortex préfrontal chez l'humain (Koechlin, Ody, & Kouneiher, 2003). Le modèle fonctionnel qu'il propose fait état de trois niveaux de traitement de l'information imbriqués les uns après les autres en cascade. Le premier niveau de traitement est le traitement épisodique et fait appel aux régions rostrales du cortex préfrontal latéral. Il permet de sélectionner parmi un set d'associations stimulus-réponses celles déjà évoquées dans un même contexte ou celles correspondant à un objectif défini. Le second niveau de traitement est celui du contrôle contextuel qui fait appel aux régions caudales du cortex préfrontal latéral. Il permet de sélectionner les associations stimulus-réponses qui seraient pertinentes par rapport au contexte externe perçu. Le troisième niveau de traitement est dédié au contrôle sensoriel. Ce contrôle sensoriel vient sélectionner les actions motrices en réponse aux stimuli observés. Le contrôle sensoriel fait appel aux régions prémotrices latérales. La cascade attendue est donc la suivante : contrôle épisodique > contextuel > sensoriel. Les données obtenues par IRMf dans le cadre de cette étude ont confirmé le modèle fonctionnel en cascade proposé (voir **Figure 5 Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

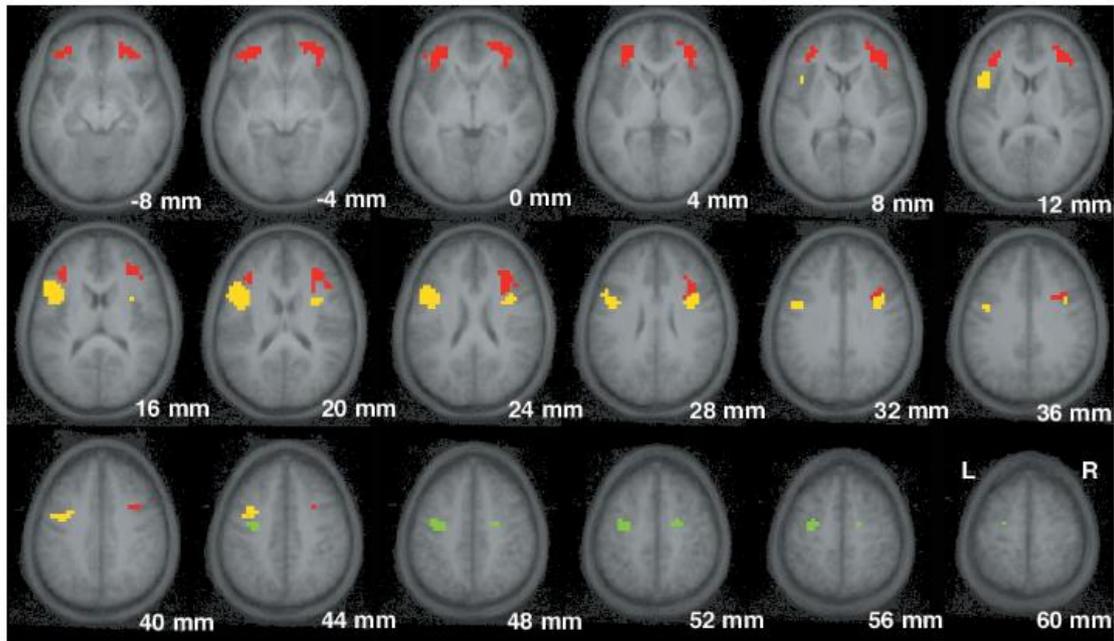


Figure 5 Reproduction de la figure de l'article (Koechlin et al., 2003) présentant les différents activations topographiques. En vert les régions présentant une réponse aux stimuli uniquement, en jaune les régions répondant au contexte uniquement et en rouge les régions présentant une réponse aux informations épisodiques uniquement.

Une méta-analyse plus récente comparant des conditions de mise en exercice de fonctions cognitives comparant une exécution avec ou sans engagement du contrôle cognitif (Niendam et al., 2012) à partir de 193 études en IRMf basée sur 2,832 individus sains au total met en évidence un pattern d'activation commun à l'ensemble de ces études dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire dorsal antérieur et le cortex pariétal. Étant donnée la grande variabilité des fonctions exécutives étudiées (initiation, inhibition, mémoire de travail, flexibilité, planification ...) cette méta-analyse supporte l'idée que les fonctions exécutives se basent bel et bien sur un réseau de contrôle cognitif superordonné.

5.2 Dissociation entre évaluation et régulation dans la sélection

Il a été montré dans de nombreuses études que l'évaluation des différentes options est majoritairement supportée par le cortex préfrontal ventro-médian (vmPFC) en lien avec le système de récompense tandis que le cortex préfrontal dorso-latéral (dlPFC) est impliqué dans un système de régulation plus long terme des valeurs associées initialement aux différentes options (Botvinick & Braver, 2015; Hare, Hakimi, & Rangel, 2014; Iskander, Hossny, & Nahavandi, 2018; Simon, 1955).

Une étude (McClure, Li, et al., 2004) mettait en évidence cette différenciation au niveau des structures en utilisant un paradigme assez marquant. Les participants devaient dans un premier temps faire un choix entre deux sodas en indiquant leur préférence sans connaître la marque de ces derniers. Les régions recrutées pour cette décision uniquement basée sur des informations sensorielles étaient localisées dans le vmPFC. Tandis que, lorsque les sujets avaient connaissance de la marque, des régions supplémentaires provenant du contexte venaient influencer leurs préférences à savoir l'hippocampe, le dlPFC et le mésencéphale, indiquant un renversement des préférences par modulation du dlPFC sur les informations provenant du vmPFC.

Dans le cadre de choix intertemporels, une revue de littérature (Peters & Büchel, 2010) fait d'ailleurs état de deux réseaux dans la prise de décision dans le cadre de tâche de décompte temporel. Le réseau d'évaluation impliquant le striatum ventral, mais également le vmPFC (ou partie postérieure du cortex orbitofrontal). Mais également le réseau de contrôle cognitif qui intervient lorsque les choix proposés génèrent un conflit. Le conflit sera d'autant plus important que leurs valeurs associées sont proches, c'est-à-dire plus les choix proposés sont proches du point d'indifférence du participant.

5.3 Résister aux récompenses immédiates

Une étude (McClure, Laibson, Loewenstein, & Cohen, 2004) a d'ailleurs montré que lorsqu'un individu fait face à des choix intertemporels, des parties du système limbique ainsi que le mésencéphale sont activés lorsqu'est présente dans les choix présentés une récompense immédiate. A contrario, les régions du cortex latéral préfrontal et du cortex pariétal postérieur sont engagées de manière uniforme lorsqu'il s'agit de faire des choix entre des options comportant chacun des délais. Pour finir, lorsque les sujets choisissaient les options à long terme, on observait une activité fronto-pariétale augmentée, témoignant ainsi d'une plus grande activation du contrôle cognitif.

Une autre étude pose l'hypothèse de l'implication du dlPFC dans le self-control puisque cette même structure a un rôle prépondérant dans le contrôle cognitif, la mémoire de travail et la régulation émotionnelle (Hare, Camerer, & Rangel, 2009). Dans cette étude était proposé aux participants de noter 50 items de nourritures (comme une pomme ou un paquet de chips) à la fois sur une échelle de goût (très mauvais – très bon), mais également sur une échelle de santé (pas sain - très sain). Des choix binaires étaient ensuite proposés aux participants. La moitié des

participants étaient en train de suivre un régime et devaient en conséquence prendre en considération de manière accrues les valeurs de santé associées à chaque option dans leurs choix par rapport aux participants ne suivant pas de régime. Cette étude met en exergue la procédure d'évaluation et de sélection de l'option notamment pour les personnes suivant un régime devant pondérer la valeur associée aux items de nourriture par une composante supplémentaire. Cette étude souligne une corrélation entre l'activité observée dans le vmPFC et l'action de résister aux récompenses immédiates. En revanche, c'est l'activité dans le dlPFC qui augmente à mesure que les sujets devaient user de leur contrôle cognitif afin de résister à l'appétence pour les items non sains, l'augmentation de cette activité était par ailleurs corrélée à l'activité dans le vmPFC encourageant ainsi l'idée d'une modulation du vmPFC par le dlPFC.

5.4 La défaillance de la résistance

Grâce à la technique de rTMS, il est possible de désactiver temporairement certaines régions cérébrales. Lors de la désactivation par rTMS du cortex préfrontal latéral gauche, les participants à l'étude (Figner et al., 2010) ont été plus enclins à préférer les récompenses immédiates. Aucun effet n'a cependant été observé pour les récompenses avec délai. Cette région pourrait donc être spécifique au biais d'immédiateté. Une autre étude (Essex, Clinton, Wonderley, & Zald, 2012) montre que la disruption du dlPFC entraîne une augmentation des choix impulsifs, témoignant d'une faible résistance face aux récompenses immédiates. Cette région semble permettre aux participants de résister aux récompenses immédiates et ainsi favoriser les options à plus long terme.

Deux études réalisées dans l'équipe viennent également renforcer ces résultats en utilisant des techniques plus écologiques, plus proches du quotidien, afin de perturber le fonctionnement du dlPFC (Blain, Hollard, & Pessiglione, 2016; Blain et al., 2019). Dans la première étude, les participants devaient exécuter des tâches de mémoire de travail et de changement de tâche, impliquant fortement le contrôle cognitif dans leur réalisation, pendant plus de 6 heures. Entremêlées à ces tâches étaient proposées des choix intertemporels permettant de mesurer la propension à préférer les récompenses immédiates. Le contrôle cognitif recruté à la fois dans les tâches et les choix démontre au niveau comportemental une défaillance dans la prise de décision par une préférence accrue pour les récompenses immédiates. Cette augmentation de sélection des récompenses immédiates est en lien avec une diminution de l'activité dans le dlPFC. Dans la seconde étude, l'équipe s'est intéressée au

contrôle cognitif nécessaire au cours d'une surcharge d'entraînement physique afin d'éviter les écueils des comportements impulsifs (abandonner l'entraînement, ne pas dépasser la douleur ...). Ces phases d'entraînement physique intense étaient entremêlées de tâches de choix intertemporels comme vus dans la précédente étude. La surcharge d'entraînement physique a entraîné une augmentation des choix impulsifs dans les tâches de choix intertemporels avec notamment un biais pour les récompenses immédiates. On retrouve également dans cette étude la diminution de l'activation de dlPFC associé à la surcharge d'entraînement physique. Ces deux études montrent bien que l'intensité du contrôle cognitif, nécessaire à l'exécution des tâches à la fois cognitives, mais également lors d'entraînement physique intense, perturbe naturellement la résistance aux récompenses immédiates. La région du dlPFC semble être une région clé et commune à ces deux mécanismes.

Au vu des études précédemment citées, nous pouvons résumer que plusieurs structures sont impliquées dans la prise de décision. L'évaluation des options présentées repose principalement sur le vmPFC (système de récompense) tandis que le contrôle cognitif, impliqué dans de nombreuses fonctions exécutives, mais également dans la régulation de la valeur associée aux options, repose plus sur le dlPFC (système de contrôle). Nous avons vu également que la perturbation du dlPFC par rTMS, mais également par des conditions de surcharges cognitives implique des modifications comportementales en faveur de choix impulsifs et, plus spécifiquement d'intérêt pour notre étude, en faveur des récompenses immédiates. Nous pouvons donc nous poser la question au vu de l'importance de ces deux régions dans la prise de décision, mais également de leur sensibilité face au biais d'immédiateté et leurs liens étroits avec la fatigabilité cognitive, quel serait l'impact d'une lésion dans l'une de ces régions. Il nous paraît nécessaire de proposer un cadre méthodologique permettant de quantifier cette fatigue afin de raffiner son étude dans le cadre clinique.

6 Méthodologie de l'étude de la fatigabilité

Une des premières études à poser le cadre d'une étude comportementale de la limite des ressources du self-control fait référence à un phénomène appelé « ego-depletion » (Baumeister et al., 1998). Bien que cette étude fut maintes et maintes fois sujette à controverse, nous nous attacherons à son principe méthodologique suggérant de séparer les tâches susceptibles « d'épuiser », d'induire de la fatigue et les tâches permettant la mesure de cet épuisement.

6.1 Induire de la fatigue

Les tâches permettant de fatiguer le contrôle cognitif sont celles qui l'utilisent. Pour nous représenter la logique, nous pouvons faire le parallèle avec un muscle. Si vous avez couru un marathon, il vous sera difficile d'effectuer une activité autre que la course, mais sollicitant les mêmes muscles comme monter des escaliers. Ainsi les tâches de contrôle cognitif ou les fonctions cognitives de haut niveau sollicitent les mêmes structures induisant une fatigabilité.

Les tâches cognitives reposant sur l'exercice du contrôle cognitif peuvent induire, lorsque prolongées dans le temps, de la fatigue mentale. La plupart des fonctions exécutives (initiation, inhibition, mémoire de travail, flexibilité, planification ...) reposent sur l'utilisation du contrôle cognitif, cette théorie est d'ailleurs sous-tendue par un réseau cérébral commun s'activant lors de ces différentes tâches (Niendam et al., 2012). Plusieurs études ont d'ailleurs fait le lien entre la fatigue cognitive et les difficultés observées lors de l'exécution de certaines tâches reposant sur le contrôle cognitif. (Cook, O'Connor, Lange, & Steffener, 2007; Holtzer & Foley, 2009; J. Persson, Larsson, & Reuter-Lorenz, 2013; J. Persson, Welsh, Jonides, & Reuter-Lorenz, 2007; van der Linden, Frese, & Meijman, 2003).

D'après les études menées par notre équipe de recherche, la fenêtre de temps nécessaire chez les adultes sains avant d'observer des manifestations de fatigue lors d'exécution de tâches reposant sur les fonctions exécutives est largement supérieure à celle observée dans les études de Baumeister et serait plutôt de l'ordre de grandeur d'une demi-journée de travail à savoir 4-5h (Blain et al., 2016). Dans cette étude, les participants devaient effectuer deux types de tâches : une tâche de **mémoire de travail de type n-back** (ex : on présente successivement des lettres à l'écran [ex : Y C M G V M C V **M**] ; le participant doit dire si oui ou non la dernière lettre présentée correspond à celle présentée il y a 3 essais (ou il y a 1 ou 2 essais selon la difficulté de la tâche). Une tâche de **flexibilité mentale de type n-switch** (ex : on présente des lettres à l'écran, le participant doit, en fonction de la couleur de la lettre, la discriminer en consonne/voyelle ou bien majuscule/minuscule. Dans un intervalle fixé la couleur de la lettre peut varier n-nombre de fois, demandant alors au participant de changer n-fois la règle à appliquer).

6.2 Capturer un changement de préférence

Une fois que les tâches destinées à fatiguer le contrôle cognitif sont mises en place, il est nécessaire de trouver la mesure permettant de capturer la fatigabilité. Nous avons vu dans un chapitre précédent que les mesures de fatigabilité en clinique pouvaient être évaluées grâce à la variation de performance au fil du temps. Nous aurions donc pu faire état des performances dans ces fonctions exécutives. Seulement ces mesures de performances peuvent être la résultante de multiples facteurs déterminant les réponses correctes et incorrectes et manquent parfois de sensibilité (Blain et al., 2016).

En basculant sur l'étude des choix intertemporels, on dispose de l'avantage de proposer une tâche ne comportant pas de bonne ou de mauvaise réponse puisqu'elle s'intéresse uniquement aux préférences des participants. Les choix intertemporels se définissent par la présentation à un participant d'un choix à faire entre deux options. Une des options propose une récompense imminente (proche dans le temps, voir immédiate si elle est proposée immédiatement) et une récompense plus importante, mais différée. Par exemple : Préférez-vous avoir 35€ dans 3 jours ou 50€ dans 3 mois ?

Les choix intertemporels proposent également l'avantage de pouvoir être calibré sur les préférences initiales de l'individu et ainsi recentrer les choix à faire proche des points d'indifférence et augmenter la sensibilité du test. Cette particularité permet de mettre en évidence le décompte temporel propre à chaque individu.

Par ailleurs, grâce à ce paradigme de choix on peut mettre en évidence une fonction en lien avec la prise de décision et observer les modifications dans ce mécanisme et notamment l'augmentation des choix « impulsifs ». Ces renversements de préférence sont fortement d'intérêt dans notre étude, car ils témoignent au niveau comportemental d'une difficulté à engager le contrôle cognitif dans la prise de décision rendant plus difficile la résistance face aux récompenses immédiates (Blain et al., 2016, 2019; Essex et al., 2012; Figner et al., 2010).

Afin de détailler ces différentes composantes dans la tâche de choix intertemporels, nous nous appuyerons sur la modélisation computationnelle.

6.3 Modélisation computationnelle

En informatique le terme computationnel fait référence à un processus (ou algorithme) bien défini qui transforme un set d'entrée en un set de sortie dans un nombre fini d'étapes. L'application qui concerne nos travaux rentre sous la coupe de l'approche méthodologique utilisant la computation afin de mener des recherches sur les systèmes cognitifs. Plus précisément, dans le domaine clinique et selon la taxonomie proposée par la Translational Neuromodeling Unit de Zurich (Stephan, Siemerikus, Bischof, & Haker, 2017) notre étude rentre dans le champ de la neurologie computationnelle puisqu'elle utilise dans le cadre d'une application dans un domaine médical spécifique des connaissances développées par les neurosciences computationnelles dédiées à la compréhension de comment et de ce que le cerveau traite.

Les modèles computationnels sur lesquels repose notre étude de la fatigabilité se basent sur les modèles de la prise de décision tels que décrits dans le cadre de choix intertemporels ci-dessus. On cherche alors à modéliser la proportion de choix impulsifs (P_i) dans les choix intertemporels en fonction de différents facteurs. Cette modélisation passe par deux fonctions : une fonction modélisant la prise de décision (le choix effectué) et une deuxième fonction modélisant le décompte temporel effectué par rapport aux options proposées. Dans chacune de ces fonctions sont associées des paramètres libres que l'on cherche à dégager.

La fonction modélisant la prise de décision repose sur la différence entre la valeur subjective d'une récompense imminente (V_i) et celle d'une récompense différée (V_D).

$$P_i = \frac{1}{1 + \exp(-\beta (V_i - V_D))}$$

Le premier paramètre libre que l'on voit apparaître dans cette fonction est le paramètre de **stochasticité** ou température (β) qui permet de quantifier le bruit des choix, c'est-à-dire à quel point est-ce qu'une personne à qui l'on présenterait deux fois le même choix prendrait exactement la même décision les deux fois. Par exemple si on vous propose de manger une poire ou une pomme, allez-vous choisir dans tous les cas de figure l'un ou l'autre de ces fruits, ou bien votre décision peut-elle varier ?

Le deuxième paramètre libre dont on discutera dans le détail des modèles ci-après est le **facteur d'actualisation** (k_D). La valeur de la récompense différée (V_D) dépend de ce paramètre. Il permet de traduire à quelle vitesse une personne dévalue subjectivement la monnaie (ou toute autre récompense) en fonction d'un délai donné (D). Par exemple, si on vous propose d'obtenir 50€ demain ou bien dans une semaine vous allez naturellement déconsidérer subjectivement les 50€ proposés dans une semaine. Ce facteur d'actualisation peut-être soit exponentiel, soit hyperbolique.

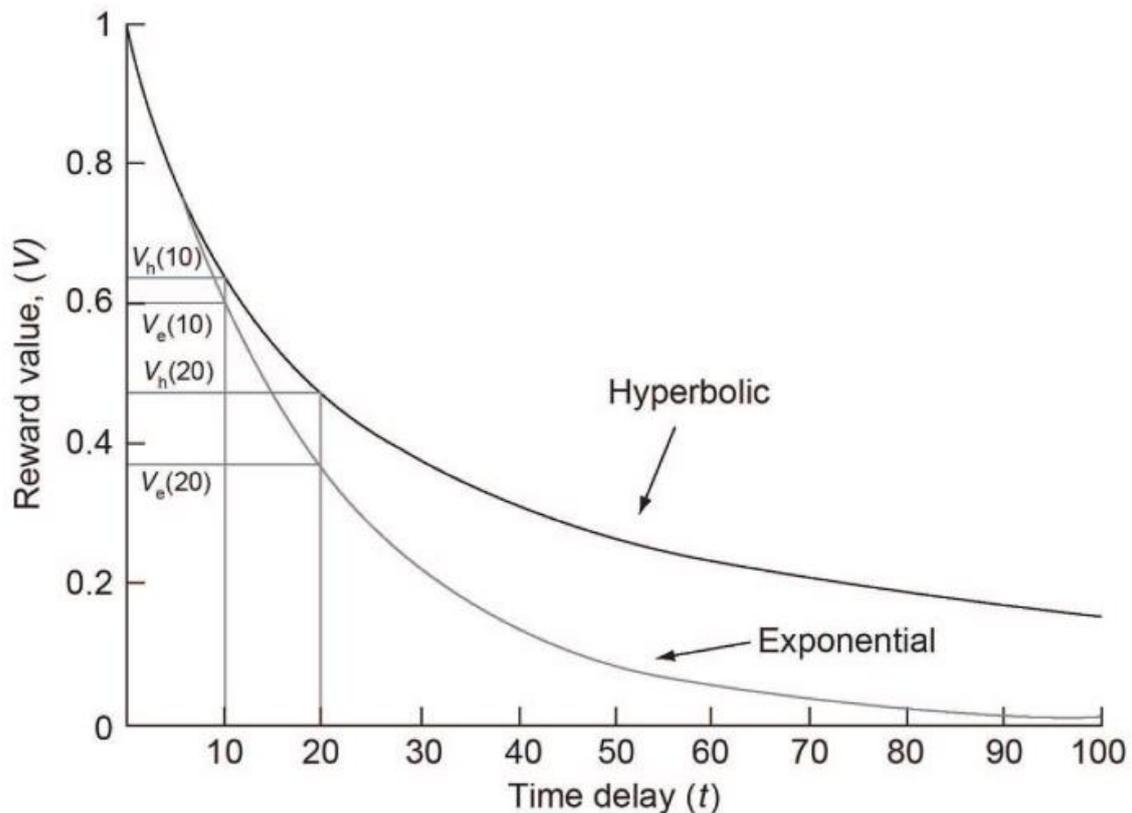


Figure 6 Représentation des modèles de décompte temporel exponentiel et hyperbolique.

Figure extraite de (Stevens, 2009). Dans ce cas précis, la récompense différée (V_D) vaut 1.

6.3.1 Le modèle exponentiel (Samuelson, 1937)

Dans le modèle exponentiel, le facteur d'actualisation est exponentiel. C'est-à-dire que la dévaluation de la récompense différée (V_D) s'effectue de manière exponentielle. La valeur subjective de la récompense imminente est celle de la valeur de la récompense la plus petite, mais perçue plus tôt.

$$V_D = 50 \cdot \exp(-k_D \cdot D)$$

$$V_i = r$$

6.3.2 Le modèle hyperbolique (Mazur, 1988)

Ce modèle est une modification du module exponentiel. Dans ce modèle, le facteur d'actualisation est ainsi hyperbolique. C'est-à-dire que la dévaluation de la récompense différée (V_D) s'effectue de manière hyperbolique. La valeur subjective de la récompense imminente est celle de la valeur de la récompense la plus petite, mais perçue plus tôt.

$$V_D = \frac{50}{1 + k_D \cdot D}$$

$$V_i = r$$

6.3.3 Le modèle exponentiel plus biais (Samuelson, 1937)

Ce modèle est identique au modèle exponentiel concernant la dévaluation de la récompense différée (V_D) qui s'effectue également de manière exponentielle. En revanche, concernant la valeur subjective de la récompense imminente est fait l'ajout d'un biais pour le présent. C'est-à-dire que face à un choix comprenant une récompense qui viendrait immédiatement, les personnes auront tendance à favoriser cette récompense dans leurs choix. La valeur subjective accordée à une récompense qui viendrait immédiatement serait donc plus importante que la même récompense avec un délai, même minime. Ce nouveau paramètre libre vient s'ajouter aux 2 autres décrits précédemment.

$$V_D = 50 \cdot \exp(-k_D \cdot D)$$

$$V_i = r + \text{bias}$$

6.4 L'estimation des paramètres

En dépit de l'existence de multiples approches afin d'estimer les paramètres d'un modèle computationnel, nous restreindrons notre discussion à celle des modèles génératifs bayésiens. La définition des modèles génératifs que l'on peut trouver dans l'article de Frässle (Frässle et al., 2018) stipule que ces modèles donnent une probabilité jointe $p(y, \theta | m)$ de

données mesurées (y) et des paramètres des modèles (θ), en fonction du modèle (m). Ceci demande de spécifier la fonction de vraisemblance $p(y|\theta, m)$, qui décrit la probabilité d'une donnée en fonction des paramètres du modèle, mais également la distribution a priori $p(\theta|m)$ qui encode un régime de valeurs de paramètres plausibles a priori.

En miroir, les modèles génératifs permettent également de trouver les valeurs des paramètres « cachés » (qui sont inaccessibles à la mesure directe) d'un modèle computationnel en partant de données observées et mesurées. Ce processus, connu sous le nom d'inversion du modèle (ou inférence), consiste à calculer la distribution a posteriori des paramètres du modèle selon le théorème de Bayes pour lequel $p(y|m)$ représente la vraisemblance marginale, c'est-à-dire la probabilité d'obtenir les données mesurées selon le modèle m en prenant un échantillon aléatoire à partir de la distribution a priori (voir équation dans la **Figure 7**).

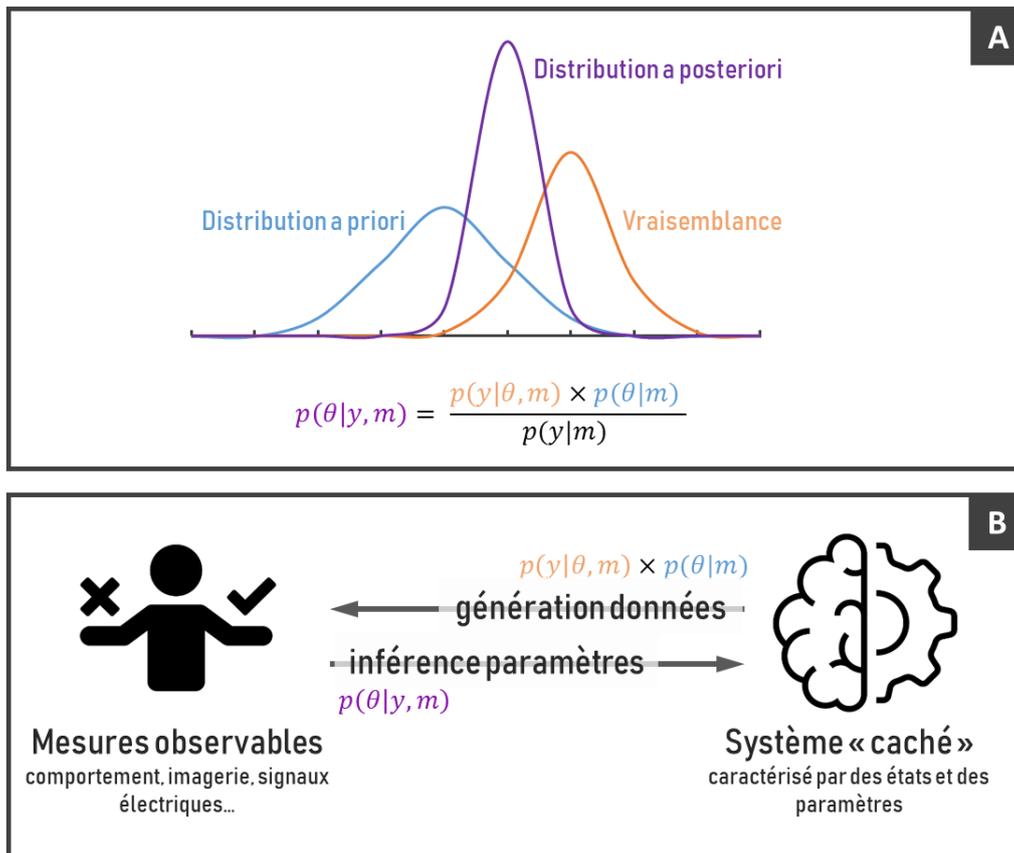


Figure 7 [A] Représentation du calcul en utilisant le théorème de Bayes de la distribution a posteriori compromis entre une distribution a priori et une vraisemblance [B] Représentation imagée d'un modèle génératif permettant dans un sens de générer des données à partir d'un modèle défini, mais

également dans l'autre sens de dévoiler les paramètres cachés du système par le principe d'inférence ou d'inversion du modèle.¹

Le calcul de l'inférence est le plus souvent fait en utilisant des techniques d'approximation Bayésienne. Dans notre étude, nous utiliserons la plus usitée dans l'équipe de recherche qui est l'échantillonnage bayésien variationnel (Daunizeau, Adam, & Rigoux, 2014). D'un point de vue opérationnel, en utilisant la VBA-toolbox² (Daunizeau et al., 2014) développée au sein de l'équipe de recherche et permettant l'analyse variationnelle bayésienne, nous avons calculé les paramètres pour chacun des modèles, mais également comparé les différents modèles et choisi le plus représentatif des données à la fois provenant des patients et des sujets sains.

Pour notre étude, nous avons procédé au choix du modèle correspondant le mieux aux données obtenues.

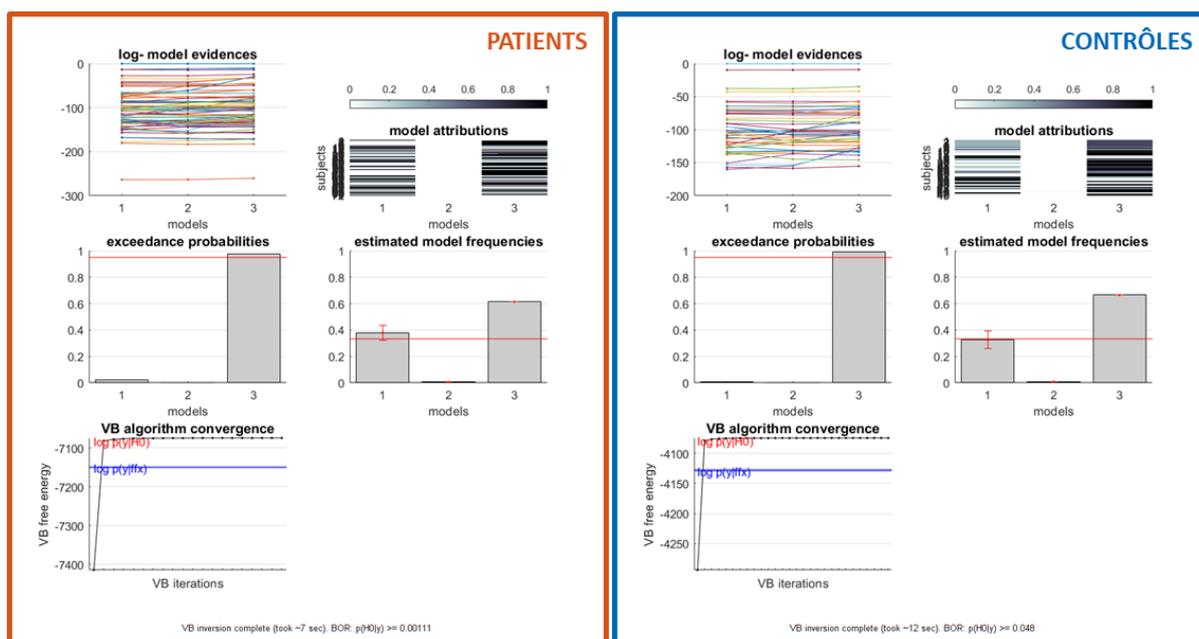


Figure 8 Comparaison des modèles computationnels pour les choix impulsifs. En comparant les modèles [1] hyperboliques [2] exponentiels et [3] exponentiels + biais pour les patients et les

¹Les images de l'encart B sont issues de thenounproject.com et créée par Adrien Coquet (gauche) et IconPai (droite)

² <https://mbb-team.github.io/VBA-toolbox/>

contrôles. Le modèle permettant de mieux correspondre aux données obtenues par l'ensemble des patients et contrôles est l'exponentiel + biais.

Suite à cette comparaison de modèle, les résultats exploités dans le cadre des analyses basées sur modèle seront issus d'un modèle exponentiel plus biais.

Étude clinique

7 Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients

7.1 Étude préliminaire

Début janvier 2018 avait été mis en place dans le département de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière une évaluation neuropsychologique informatisée des patients porteurs d'un gliome de bas grade dans le cadre de leur prise en charge par le service avant l'opération, mais également dans le cadre de suivi. Cette évaluation comprenait des tâches cognitives de haut niveau (tâche HOC) comme l'évaluation de la créativité en se basant sur la pensée divergente, convergente et relative (R. Le Bouc et al., 2022) puis dans un second temps de l'évaluation des tâches de flexibilité mentale de type n-switch (tâche Switch). Les tâches HOC comme Switch utilisent le contrôle cognitif pour leur bonne exécution (Bendetowicz et al., 2018; Blain et al., 2016; Niendam et al., 2012; Ovando-Tellez, Bieth, Bernard, & Volle, 2019; Urbanski et al., 2016). Dans la première version de cette évaluation, des tâches de choix intertemporels étaient également proposées aux patients. La calibration de ces choix avait lieu juste à la fin des tâches HOC et était ensuite entremêlée à la tâche Switch.

Les premières analyses ont montré qu'on ne détectait aucune évolution dans les choix impulsifs. Il nous avait semblé que la calibration arrivait trop tardivement dans l'évaluation, à un moment où les patients étaient déjà fatigués par les tâches HOC.

Nous avons donc modifié le déroulé de l'évaluation afin de proposer par la suite la calibration des choix intertemporels au tout début de l'évaluation et ainsi être en mesure de capturer une évolution du taux de choix impulsifs.



Figure 9. Déroulé de l'évaluation neuropsychologique proposée à partir de Septembre 2018.

Les résultats comparant les groupes de patients ayant passé l'ancienne version de l'évaluation et la nouvelle donnent raison à notre analyse. En effet, les résultats obtenus lors de l'ancienne version durant la partie HOC et la partie Switch sont similaires à ceux obtenus par les patients à cette même période. Il était donc nécessaire de faire débuter la mesure des choix impulsifs au tout début de l'évaluation cognitive afin de pouvoir mesurer une différence.

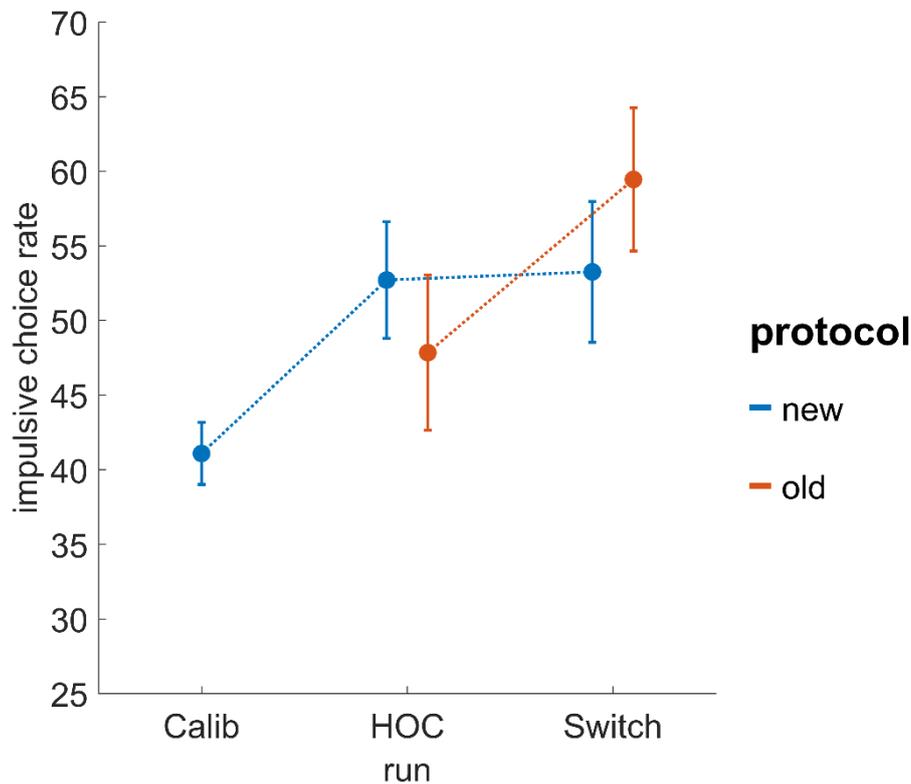


Figure 10 Comparaison ancienne et nouvelle version de l'évaluation pour le taux de choix impulsifs en fonction des différentes parties de l'évaluation. Il est important de noter que les deux groupes sont très largement disproportionnés avec 10 patients dans l'ancienne version (« old ») et 38 patients dans la nouvelle version (« new »).

7.2 Résumé en français de l'article

La fatigue est un symptôme fréquent dans de nombreuses conditions cliniques qui est encore mal compris malgré son impact majeur sur la qualité de vie. Dans notre étude nous proposons une nouvelle approche utilisant l'analyse computationnelle de choix intertemporels (ex : 50€ dans 1 an vs 30€ dans 3 jours) afin d'extraire des marqueurs de fatigue. Nous avons utilisé cette approche auprès de patients avec un gliome de bas grade avec comme hypothèse

que la fatigabilité observée chez ces patients pourrait se manifester à travers un contrôle limité sur des choix impulsifs.

Entre Septembre 2019 et Mars 2021, 29 patients avec un gliome intact ou réséqué, mais également 27 sujets contrôles sains ont effectué des tâches comportementales pendant une évaluation neuropsychologique d'une durée de 4 heures. Des choix intertemporels, opposant une récompense monétaire plus faible, mais imminente à une récompense plus élevée, mais différée, étaient proposés tout au long de l'évaluation. Les tâches composant l'évaluation neuropsychologique visaient à tester la performance motrice, cognitive, mais également la fatigue à l'aide d'échelle subjective. La première partie de l'évaluation reposait sur tâches cognitives de haut niveau telles que la créativité à travers la pensée divergente, convergente et relative (R. Le Bouc et al., 2022) tandis que la seconde se basait sur une tâche de flexibilité mentale de type nswitch. Ces deux types de tâches étaient très demandeuses au niveau du contrôle cognitif. L'ensemble des variables dépendantes ont été analysées à l'aide de modèle linéaire généralisé en testant l'effet du groupe, le temps passé à la tâche et leurs interactions.

Nous n'avons pas retrouvé d'effet d'interaction entre le groupe et le moment de l'évaluation dans des mesures standard de fatigue comme l'évaluation subjective de fatigue ou la performance objective. Cependant, nous avons mis en évidence une interaction entre le groupe et le moment de l'évaluation dans le taux de choix impulsif à la fois dans la première partie de l'évaluation ($\beta = 0.30, p = 0.0001$), mais également dans la seconde ($\beta = 0.34, p = 0.00001$). Au fur et à mesure de leur évaluation, les patients avaient de plus en plus tendance à opter pour des choix impulsifs et ainsi préférer les options proches (et associées à une récompense moins importante). Ce changement de préférence a été relié grâce à la modélisation computationnelle à l'augmentation du biais d'immédiateté (ou biais pour le présent). C'est-à-dire que dans leur prise de décision les patients assignaient un bonus supplémentaire pour les options proposées immédiatement.

En conclusion, le marqueur comportemental de l'impulsivité au niveau des choix a été le seul marqueur fiable de l'augmentation de fatigabilité chez les patients par rapport aux contrôles.

7.3 Copie de l'article soumis le 07 septembre 2021 à Cortex

Action 	Manuscript Number 	Title 	Initial Date Submitted 	Status Date 	Current Status 
Action Links	CORTEX-D-21-00652	Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients.	Sep 07, 2021	Oct 13, 2021	Under Review

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients

Valentine Facque¹, Antonius Wiehler¹, Emmanuelle Volle¹, Emmanuel Mandonnet^{1,†}, Mathias Pessiglione^{1,†}

¹ Paris Brain Institute, Sorbonne Universités, Inserm, CNRS, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

[†]These authors contributed equally to this work.

Correspondence to

Valentine Facque : valentine.facque@icm-institute.org

Emmanuel Mandonnet : emmanuel.mandonnet@aphp.fr

Mathias Pessiglione : mathias.pessiglione@gmail.com

Running title: Fatigability in low-grade glioma

Abstract

Fatigue is a frequent symptom in many clinical conditions that is still poorly understood despite having a major impact on quality of life. Here, we propose a novel approach using model-based analysis of choice behaviour to extract fatigue markers. We applied this approach to the case of low-grade glioma, with the aim of testing the hypothesis that fatigability in this condition may manifest as limited control over choice impulsivity.

Patients with intact or resected glioma (n=29) and matched healthy controls (n=27) performed a series of behavioural tasks included in a 4h-long neuropsychological assessment. Intertemporal choices, opposing smaller-sooner to larger-later monetary rewards, were intermixed with tasks designed to test cognitive and motor performance and to assess fatigue with subjective ratings. All dependent variables were analysed with generalised linear models testing the main effects of group and time-on-task, as well as their interaction.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

While absent in standard measures of fatigue (subjective rating and objective performance), a significant group-by-time interaction was observed in the rate of impulsive choices: contrary to controls, patients had an increasing preference for the smaller-sooner option in the course of neuropsychological assessment. This preference shift was captured by computational modelling as an increase in the present bias, a parameter that assigns an additive bonus to immediate rewards.

Thus, choice impulsivity was the only reliable marker that reflected the enhanced fatigability of patients relative to controls. These results suggest that the impact of glioma (or its resection) on brain functioning limits the exertion of cognitive control during decision-making. More generally, they pave the way to using model-based analysis of choice behaviour for future investigations of the many clinical conditions plagued with fatigue.

Keywords: low-grade glioma, fatigue, impulsivity, decision-making, delay discounting, cognitive control, computational modelling

Abbreviations: IDH = Isocitrate Dehydrogenase

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

Introduction

Mental fatigue is a frequent complaint in most neuropsychiatric conditions and many other diseases¹. Despite its major impact on functional recovery², fatigue is still poorly understood and treated. A main difficulty is the assessment of fatigue, which relies on self-report or subjective questionnaires such as the fatigue severity scale³. While these instruments are handy and useful to help patients express their trouble, they show modest validity and reliability⁴. The reasons are that fatigue is a sensation whose meaning varies across patients and which may be neglected or exaggerated (particularly when insight is compromised as often observed in case of cognitive deficit). The expression of fatigue can also be biased by the desire to please the caregivers, or confounded with related psychological states such as low motivation or bad mood⁵. Another, even more subtle, possible confound is with fatigability, which can be defined as a rapid increase of fatigue in the course of cognitive or social activity⁶.

The aim of the present paper is to develop a more objective approach to fatigue, in the case of patients with low-grade glioma. Since the 2017 WHO classification, IDH-mutated glioma are considered as a homogeneous group, comprising astrocytoma and oligodendroglioma (respectively without and with 1p19q codeletion). These tumours are characterized by long occult and then silent periods⁷ before diagnosis is made, usually after a revealing seizure in a patient typically aged between 30-50 years. Whenever feasible, maximal safe resection is the first treatment option⁸. Timing and choice of subsequent therapies (reoperation, chemotherapy, radiation therapy, combined chemoradiotherapy) should then be tailored according to multivariate individual parameters⁹. More specifically, the decision should rely on a comparison of the benefit (increased survival) – risk (functional impairment) ratio between available options. If the majority of patients at distance from surgery show cognitive performance close to normal, as evidenced by the high rate of work resumption, fatigue is still frequently experienced and reported by these patients, with a major impact on their quality of life^{10,11}. A recent, extensive review (19 studies, 917 cases, 7 self-assessment instruments) showed that 39 to 70% of patients with a diffuse low-grade glioma suffer from this symptom¹². Importantly, fatigue was observed despite a variety of treatments: partial or complete surgery (80% of cases), followed by radiotherapy (68%), chemotherapy (11%) or a combination.

To better understand the still unexplained and untreated fatigue of patients with IDH-mutated glioma, we turned to specific objective tests. Our assumption was that these patients suffer from an increased fatigability of the cognitive control brain system. Cognitive control can be defined

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

as the regulation of automatic routines responding to the present environment, in a manner that enables achieving goals more distant in the future. It is operated by a large-scale brain system that chiefly includes the lateral prefrontal cortex, with the addition of midfrontal, parietal and temporal regions^{13,14}. As many everyday activities involve cognitive control, patients would be maintained in a permanent state of fatigue, unless they just rest or limit their activity to habitual behaviour.

A typical challenge for cognitive control is switching between tasks that require different responses to the same stimuli^{15,16}. Measuring performance decrement with time on task during this sort of cognitive control tests has been classically employed as a way to assess fatigability¹⁷. However, performance decrement has been criticized as an elusive measure, because it is often compensated by training, or confounded with boredom. Furthermore, fatigue of cognitive control can be counteracted by motivation, when the benefits of good performance in a task overcomes the costs. In previous studies^{18,19}, we have demonstrated that direct assessment of preference in inter-temporal choice provides a better measure of cognitive control fatigue than performance decrement. These choices consist in expressing a preference between a smaller-sooner and a larger-later reward (e.g., 10€ now vs. 15€ in a week). Failure to recruit cognitive control during these choices has been shown to favour impulsivity, i.e. preference for immediate rewards^{20,21}. Consistently, in participants performing difficult cognitive control tests (including task switching) for several hours, accuracy remained constant but preference was progressively shifted toward immediate rewards¹⁸. This effect of fatigue was associated with decreased activity of cognitive control brain regions (in the lateral prefrontal cortex) during decision making. Critically, it was not observed in a different group of participants performing the same tasks for the same duration but with a lower level of difficulty, hence discarding a potential confound with boredom.

Here, we employed similar inter-temporal choices to assess fatigability in patients with IDH-mutated glioma. We took the opportunity of a neuropsychological assessment that was part of their clinical schedule to alternate these choices with cognitive tasks. Our prediction was that, compared to matched healthy controls, patients would exhibit an increased choice impulsivity in the course of neuropsychological assessment, which would be specified via computational modelling as a higher bias for immediate rewards. As alternative measures of fatigue, we included clinical questionnaires and subjective reports on a visual analog scale, plus handgrip squeezing and task switching for potential deterioration of motor and cognitive performance.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

Methods

Participants

Patient group

In the neurosurgery department of Lariboisière Hospital (Paris), low-grade glioma patients undergo neuropsychological evaluations on a regular basis, both before and after surgery, as a standard of care. Starting from June 2018, we decided to include high-level cognitive tasks in our standard neuropsychological evaluation, intermingled with intertemporal choices which were previously shown to provide a good fatigability marker in healthy controls¹⁸. We thus retrospectively reviewed the data collected during neuropsychological assessments between 1st of June 2018 and 1st of March 2021 in IDH-mutated glioma patients. Patients with progressive disease or ongoing adjuvant therapy at the time of their assessment were excluded. A total of 35 patients started the assessment (15 females, 20 males) and therefore were included. Before their assessment, all patients were orally informed that these data could be used for clinical research. They were also informed that the monetary earnings in the behavioural tasks were purely fictive, as were healthy participants. Other clinical data were retrieved from the electronic medical files. The study was conducted with our institution's ethical standards for a retrospective study.

Control group

Healthy participants (15 females, 15 males) were tested in the PRISME facility of the Paris Brain Institute. Each control participant was chosen to match one patient's demographics (age, gender, education level). Inclusion criteria were: French-speaking participants, normal or corrected-to-normal vision. Non-inclusion criteria were: colour-blindness, medical history of sleep disease (insomnia, hypersomnia, narcolepsy...), psychiatry medical history (depression, hyperactivity disorder...), neurological medical history (epilepsy, traumatic brain injury, stroke...), psychotropic substance use, alcohol use 24 hours before the assessment.

Participants signed informed consent prior to taking part in the study, which was approved by the Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris) local ethics committee. They received a financial compensation for their participation (30 €) that was independent from their monetary earnings in the behavioural tasks.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Missing data and outliers

Among the 35 cases that were retrospectively reviewed, 4 patients did not complete the full assessment and were therefore excluded, as data were missing for the last run. All control participants completed the entire assessment. However, some participants in both groups (2 controls and 3 patients) made the same kind of choice (either smaller-sooner or larger-later), irrespective of the reward / delay combinations, in more than 90% of trials over the entire assessment. These outliers were also excluded from data analysis, as their behaviour was not comparable to that observed in the rest of participants (their choices did not reflect their preferences).

Population description

Controls (n=27) and patients (n=29) had a similar sex ratio (48 and 41% female, respectively) and age distribution (mean of 44.7 and 42.5 years, respectively). Tumoral brain tissue (for each patient assessed before surgery) and resected brain tissue (for each patient assessed after surgery) were delineated to localise lesions on their structural MRI normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space (see Fig. 1).

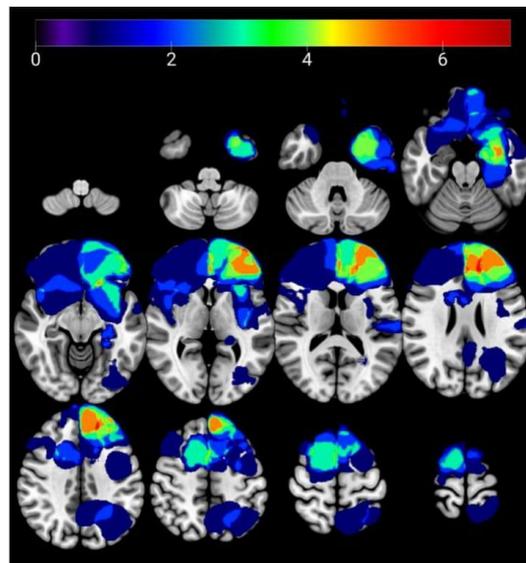


Figure 1. Overlap of lesions. Both glioma for pre-surgery and resection for post-surgery patients were delineated and superimposed on a normalized T1 scan in the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Colour code indicates for each voxel the number of patients with a lesion at this location. Per radiological convention, right hemisphere appears on the left side.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

The gliomas were located in the frontal lobe for 69% of patients and in the left hemisphere for 75% of patients (Table S2). Almost half of the patients (n=14) was assessed prior to surgery, and the other half (n=15) was assessed at various delays post-surgery. Most patients (n=18) were under antiepileptic treatment at the time of the assessment. In most cases (n=14), the treatment was Levetiracetam (Keppra) twice a day (morning and evening) with doses varying from 250mg to 1250mg. Alternative treatments were Lamotrigine (Lamictal), Oxcarbazépine (Trileptal) or Lacosamide (Vimpat), or a combination of two antiepileptic medications.

Patients were also evaluated by a speech therapist, either before the surgery or 4 months after the surgery (hence sometimes remotely from the behavioural assessment reported hereafter). We retrieved the normalized scores on the seven tests systematically administered to all patients: naming test, semantic test, phonological and categorical fluency test, trail making test, forward and backward digit span (see Table S3). These evaluations demonstrated that patients had no significant language, short-term memory, or cognitive flexibility disorders.

Fatigability assessment

The overall neuropsychological assessment lasted approximatively four hours. The same neuropsychologist (VF) conducted the assessment of patients and healthy controls.

First, participants filled in clinical questionnaires for psychometric evaluation (see next paragraph for details). Afterwards, they performed a series of computerized tasks targeting different functions, including cognitive control (task-switching), and high-order cognition (HOC) tasks assessing creativity through divergent, convergent, and relational thinking and reasoning²². Note that the selected HOC tasks are also demanding in cognitive control and require the integrity of the cognitive control system²³⁻²⁵. Inter-temporal choice tasks were interleaved with high-order cognition and switch tasks (see Fig. 2) and grouped into runs (Calib, HOC, Switch). Participants rated on visual analog scales their perceived level of fatigue, stress and hunger before the Calib run and at the end of the HOC and Switch runs. .

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

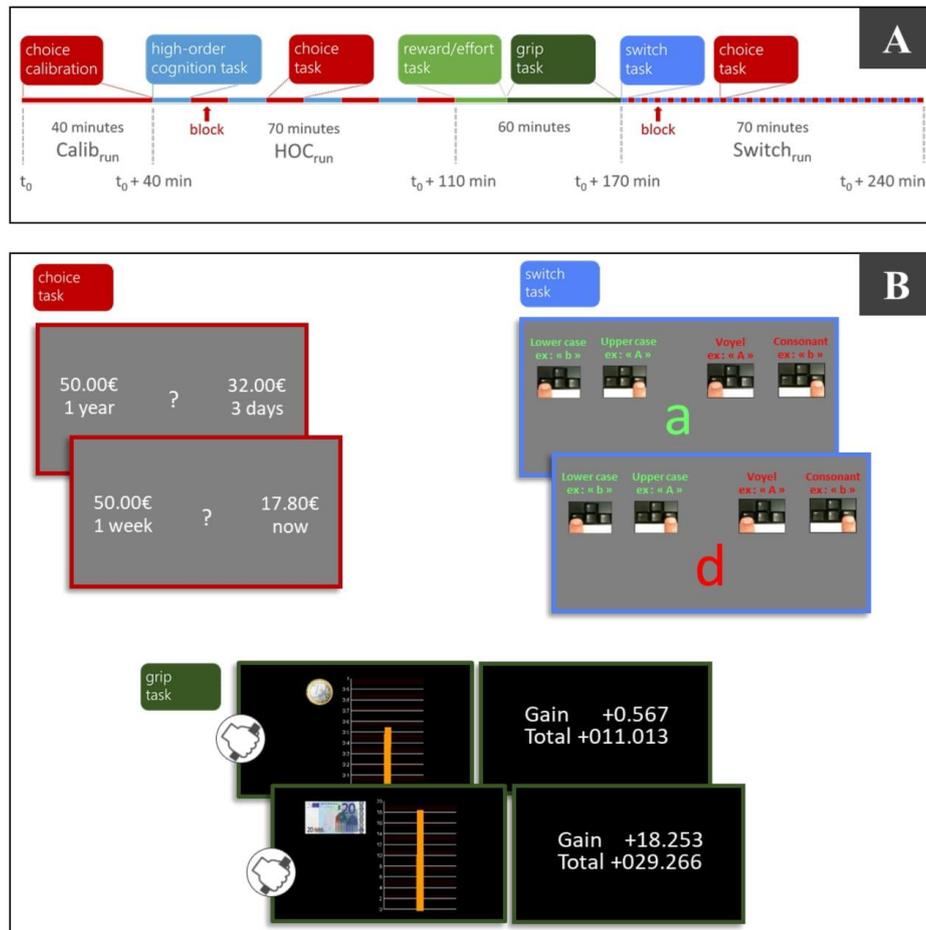


Figure 2. A, Time schedule of neuropsychological and fatigability assessment. The main proxy for mental fatigue (choice impulsivity) was assessed in the inter-temporal choice tasks interleaved with high-order cognition tasks (HOC run) and switch tasks (Switch run). Between the two runs, patients performed tasks meant to assess their sensitivity to reward and effort (with subjective ratings) and their susceptibility to physical fatigue (with repeated handgrip squeezes). The calibration made before the first run served to tailor choice options around individual indifference points in all subsequent runs of inter-temporal choice tasks. See methods for details about the tasks. **B, Illustrations of behavioural tasks analysed to assess fatigability.** Screenshots of example trials are shown from top left to bottom right. In the choice task, two options combining reward and delay are displayed on screen (top: delay vs. delay, bottom: immediate vs. delay) and participants indicate their preference by pressing one of two keys. In the switch task, participants categorize the letter as vowel vs. consonant or lower vs. upper case, depending on its colour (according to the rule displayed on screen). In the grip task, participants squeeze a handgrip to earn as much money as possible, knowing that payoff is proportional to both the monetary incentive (displayed as a coin or note image) and their peak force. The feedback screen indicates the gain for the ongoing trial and the cumulative total.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Psychometric scales

Participants completed the French versions of the four following scales: 1) to assess fatigue, we used the 9-item questionnaire of the Fatigue Severity Scale (FSS), originally developed for patients with multiple sclerosis ³, 2) to assess anxiety and depression, we used the 14-item questionnaire of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ²⁶, 3) to assess apathy, we used the 14-item questionnaire of the Starkstein Apathy Scale (STARK), originally developed for patients with Parkinson's disease ²⁷, 4) to assess impulsiveness, we used the 30-item questionnaire of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS), which targets six factors: attention, motor impulsivity, self-control, cognitive complexity, perseverance, and cognitive instability ²⁸.

Cognitive control tasks

High-order cognition tasks

Participants performed the four following tasks (in this order) assessing insight problem solving, semantic flexibility, idea generation, and abstract relational reasoning : 1) the Combination of Associates Task ^{23,29}, which requires finding a word associated with three presented unrelated cue words (40 trials; e.g., the word 'link' for 'bridge – social – to tie'), 2) the Free Generation of Associates Task ²³, which requires generating first a word obviously associated with a presented cue word and then an unusual associate (58 trials each) (e.g., 'back' → 'front' and then 'back' → 'future'), 3) the Alternative Uses Task ³⁰, which requires finding a maximum of alternative and original uses for three day-to-day-life objects in 3 minutes each (e.g., a brick is usually used to build walls but can also be used as a paperweight), 4) the Analogy Task ^{24,31}, which requires finding abstract, relational similarities between sets of dissimilar visuospatial stimuli (42 trials; e.g., sets composed of stimuli of different shape, colour, or size but sharing a similar organization, for instance symmetry). As high-level cognitive tasks were not themselves assessing fatigability, performances in these tasks will be studied in another paper.

The high-order cognition tasks were programmed using MeyeParadigm [e(ye)Brain Inc., 2009], while all subsequent tasks (grip, switch and choice) were programmed using the Psychtoolbox of MATLAB version R2017b [MathWorks, 2017].

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

Switch task

To assess cognitive control directly, we used the switch task that was employed to induce fatigue in a previous study¹⁸, which itself was adapted from tasks shown to activate cognitive control brain regions in the lateral prefrontal cortex¹⁵. In each trial of this task, a letter appears on screen, either red or green. The colour of the letter determines the relevant dimension for the classification that participants must perform (either lower vs. upper case or vowel vs. consonant). Thus, a change of colour corresponds to a switch between classification tasks. Colour-task associations were counterbalanced across participants. To maintain the demand on cognitive control, there were here 8 switches in each block of 24 trials, over a total of 23 blocks. For each classification task, the two categories are associated with left and right arrows on the keyboard. Responses that are either incorrect or too slow are followed by a negative auditory feedback. Before the assessment, participants are trained first with one rule, then with the other, and last mixing both rules. During this training session, there was a large response time window (20 seconds) to allow self-paced rule acquisition. The training session loops until participants reach a correct response rate of 90%. The response time window is continually adjusted to response time measured in the preceding block (maximum RT for the new block is set to three times the mean RT in the previous block), both to accommodate inter-subject variability in cognitive speed and to maintain time pressure throughout task completion.

Motor control task

To assess the trade-off between physical effort and monetary reward, we relied on an incentive force task previously used to assess motivation deficit in patients with apathy due to stroke or Parkinson's disease^{32,33}. The aim for the participant is to win as much money as possible by squeezing a handgrip. In each trial, the payoff is proportional to both peak force and monetary incentive. Peak force is expressed as a percentage of maximal force, which is measured before starting the task by asking participants to squeeze the grip as hard as they can (without explaining that the maximum they reach will be used to normalize their monetary payoff). The monetary incentive is varied on a trial-by-trial basis, between six possible values (0.01€, 0.20€, 0.50€, 1€, 5€, 20€), presented as a coin or banknote picture. The six incentives are presented twice in each block (of 12 trials), following a randomised order, and 20 times in total (over 10 blocks). On a given trial, participants receive the fraction of the incentive corresponding to the percentage of the maximal force they produce (e.g., participants would win 7€ if producing

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

70% of their maximal force for a 10€ incentive). Feedback about the force produced and the monetary payoff are both indicated on screen to the participant at the end of every trial.

Choice-tasks

Reward/effort trade-off task

Participants are first presented with reward and effort items presented one by one on screen and asked to rate on a visual analog scale how pleased they would be if they were given the reward or displeased if they were to exert the effort. We used 24 rewards items (e.g.: a 100g chocolate bar) and 24 efforts items (e.g.: sort 100 words in alphabetic order). Then participants are shown options combining a given effort to obtain a given reward (e.g.: sort 100 words in alphabetic order to earn a 100g chocolate bar). As they are not assessing fatigability, results of this task will be reported in another paper.

Intertemporal choice task

Inter-temporal choice trials were interleaved with tasks involving cognitive control (HOC and switch tasks). In each trial of the choice task, participants indicate their preference between the two options displayed side-by-side on screen (their position being counterbalanced over trials), by pressing left or right arrow. Each option combines a monetary reward (0.20 to 50 €) and a delay of delivery (0 to 365 days). The smaller-sooner option offers a variable reward associated with one of two possible delays: either 0 (in the immediate vs. delayed trials, IvD) or 3 days (in the delayed vs. delayed trials, Dvd). These two delays are implemented to distinguish between the present bias (i.e., the tendency to favour all immediate rewards) and the discount factor (i.e., the weight of delay in the devaluation of reward). The larger-later option offers a fixed reward (50€) associated with one among four possible delays (1 week, 1 month, 3 months, 1 year) in DvD trials and one among five possible delays in IvD trials (3 days, 1 week, 1 month, 3 months, 1 year). Thus, there are nine possible trial types (four DvD plus five IvD), for which the smaller-sooner reward could vary.

In order to have choices sensitive to any change in preference, the immediate reward was adjusted to individual specific indifference points, determined for each of the nine possible trial types during calibration. The calibration procedure, conducted during the Calib run at the beginning of the assessment, included three cycles of convergence using bisection to narrow down the difference between accepted and rejected smaller-sooner options to less than 4€. The midpoints between the lower accepted and the higher rejected reward were then averaged over

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

the three cycles to generate indifference points. For the choice task, five sorts of smaller-sooner options were generated for each of the nine trial types: three neighbouring the indifference point (for choices to be sensitive), plus one largely above and one largely below the indifference point (for choices to inform computational modelling). The precise amount was slightly randomised to avoid repeating the exact same choice. We also added one catch trial in which the sooner option offered a larger reward than the delayed option. This makes a total of 46 choices, which we doubled to obtain a sufficient dataset. We then pseudo-randomly assigned the 92 choices to blocks intermingled with other cognitive tasks, such that the different trial types were regularly sampled in successive time periods. The 92 choices were split into four blocks of 23 choices performed after each the 4 HOC tasks, and 23 blocks of four choices performed after each block of the switch task.

Computational modelling

Inter-temporal choices were fitted with the same computational model as used in a previous study to capture the effect of fatigue on choice impulsivity^{18,19}, itself inspired by the ‘exponential plus bias’ model³⁴. The model compares the values of the two options with a standard softmax function to generate choice probability:

$$P_{ss} = \frac{1}{1 + \exp(-\beta (V_{ss} - V_{ll}))}$$

With V_{ss} and V_{ll} being the value of smaller-sooner and larger-later options and β an inverse temperature parameter that adjusts choice consistency. Option value was calculated as the offered reward magnitude weighted by an exponential decay with reward delivery, plus a bias only applied in case of immediate reward:

$$V = R \times \exp(-k.D) + bias \text{ (if } D = 0)$$

With R and D being the reward and delay associated to the considered option, k a discount parameter that adjusts the weight of delay on reward devaluation and $bias$ an additive bonus added to all immediate rewards. Thus, when $D=0$ (for immediate reward), the value is simply the reward plus the bias (because the exponential weight is 1). Note that the smaller-sooner option can be either an immediate or delayed reward, while by definition the larger-later option is always a delayed reward.

The model was inverted using the VBA toolbox³⁵, which provides a posteriori distributions of fitted parameters.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Statistical methods

All analyses were run using MATLAB version R2017b [MathWorks, 2017].

The two main dependent variables were impulsive choice rate (percentage of trials in which the sooner option was selected) and fatigue subjective rating (on the visual analog scale). To analyse impulsive choice rate, the data collected during calibration (Calib run) were resampled to a set of options that was comparable to those presented in the HOC and Switch runs. Indeed, the calibration was meant to establish a baseline around 50% of impulsive choices, for options symmetrically distributed over and above indifference points. Once the options made equivalent across runs, we conducted the regression analyses.

We used a generalized linear regression model to test the main effects of group (control vs patient) and run (HOC and Switch, using Calib as a baseline), as well as their interactions, on the two main dependent variables. The regression model was the following:

$$DV \sim 1 + group + HOC + Switch + group*HOC + group*Switch.$$

A similar regression model was used to analyse DV that were assessing motor and cognitive fatigability as performance decrement within the grip and switch tasks. For the grip task, DV were peak force (expressed in percentage of maximal force) and response time (latency of force onset after the go cue). For the switch task, DVs were accuracy (correct response rate), response time (from stimulus onset to button press) and switch cost (difference in response time between switch and non-switch trials). In all cases, we used a generalized linear regression model to test the main effects of group and trial number, as well as their interaction: $DV \sim 1 + group + trial + group*trial$.

We performed post-hoc analyses for the fatigability measures that showed an interaction between group and run (in practice: the impulsive choice rate). First, we performed a two-tailed Student's t-test to assess significance of the group difference (patients vs controls) at the end of the assessment (during the Switch run). Then we applied separately four generalized linear regression model to account for the preference shift observed in patients, with:

- psychosocial factors including scores on clinical questionnaires and also age, sex and education level: $DV \sim 1 + age + sex + education + FSS + HAD_anxiety + HAD_depression + STARK + BIS$

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

- cognitive efficiency factors including performance in cognitive tasks during neuropsychological assessment (Combination of Associate, Analogy and Switch tasks) : $DV \sim I + \text{combination of associate} + \text{analogy} + \text{switch}$
- lesion factors including volume, side (left or right), frontal localisation (yes or no): $DV \sim I + \text{lesion volume} + \text{frontal} + \text{hemisphere}$
- treatment factors including surgery (pre or post), antiepileptic treatment (yes or no), experience of chemotherapy or radiotherapy : $DV \sim I + \text{surgery} + \text{chemotherapy} + \text{radiotherapy} + \text{antiepileptic}$

Results

Subjective questionnaires and ratings

Psychometric scores on clinical questionnaires were compared between controls and patients using two-tailed t-tests (Table S4). There were significant differences in fatigue severity (FSS score: $t(54) = 3.481$, $p = 0.001$) and depression symptoms (HAD depression score: $t(54) = 3.016$, $p = 0.004$), plus a borderline trend in anxiety symptoms (HAD anxiety score: $t(54) = 1.974$, $p = 0.053$). However, there were no significant difference in apathy (STARK score: $t(54) = 0.611$, $p = 0.544$) nor in impulsiveness (BIS score: $t(44) = 0.490$, $p = 0.626$). These results strengthen the idea that fatigue is a most prominent complaint in patients with low-grade glioma.

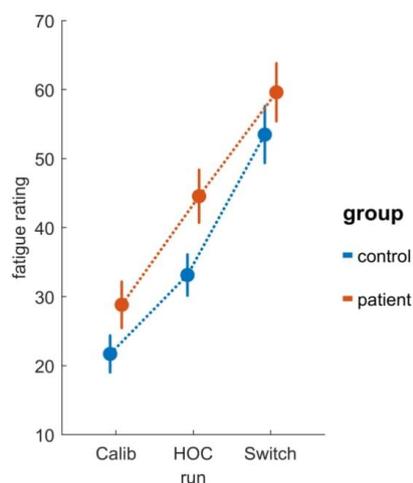


Figure 3. Subjective ratings. All participants indicated their fatigue level on a visual analog scale after each run of the neuropsychological assessment. Dots show inter-participant means and error bars show standard errors of the mean.

As a first possible marker of fatigability, self-reports (subjective ratings on a visual analog scale) were compared between groups and runs. Subjective ratings of fatigue increased with runs, in both controls and patients (Fig. 3). Linear regression analyses showed that, relative to calibration, only the switch run had a significant impact on fatigue rating ($\beta = 31.79$, $p < 0.0001$). Although ratings tended to be higher in patients, there was no significant group effect ($\beta = 7.12$,

$p = 0.32$) nor significant interaction between group and run. The same analyses were also performed on subjective ratings of hunger but yielded no significant main effect or interaction. These results indicate that subjective ratings provide no evidence of increased fatigability in patients compared to controls.

Task performance

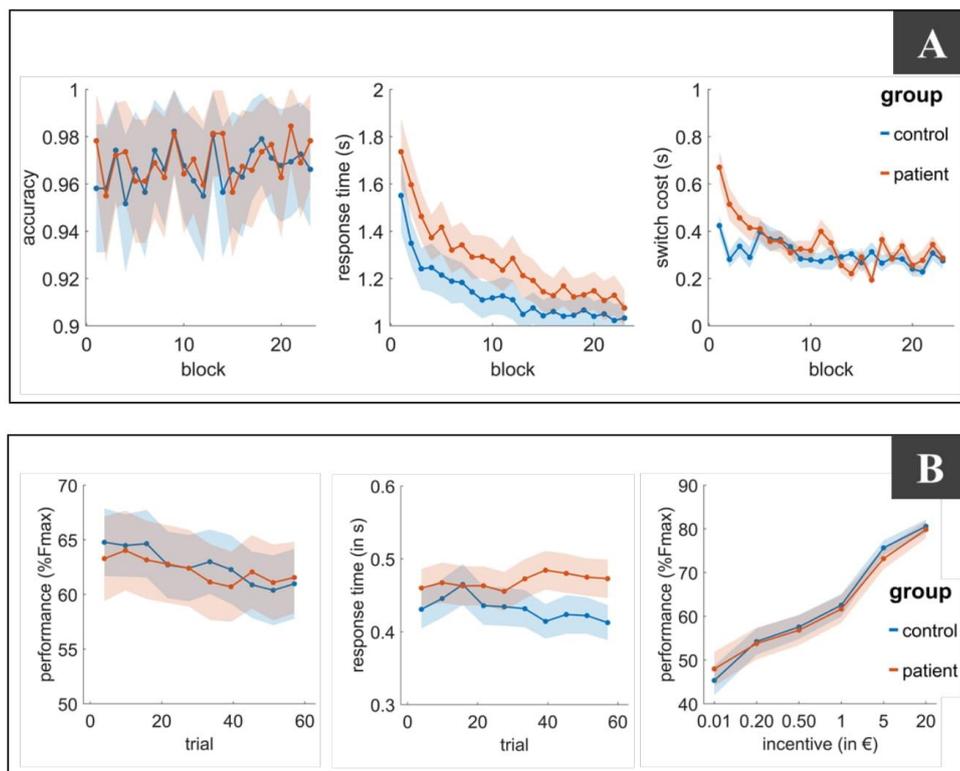


Figure 4. Cognitive and motor performance. *A, Performance in the switch task.* Plots show accuracy (correct response rate), response time and switch cost (difference in response time between switch and non-switch trials) along the 23 blocks of task trials. *B, Performance in the grip task.* Plots show force (in percentage of maximal force) and response time along task trials, and force as a function of monetary incentive. Dots are means and shaded areas are standard error of the mean across participants.

As a second possible marker of fatigability, motor and cognitive performance in the grip and switch tasks were compared between groups and blocks or trials. Results from the generalized linear regression model suggests that for accuracy in the switch task, there was no main effect of group or block index, and no interaction between the two (Fig. 4A). For response time (RT), the same regression revealed both a group effect ($\beta = 0.14$, $p < 0.00001$) and a trial effect (β

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

=0.0025, $p = 0.0032$) but no interaction ($\beta = -0.00023$, $p = 0.84$). Note that RT decreased with trial index, so the impact of time on task revealed some training effect (performance improvement) rather than some fatigue effect (performance decrement). Regarding switch cost (difference in RT between switch and non-switch trials), there was again an impact of trial index ($\beta = -0.05$, $p = 0.016$) but no group effect nor interaction.

Regarding force produced in the grip task (Fig. 4B), we found no main effect nor interaction, whether we examined the impact of trial index (for assessing fatigue) or the impact of monetary incentive (for assessing motivation). However, there was a trial effect on force onset ($\beta = -0.0006$, $p = 0.036$), with an interaction between trial and group ($\beta = 0.0009$, $p = 0.016$), but no group effect. The interaction was not related to fatigue but to controls being faster in the end (and not to patients being slower).

Overall, investigation of performance provided no evidence for enhanced fatigability in patients. Motor and cognitive performance was similar between patients and controls, except that patients were slower, particularly in the switch task.

Choice impulsivity

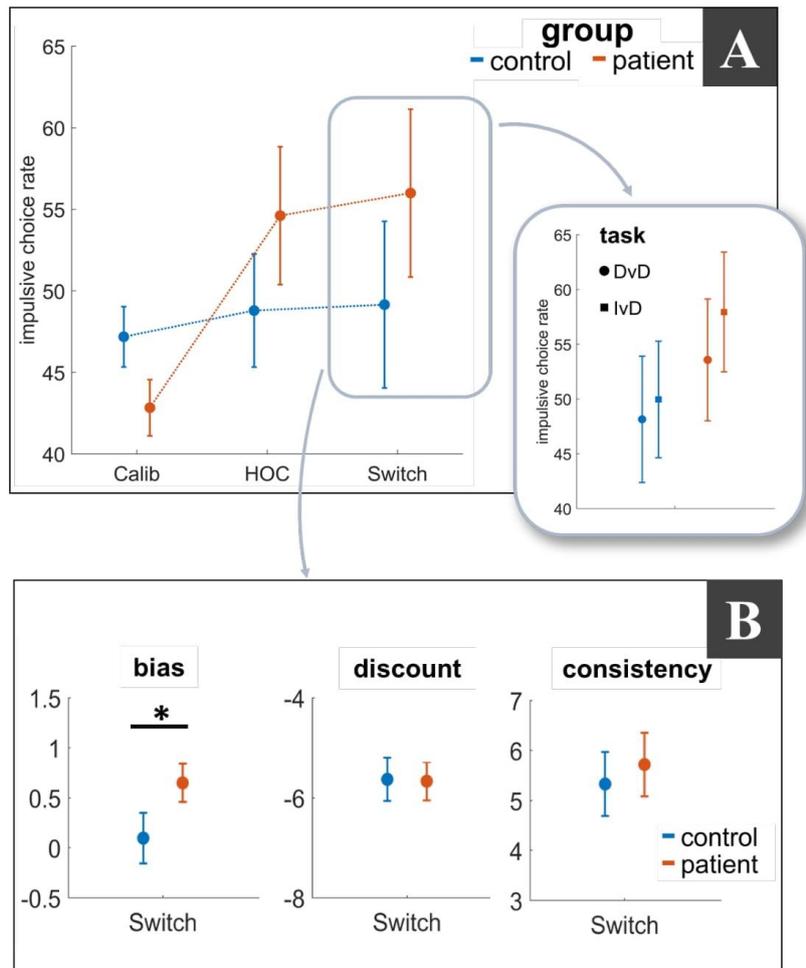


Figure 5. Choice impulsivity. **A, Model-free results.** Impulsive choice means that participant select the smaller-sooner reward. Main panel: impulsive choice rate is shown separately for the two groups (patients and controls), at baseline (Calib run) and during the two runs in which inter-temporal choices were interleaved with high-order cognition and switch tasks. Note that choices were forced near indifference (50%) for the calibration run by selecting options similar to those used in subsequent runs. Insert: impulsive choice rate during the final run (interleaved with switch tasks) is shown separately for choices involving an immediate versus a delayed reward (IvD) or just two delayed rewards (DvD). **B, Model-based results.** Plots show the parameters of the 'exponential plus bias' model fitted to choices made in the last run. 'Bias' is an additive bonus to the value of immediate rewards, 'discount' is a multiplicative weight on delay in the value function, 'consistency' is the weight on decision value in the choice (softmax) function. In all plots, dots are means and error bars are standard errors of the mean across participants.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

We then turned to our new marker of fatigability, the rate of impulsive choice, which was also compared between groups and runs (Fig. 5A). Results showed a significant interaction between group and both the HOC run ($\beta = 0.30$, $p = 0.0001$) and the Switch run ($\beta = 0.34$, $p = 0.00001$). The effect of group alone was not significant ($\beta = -0.07$, $p = 0.21$), and neither were the effects of HOC run ($\beta = 0.08$, $p = 0.12$) nor Switch run ($\beta = 0.10$, $p = 0.08$). The interaction was due to impulsive choice rate increasing more in patients than in controls, thus denoting higher fatigability. At the end of the assessment, in the Switch run, impulsive choice rate was significantly ($t(5150) = 4.926$, $p < 0.0001$) higher in patients (mean = 56,0%) than in controls (mean = 49,2%). Note that the increase in choice impulsivity, in the sense of a preference shifted toward immediate rewards, does not necessarily reflect faster responses. Indeed, even if choice RT decreased in the course of the assessment ($\beta = -1.17$, $p = 0.0014$) and although patients were globally slower than controls ($\beta = 1.10$, $p = 0.0023$), there was no interaction between group and run (Fig. S1). Thus, the pattern observed in impulsive choice rate was not mirrored by variations in choice RT.

Inspection of individual data revealed a diverse picture (Fig. S2). While by construction the patient and control groups were forced toward indifference (50% impulsivity) during calibration, impulsive choice rate covered the full possible range during the switch run, showing both increases and decreases. Note that the strongly significant difference obtained at the group level was not driven by outliers, as the difference between medians was even greater than the difference between means. We intended to leverage this inter-individual variability, as impulsive choice rate was the only dependent variable testifying for a higher fatigability in patients, to test associations between this fatigue index and other factors (Table S5). We did not find any significant association, even at a permissive (uncorrected) statistical threshold. In particular, there was no statistical link between fatigue as indexed by impulsive choice rate and fatigue reported in subjective rating ($\beta = -0.18$, $p = 0.56$).

On closer inspection, we observed that the main difference in impulsive choice rate during the switch run was mostly driven by choices involving an immediate reward (IvD), rather than choices involving two delayed options (DvD). This hints at a specification of fatigue as an increased present bias (preference for immediate rewards). To better formalize this idea, we turned to computational modelling of choices (see Methods for details) and compared fitted parameters in the Switch run between controls and patients. In line with model-free results, we found a significant difference in the bias parameter ($t(59) = 1.905$, $p = 0.031$), but none in the discount ($t(59) = 0.021$, $p = 0.491$) or consistency ($t(59) = 0.525$, $p = 0.301$) parameters.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

Computational results therefore suggest that increased choice impulsivity in patients is due to an additional bonus assigned to immediate reward, and not to a higher discount (which would have predominantly affected delayed rewards) or a higher stochasticity (which would have shifted choice rate toward chance level, i.e. 50%).

Discussion

To our knowledge, this is the first study using model-based analysis of economic choices to assess fatigability in patients with IDH-mutated glioma. While subjective report and performance decrement remained inconclusive, the increase in choice impulsivity provided an objective marker of fatigability that differentiated patients from their matched controls. At the computational level, fatigability was captured by an increase in the present bias parameter that boosted the attraction of immediate rewards. This behavioural signature of fatigue was associated in previous studies with reduced recruitment of the cognitive control brain system^{18,19}. Altogether, these results therefore suggest that fatigability in glioma patients might be specified as a faster (compared to controls) exhaustion of cognitive control exertion when solicited for demanding tasks. In the following, we discuss the potential causes and consequences of such cognitive control fatigability.

By definition, cognitive control is necessary to regulate automatic responses to the immediate environment and maintain the pursuit of longer-term goals. Consistently, recruitment of the lateral prefrontal cortex during intertemporal decision-making has been associated with preference for delayed rewards^{20,36}. Conversely, inhibition of cognitive control using transcranial magnetic stimulation of the lateral prefrontal cortex has been shown to favour impulsive choices^{21,37}. This shift in preference was specified in our computational analysis as a bonus assigned to immediate rewards, as was shown before in mild case of burnout syndrome¹⁹. It was dissociated from alternative behavioural patterns, such as an increase in choice stochasticity, which would have artificially maintained preferences around indifference points (because chance level is 50%). Although this behavioural signature fits well with reduced cognitive control, we fully acknowledge that it is only indirect evidence in need of further confirmation with brain imaging. While the cognitive control interpretation goes with a shift in the decision process (failure to resist the attraction of immediate rewards), our computational account is mathematically equivalent to a shift in the valuation process (immediate rewards become more attractive) that might involve more ventromedial prefrontal regions. Relatedly,

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

we also acknowledge that our computational account remains descriptive and falls short of specifying the shift in cognitive terms. For instance, it does not tell whether patients in the end continue to weigh the options and regularly fall for the immediate reward, or if they decide at some point to follow a heuristic that would simplify their decision problem (for instance: take the immediate reward every time it is above some threshold, irrespective of the other option).

At a meta-decisional level, cognitive control itself can be considered as motivated, meaning that its exertion depends on expected costs and benefits³⁸. Under this perspective, fatigue can be interpreted as an elevated cost of cognitive control, preventing its exertion unless an important outcome is at stake. Thus, fatigue may not come with a loss of cognitive control abilities, as would happen for instance with lesions of the lateral prefrontal cortex, but may induce a shift in the cost-benefit arbitration that drives cognitive control exertion. This would explain why performance can be maintained, even in tasks involving cognitive control, while choices become more impulsive. Indeed, grip and switch tasks in our design lead to objective feedbacks that participants are willing to maximize, as shown by their near-ceiling correct response rate. On the contrary, intertemporal choices are expressions of subjective preferences, as participants are told that there are no right or wrong responses in this task.

One may wonder why patients implicitly express high fatigability in this economic choice task and not when directly asked, as in fatigue ratings. In fact, all participants reported increasing levels of fatigue in their subjective ratings, but contrary to what was observed with impulsive choice rate, there was no interaction between group and time. One explanation is that participants normalize the visual scale to the range of fatigue they experience during the neuropsychological assessment, such that the subjective increase from start to end might be larger in patients, even if it does not show in their ratings. Related explanations are that because patients start with higher fatigue ratings, they have less room to express an increase, or that the increase of fatigue due to neuropsychological assessment is less salient than for controls, given the intensity of the fatigue they experience most of the time. In any case, impulsive choice rate proved to be a more sensitive measure of fatigability than both subjective rating and performance decrement. This is an important result, given the recurrent observation that existing measurement tools have poor validity and are confounded by various factors such as mood and motivation^{4,5,39}.

The absence of correlation between choice impulsivity and all other tested factors does show that our measure of fatigue provides additional information, but does not help elucidate the reasons for the fragility of cognitive control in glioma patients. In particular, we did not find

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

any significant link with psychometric scores of mental states such as apathy, depression or anxiety, suggesting that fatigability is an independent symptom. Obviously, our assessment of psychosocial factors was not exhaustive, so it remains possible that fatigability may be related to unassessed factors. More interestingly, there was no association neither with lesions nor treatments. This could be attributed to the limited sample ($n=29$) and/or the recruitment bias (20/29 lesions were frontal). However, we would not necessarily expect lesions causing fatigue to damage cognitive control brain regions. Indeed, any consequent lesion inducing a loss of automatic processing would be taxing on cognitive control in order to perform related tasks, explaining lower processing speed (see increased RT for patients compared to controls in figure 4A & 4B). This excessive recruitment of cognitive control would in turn increase its cost and therefore explain the emergence of fatigue. The absence of surgery effect, meaning that pre-operative patients ($n=14$) were as fatigable as were post-operative patients ($n=15$) is also intriguing. If anything, it means that resection was parsimonious and did not significantly worsen the damage caused by the glioma.

While our findings provide insight into the nature of fatigability in glioma patients, they suffer from a number of limitations that may limit the assessment. One obvious limitation is that such assessment would take time, because fatigability has to be measured over a sufficient duration. A related drawback is that a subset of patients (11%) left before completing the entire assessment. This did not happen in controls, possibly because they were paid for their participation. Removing some tasks from the neuropsychological assessment could shorten the duration, but with the current design we could not identify which task was more efficient to induce fatigue in patients. Choice impulsivity was higher in the Switch run, which was likely demanding in cognitive control, but also coming last and hence possibly cumulating the impact of preceding tasks. Another issue for shortening the assessment is that the choice task requires a high number of trials to elicit preferences. The calibration procedure is not to be skipped, because choice options have to be tailored around individual indifference points. Indeed, baseline impulsivity measures might reflect other factors than fatigue, for instance a different stance over the future in patients with reduced life expectancy. Also, given the high variability of time preferences across patients, using the same options for everyone would certainly occasion ceiling effects that would preclude the observation of increasing choice impulsivity. We note that the increase itself was only observed on average, individual choice impulsivity going both ways. While it can provide strong evidence at the group level, the measure is therefore too noisy to be reliably exploitable at the individual level. Further research is needed

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

for finding ways to reduce measurement time and noise, such that increasing choice impulsivity can become a clinically reliable marker of individual fatigability.

In conclusion, model-based analysis of decisions appears as a promising approach to assess the fatigability that plague patients in many diseases. In patients with IDH-mutated glioma, it suggests that fatigability can be understood as a rapid increase in the cost of cognitive control leading to more impulsive choices. This may have clinical consequences, as it has been shown that choice impulsivity, by discarding long-term outcomes, degrades compliance with treatment ⁴⁰. It may also orient cognitive rehabilitation toward training impaired processes to rebuild habits and relieve the demand for cognitive control ⁴¹. Another possibility would be to train cognitive control directly: although this could aggravate fatigue on the short term, one would expect, on the long run, to alleviate fatigability by enhancing cognitive control resources.

Fundings – VF was supported by a CIFRE PhD fellowship (Industrial Agreement of Training through Research) that funds collaborations between industrial partners (here, Humans Matter) and research institutes (here, Paris Brain Institute).

Conflict of interest – None.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

Bibliography

1. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978-988. doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2
2. Roerink ME, Bredie SJH, Heijnen M, Dinarello CA, Knoop H, Van Der Meer JWM. Cytokine inhibition in patients with chronic fatigue syndrome: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):557-564. doi:10.7326/M16-2391
3. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46(10):1121-1123. doi:10.1001/archneur.1989.00520460115022
4. Prue G, Rankin J, Allen J, Gracey J, Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *Eur J Cancer*. 2006;42(7):846-863. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.026
5. Gawron VJ. Overview of Self-Reported Measures of Fatigue. *Int J Aviat Psychol*. 2016;26(3-4):120-131. doi:10.1080/10508414.2017.1329627
6. Kim I, Hacker E, Ferrans CE, Horswill C, Park C, Kapella M. Evaluation of fatigability measurement: Integrative review. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2018;39(1):39-47. doi:10.1016/j.gerinurse.2017.05.014
7. Mandonnet E, De Witt Hamer P, Pallud J, Bauchet L, Whittle I, Duffau H. Silent diffuse low-grade glioma: Toward screening and preventive treatment? *Cancer*. 2014;120(12):1758-1762. doi:10.1002/cncr.28610
8. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e315-e329. doi:10.1016/S1470-2045(17)30194-8
9. Mandonnet E, Duffau H. An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:83-91. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.12.008
10. Brown PD, Ballman K V., Rummans TA, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2006;76(3):283-291. doi:10.1007/s11060-005-7020-9
11. Gustafsson M, Edvardsson T, Ahlström G. The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. *Support Care Cancer*. 2006;14(12):1205-1212. doi:10.1007/s00520-006-0080-3
12. van Coevorden-van Loon EMP, Coomans MB, Heijenbrok-Kal MH, Ribbers GM, van den Bent MJ. Fatigue in patients with low grade glioma: systematic evaluation of assessment and prevalence. *J Neurooncol*. 2017;133(2):237-246. doi:10.1007/s11060-017-2454-4
13. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(6):229-235. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005
14. Braver TS, Paxton JL, Locke HS, Barch DM. Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(18):7351-7356. doi:10.1073/pnas.0808187106
15. Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex. *Science (80-)*. 2003;302(5648):1181-1185. doi:10.1126/science.1088545
16. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005;25(1):46-59. doi:10.1002/hbm.20131
17. Ackerman PL, ed. *Cognitive Fatigue: Multidisciplinary Perspectives on Current Research and Future Applications*. Washington: American Psychological Association; 2010. doi:10.1037/12343-000
18. Blain B, Hollard G, Pessiglione M. Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(25):6967-6972. doi:10.1073/pnas.1520527113

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

19. Blain B, Schmit C, Aubry A, Hausswirth C, Le Meur Y, Pessiglione M. Neuro-computational Impact of Physical Training Overload on Economic Decision-Making. *Curr Biol.* 2019;29(19):3289-3297.e4. doi:10.1016/j.cub.2019.08.054
20. Hare TA, Camerer CF, Rangel A. Self-control in decision-Making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science (80-)*. 2009;324(5927):646-648. doi:10.1126/science.1168450
21. Figner B, Knoch D, Johnson EJ, et al. Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat Neurosci.* 2010;13(5):538-539. doi:10.1038/nn.2516
22. Le Bouc R, Garcin B, Urbanski M, Volle E, Dubois B, Levy R. Anatomy and Disorders of Frontal Lobe Functions: Higher-Order Functions. In: *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier; 2020. doi:10.1016/B978-0-12-819641-0.00066-9
23. Bendetowicz D, Urbanski M, Garcin B, et al. Two critical brain networks for generation and combination of remote associations. *Brain.* 2018;141(1):217-233. doi:10.1093/brain/awx294
24. Urbanski M, Bréchemier ML, Garcin B, et al. Reasoning by analogy requires the left frontal pole: Lesion-deficit mapping and clinical implications. *Brain.* 2016;139(6):1783-1799. doi:10.1093/brain/aww072
25. Ovando-Tellez MP, Bieth T, Bernard M, Volle E. The contribution of the lesion approach to the neuroscience of creative cognition. *Curr Opin Behav Sci.* 2019;27:100-108. doi:10.1016/j.cobeha.2018.10.011
26. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med (Chic Ill)*. 2014;64(5):393-394. doi:10.1093/occmed/kqu024
27. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, et al. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 1995;2(6):540-546. doi:10.1111/j.1468-1331.1995.tb00171.x
28. BARRATT ES. Anxiety and Impulsiveness Related To Psychomotor Efficiency. *Percept Mot Skills.* 1959;9(3):191. doi:10.2466/pms.9.3.191-198
29. Bendetowicz D, Urbanski M, Aichelburg C, Levy R, Volle E. Brain morphometry predicts individual creative potential and the ability to combine remote ideas. *Cortex.* 2017;86:216-229. doi:10.1016/j.cortex.2016.10.021
30. Benedek M, Jauk E, Sommer M, Arendasy M, Neubauer AC. Intelligence, creativity, and cognitive control: The common and differential involvement of executive functions in intelligence and creativity. *Intelligence.* 2014;46(1):73-83. doi:10.1016/j.intell.2014.05.007
31. Aichelburg C, Urbanski M, Thiebaut De Schotten M, Humbert F, Levy R, Volle E. Morphometry of Left Frontal and Temporal Poles Predicts Analogical Reasoning Abilities. *Cereb Cortex.* 2016;26(3):915-932. doi:10.1093/cercor/bhu254
32. Schmidt L, D'Arc BF, Lafargue G, et al. Disconnecting force from money: Effects of basal ganglia damage on incentive motivation. *Brain.* 2008;131(5):1303-1310. doi:10.1093/brain/awn045
33. Le Bouc R, Rigoux L, Schmidt L, et al. Computational dissection of dopamine motor and motivational functions in humans. *J Neurosci.* 2016;36(25):6623-6633. doi:10.1523/JNEUROSCI.3078-15.2016
34. Samuelson PA. A note on measurement of utility. *Rev Econ Stud.* 1937;4(2):155-161. doi:10.2307/2967612
35. Daunizeau J, Adam V, Rigoux L. VBA: A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(1):1003441. doi:10.1371/journal.pcbi.1003441
36. McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR. Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron.* 2004;44(2):379-387. doi:10.1016/j.neuron.2004.09.019
37. Essex BG, Clinton SA, Wonderley LR, Zald DH. The impact of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortices on the optimization of long-term versus immediate value. *J Neurosci.* 2012;32(44):15403-15413. doi:10.1523/JNEUROSCI.6106-11.2012
38. Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD. The expected value of control: An integrative theory of anterior

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., *Cortex* 2021, under review.

cingulate cortex function. *Neuron*. 2013;79(2):217-240. doi:10.1016/j.neuron.2013.07.007

39. Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*. 2004;56(2):157-170. doi:10.1016/S0022-3999(03)00371-4
40. Lebeau G, Consoli SM, Le Bouc R, et al. Delay discounting of gains and losses, glycemic control and therapeutic adherence in type 2 diabetes. *Behav Processes*. 2016;132:42-48. doi:10.1016/j.beproc.2016.09.006
41. Bergo E, Lombardi G, Pambuku A, et al. Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas and Other Brain Tumors: State of the Art. *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3041824

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Supplementary figures

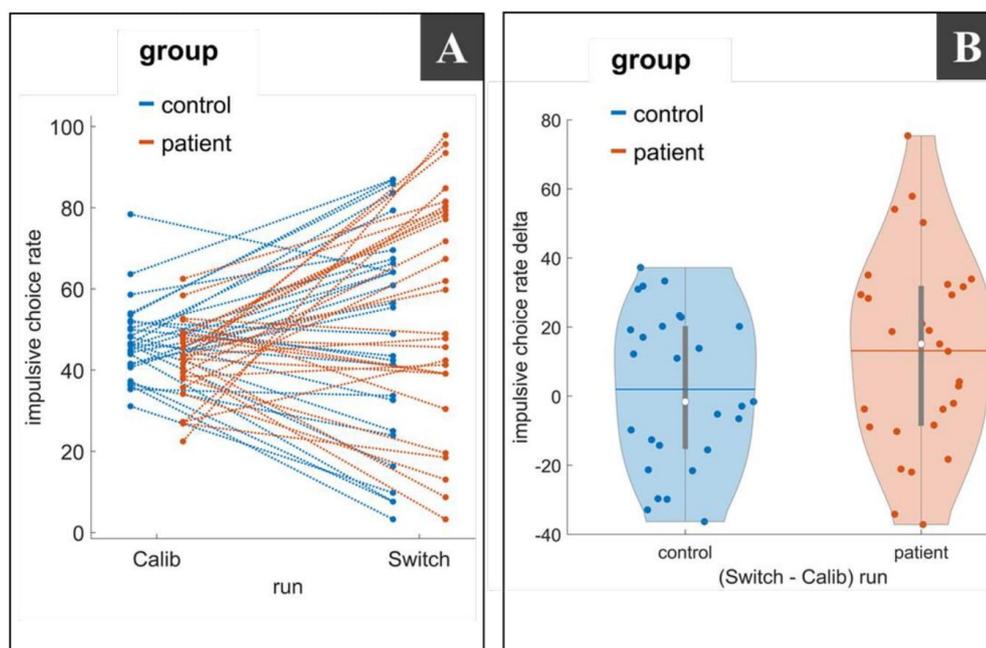


Figure S1. Individual choice impulsivity. **A**, Each dot represents the impulsive choice rate of one participant, in the calibration and last runs. Slopes of dotted lines indicate individual changes in choice impulsivity, which are replotted in graph B. Note that choices during calibration were forced around indifference points by resampling options similar to those used in subsequent runs. **B**, Each dot represents the change in choice impulsivity from Calib to Switch run observed in one participant. Plain horizontal lines represent group means, white dots represent medians, and grey bars second and third quartiles.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

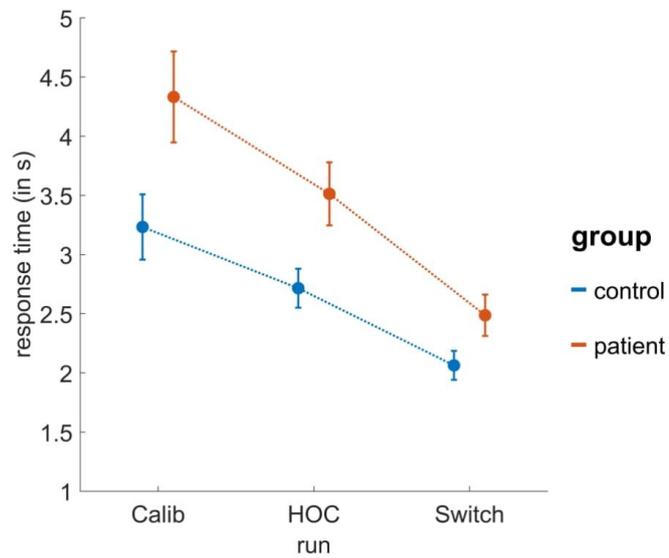


Figure S2. Response time in intertemporal choice task. Mean choice RT is shown separately for the two groups (patients and controls), at baseline (during calibration) and for the two runs in which inter-temporal choices were interleaved with high-order cognition and switch tasks. Error bars show inter-participant standard errors of the mean.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Supplementary tables

Table S1. Demographic details

	<i>sex ratio</i>	<i>age (mean \pm std)</i>	<i>age (min – max)</i>
controls (n=27)	F (n=13)	45.3 \pm 13.2	27.0 – 70.7
	M (n=14)	44.2 \pm 13.5	23.7 – 64.9
patients (n=29)	F (n=12)	40.9 \pm 10.5	27.1 – 62.5
	M (n=17)	43.6 \pm 10.8	30.1 – 64.5

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Table S2. Localisation of lesions

<i>patient pre/post surgery ratio</i>	<i>glioma localisation</i>	<i>days since operation (mean ± std)</i>	<i>days since operation (min – max)</i>
pre (n=14)	frontal - left : 35.7% / right : 28.6% non-frontal - left : 35.7% / right : 0%	NA	NA
post (n=15)	frontal - left : 46.7% / right : 26.7% non-frontal - left : 26.7% / right : 0%	1241 ± 741	197 – 2445

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Table S3. Cognitive assessment

<i>Cognitive test</i>	<i>Median normalized scores</i>	<i>Range normalized scores</i>	<i>Number of pathological scores (zscore <1.68)</i>
Naming test (DO80)	-0.23	-28.00 – 0.80	9
Semantic test ^(*)	0.50	-4.50 – 1.00	4
Phonological fluency test (letter P)	0.00	-2.20 – 3.18	1
Categorical fluency test (animals)	-0.20	-2.50 – 1.78	4
Trail Making Test – part A	0.10	-1.75 – 1.10	1
Trail Making Test – part B	0.00	-2.90 – 1.70	1
Trail Making Test – flexibility	0.00	-3.30 – 1.70	1
Forward Digital Span	-0.60	-3.06 – 1.90	4
Backward Digital Span	-0.76	-1.60 – 1.30	0

^(*)Semantic test data were missing for 3 out of 29 patients.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Table S4. Psychometric assessment

	<i>Control</i>	<i>Patient</i>	<i>Two-tailed t-test</i>
FSS (mean ± std) **	3.0 ± 1.3	4.1 ± 1.2	t(54) = 3.481, p = 0.001
HAD – Anxiety (mean ± std)	6.8 ± 2.2	8.5 ± 3.9	t(54) = 1.974, p = 0.053
HAD – Depression (mean ± std)**	1.7 ± 2.1	3.8 ± 3.0	t(54) = 3.016, p = 0.004
STARK (mean ± std)	10.1 ± 4.4	10.8 ± 4.0	t(54) = 0.611, p = 0.544
BIS (mean ± std)	80.2 ± 7.3	81.5 ± 10.0	t(44) = 0.490, p = 0.626

Psychometric scores were obtained in 56 participants (27 controls and 29 patients), except for BIS, which was only incorporated into clinical routine from 2019. Significant difference ($p < 0.05$) between groups appear in bold. FSS = fatigue severity scale, HAD = Hospital Anxiety and Depression scale, STARK : Starkstein's apathy scale, BIS = Barratt's impulsiveness scale.

Valentine Facque; Antonius Wiehler; Emmanuelle Volle; Emmanuel Mandonnet; Mathias Pessiglione, Present bias in economic choice demonstrates increased cognitive fatigability of glioma patients., Cortex 2021, under review.

Table S5. Association between impulsive choice rate and other factors

<i>Psychosociological factors</i>			<i>Cognitive efficiency factors</i>		
<i>Independent variable</i>	β	<i>p</i>	<i>Independent variable</i>	β	<i>p</i>
sex (female)	0.14	0.39	switch cost	0.48	0.23
age	0.01	0.13	analogy perf	0.006	0.59
education	-0.04	0.34	combination of associate perf	-0.278	0.94
FSS score	-0.15	0.08			
HAD anxiety score	0.02	0.41			
HAD depression score	0.02	0.54			
STARK score	0.02	0.53			
BIS score	-0.02	0.28			

<i>Lesion factors</i>			<i>Treatment factors</i>		
<i>Independent variable</i>	β	<i>p</i>	<i>Independent variable</i>	β	<i>p</i>
hemisphere (right)	0.17	0.20	surgery (pre)	0.17	0.19
frontal (yes)	-0.08	0.53	chemotherapy	-0.09	0.55
lesion volume	-0.001	0.59	radiotherapy	0.14	0.41
			antiepileptic	-0.044	0.70

Four independent multivariate regression analyses were conducted to explain impulsive choice rate in patients ($N= 29$), measured at the end of neuropsychological assessment (Switch run), as a function of psychosocial, cognitive efficiency, lesion and treatment factors. There was no significant association.

7.4 Informations supplémentaires

Afin d'apporter des éléments complémentaires à l'article précédent suivront des résultats concernant une documentation des outliers et abandons observés pour les patients et sujets contrôles, un gros plan sur une comparaison pré-post possible dans un échantillon réduit de patients, et des résultats concernant la fatigue motrice - déjà présentée dans l'article précédent - mais étendue à une population plus large rassemblant l'ancienne et la nouvelle version de l'évaluation, et pour finir un complément d'information concernant le processus d'évaluation chez les patients.

7.4.1 Suivi des patients et sujets contrôles

Dans le cadre du suivi des patients à l'hôpital Lariboisière, 19 patients n'ont pas été vus en condition préopératoire dans la nouvelle version du protocole (visite 1 – postOP). La raison principale de ces rendez-vous manqués réside dans la courte fenêtre entre la décision d'engager une chirurgie pour retirer la tumeur et que pour des questions d'emploi du temps il n'a pas été possible de les voir. On remarque également que 31 patients ont été vus en pré/post dans le cadre de la nouvelle version. Concernant les sujets contrôles, certains ont été vus lors de deux visites. Nous souhaitons effectivement reproduire les conditions d'évaluation des patients dont nous avons les données afin d'avoir un groupe comparatif au plus proche. Sur les 30 participants vus en première visite (entre novembre 2019 et janvier 2020), seuls 13 ont pu être revus en deuxième visite (pour consulter les tableaux de suivi, se référer à l'annexe 2 page 162). Les 17 passations manquantes sont notamment dues à la survenue du COVID-19 et des multiples confinements qui s'en sont suivis. L'effet test-retest n'a pas pu être vérifié dans des conditions identiques à celles des patients puisque le délai moyen de 3-4 mois était dépassé. Il semble intéressant de proposer de tester ultérieurement cet effet tant il est important dans le suivi longitudinal des patients. Il serait alors possible d'obtenir des normes prenant en compte cet effet.

Au total 71 patients ont été inclus dans cette étude, représentant de nombreuses heures d'observations sur les différents exercices proposés. Chacune de ces heures se fut avérées instructive afin de noter les verbatims des participants sur les tâches, de réfléchir aux évolutions de cette évaluation, mais également de pouvoir expliquer à tous, patients comme sujets contrôles, les raisons de cette évaluation et de pouvoir discuter de leur vécu lors de l'évaluation et des résultats obtenus. Un autre avantage à être l'unique évaluatrice tient à la standardisation

de la passation, la passation était sensiblement égale dans les conditions et le niveau d'information donnée aux participants.

7.4.2 Outliers et abandons

Parmi les participants à l'étude, certains ont eu un comportement que l'on pourrait qualifier d'« hors-normes ». Il est assez courant d'observer dans les tâches comportementales des outliers, des participants ayant des résultats très éloignés de la norme et que l'on exclut généralement des résultats ultérieurs puisqu'un doute subsiste dans le fait qu'ils aient réellement compris ou effectué la tâche. Cependant, il est intéressant de relever ces comportements d'outliers. On s'attendait notamment à trouver des comportements de type : appuyer sur la même touche (permettant de sélectionner l'une des deux options sans faire un choix), ou bien d'alterner les touches de réponses (et donc donner des réponses aléatoires).

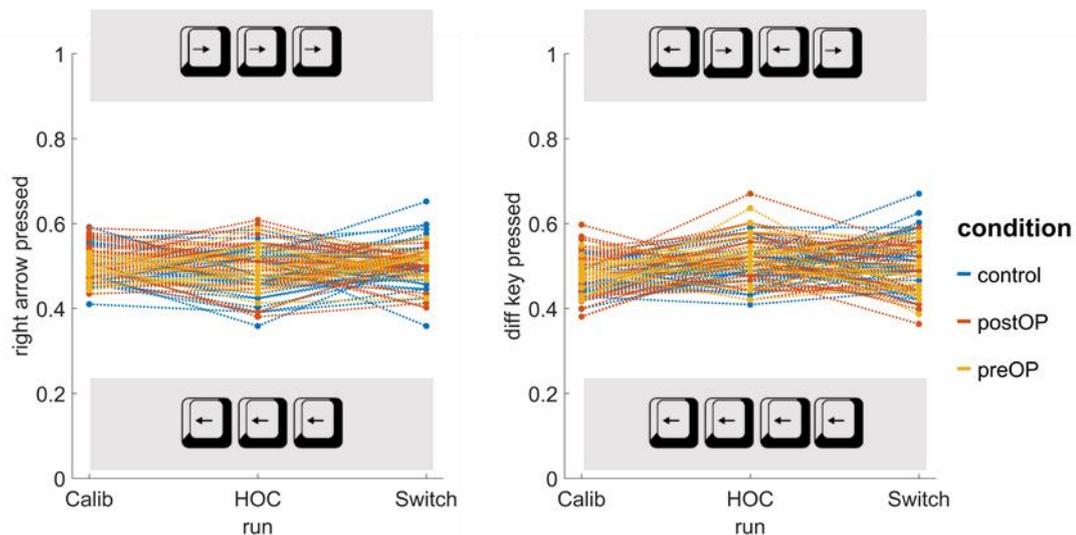


Figure 11 Distribution des comportements « outliers » envisagés en amont pour chaque participant à savoir à gauche le nombre de fois que la touche droite a été appuyée au cours de chaque run et à droite le nombre de fois où la touche pressée était différente de la précédente au cours de chaque run. Les encarts grisés matérialisent les comportements au niveau des réponses utilisateurs. On ne remarque pas d'outliers dans l'un ou l'autre de ces comportements identifiés.

Seulement, les comportements d'« outliers » que nous avons pu observer se situaient dans la propension à choisir quasi systématiquement la récompense imminente et moins importante (choix dit impulsif) ou bien son alternative inverse de choisir quasi systématiquement la récompense la plus distante, mais la plus importante. Le critère choisi pour

qualifier ces comportements d'outliers repose sur l'analyse des choix post-calibration - après avoir calibré a priori les choix autour du point d'indifférence – et l'observation en moyenne sur les run HOC et Switch d'un choix orienté vers le choix impulsif plus de 9 fois sur 10 (ou son inverse).

Par ailleurs, un autre comportement que nous avons observé au cours de l'évaluation consistait à exprimer la volonté d'arrêter la totalité de l'évaluation jusqu'à parfois l'arrêt total de l'évaluation en cours. De nombreuses raisons étaient évoquées par les patients, soient un autre rendez-vous médical qui suivait, soit un impératif auquel il devait se rendre, ou bien tout simplement la volonté d'arrêter pour cause de fatigue ou de maux de tête.

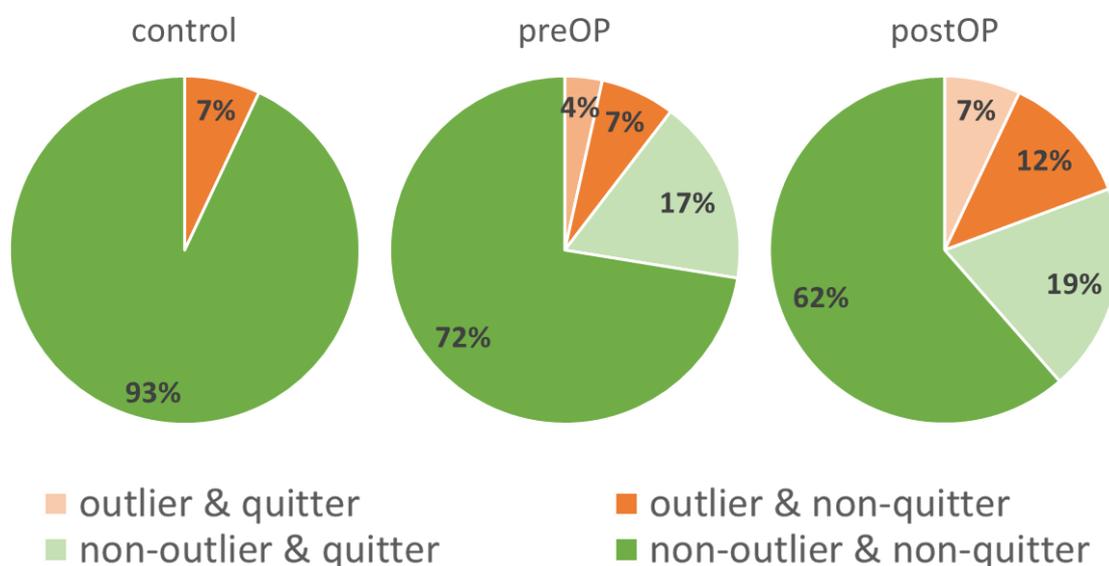


Figure 12 Répartitions des « outliers » et des « quitters » dans les 3 groupes pour la nouvelle version de l'évaluation : contrôle (n=43), préopératoire (n=29) et postopératoire (n=57). Les deux couleurs différentes représentent les « outliers » (orange : outlier, vert : non-outlier) tandis que la nuance représente les « quitters » (clair : quitter, foncé : non-quitter).

On remarque que dans le groupe contrôle aucune personne n'a souhaité arrêter le test, la raison principale pourrait être que les contrôles étaient dédommagés pour leur participation. Cependant on remarque une très faible proportion d'outliers (7%). A contrario, ils sont plus nombreux dans le groupe preOP (11%) et encore plus dans le groupe postOP (19%). Lorsqu'on s'intéresse aux patients ayant souhaité arrêter l'évaluation, on remarque qu'ils sont plus nombreux encore une fois dans le groupe postOP (26%) que dans le groupe preOP (21%). Il est clair que les consignes en amont de l'évaluation pourraient favoriser ce type de comportement

puisque'il était rappelé (aux sujets contrôles également dans un souci de similarité) que toute transparence était souhaitée et que s'ils désiraient arrêter l'évaluation c'était tout à fait possible, et ce à n'importe quel moment de l'évaluation. Seulement, puisque cette consigne était donnée à tous, elle n'explique pas les différences observées intergroupes.

Les différences observées au niveau de la propension à donner toujours la même réponse (à savoir préférer la récompense maximale ou son pendant inverse, préférer la récompense imminente) évoquent deux explications : la première serait que les participants décident en amont la réponse qu'ils vont donner à chaque fois, économisant une bonne fois pour toutes l'engagement du contrôle cognitif dans la prise de décision, visant l'efficacité et non pas la performance (Thorngate, 1980). Ce comportement pourrait souligner une plus grande propension chez les patients à refuser d'engager le contrôle cognitif de par un niveau de fatigue plus élevé que les contrôles. Une autre alternative expliquant ces préférences figées pourrait être en lien avec une forte influence du contexte de prise de décision. Les patients étant dans un contexte médical, il est possible que ces derniers n'adoptent pas un comportement naturel, mais plus un comportement qu'ils pensent devoir suivre ou pour témoigner d'un état d'esprit et s'engagerait ainsi systématiquement sur l'une des deux options. Certains patients tenaient au cours de l'évaluation à souligner vis-à-vis de ces choix que dans leur situation tout pouvait très bien se terminer dans les jours qui suivaient, ou bien qu'ils avaient adopté une nouvelle philosophie de vie en prenant la vie au jour le jour, ou encore qu'ils n'avaient pas peur d'attendre un an malgré leur condition. Cette modulation de la préférence par le contexte dans les choix rappelle l'expérience par les participants suivant un régime avec la modulation des choix par l'action du dlPFC (Hare et al., 2009).

Par ailleurs, il est intéressant de remarquer la large propension de patients et de sujets contrôles se plaignant pendant la tâche, mais qui continuait l'évaluation bien qu'il leur avait été spécifié en début d'évaluation qu'elle pouvait être arrêtée à tout moment s'ils en ressentaient le besoin. Aucune analyse quantitative n'a cependant encore pu être menée permettant de détailler cette proportion d'individus dans chacun des groupes.

En résumé, ces résultats confortent globalement l'interprétation de la différence de groupe : les patients se fatiguent plus rapidement et donc ont plus tendance à simplifier les problèmes (outliers) et à arrêter le bilan (quitters).

7.4.3 Prise de décision : quid de l'évaluation ?

Il a souvent été évoqué précédemment la prise de décision dans un seul de ces deux aspects à savoir le fait de faire un choix, mais nous n'avons pas évoqué le traitement en amont qui permet de procéder à l'évaluation des propositions qui lui sont faites.

Certaines lésions induisent spécifiquement des difficultés à faire un choix puisque la chaîne de prise de décision est endommagée en amont. Afin d'écartier cette éventualité dans l'évaluation de la fatigue, il était prévu au cours de l'évaluation neuropsychologique un moment d'évaluation de préférences face à des récompenses proposées ainsi que des efforts à effectuer.

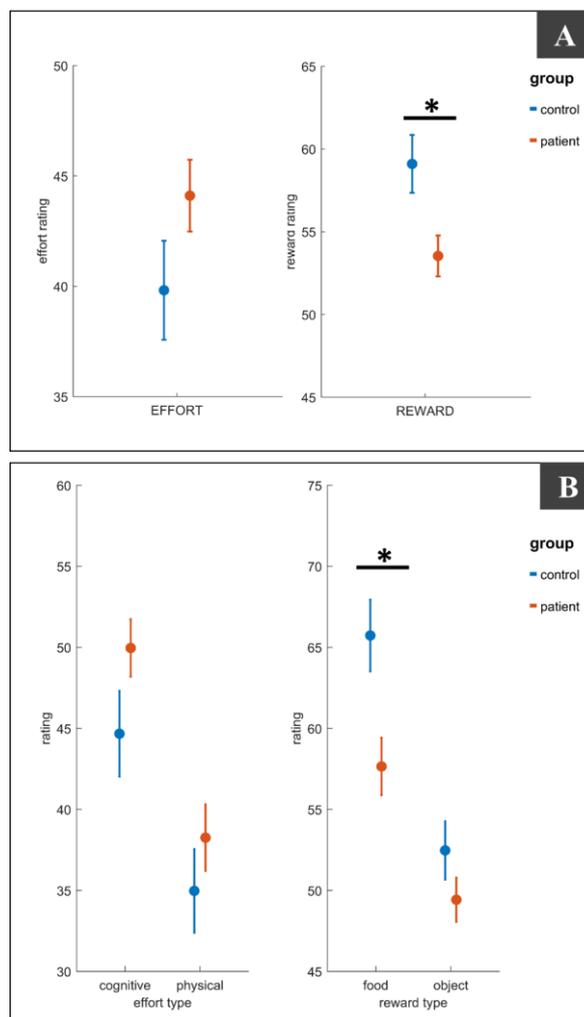


Figure 13 Comparaison des évaluations des efforts et récompenses entre les patients (n=95) et les contrôles (n=49) toutes visites confondues. **[A] Résultats globaux** des évaluations des efforts à gauche et récompenses à droite. **[B] Résultats détaillés en fonction du type** d'efforts (cognitif ou physique) à gauche et de récompenses (nourriture ou objet) à droite.

Une première analyse rapide de ces résultats montre que pour les résultats globaux seule l'évaluation des récompenses diffère de manière significative entre les patients et les sujets contrôles ($t(142) = -2.607, p = 0.010$), les patients ayant tendance à évaluer moins positivement les récompenses. Une seconde analyse menée sur les résultats détaillés en fonction du type de récompense ou effort montre que seule la différence entre les récompenses à base de nourriture diffère de manière significative entre les patients et les sujets contrôles ($t(142) = -2.754, p = 0.007$), les patients ayant tendance à évaluer moins positivement les récompenses en lien avec la nourriture.

Une interprétation possible de cette différence pourrait être celle de l'apathie puisqu'il a été montré que l'apathie était fortement en lien avec une sensibilité réduite à la récompense, mais également une sensibilité accrue à l'effort (Raphaël Le Bouc et al., 2016; Pessiglione, Le Bouc, & Vinckier, 2018). Par ailleurs, l'un des facteurs confondants pourrait être les restrictions alimentaires que les patients s'imposent (comme les régimes cétogènes, couper court à toute substance nocive comme l'alcool). En effet, la question posée étant « à quel point cela vous ferait plaisir d'obtenir cette récompense maintenant » il est possible que certaines des réponses soient biaisées par ces restrictions. Il serait intéressant de vérifier si seuls certains items sont impactés par cette évaluation moins positive.

7.5 pré/post-chirurgie comparaison

Comme vu dans la description de la population (p.**Erreur ! Signet non défini.**), plusieurs patients ont été vus avant et après la chirurgie. Cependant, du fait de nombreux outliers, ou patients n'ayant pas terminé leur évaluation, il n'a pas été possible d'apparier autant que souhaité évaluations, ce qui ramène le nombre de patients analysables de 31 à 17. De même pour les sujets contrôles, seuls 13 ont été vus au cours de deux visites en comparaison des 30 vus initialement en première visite.

Nous souhaitons initialement explorer les évolutions de fatigabilité chez les patients en comparant des mesures prises en préopératoire et se servir de cette ligne de base pour constater l'évolution en postopératoire. Les résultats qui suivent constituent les premiers résultats suivant cette démarche.

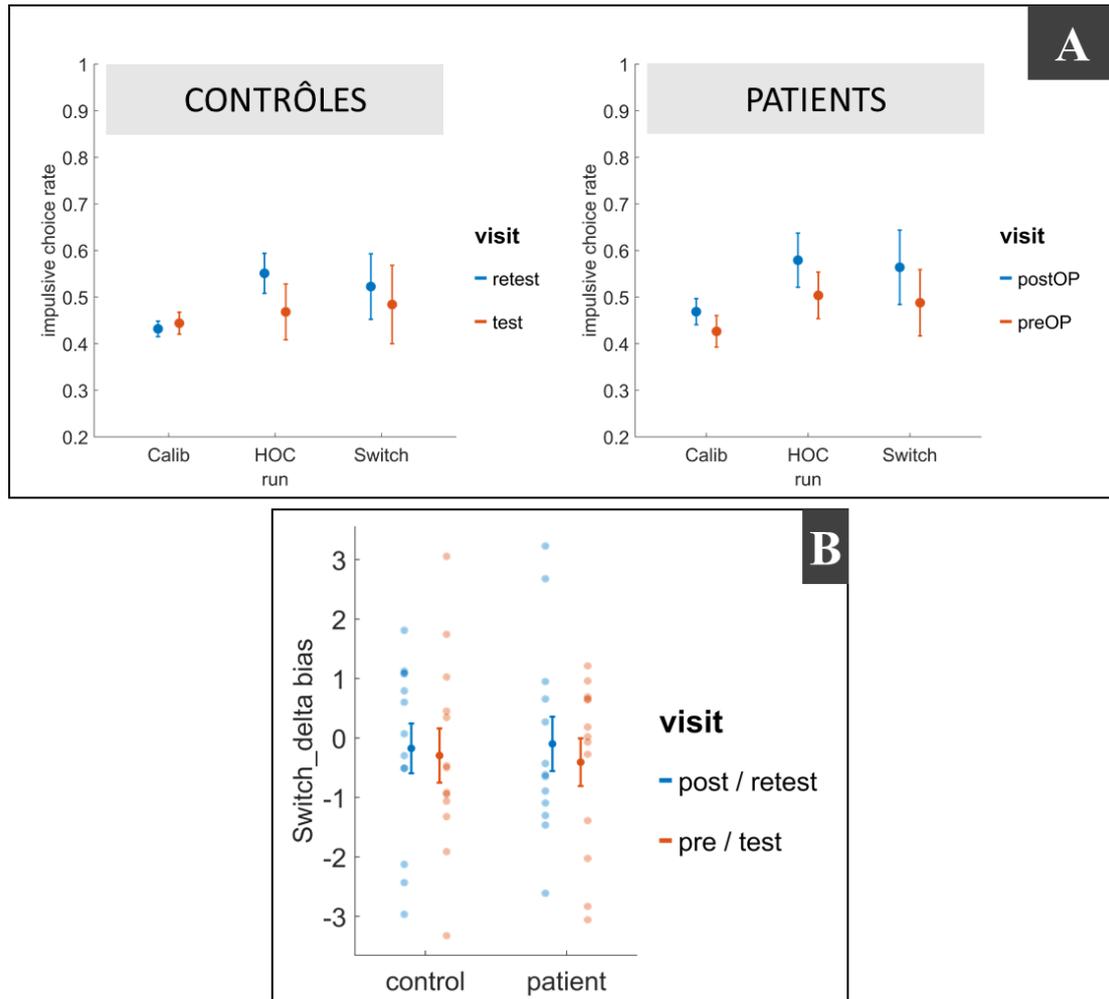


Figure 14 Comparaisons intrasujets patients et contrôles. [A] Choix impulsifs des patients et contrôles en fonctions des 3 runs. Graphique à gauche : comparaisons test-retest intracontrôles (n=13) de la proportion de choix impulsifs au décours des 3 runs. Graphique à droite : comparaisons intrapatient (n=17) pré/post chirurgie de la proportion de choix impulsifs au décours des 3 runs (Calib, HOC, Switch). **[B] Delta du paramètre biais entre Calib et la partie Switch** dans chaque condition et en fonction des deux visites. Chaque point de faible transparence représente un delta pour un sujet. Les points pleins représentent les moyennes et les barres l'erreur standard de la moyenne de tous les participants.

Chez les patients, on observe au niveau des choix impulsifs une tendance pour les patients en preOP à être moins impulsif que les postOP dans les choix effectués au décours des 3 runs composant l'évaluation, l'ANOVA à mesure répétée ne montre qu'une tendance au niveau de l'effet de la visite pré ou post ($F(1,50) = 3.44, p = .06$) et aucune interaction entre la visite et le run tandis que le test t de Student pour échantillon apparié effectué sur chaque run ne montre aucune différence significative. Chez les sujets contrôles, aucune différence

significative n'est relevée chez les sujets contrôles vus en test-retest. L'ANOVA à mesure répétée ne montre pas d'effet significatif de l'effet de la visite (test – retest) ($F(1,36) = 0.33, p = .58$) et comme chez les patients aucune interaction entre la visite et le run.

Au niveau du paramètre du biais et plus particulièrement au niveau de l'évolution de ce paramètre entre la calibration et la partie Switch, on n'observe pas chez les patients de différence significative entre la partie pré-opératoire et post-opératoire en utilisant un test t de Student apparié ($t(12) = 0.631, p = 0.540$) ni entre les deux visites chez les sujets contrôles ($t(12) = 0.202, p = 0.843$).

La limite de ce résultat réside dans le facteur confondant d'un effet test-retest. Bien que chez les sujets contrôles on n'observe aucune différence significative entre le test et le retest, cette information est issue d'un trop petit échantillon pour pouvoir être conclusive ($n = 13$). La même remarque concernant la taille de l'échantillon ($n=17$) peut s'appliquer chez les patients et ne permet pas de conclure à une augmentation d'impulsivité en post par rapport au préopératoire. Une systématisation de cette évaluation pourrait néanmoins permettre d'augmenter la puissance statistique de cet indice pré/post et nous renseigner sur l'impact réel de la chirurgie chez ces patients. Nous pouvons néanmoins relever que l'augmentation d'impulsivité observée jusqu'alors ne semble pas majeure et rassure quant à l'impact délétère d'une chirurgie sur l'impulsivité.

7.6 Les tâches de créativité

Au cours de notre évaluation, il était proposé aux participants au cours du run HOC des tâches proche des tâches de créativité habituellement utilisées (voir description des tâches dans l'article ci-dessus p.49). Les résultats sont en cours d'analyse en collaboration avec l'équipe de FrontLAB avec notamment l'apport d'Emmanuelle Volle et Théophile Bieth et feront probablement l'objet d'un article dédié.

8 Conclusion de la partie recherche

Nous avons vu dans cette première partie le champ théorique en lien avec la définition de la fatigabilité d'un point de vue clinique et des apports portés par le point de vue économique-comportemental. Nous avons vu également par une revue de littérature l'importance de certaines structures cérébrales impliquées dans la prise de décision et l'impact comportemental d'une surcharge de ces dernières. L'article clinique présenté vise à appliquer un nouveau cadre d'évaluation de la fatigue dans un cadre clinique auprès de patients porteurs de gliome de bas grade avec pour objectif de permettre une définition plus épurée et spécifique de la fatigabilité chez ces patients.

Nous avons vu également que d'autres données pourraient être exploitées afin de raffiner la définition clinique de certains symptômes comportementaux. Il serait à mon sens important d'approfondir le lien entre la localisation tumorale dans des régions d'intérêt connues pour être impliquées dans la décision (vmPFC / dlPFC) et les mesures comportementales observées chez ces patients.

Cependant, notre étude de la fatigabilité présente de nombreuses limites. Concernant l'évaluation au niveau individuel nous avons relevé dans le papier une forte variabilité dans les choix des participants. On retrouve également cette variabilité dans les comparaisons des deltas du paramètre de biais pour le présent dans les conditions pré-post ou test-retest. Il demeure possible que cette variabilité soit en lien avec une plus grande fragilité du dlPFC. Il serait utile d'établir des normes pour les évolutions du biais en corrélation avec la diminution de l'activité du dlPFC par IRMf chez des patients et chez des sujets contrôles afin de déterminer ce qui résulte d'une évolution « normale », d'une évolution « pathologique » indiquant cliniquement une marque de fatigabilité accrue.

Par ailleurs, la question des outliers ou « quitters » renforce la limite de l'applicabilité de cette mesure à l'échelle individuelle. Un grand nombre de patients risquent dans la tâche d'opter d'emblée pour une préférence extrême ou bien souhaiteront interrompre l'évaluation avant la fin ce qui rendra inutilisable l'évaluation. Puisque les études montrent une nécessité d'une évaluation dans un décours temporel relativement long (~ 4/5 heures), nous suggérons de trouver un moyen de coupler cette mesure soit au quotidien du patient lors de la reprise du travail, et/ou de proposer des choix intertemporels en complément d'entraînement cognitif

existant dans le parcours de soin (ex : la rééducation cognitive à domicile ou bien dans le cadre de travail en rééducation en orthophonie).

Pour finir, notre tâche semble parfois détachée de la réalité vécue par les patients et il me semble que des items plus adaptés pourraient leur être proposés afin notamment d'éviter les conceptions de décours temporel pouvant être des notions difficiles à aborder chez des patients avec une espérance de vie réduite et devant se faire opérer dans les prochains jours.

D'autre part, une fois la fatigabilité mise en exergue se pose la question clinique des perspectives de prise en charge de cette fatigue. Deux grandes catégories de traitement visent la prise en charge des troubles cognitifs : la prise en charge curative et la prise en charge compensatrice. Une revue des thérapies pour les patients présentant une pathologie neurologique induisant de la fatigue a été décrite et fait appel notamment à des thérapies médicamenteuses (amantadine, aspirine, modafinil, méthylphénidate), mais également des thérapies non médicamenteuses comme des leçons sur la conservation de l'énergie, de l'entraînement aérobic, l'utilisation de la mindfulness, ou de la réhabilitation vestibulaire (Kluger et al., 2013). Ces solutions n'ont montré qu'une efficacité relative et au vu des échelles utilisées pour en objectiver la réussite il nous semble difficile de conclure sur leur relative utilité.

En stratégie compensatrice, nous pouvons imaginer, en faisant un parallèle avec les procédures utilisées en réhabilitation (Bergo et al., 2016) renforcer les automatismes afin d'aider le contrôle cognitif des patients à être moins sollicité. D'autre part, en stratégie curative, nous pouvons imaginer un entraînement spécifique du contrôle cognitif qui, malgré une fatigue accrue dans les premiers temps, pourrait permettre de le renforcer sur le long terme et ainsi éviter la surcharge. Des études ont utilisé des protocoles d'entraînement du contrôle cognitif dans un but thérapeutique (Koster, Hoorelbeke, Onraedt, Owens, & Derakshan, 2017; Peckham & Johnson, 2018; Van den Bergh et al., 2020; Wiers, Gladwin, Hofmann, Salemink, & Ridderinkhof, 2013) et certaines ont même proposé des stimulations corticales non invasives afin d'améliorer le contrôle cognitif (Plewnia, Schroeder, & Wolkenstein, 2015).

Partie transfert industriel :

La place du digital dans l'évaluation cognitive

« The rate at which computers are being adopted to clinical settings is astounding and stands as one of the most significant developments to appear in clinical practice over the past quarter century. »

James N. Butcher, psychologue américain à l'Université du Minnesota, 1987

La digitalisation d’outil d’évaluation neuropsychologique

Nous avons eu un aperçu dans la partie précédente de toute l’importance des nouveaux paradigmes d’évaluation rendus possibles grâce à l’informatique et qui sont fréquemment utilisés en recherche que ce soit pour les précisions de mesure ou bien dans le cadre des analyses computationnelles menées sur des données comportementales.

D’un point de vue clinique, l’évaluation neuropsychologique informatisée a débuté dans les années 1940-1950 avec Ward C. Halstead et son étudiant Ralph Reitan lors de la mise en place de la *Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. L’informatique apportait alors le cadre nécessaire et suffisant pour la standardisation de l’évaluation neuropsychologique. Cependant, malgré des débuts précoces, le champ de la neuropsychologie clinique s’est montré fortement opposé à cette nouvelle méthode d’évaluation (Russell, 1995). Dans un chapitre dédié à l’histoire des sciences dans le cadre de l’évaluation neuropsychologique (Russell, 2012) Russel regrette le manque de développement méthodologique de l’évaluation neuropsychologique et la volonté commune des neuropsychologues à garder une méthode flexible et dominée par le sens clinique.

Mon expérience en tant que neuropsychologue dans différents lieux d’exercice m’a pour le moment montré la non-uniformité de la passation de certains tests ou même les batteries d’évaluations proposées face à la suspicion de telle ou telle pathologie. S’ajoute à cette problématique celle de la rentabilité / efficacité du bilan neuropsychologique : toujours plus de bilans dans un temps restreint ne peuvent que nuire à la contribution diagnostique et au patient lui-même.

Une tentative de formalisation et d’unification des méthodes pour l’évaluation cognitive commence à émerger dans certains domaines afin d’étendre la standardisation du bilan cognitif. C’est le cas pour les pathologies vasculaires avec la batterie GRECOGVASC (Roussel & Godefroy, 2016), mais aussi plus récemment en neurochirurgie éveillée (Mandonnet & Herbet, 2021). Une enquête menée par le ELGGN (European Low-Grade Glioma Network) menée en 2017 avait d’ailleurs montré la nécessité de standardisation des tests utilisés en péri et peropératoire pour les patients porteurs d’un gliome de bas grade (Rofes et al., 2017). Cependant, malgré cette volonté d’uniformisation des méthodes, les neuropsychologues ont toujours tendance à piocher parmi les tests sans égard vis-à-vis de la puissance statistique et des

conditions de standardisation permise par la passation d'une batterie complète. Une des batteries de tests cognitifs pensées comme un tout : GRECOGVASC (Barbay, Diouf, Roussel, & Godefroy, 2019; Puy et al., 2018) et le logiciel AmiensCog permettant d'obtenir une aide à l'interprétation des scores prenant en compte des phénomènes de compensations interfonctions cognitives (Roussel et al., 2015).

1 Les enjeux de la digitalisation dans l'évaluation cognitive

1.1 Le contexte

Une étude (Cazin, 2013) estimait en 2012 en France à plus de 3.000 psychologues spécialisés en neuropsychologie avec une activité principale consacrée à l'évaluation des fonctions cognitives (pour 94% d'entre eux) (Chicherie & Ponchel, 2015). Plus récemment, une étude (Direction de la Recherche des Études de l'Évaluation et des Statistiques (DREES), 2019) montrait que les effectifs s'élevaient à 25.607 orthophonistes en France avec un taux de croissance de la profession d'environ 4% par an. Ces augmentations traduisent l'augmentation de la demande des bilans cognitifs qu'ils soient neuropsychologiques ou orthophoniques, liée à la prise de conscience globale dans le milieu médical que prendre soin de la cognition était primordial pour la qualité de vie ultérieure des patients.

Les outils d'évaluation en psychologie doivent répondre à 3 conditions : 1/ l'outil doit être fidèle, c'est-à-dire fournir des résultats identiques pour une même condition (ex. : une même personne qui se pèse 3 fois sur le même pèse-personne doit obtenir trois fois le même résultat dans la limite de la marge d'erreur de l'outil), 2/ l'outil doit être valide, c'est-à-dire que le score obtenu reflète ce que l'on souhaite mesurer (ex. : si on passe un test afin de mesurer notre créativité culinaire, la mesure ne doit pas être confondue avec nos connaissances en cuisine ni notre capacité technique à la réaliser), 3/ l'outil doit être standardisé et normé. Une fois un score fidèle et valide obtenu, l'outil doit disposer de normes permettant de l'interpréter (ex. : si après une épreuve on obtient la note de 13/20, il est difficile de savoir si on a mieux ou moins bien réussi que les autres de la classe, il faut comparer notre score à celle des autres élèves), par ailleurs la normalisation n'est possible que si l'outil est présenté dans un cadre standardisé, c'est-à-dire si l'ensemble des sujets disposent des mêmes conditions de réalisation

(ex. : si pour la même épreuve, un élève la réalise avec un examinateur l'encourageant verbalement tout du long et l'autre non, leur score sera potentiellement différent, mais ne reflètera pas une différence au niveau de leurs capacités respectives).

La standardisation des outils d'évaluation est la plus difficile à faire respecter dans la pratique courante. Elle vient se heurter à la subjectivité de chacun, mais également à l'expérience clinique. Par exemple, dans le cadre de l'évaluation neuropsychologique proposée aux patients de neurochirurgie, il est très probable que les premiers patients vus au début de la mise en place de cette nouvelle évaluation n'aient pas eu la même fluidité et aisance au cours de leurs évaluations que les patients vus 4 ans après plus d'une centaine d'évaluations et une certaine d'automatisations du processus d'évaluation, permettant une plus grande aisance et présence dans l'interaction patient-neuropsychologue.

Au-delà des aspects de standardisation, la durée de passation d'un bilan complet dans une version papier crayon est généralement longue afin de permettre d'approfondir toutes les raisons d'un trouble. La durée de la cotation est généralement égale à la durée de la passation. Pour un bilan d'environ 4h avec la totalité des tests passés en papier crayon, il faut compter généralement 4h de cotation, de comparaison à la norme, de rédaction de compte rendu. Les neuropsychologues ou orthophonistes semblent alors passer plus de temps à être dans une posture d'évaluateur que dans une posture d'accompagnement, à prêter plus d'attention à bien faire démarrer le chronomètre, à bien faire attention à comment présenter le test, aux réponses du participant et aux résultats et performances pendant le test plutôt qu'à l'humain qui leur fait face. Cette charge dédiée à la gestion du test pourrait être, de surcroît de nos jours, déléguée à un support technologique pour laisser ces professionnels exercer leur clinique.

À ce jour, une enquête (Rabin et al., 2014) des différents tests utilisés en neuropsychologie montre que parmi les 693 outils renseignés par une cohorte de 512 neuropsychologues canadiens et américains, seuls 6% des outils étaient digitaux et dans l'ensemble rarement utilisés. Une revue de littérature sur les différents bénéfices et point d'attention lors du développement digital sont rapportés par Miller et Barr (Miller & Barr, 2017).

Les bénéfices principaux relevés sont les suivants : (1) la standardisation (2) le scoring automatique afin de limiter les erreurs (3) l'optimisation globale du parcours clinique avec un gain de temps considérable au niveau de l'accessibilité des résultats (4) incorporer des éléments

de mesures psychométriques plus récentes telles que le temps de réaction (5) utiliser la flexibilité permise par le digital pour proposer des tests adaptatifs afin de réduire le temps de passation.

Les points d'attention qu'il soulève sont les suivants : (1) les contraintes découlant de la rigidité d'un ordinateur permettant difficilement une adaptabilité face aux contraintes inhérentes en cliniques (2) les réponses automatiquement enregistrées ne sont pas facilement modifiable (3) la sécurité des données des patients.

L'académie de neuropsychologie clinique et l'académie nationale de neuropsychologie des États-Unis ont également publié des normes et conventions pour les outils d'évaluation neuropsychologique digitalisée (Bauer et al., 2012) et qui reprennent les points susmentionnés en ajoutant un point d'attention sur les différences culturelles, de handicap et expérientielle de chaque évalué.

Pourtant de nombreuses batteries digitales existent comme en témoigne la revue de 11 batteries dédiées au déclin cognitif (Wild, Howieson, Webbe, Seelye, & Kaye, 2008) et présentent de bons indices psychométriques ou, a minima, tout aussi bons que ceux des tests papiers crayons existants.

1.2 Évaluation cognitive en milieu écologique

Dans une revue de littérature faisant un focus sur les évolutions permises par les applications mobiles pour la santé (mHealth) entre 2002 et 2012 (Fiordelli, Diviani, & Schulz, 2013), Fiordelli dénote une nette accélération après les années 2007 (et l'arrivée des premiers iPhone). D'un point de vue de la santé mentale la majorité se sont attaché à promouvoir les comportements « sains », par exemple des applications pour accompagner les fumeurs à arrêter de fumer. Une petite partie seulement s'est intéressée à de la surveillance à distance et/ou de la collection de données. Parmi elles on peut citer la collection à distance de données comme dans l'Ecological Momentary Assessment (Moskowitz & Young, 2006) ou encore Cognition Kit une plateforme qui permet la collection de données à partir d'équipements portatifs afin de

comprendre au mieux la cognition dans la vie quotidienne³. On peut également souligner les études effectuées au sein de l'ICM avec notamment le protocole ECOCAPTURE@HOME⁴ et les résultats scientifiques qui en découlent dans l'évaluation des patients apathiques (Godefroy et al., 2021).

1.3 L'outil digital et les limites de la pathologie

Puisqu'il est possible de faire des inférences au niveau des métadonnées d'un smartphone, nous souhaitons prendre ce problème sous une autre perspective et mettre en exergue que certains troubles cognitifs peuvent changer l'expérience utilisateur. Par exemple, un patient présentant des troubles de l'inhibition aura tendance à cliquer dès que possible / taper sur l'écran de la tablette dès qu'une information apparaît. Imaginer des outils d'évaluation digitaux d'un trouble devient alors un véritable challenge et demande une connaissance approfondie des troubles qui vont être évalués afin d'anticiper la grande majorité des comportements qui pourraient arriver pendant l'évaluation. Au même titre qu'une adaptabilité à un handicap (par exemple le daltonisme) doit être pensée dans le développement des tests papier-crayons ou digitaux, une attention particulière doit être pensée pour les troubles cognitifs qui découleraient d'une pathologie. Ainsi, si nous cherchons par exemple à évaluer la mémoire chez des patients souffrant d'Alzheimer, il faudra réfléchir dans le déroulement du test digital à toute l'expérience d'un point de vue du patient et non plus d'un individu neurotypique.

2 La co-construction au cœur du progrès

2.1 La philosophie de l'approche design

Le design est un processus intellectuel créatif, pluridisciplinaire et humaniste, dont le but est de traiter et d'apporter des solutions aux problématiques liées aux enjeux économiques, sociaux et environnementaux. Il contribue à la création de solutions en adéquation avec les

³ <https://www.cognitionkit.com/>

⁴ <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/ecocapturehome-evaluer-lapathie-consequences-quotidien/>

modes de vie, les valeurs et les besoins des êtres humains, en leur donnant un sens, une émotion, et une identité, tout en améliorant l’accessibilité et l’expérience. ⁵

Une des méthodologies du design est celle du design thinking, qui vise à résoudre un problème en se basant sur une collaboration étroite entre designers et experts d’un domaine (Kimbell, 2016). Vient ensuite les outils apportés par le courant de design comportemental qui visent à résoudre un problème par l’observation des comportements en situation réelle.

Par la combinaison de ces deux approches et visions du design, il m’a semblé important d’aborder le sujet des sciences participatives qui porte en lui le sujet de l’approche par l’expertise et l’étude des comportements.

2.2 Apport sciences participatives

Les sciences participatives ou sciences citoyennes se définissent par « des formes de production de connaissances scientifiques auxquelles des acteurs non scientifiques professionnels – qu’il s’agisse d’individus ou de groupes – participent de façon active et délibérée. » (Houllier, 2016). Il existe selon Muki Hakley (Haklay, 2015) 4 niveaux d’implication des citoyens dans la science :

Le crowdsourcing : les citoyens s’impliquent en tant que capteurs de données uniquement, ils remontent des informations, des observations, des comportements... Nous pouvons citer en exemple concernant les sciences cognitives l’application Brain’Us⁶ sur smartphone développée par les équipes de l’Institut du Cerveau, l’application ColorGame⁷ développée par les équipes de l’Institut Max Planck. Dans le champ de la recherche en médecine ComPaRe, est la communauté de patients pour la recherche ⁸, elle propose plusieurs protocoles de recherche en impliquant les patients dans le relevé de leurs symptômes afin d’obtenir une meilleure compréhension des pathologies.

⁵ www.alliance-francaise-des-designers.org/definition-du-design.html

⁶ <https://sites.google.com/site/brainusapp/presentation>

⁷ <https://colorgame.net/>

⁸ <https://compare.aphp.fr/>

L'intelligence participative : les citoyens participent à l'analyse des données relevées sur le terrain. Nous pouvons citer en exemple la plateforme zooniverse⁹ qui permet aux citoyens de contribuer à l'analyse d'images provenant de l'univers jusqu'à l'océan.

Les sciences participatives : les citoyens prennent part à la définition du problème en amont, des hypothèses sous-jacentes, et de la collecte des données. Nous pouvons citer en exemple Vigie-Nature ou encore Gram¹⁰, le groupe de réflexion avec les associations de malades de l'INSERM.

La collaboration complète : les citoyens sont impliqués du début à la fin de la recherche (définition du problème, collecte des données, analyses des données). Nous pouvons citer en exemple le projet COMEPOS¹¹ ayant pour but de développer le concept de maison individuelle à énergie positive à l'aide des habitants de ces maisons.

En sciences cognitives, puisque l'humain est l'un des principaux sujets d'étude, il est souvent impliqué dans la collecte de donnée, mais de manière aveugle sur l'objectif de l'étude puisqu'il doit pouvoir être libre de tout biais de confirmation à l'étude.

Dans la pratique clinique de la neuropsychologie, il est similairement enseigné de ne pas détailler lors de l'évaluation les fonctions évaluées afin de préserver les patients d'une tendance à vouloir surexprimer des troubles ou bien afin d'éviter de mettre certains patients face à de l'anxiété de performance. Pourtant en neurochirurgie éveillée le contrat semble tout autre, les patients savent quelle fonction sera évaluée et pour quelle raison ils doivent faire du mieux possible.

Cependant, il serait tout à fait possible d'inclure un collectif citoyen dans la conceptualisation d'un programme de recherche, voire d'un outil de recherche à condition que celui-ci ne soit pas directement impliqué ultérieurement dans la production des données de l'étude.

⁹ <https://www.zooniverse.org/>

¹⁰ <https://www.inserm.fr/nous-connaître/groupe-de-reflexion-avec-les-associations-de-malades/>

¹¹ <http://www.comepos.fr/>

Cette vision s'applique particulièrement lorsqu'on parle de troubles dont seuls des collectifs de patients font l'expérience. Il existe des collectifs de patients qui portent ou sont impliqués dans des études sur leur propre expérience des troubles.

2.3 L'approche du design cognitif par Humans Matter

Le design cognitif tel que défini par Humans Matter est « l'acte collectif d'inventer et de fabriquer des expériences ou artefacts qui provoquent et guident l'expression de potentialités ou l'émergence de nouveaux usages au service du collectif. »

Dans son manifeste pour un design cognitif, Humans Matter porte les couleurs d'une démarche holistique, responsable et consciente. L'un des principes soutenant la démarche est de « valoriser les expériences telles qu'elles sont vécues et exprimées par le collectif plutôt que de penser à la place de ce dernier. ». Ainsi, valoriser l'expérience des patients pourrait s'avérer préférable dans la conception d'objet à leur visée, comme les outils d'évaluation.

Par ailleurs, le fait d'impliquer les patients dans la propre compréhension de leurs troubles pourrait permettre d'augmenter leur sentiment de pouvoir agir (empowerment). Malgré le manque de consensus autour de ces termes dans le domaine de la recherche (certains font référence au pouvoir agir, d'autres au sentiment d'efficacité personnelle, ou bien d'agentivité) il n'est plus discutable de nier l'existence de ce ou ces concepts et surtout nécessaire d'en conceptualiser les frontières et organisations respectives. L'approche des capacités permettrait de pouvoir lier les concepts du développement du pouvoir agir, d'agentivité et de sentiment d'efficacité personnelle.

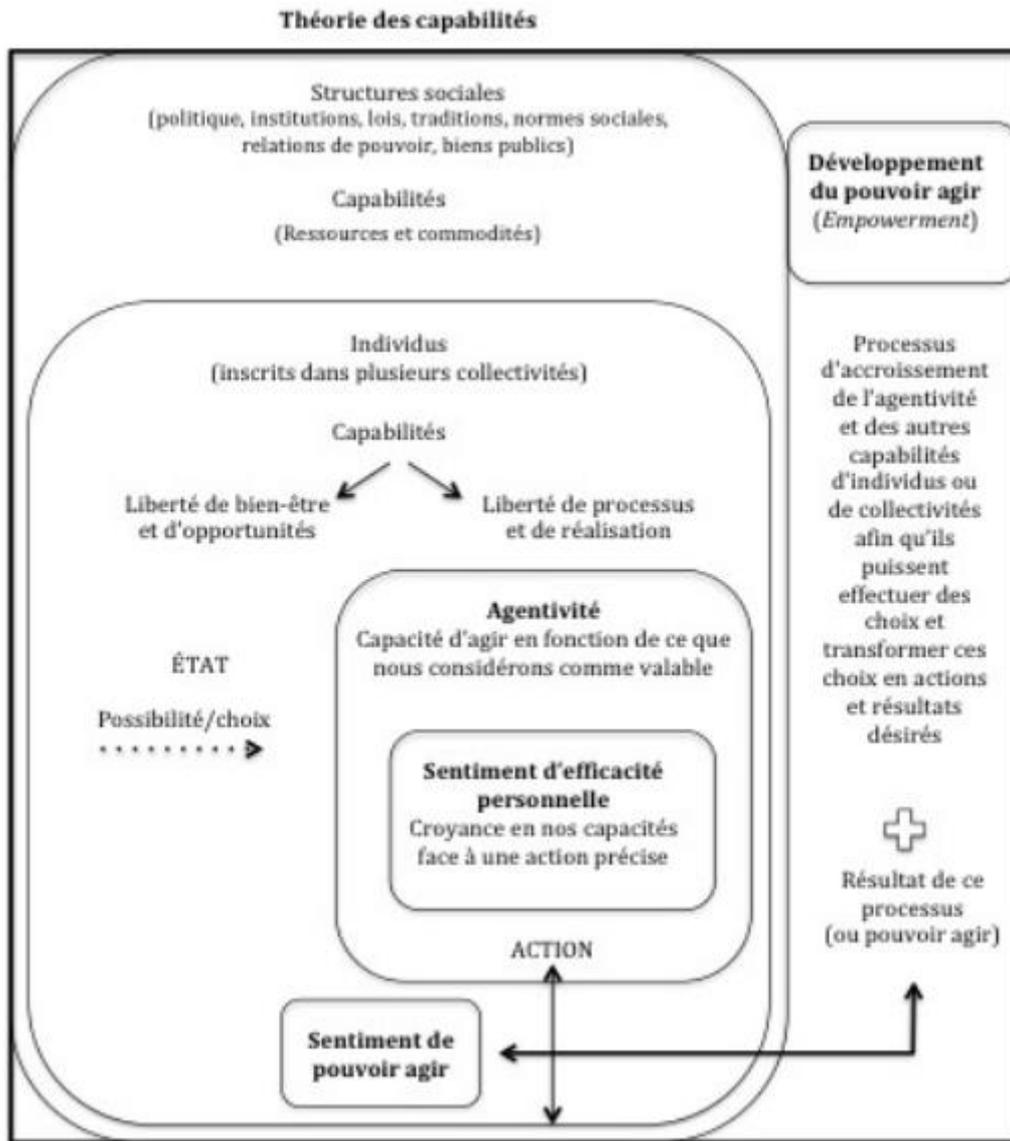


Figure 15 Théorie des capabilités et l'émergence du concept du sentiment de pouvoir agir repris de l'article (Morin et al., 2019)

Selon la théorie des capabilités, le sentiment d'efficacité personnelle tel que proposé par Bandura (Bandura, 2003) désigne les croyances des individus par rapport à leurs capacités de performer dans un contexte particulier (ex. « je pense que j'ai en moi les capacités de faire une thèse »). L'agentivité englobe alors ce sentiment d'efficacité personnelle en se définissant comme la capacité d'agir sur le monde qui nous entoure (ex. « je pense que ma thèse pourra avoir un impact dans la recherche »). Les capabilités englobent alors les ressources à disposition d'un individu ou d'une collectivité et qui permettront à l'action de se mettre en œuvre (ex. « j'ai 3 ans devant moi, j'ai un salaire tous les mois subvenant à mes besoins, il existe des dispositifs d'état permettant de faire une thèse »).

L'augmentation du pouvoir agir des patients dans la compréhension de leur pathologie pourrait également permettre une meilleure adhésion aux protocoles de suivis ou à leur traitement. Nous avons d'ailleurs vécu courant 2020 l'expérience à la fois incroyable et terrifiante de voir l'émergence d'une pathologie dont on ne connaissait rien. Par le partage d'expérience, par la mise en commun de nos réflexions respectives, nationales et internationales nous avons tous contribué à faire reculer cette pathologie bien avant que les études scientifiques nécessaires aient pu prouver la validité de tel ou tel protocole.

À titre d'exemple, dans le cadre de l'article mentionné pour mon projet de thèse, plus de la moitié des patients étaient intéressés par comprendre le lien entre les tests utilisés et leur fatigue ressentie ou redoutée. Passer du temps à discuter avec eux de la logique sous-jacente a d'ailleurs permis l'émergence de nombreuses pistes de solutions pour l'améliorer. Ces échanges furent intéressants pour l'évaluation, pour ma perception personnelle, mais également pour les patients je l'espère. Ces échanges ne sont possibles que si l'approche adoptée est une approche au même niveau que le patient et que l'on abandonne la posture descendante de sachant pour retrouver une approche plus humaine de l'interaction soignant-soigné.

L'augmentation du pouvoir agir des patients est une réalité comme le souligne le rôle davantage croissant des « patients experts » intégrés dans les protocoles de recherche, mais également des associations de patients qui sont consultés lors d'élaboration de projet de recherche. Ces « utilisateurs premiers » de leur pathologie sont de plus en plus considérés. Mais au-delà de l'intégration dans des protocoles ou projets de recherche, l'ensemble des soignants et industriels devraient avoir à cœur de les considérer comme ayant une place centrale dans tout dispositif mis en place à leur dessein (Agner & Braun, 2018; Cattaneo & Chapman, 2010; Fayn, Des Garets, & Rivière, 2017; Smith, Bélisle-Pipon, & Resnik, 2019).

3 Exemple de projets de digitalisation

3.1 Utilisation d'un test digital existant dans le cadre d'une salle d'opération en neurochirurgie pour la mesure de la flexibilité mentale.

Dans le cadre d'un besoin en neurochirurgie éveillée, nous avons fait l'expérience d'introduire un nouveau test dans la salle d'opération. En effet, il semblait urgent pour ce patient de tester sa flexibilité mentale afin de prévenir tout risque de détérioration ultérieure (Mandonnet, Herbet, & Duffau, 2020). Les tests papiers-crayons principalement utilisés dans le cadre de ces évaluations consistent en l'utilisation du Trail Making Test (TMT) dans sa partie B. La réalisation en version papier-crayon semblait impossible dans la salle opératoire, nous avons donc opté pour un test digital sur tablette reprenant le principe du TMT-B. Cette expérience nous a permis de rédiger une étude de cas sur le sujet (Mandonnet, Vincent, et al., 2020).

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

CORTEX 132 (2020) 238–249



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/cortex



Single Case Report

Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case



Emmanuel Mandonnet ^{a,b,c,*}, Marion Vincent ^{d,e}, Antoni Valero-Cabré ^{c,f}, Valentine Facque ^{a,c}, Marion Barberis ^a, François Bonnetblanc ^e, François Rheault ^f, Emmanuelle Volle ^c, Maxime Descoteaux ^{g,1} and Daniel S. Margulies ^{c,1}

^a Department of Neurosurgery, Lariboisière Hospital, APHP, Paris, France

^b University Paris 7, Paris, France

^c Frontlab, CNRS UMR 7225, Inserm U1127, Sorbonne Université ICM, Paris, France

^d University of Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193, SCALab – Affectives and Cognitives Sciences Lab, Lille, France

^e INRIA, University of Montpellier, LIRMM, CAMIN Team, Montpellier, France

^f Cognitive Neuroscience and Information Technology Research Program, Open University of Catalonia (UOC), Barcelona, Catalunya, Spain

^g Sherbrook Connectivity Imaging Lab, Department of Computer Science, Faculty of Sciences, Université de Sherbrook, Sherbrook, Canada

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 March 2020

Reviewed 11 May 2020

Revised 18 May 2020

Accepted 24 August 2020

Action editor Sarah MacPherson

Published online 12 September 2020

ABSTRACT

The trail making test part B (TMT-B) is one of the most widely used task for the assessment of set-shifting ability in patients. However, the set of brain regions impacting TMT-B performance when lesioned is still poorly known. In this case report, we provide a multimodal analysis of a patient operated on while awake for a diffuse low-grade glioma located in the right supramarginal gyrus. TMT-B performance was probed intraoperatively. Direct electrical stimulation of the white matter in the depth of the resection generated shifting errors. Using the recent methodology of axono-cortical-evoked potentials (ACEP), we demonstrated that the eloquent fibers were connected to the posterior end of the middle temporal gyrus (MTG). This was further confirmed by a tractography analysis of the postoperative diffusion MRI. Finally, the functional connectivity maps of this MTG seed were assessed in both pre- and post-operative resting state MRI. These maps matched with the Control network B (13th) and Default B (17th) from the 17-networks parcellation of (Yeo et al., 2011). Last but not least, we showed that the dorsal attention B (6th), the control A & B networks (12th and 13th) and the default A (16th) have been preserved here but disconnected after a more extensive resection in a previous glioma case within the same area, and in whom TMT-B was definitively impaired. Taken together, these data support the

* Corresponding author. Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010, Paris, France.

E-mail address: mandonnet@mac.com (E. Mandonnet).

¹ These authors contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.021>

0010-9452/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

need of a network-level approach to identify the neural basis of the TMT-B and point to the Control network B as playing an important role in set-shifting.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Awake surgery with motor and language mapping under direct electrical stimulation is currently the gold standard method to achieve maximal resection while preserving motor and language functions (De Witt Hamer et al., 2012). Over the past decade, several teams applied this methodology to monitor - especially when operating in the right hemisphere - other functions than motricity and language, including, but not limited to, spatial awareness, non-verbal semantics, emotion recognition, or mentalizing (see (Vilasboas et al., 2017) for a review). However, very few reports focused on the monitoring of executive functions, which seems surprising given the importance of such abilities in daily life. To the best of our knowledge, two groups studied the inhibition component, by making use of an intraoperative version of the Stroop task (Puglisi et al., 2018; Wager et al., 2013), one group studied spatial working memory (Kinoshita et al., 2016), while set-shifting was never investigated in this context. The part B of the trail making test (TMT-B) - consisting to join in ascending order, and alternatively, numbers and letters randomly distributed over a sheet of paper - is a simple way to explore set-shifting abilities in a patient. Despite the fact that several areas implicated in set-shifting of TMT-B have been identified by functional imaging studies in healthy individuals and lesion-mapping studies in stroke patients (see (Varjadic et al., 2018) for a recent review), we still lack a clear picture of how these different areas could be linked together to form a network.

Recently, we reported the case of a patient who endured a definitive impairment of the TMT-B after surgical resection of a right temporo-parietal glioma (Mandonnet et al., 2017). Even after several months of cognitive rehabilitation, this patient was unable to perform the TMT-B. We demonstrated that this deficit was associated with changes in both structural and functional connectivity. The absence of the right fronto-temporo-parietal network in the postoperative resting-state fMRI data was corroborated by the resection, which mapped to the long direct segment of arcuate fasciculus, the first branch of the posterior transverse system (see new nomenclature proposed in (Mandonnet et al., 2018), i.e., the posterior vertical branch of arcuate fasciculus according to standard terminology), the third branch of superior longitudinal fasciculus, and the callosal fibers.

In the present paper, we analyze a second case with a surgical resection of a glioma located in the very same area (see Fig. 1). We combined several modalities in order to further clarify the neural correlates of the changes in performance on TMT-B: intraoperative causal evaluation of TMT-B with direct

electrical stimulation at the cortical and axonal levels, intra-operative recordings of axono-cortical evoked-potentials, postoperative structural connectivity based on diffusion-weighted imaging (DWI), and pre- and post-operative resting state functional connectivity.

2. Methods

We report all data exclusions (if any), all inclusion/exclusion criteria, whether inclusion/exclusion criteria were established prior to data analysis, all manipulations, and all measures in the study.

2.1. Ethics statement

Patient gave full informed consent to participate to this study, which was approved by the ethics committee of Saint-Louis hospital (reference 2013/51). No part of the study procedures nor part of the study analyses were pre-registered in a time-stamped, institutional registry prior to the research being conducted. The conditions of our ethics approval do not permit public archiving of patient data. Readers seeking access to the data should contact the lead author EM. Access will be granted to named individuals in accordance with ethical procedures governing the reuse of sensitive data (no specific conditions).

2.2. Clinical case

A 53 years old right-handed man without any previous medical history was diagnosed using MRI with a right parietal diffuse low-grade glioma (see Fig. 1), revealed by a generalized seizure. After a short period of follow-up confirming the slow evolution of the tumor, the patient underwent a surgical resection in awake condition, as described below. Resection was complete (see Fig. 1) and there were no neurological complications. He could resume work four months after surgery.

2.3. Diffusion-weighted imaging

Diffusion-weighted imaging (DWI) was acquired immediately pre- and 4-months post-surgery. A 3T Siemens Skyra system (Siemens, Erlangen, Germany) with a 64-channel phased-array head coil, was employed to acquire DWI of the whole head with an anterior-posterior phase of acquisition. DWI parameters consisted in an acquisition matrix of $108 \times 108 \times 120$ voxels of 2.3 mm^3 with a total field of view of $250 \times 250 \times 120 \text{ mm}^3$. DWI was acquired along 64 directions

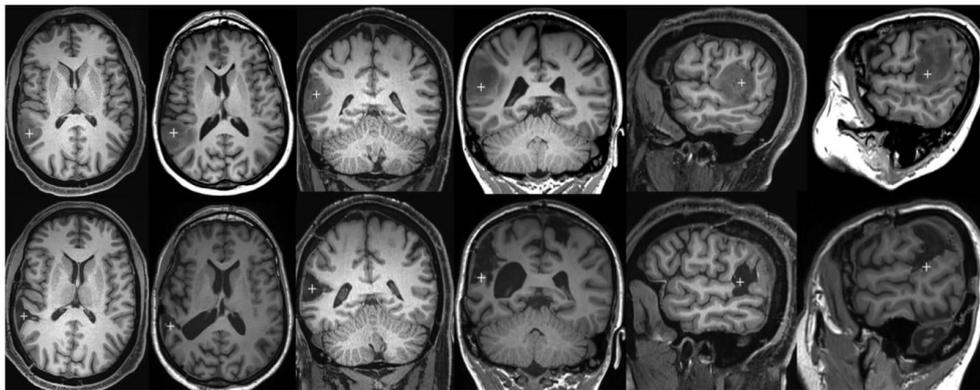


Fig. 1 – Comparison of tumor location and resection between the present case and our previously published one (Mandonnet et al., 2017). Top: preoperative 3D-T1. Bottom: postoperative 3D-T1. For each orientation, the present case is on the left, and the previous one on the right.

with a weighting $b = 2000 \text{ s/mm}^2$. Additionally, non-weighted ($b = 0$) volumes were also acquired. Echo Time (TE) was set at 95 msec and Repetition Time (TR) at 7700 msec. The whole sequence lasted 9min45sec.

2.4. Resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI)

rs-fMRI was acquired immediately pre- and 4-months post-surgery. During scanning, the participant was instructed to rest, but to remain awake with his eyes closed. A gradient echo planar imaging (EPI) sequence was used to acquire 130 volumes ($94 \times 94 \times 36$ voxels, $2.1 \times 2.1 \times 3 \text{ mm}^3$, and a field of view of $200 \times 200 \times 108 \text{ mm}^3$). The TR was 3200 msec and the TE was 30 msec. The total rs-fMRI scan lasted 7 min.

2.5. Cognitive testing

Pre-operative and postoperative long-term (4 months) testing assessed the following cognitive domains (Mandonnet et al., 2015):

- Language functions, including naming 80 black & white pictures (DO 80) (Metz-Lutz et al., 1991), and literal and categorical word fluencies,
- Non-verbal semantic association, using the Pyramids and Palm Trees Test (PPTT) (Howard & Patterson, 1992)
- Visuo-spatial abilities: copy of Rey figure (Rey, 1941)
- Memory: forward and backward digital span, verbal span, free and cued selective 16-items reminding test (Grober et al., 1988); delayed copy of Rey figure
- Attention: d2 attention test (Brickenkamp, 1981)
- Spatial awareness: Bell's test, line bisection (Thiebaut de Schotten et al., 2005)
- Executive functions: Stroop test (Stroop, 1935), Trail making test part A & B (Godefroy et al., 2010), Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (Gronwall, 1977)

All of these tests were administered by pen and paper and are not available in electronic form.

2.6. Intraoperative monitoring

Surgery was performed in awake condition, following the same methodology as previously reported (Mandonnet et al., 2015). Based on the location of the tumor, spatial awareness was continuously tested with an electronic tablet version of the line bisection test (Thiebaut de Schotten et al.; 2005; Vallar et al.; 2014b). This also allowed to monitor continuously sensori-motor abilities of the left upper limb, as the patient had to point the middle of the line on the tablet with his left finger. The PPTT was also regularly checked, with the aim to detect the parietal terminations of the inferior longitudinal system (Herbet et al., 2017). Finally, based on the previous patient's deficit after resection of a tumor in a similar location (Mandonnet et al., 2017), the TMT-B was also implemented as an electronic tablet version and monitored during surgery. In this electronic tablet version, numbers and letters were distributed semi-randomly, in such a way that a linear path could be tracked by linking alternatively numbers and letters (see video in supplementary file S1). The software plotted the line between the previous and current items only if the patient pointed the right item on the tablet with his left finger. Hence, errors could not be marked nor recorded as a wrong line on the tablet. Resection was pushed further until a site was found as eloquent for a given test, that is if disturbances were consistently generated in at least two consecutive trials under active stimulation. The patient was video-recorded during the whole awake testing period. The patient camera was synchronized with the camera recording the operative field and with the video of the electronic tablet on which the tasks were presented.

Supplementary video related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.021>

2.7. Axono-cortical evoked potentials recordings

At the end of the tumor resection, the axonal site found to be eloquent when probed with 60 Hz stimulation was stimulated at a frequency of 1 Hz. In both cases, constant-current biphasic square pulses (single pulse duration of 500 μ s) were delivered with certified intra-operative stimulation equipment (Nimbus iCare light, Innopsys, Narbonne, France) by means of a bipolar stimulation probe (two straight 1 mm diameter electrode tips with a pitch of 5 mm, forming a “Y”) kept in direct contact with brain tissue. This site location was registered with the MRI-based neuronavigation system (S7, Medtronic, Minnesota, USA). Stimulation intensity was set at 3 mA, i.e., the same at which 60 Hz stimulation was found effectively interfering with function during mapping. Two sets of 1 min recordings were obtained, as the surgeon rotated by 180° the stimulation probe, thus inverting the polarity of the stimulation pulses, in order to wash out responses caused by the stimulus artefact (Vincent et al., 2017). Two strips of 6 electrodes each (Dixi medical, Chaudefontaine, France, diameter = 2.5 mm, inter-electrode distance = 1 cm) were placed over the middle temporal gyrus (MTG) (electrodes 1–6) and the lateral part of the intraparietal sulcus (electrodes 7–12). Electrodes 1–6 were recorded using a differential montage (1–2, 3–4, 5–6), while electrodes 7–12 were recorded in a referential montage (with a reference electrode placed on the left mastoid bone). A common ground electrode was placed on the right scapular bone. Cortical potentials were recorded using continuous electro-corticography (ISIS-IOM, and Inomed GmbH, Emmendingen, Germany). Digitalized datasets (sampling rate = 2000 Hz, amplitude coding = 16 bits, bandpass filter of .5 Hz–4000 Hz, 50 Hz-notch filter) were analyzed offline by a custom-made Matlab script (written by MV) (Mathworks, Natick, Massachusetts, USA). Prestimulus baseline was determined by averaging over 75 ms before the stimulus onset for each of the evoked potentials. This offset was then subtracted for each potential, thus normalizing each pre-stimulus potential to zero. Potentials were then averaged time-locked to the electrical pulse onset.

2.8. Tractography

Tractograms were obtained using a home-made pipeline (written by FR). From the $b = 2000$ s/mm² volumes, fiber orientation distribution function (fODF) was estimated using constrained spherical deconvolution (CSD) (Descoteaux et al., 2007; Tournier et al., 2007). Probabilistic tractography (Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2012) was subsequently computed with 10⁶ initial seeds, in order to make sure that sufficient density and spatial coverage were achieved, resulting in 739,546 streamlines. Seeding and tracking masks were obtained by thresholding the FA map at .10. Most computational tools were provided by the Dipy library (Garyfallidis et al., 2014).

2.9. Functional connectivity

rs-fMRI data were preprocessed using the Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (C-PAC) (Frontiers

| Towards Automated Analysis of Connectomes’, n.d.). Both pre- and post-scans were processed independently using the standard pipelines, which included motion correction, nuisance regression using CompCor, and nonlinear registration to MNI152 template space. Seed-based functional connectivity analysis was conducted by correlating all voxels with the average time-series from within the region-of-interest (ROI). Results were Fisher’s *f*-to-*z* transformed and smoothed using a 6 mm Gaussian kernel (FWHM). For visualization purposes, individual-level functional connectivity maps were thresholded at $>.15$ and cluster volume >20 mm³. Comparison of the thresholded functional connectivity maps with the 17 networks of (Yeo et al., 2011) was conducted by calculating the Dice coefficient between each pair of maps.

2.10. Network-level disconnection analysis (“Disconets”)

The principle is to compute quantitatively how much the surgical cavity disconnected each of Yeo’s networks (Yeo et al., 2011). Twenty (20) whole-brain tractograms of the 7T Human Connectome Project (HCP) subjects (see supplementary file S8 for the subjects’ IDs) were used in MNI space as an atlas-based representation of connections in a healthy brain. Tractograms were produced using constrained-spherical deconvolution deterministic tractography with Startrack (<https://www.mr-startrack.com>), as detailed in (Karolis et al., 2019). Each of Yeo’s 17-networks was used, separately, as a mask to filter tractograms of each of the 20 healthy HCP subjects (selecting streamlines with “both ends” within each network), using a home-made routine, based on SCILPY tools (<https://github.com/scilus/scilpy>). Then, the manually extracted segmentation of the surgical cavity mask (put in the MNI space using ANTs registration, <https://github.com/ANTsX/ANTs>) was used to further filter the previous tractograms (selecting those streamlines with “any part” within the surgical cavity). A “disconnection score” was computed for each subject and for each network as [(Track-count within network – Track-count within lesion)/Track-count within network] * 100, and then averaged over the 20 subjects.

3. Results

3.1. Intraoperative monitoring

The cortical mapping identified a site in the post-central gyrus (see Fig. 2, tag 2), whose stimulation at 3 mA generated an arrest of the counting task, without stopping a repetitive voluntary arm movement. On the cortical surface, no sites were found to induce disturbances of the PPTT, the line bisection, or the TMT-B. In the depth, at the level of the sagittal stratum, the patient was monitored continuously with TMT-B and the resection was pursued as long as no errors were detected, whether spontaneously or under stimulation (see first part of video in supplementary file S1). At some point, 3 mA stimulation generated an impossibility to shift from digits to letters in the TMT-B (tag 4 on

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

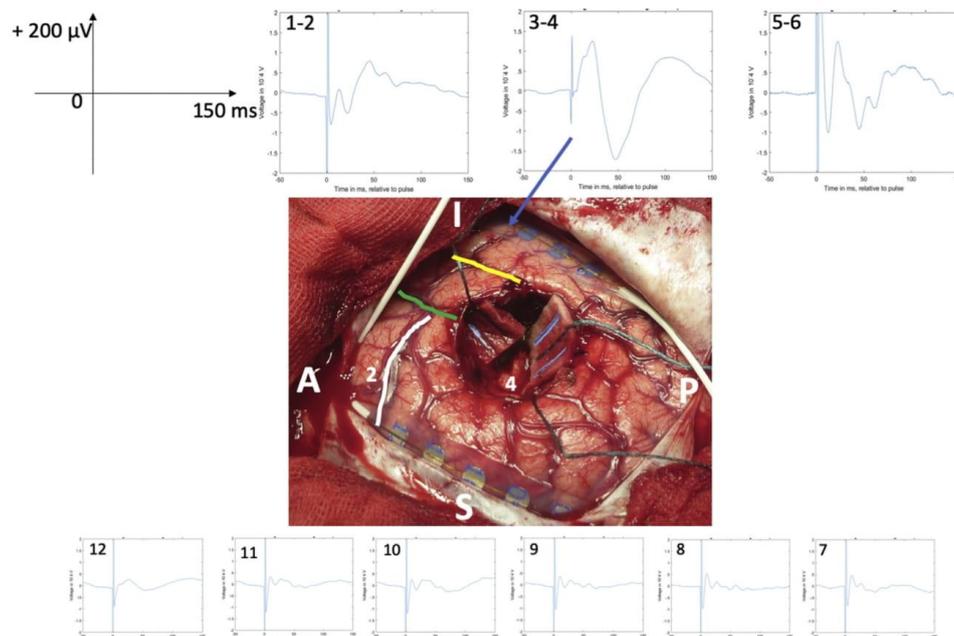


Fig. 2 – Intraoperative photography of the mapping and electrophysiological recordings. The stimulation of the site labeled by the cortical tag 2 elicited an arrest of counting. The axonal tag 4 corresponds to the stimulation site where the patient failed to shift from numbers to letters in the TMT-B (see video in supplementary file S1). Surface potentials were recorded when stimulating site 4 at 3 mA, at a frequency of 1 Hz. White line: postcentral sulcus, Green line: lateral fissure, Yellow line: superior temporal sulcus.

intraoperative photography on Fig. 2) on two consecutive stimulation trials: on the first one, he skipped the letter 'A', going from the '1' to the '2', and on the second one - and after a period without any stimulation during which the patient performed successfully - he skipped the letter 'D', going from the '4' to the '5' (see video showing this second stimulation trial). These errors prompted the surgeon to stop the resection (whereas in a previous case report of a patient with a similar location but without TMT-B monitoring during the surgery, the resection was pushed further up to the ventricle ependyma (Mandonnet et al., 2017)). On the second stimulation trial, the patient was unaware of his error: after selecting number '4', he persisted in pointing to number '5', despite the fact that this wrong response could not be selected. Even once the stimulation was stopped, the patient continued to ignore letters, and pointed to number '6' (despite the fact that the track from '4' to '5' was not drawn on the tablet). After a couple of seconds and with the help of the speech therapist who said "not the '6', be careful, what was the last?", he suddenly resumed the task appropriately, saying "A, B, C, D, the '4' with the 'D', the '5' with the 'E', the '6' with the 'F', ...", while pointing to the correct items on the tablet.

This site 4 defined our seed for analysis of postoperative tractogram. Of note, as in the previous case, no disruption of PPTT nor of line bisection was found during the whole intraoperative monitoring.

3.2. Cognitive outcomes

The full preoperative, immediate- and late-postoperative cognitive evaluations are presented in Table 1. Pre-operative evaluation revealed mild signs of left spatial neglect in the Rey Figure copy, a reduced processing speed in auditory-verbal attention task (PASAT), and a significant impairment of visual attention d2-task (that could be partly attributed to decreased visual acuity, in keeping with sequelae of a cytomegalovirus meningitis at the age of 15). TMT-B was correctly performed: no errors and normal speed. Immediate postoperative performances were similar with pre-operative scores. However, two scores were slightly lower postoperatively compared to pre-operatively: the difference TMT-B - TMT-A (+2 SD preop, -1 SD immediately postop) and the PASAT (39/60 (-1.7 SD) preop, 30/60 (-2.9 SD) immediately postop). Four months later, all performances were similar or better than before the surgery. In particular, the

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

Table 1 – Pre- and post-operative results of cognitive evaluations.

		Preoperative scores	Immediate postoperatives scores	Postoperative scores
Language	DO80	80 (.9)	80 (.9)	80 (.9)
	LWF	20 (.4)	19 (-.1)	22 (.3)
	CWF	31 (.4)	34 (.7)	25 (-.4)
Praxies (Rey figure copy)	PPTT	50 (.3)	50 (.3)	51 (.73)
	Planning	IV	I	I
	Score	30 (-4.2)	36 (.8)	34 (-.8)
Memory	Forward span	6 (.2)	5 (-.7)	5 (-.7)
	Backward span	4 (-.3)	3 (-1.2)	4 (-.3)
	VEM	16:9 (-1.3): 15	–	16:14 (1): 16
Spatial awareness	Delayed Rey	18 (-.7)	–	25 (.3)
	Bell's test omissions	2 (0)	0 (1)	1 (.5)
	Line bisection	-8 mm	-11,5 mm	-5.5 mm
Attention & Executive functions	PASAT	39 (-1.7)	30 (-2.9)	55 (.4)
	TMT-B	95" (.1)	96" (.1)	85" (.3)
	TMT B-A	53" (.2)	62" (-.1)	46" (.4)
	Stroop-c	133" (-.6)	98" (.7)	107" (.4)
	d2 - KL	48	116	127
Processing speed	TMT A	42" (-.1)	33"88 (.3)	39" (.1)
	Rey	2'16 (.9)	–	2'04 (1)
	Stroop-n	54" (.6)	63" (-.1)	39" (0,1)
	d2-GZ	340	275	321

Numbers between brackets correspond to the standard deviations to average. LWF = literal word fluency, CWF = categorical word fluency, PPTT = Pyramids and Palm Trees Test, VEM = verbal explicit memory (sum of free and cued recall and total delayed recall are separated by a double dots), VIM = Visual Implicit Memory (scores set 1 & 2); PASAT = paced auditory serial addition test, TMT B-A = difference in timing of the trail making test part B & part A, Stroop-c = difference in timing of the conflict and rectangle color naming tasks, d2-KL = score KL of the d2 attention test, Rey = time to copy, Stroop-n = timing to name the colors of the rectangles, d2-GZ = score GZ of d2 attention test.

patient improved his score at the TMT-B (from 95" (1 SD) preoperatively to 85" (3 SD) postoperatively) and at the PASAT (from 39/60 (-1.7 SD) preoperatively to 55/60 (.4 SD)).

3.3. Tractography

We placed an 8 mm ROI on the postoperative MRI at the site whose stimulation impaired TMT-B (see tag 4 on Fig. 2, MNI coordinates of the center of the ROI: x = 38, y = -42, z = 12). To be as accurate as possible, we used the intraoperative snapshot of the neuronavigation (see Supplementary Fig. S2). This ROI was used as a seed to virtually dissect the post-operative tractogram, allowing to show the fibers passing through the stimulation site 4 (see Fig. 3). These fibers included parts of the arcuate fasciculus, the middle longitudinal fasciculus, the inferior longitudinal system (using the

nomenclature recently published in (Mandonnet et al., 2018), i.e., inferior fronto-occipital fasciculus according to the standard terminology), and the corpus callosum (See Fig. S3). Importantly, the branches of the arcuate fasciculus ended in the middle temporal gyrus (MTG) (see Fig. 3), while none of them reached the lateral part of the intraparietal sulcus (IPS). We defined a MTG tractography ROI (see yellow ROI on Fig. 3) at the location where fibers terminated in the MTG, in order to subsequently compare this ROI with another one located where ACEPs were recorded when stimulating white matter site 4 (see below).

Finally, we put manually onto the MNI atlas a 8 mm ROI, corresponding to the site 4. As described in a previous study of our group (Corrivetti et al., 2019), we considered this ROI as a lesion for the Tractotron software (Foulon et al., 2018). Results are given in Table 2 and are in agreement with our

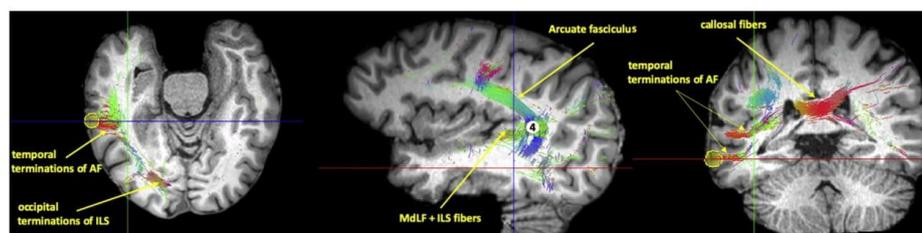


Fig. 3 – Postoperative tractography. The seed was a 8-mm ROI located at the stimulation site. The yellow 8-mm sphere corresponds to the termination of the fibers in the middle temporal gyrus.

Table 2 – Probabilities of tracts disconnection by the electrical stimulation.

Tract	Probability
Arcuate_Posterior_Segment_Right	1.000000
Corpus_callosum	.984000
Inferior_Longitudinal_Right	.944000
Inferior_Fronto_Occipital_fasciculus_Right	.880000
Arcuate_Long segment_Right	.860000
Superior_Longitudinal Fasciculus_III_Right	.800000
Optic_Radiations_Right	.664000
Arcuate_Anterior_Segment_Right	.260000
Anterior_Commissure	.256000
Superior_Longitudinal Fasciculus_II_Right	.240000

The probabilities were provided by the Tractotron analysis, using a 8 mm ROI located at the white matter stimulation site.

virtual dissections (given the fact that, in the Tractotron, the tract named “inferior longitudinal fasciculus” also includes the fibers that we assigned to the middle longitudinal fasciculus and that the tract named “superior longitudinal fasciculus III” also includes the fibers that we assigned to the arcuate fasciculus). One difference was noted: the posterior part of the arcuate fasciculus (also called “posterior transverse system” in the new nomenclature (Mandonnet et al., 2018)) could not be identified in the postoperative tractogram whereas it was seen in the preoperative tractogram (see Fig. S4), suggesting that this tract was removed by the surgical resection.

3.4. Electrophysiological recordings

ACEPs were recorded on the electrodes placed over the MTG (see Fig. 2, electrodes 1 to 6), whereas none could be detected over the lateral part of the IPS (electrodes 7 to 12). The ACEP with the highest amplitude was recorded between electrodes 3 & 4, with a baseline to peak amplitude of 173 μ V and a latency (pulse onset to ACEP peak) of 48 ms.

3.5. Comparison between electrophysiology and tractography

Qualitatively, our electrophysiological recordings (i.e., ACEP recorded only in the strip covering the MTG) were in agreement with our tractography results. To go a step further in the comparison, we first defined a MTG ACEP ROI, by locating on the preoperative 3D-T1 with gadolinium injection the position of the electrodes where we recorded a highest amplitude ACEP. To this end, we reconstructed the 3D surface of the brain from this image, allowing to make a good visual comparison with the intraoperative photography (see Supplementary Fig. S5), as explained in (Corrivetti et al., 2019). We thus placed an 8-mm ROI on the preoperative T1 in a location that matched the position of the MTG electrodes 3 & 4. We then used the FLIRT algorithm to transform the MTG tractography ROI (indicated in yellow on Fig. 3) in the preoperative T1 space. The two resulting ACEP - and tractography-based ROIs were overlaid on the preoperative T1 with MRIcroGL, showing a good overlap (see Fig. 4).

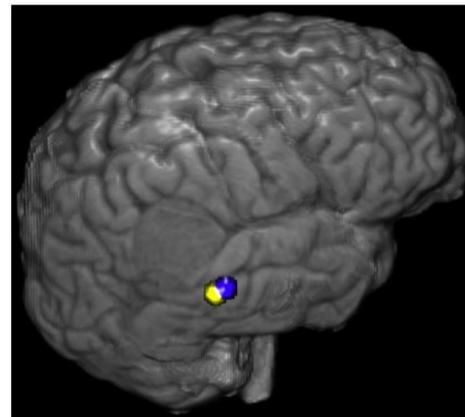


Fig. 4 – Agreement between tractography and electrophysiological recordings. The yellow ROI corresponds to cortical terminations in middle temporal gyrus of tractogram fibers passing through the stimulation site ‘4’. The blue ROI corresponds to the position of the electrodes where the highest amplitude ACEP was recorded. Background image corresponds to the patient’s T1 image.

3.6. Functional connectivity of the site of highest amplitude ACEP

We first projected the 17 resting state networks proposed by (Yeo et al., 2011) in healthy individuals onto the patient’s MRI space (see Fig. 5). The ACEP-based MTG ROI overlapped with the Control network B (13th in the 17-network parcellation, at its junction with the 17th, named Default B, see nomenclature in (Shinn et al., 2015)). The control network B clearly co-localizes with the fronto-parieto-temporal network whose connectivity was found to be postoperatively impaired in our previously published case (see Fig. S6 and (Mandonnet et al., 2017) for further details).

Functional connectivity analysis of the patient rs-fMRI data using as a seed the ACEP-based MTG ROI revealed a pattern that qualitatively overlapped with the 13th and 17th network observed in the healthy control analysis (see Fig. 5). While the pre-op network had notably higher functional connectivity than the post-op one, the functionally connected regions remained homologous. Quantitatively, the overlap between healthy control Yeo’s parcellation and patient’s functional connectivity of the MTG ROI was clearly higher for the 13th and 17th networks, both for pre- and post-operative resting states (see Fig. S7).

3.7. Network-level disconnection analysis

The percentages of disconnection by the surgical cavity for each network of Yeo’s 17-parcellation are given in Table 3. For the present patient-case, the most disconnected network was the network 14, all other network being less than 5%

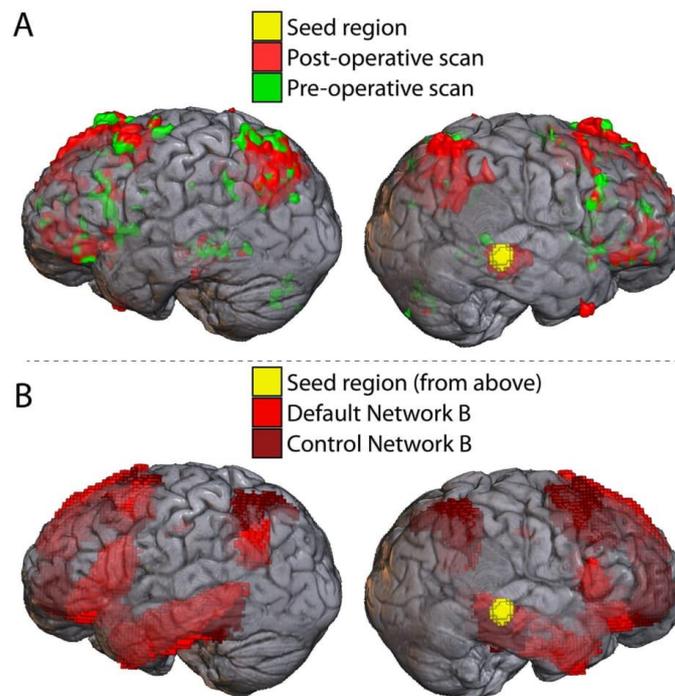


Fig. 5 – Patient’s own functional connectivity from a seed region located at cortical site where the highest amplitude ACEP was recorded. A: The pre-operative functional connectivity map is represented in red, and the post-operative in green. B: For comparison, the Control B and Default B network maps (from the 17 networks of Yeo et al., 2011) are projected onto the patient’s brain. These two networks demonstrated the highest overlap among all 17 networks (see Fig. S7). The seed region (yellow) is presented for comparison to the network locations.

disconnected. For the previous patient-case, network 14, 6, 13, 7, 12 were the most disconnected (percentages = 25, 13.3, 9.2, 8.9, 7.6). Finally, we also computed for the present patient-case the percentages of disconnection when adding to the surgical cavity the 8 mm ROI corresponding to the white matter stimulation site of tag 4: the addition of this 8 mm ROI to the surgical cavity specifically increased the disconnection of networks 12, 13, 16.

4. Discussion

We here showed an intraoperative impairment on TMT-B performance during the transient disruption of white matter fibers passing through the right parieto-temporal junction, suggesting the causal contribution of this white matter area in set-shifting as assessed by TMT-B.

Importantly, intraoperative identification of the fibers eliciting errors in the TMT-B preserved the patient’s ability to perform the TMT-B: his postoperative scores were similar to the preoperative scores. We interpret these findings in comparison with our previously reported case, in whom TMT-B

was not monitored during electrical mapping and in whom a more extensive resection led to completely impaired performance of the TMT-B postoperatively. Hence, the present case suggests that intraoperative monitoring of TMT-B could help to preserve set-shifting abilities when performing a surgical resection in this region, a proposal that awaits further confirmation in a larger series of patients, as recommended in (Mandonnet et al., 2020).

Importantly, the agreement between the tractograms and the ACEP, pointing to a common node in the MTG, co-validates the two methods. Separately, each of those methods comes with limitations, especially in a single case. While the limitations of tractography are well-known (see for example (Maier-Hein et al., 2017)), the reliability of axono-cortical evoked potentials has been less studied, given the novelty of this methodology. False positives could have been generated by the amplifier response to the stimulus artefact (Vincent et al., 2017) or confounded by source localization issues (Boyer et al., 2020; Shimada et al., 2017). Both warnings have been checked in the present case: ACEPs were similar whatever the polarity of the initial phase of the biphasic pulse, and the recording in differential montage puts strong spatial

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

Table 3 – Network-level disconnection induced by the surgical cavity (current case and previous case) and the surgical cavity + the 8 mm ROI of electrical stimulation.

	Current case (%)		Previous case (%)
	Surgical cavity	Surgical cavity + stimulated ROI	Surgical cavity
1 (visual peripheral)	0	.02	0
2 (visual central)	0	0	0
3 (somato-motor A)	0	0	1.29
4 (somato-motor B)	1.25	1.3	5.5
5 (dorsal attention A)	0	.3	.59
6 (dorsal attention B)	0	.3	13.31
7 (ventral attention)	4.3	4.3	8.9
8 (salience)	.86	.86	1.51
9 (limbic)	0	0	.01
10 (limbic)	0	0	0
11 (control C)	0	0	0
12 (control A)	.16	1.6	7.6
13 (control B)	.62	1.9	9.2
14 (default D – auditory)	10.16	14.75	25.3
15 (default C)	0	0	.23
16 (default A)	.13	.5	5.44
17 (default B)	.05	.09	.16

Higher indices of disconnection are given in bold.

constraints regarding source localization. Finally, we think the convergence of the two results is important to mention and can trigger further group studies to confirm such findings.

Furthermore, our evoked potential, structural connectivity and functional connectivity explorations allowed us to determine that the electrical stimulus propagated across a fronto-parieto-temporal network, a system whose connectivity was shown to be damaged in our previously published case (Mandonnet et al., 2017). Though often referred to as the fronto-parietal control network (Smith et al., 2009), it is worth emphasizing that this network also includes a node in the MTG of the temporal lobe, as pictured in the 17-parcellation of Yeo (see Fig. S7). Thus, the involvement of this MTG area in set-shifting abilities would deserve further investigations through neuroimaging and lesion-mapping studies. We also acknowledge that we did not record evoked activity over the whole right hemisphere, given both the limited extent of the craniotomy and the limited number of electrodes at our disposal. Moreover, it was not possible to reach the contralateral hemisphere with ECoG electrodes (scalp EEG could eventually provide approximations to such contralaterally evoked activity, but the spatial resolution would be poor compared to intracranial ECoG). Hence, due to these limitations, we cannot conclude whether evoked activity could have been observed in areas lying outside the resting state network found from a seed in the MTG ROI. Nonetheless, the good overlap between the functional connectivity of the MTG ROI and the Control B (13th) and Default B (17th) networks fits well with a previous study demonstrating that performance in cognitive flexibility correlated with the dynamic functional connectivity between the control and default networks of the 7-networks parcellation (Douw et al., 2016).

From a neuropsychological perspective, the present work has several limitations, due in part to the constraints imposed

by the intraoperative settings. In particular, we could not fully dissect which cognitive (sub)processes were impaired when the patient failed to shift. However, PPTT and line bisection acted as control tasks, showing that the patient had no spatial neglect nor any non-verbal semantic disorder. Furthermore, the patient appeared capable of picking up, in correct ascending order, the numbers '4', '5', '6', suggesting that he was able to select one category of items in correct order, but could not alternate numbers with letters. Moreover, it cannot be ruled out that the behavioral disturbance could have been generated by remote afterdischarges to other areas, as no electrophysiological recordings were performed while stimulating at 60 Hz. However, while such phenomenon have been reported for cortical stimulation (Ishitobi et al., 2000), it has never been described, to the best of our knowledge, for white matter stimulation.

Nevertheless, the present work provides another piece of the puzzle to the complex problem of integrating in a wider framework the different regions found to impact the TMT-B task across several lesion studies. As recently reviewed (Varjacic et al., 2018), a great variety of areas have been associated to TMT-B in lesion studies (Anderson et al., 1995; Barbey et al., 2012; Demakis, 2004; Gläscher et al., 2012; Kopp et al., 2015; MacPherson et al., 2015; Miskin et al., 2016; Muir et al., 2015; Stuss et al., 2001; Varjačić et al., 2018), including, but not limited to, the left rostral anterior cingulate (Gläscher et al., 2012), the left dorsomedial prefrontal cortex (Miskin et al., 2016), the left insular cortex and nearby white matter of external capsule (Varjačić et al., 2018), the right dorsolateral prefrontal cortex (Kopp et al., 2015), the left superior longitudinal fasciculus and lateral cholinergic pathways (Muir et al., 2015). Many factors can account for this diversity: selection of different pathologies and/or at different stages (acute vs chronic), selection of different

outcome measures or scores (time TMT-B, time difference TMT-B – TMT-A, shifting errors, sequencing errors, ...), analysis bias towards frontal locations (for example, retrospectively, the right temporo-parietal junction is not discussed by (Barbey et al., 2012; Gläscher et al., 2012), albeit evidenced in their results), and inherent limitations of voxels-lesion symptoms mapping (Mah et al., 2014) that considers lesion location but overlooks network functioning. The present case, combined with the previously published one by our team (Mandonnet et al., 2017), allows us to put forward a tentative hypothesis: performance at the TMT-B (either time difference TMT-B – TMT-A or number of errors) should be better explained by looking at the degree of disconnection within several networks, and our new “Disconets” methodology pointed to control B (13th network) (together with dorsal attention B, control A, and default A- respectively 6th, 12th, and 16th networks) as differentially disconnected by the resection in the previous patient-case compared to current patient-case and differentially disconnected by electrical stimulation in the current patient-case. Of note, the degree of disconnection of 14th network (default D – auditory), is more difficult to interpret, as it is constituted of a unique large area within the superior temporal gyrus, and its disconnection is quite high in both patient-cases. Such an hypothesis could be tested in future studies by determining over a larger series of patients the predictive value of these network disconnection indices regarding the long-term performance in TMT-B.

Author contribution

Emmanuel Mandonnet: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Methodology; Supervision; Visualization; Writing - original draft; Marion Vincent: Data curation; Formal analysis; Writing - review & editing; Antoni Valero-Cabré: Data curation; Writing - original draft; Valentine Facque: Data curation; Writing - review & editing; Marion Barberis: Data curation; Writing - review & editing; François Bonnetblanc: Data curation; Writing - review & editing; Emmanuelle Volle: Writing - review & editing; Maxime Descoteaux: Formal analysis; Software; Writing - review & editing; Daniel S. Margulies: Formal analysis; Methodology; Supervision; Visualization; Writing - original draft.

Funding

This work was partly funded by the CRC chirurgie-2016 from AP-HP. EM is also supported by the Contrat Interface 2018 from INSERM.

Acknowledgements

EM thanks Michel Thiebaut de Schotten for having provided the tractograms of the 20 HCP subjects used in the Disconets.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.021>.

REFERENCES

- Anderson, C. V., Bigler, E. D., & Blatter, D. D. (1995). Frontal lobe lesions, diffuse damage, and neuropsychological functioning in traumatic brain-injured patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 900–908. <https://doi.org/10.1080/01688639508402438>
- Barbey, A. K., Colom, R., Solomon, J., Krueger, F., Forbes, C., & Grafman, J. (2012). An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 4), 1154–1164. <https://doi.org/10.1093/brain/aws021>
- Boyer, A., Ramdani, S., Duffau, H., Dali, M., Vincent, M., Mandonnet, M., Guiraud, D., & Bonnetblanc, F. (2020). Electrophysiological mapping during brain tumor surgery: a new insight into the human brain connectivity. *Brain Topography*. Submitted.
- Brickenkamp, R. (1981). *Test d2: Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2: Concentration-Endurance Test: Manual)*. Verlag fur Psychologie.
- Corrivetti, F., de Schotten, M. T., Poisson, I., Froelich, S., Descoteaux, M., Rheault, F., & Mandonnet, E. (2019). Dissociating motor-speech from lexico-semantic systems in the left frontal lobe: insight from a series of 17 awake intraoperative mappings in glioma patients. *Brain Structure & Function*, 224(3), 1151–1165. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01827-7>
- De Witt Hamer, P. C., Robles, S. G., Zwinderman, A. H., Duffau, H., & Berger, M. S. (2012). Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(20), 2559–2565. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4818>
- Demakis, G. J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta-analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(3), 441–450. <https://doi.org/10.1080/13803390490510149>
- Descoteaux, M., Angelino, E., Fitzgibbons, S., & Deriche, R. (2007). Regularized, fast, and robust analytical Q-ball imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 58(3), 497–510. <https://doi.org/10.1002/mrm.21277>
- Descoteaux, M., Deriche, R., Knösche, T. R., & Anwander, A. (2009). Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(2), 269–286. <https://doi.org/10.1109/TMI.2008.2004424>
- Douw, L., Wakeman, D. G., Tanaka, N., Liu, H., & Stufflebeam, S. M. (2016). State-dependent variability of dynamic functional connectivity between frontoparietal and default networks relates to cognitive flexibility. *Neuroscience*, 339, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.034>
- Foulon, C., Cerliani, L., Kinkingnéhun, S., Levy, R., Rosso, C., Urbanski, M., Volle, E., & Thiebaut de Schotten, M. (2018). Advanced lesion symptom mapping analyses and implementation as BCBtoolkit. *GigaScience*, 7(3), 1–17. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy004>
- Frontiers. Towards automated analysis of connectomes: The Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (C-PAC)

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

- (n.d.). Retrieved April 24, 2019, from: https://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fninf.2013.09.00042/event_abstract.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., & Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>
- Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., Paul, L. K., & Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(36), 14681–14686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206608109>
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives Study Group. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), 855–864. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900–903.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Perceptual and Motor Skills*, 44(2), 367–373. <https://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
- Herbet, G., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2017). Direct evidence for the contributive role of the right inferior fronto-occipital fasciculus in non-verbal semantic cognition. *Brain Structure & Function*, 222(4), 1597–1610. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1294-x>
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test: A Test for Semantic Access From Words and Pictures*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Ishitobi, M., Nakasato, N., Suzuki, K., Nagamatsu, K., Shamoto, H., & Yoshimoto, T. (2000). Remote discharges in the posterior language area during basal temporal stimulation. *Neuroreport*, 11(13), 2997–3000. <https://doi.org/10.1097/00001756-200009110-00034>
- Karolis, V. R., Corbetta, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain. *Nature Communications*, 10(1), 1417. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1>
- Kinoshita, M., Nakajima, R., Shinohara, H., Miyashita, K., Tanaka, S., Okita, H., Nakada, M., & Hayashi, Y. (2016). Chronic spatial working memory deficit associated with the superior longitudinal fasciculus: a study using voxel-based lesion-symptom mapping and intraoperative direct stimulation in right prefrontal glioma surgery. *Journal of Neurosurgery*, 125(4), 1024–1032. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS1591>
- Kopp, B., Rössler, N., Tabeling, S., Stürenburg, H. J., de Haan, B., Karnath, H.-O., & Wessel, K. (2015). Errors on the trail making test are associated with right hemispheric frontal lobe damage in stroke patients. *Behavioural Neurology*, 2015, 309235. <https://doi.org/10.1155/2015/309235>
- MacPherson, S. E., Della Sala, S., Cox, S. R., Girardi, A., & Iveson, M. H. (2015). *Handbook of Frontal Lobe Assessment (DRAFT)*. Oxford University Press. <http://www.oxfordclinicalpsych.com/view/10.1093/med:psych/9780199669523.001.0001/med-9780199669523>.
- Mah, Y.-H., Husain, M., Rees, G., & Nachev, P. (2014). Human brain lesion-deficit inference remapped. *Brain: A Journal of Neurology*, 137(Pt 9), 2522–2531. <https://doi.org/10.1093/brain/awu164>
- Maier-Hein, K. H., Neher, P. F., Houde, J.-C., Côté, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., Chamberland, M., Yeh, F.-C., Lin, Y.-C., Ji, Q., Reddick, W. E., Glass, J. O., Chen, D. Q., Feng, Y., Gao, C., Wu, Y., Ma, J., Renjie, H., Li, Q., ... Descoteaux, M. (2017). The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nature Communications*, 8(1), 1349. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
- Mandonnet, E., Cerliani, L., Siuda-Krzywicka, K., Poisson, I., Zhi, N., Volle, E., & de Schotten, M. T. (2017). A network-level approach of cognitive flexibility impairment after surgery of a right temporo-parietal glioma. *Neuro-Chirurgie*, 63(4), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.03.003>
- Mandonnet, E., De Witt Hamer, P., Poisson, I., Whittle, I., Bernat, A.-L., Bresson, D., Madadaki, C., Bouazza, S., Ursu, R., Carpentier, A. F., George, B., & Froelich, S. (2015). Initial experience using awake surgery for glioma: oncological, functional, and employment outcomes in a consecutive series of 25 cases. *Neurosurgery*, 76(4), 382–389. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000644>. discussion 389.
- Mandonnet, E., Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Letter: Introducing new tasks for intraoperative mapping in awake glioma surgery: Clearing the line between patient care and scientific research. *Neurosurgery*, 86(2), E256–E257. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz447>
- Mandonnet, E., Sarubbo, S., & Petit, L. (2018). The nomenclature of human white matter association pathways: Proposal for a systematic taxonomic anatomical classification. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12, 94. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00094>
- Metz-Lutz, M., Kremin, H., Deloche, G., Hannequin, D., Ferrand, L., & Perrier, D. (1991). Standardisation d'un test de dénomination orale: Contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Review in Neuropsychology*, 1, 73–95.
- Miskin, N., Thesen, T., Barr, W. B., Butler, T., Wang, X., Dugan, P., Kuzniecky, R., Doyle, W., Devinsky, O., & Blackmon, K. (2016). Prefrontal lobe structural integrity and trail making test, part B: Converging findings from surface-based cortical thickness and voxel-based lesion symptom analyses. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 675–685. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9455-8>
- Muir, R. T., Lam, B., Honjo, K., Harry, R. D., McNeely, A. A., Gao, F.-Q., Ramirez, J., Scott, C. J. M., Ganda, A., Zhao, J., Zhou, X. J., Graham, S. J., Rangwala, N., Gibson, E., Lobaugh, N. J., Kiss, A., Stuss, D. T., Nyenhuis, D. L., Lee, B.-C., ... Black, S. E. (2015). Trail making test elucidates neural substrates of specific poststroke executive dysfunctions. *Stroke: a Journal of Cerebral Circulation*, 46(10), 2755–2761. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009936>
- Puglisi, G., Sciortino, T., Rossi, M., Leonetti, A., Fornia, L., Conti Nibali, M., Casarotti, A., Pessina, F., Riva, M., Cerri, G., & Bello, L. (2018). Preserving executive functions in nondominant frontal lobe glioma surgery: an intraoperative tool. *Journal of Neurosurgery*, 1–7. <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS18393>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol*, 28, 328–336.
- Shimada, S., Kunii, N., Kawai, K., Matsuo, T., Ishishita, Y., Ibayashi, K., & Saito, N. (2017). Impact of volume-conducted potential in interpretation of cortico-cortical evoked potential: Detailed analysis of high-resolution electrocorticography using two mathematical approaches. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(4), 549–557. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.012>
- Shinn, A. K., Baker, J. T., Lewandowski, K. E., Öngür, D., & Cohen, B. M. (2015). Aberrant cerebellar connectivity in motor and association networks in schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 134. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00134>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings*

Mandonnet, Emmanuel; Vincent, Marion; Valero-Cabré, Antoni; Facque, Valentine; Barberis, Marion; Bonnetblanc, François; Rheault, François; Volle, Emmanuelle; Descoteaux, Maxime; Margulies, Daniel S. Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*. 2020;132:238-249. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.021

- of the National Academy of Sciences of the United States of America, 106(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, 6, 643–662.
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The trail making test: A study in focal lesion patients. *Psychological Assessment*, 13(2), 230–239.
- Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Duffau, H., Volle, E., Lévy, R., Dubois, B., & Bartolomeo, P. (2005a). Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5744), 2226–2228. <https://doi.org/10.1126/science.1116251>
- Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4), 1459–1472. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1), 53–66. <https://doi.org/10.1002/ima.22005>
- Vallar, G., Bello, L., Bricolo, E., Castellano, A., Casarotti, A., Falini, A., Riva, M., Fava, E., & Papagno, C. (2014). Cerebral correlates of visuospatial neglect: a direct cerebral stimulation study. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1334–1350. <https://doi.org/10.1002/hbm.22257>
- Varjacic, A., Mantini, D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). Neural signatures of Trail Making Test performance: Evidence from lesion-mapping and neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 115, 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.031>
- Varjačić, A., Mantini, D., Levenstein, J., Slavkova, E. D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). The role of left insula in executive set-switching: Lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 107, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.009>
- Vilasboas, T., Herbet, G., & Duffau, H. (2017). Challenging the myth of right nondominant hemisphere: Lessons from corticosubcortical stimulation mapping in awake surgery and surgical implications. *World Neurosurgery*, 103, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.021>
- Vincent, M., Guiraud, D., Duffau, H., Mandonnet, E., & Bonnetblanc, F. (2017). Electrophysiological brain mapping: Basics of recording evoked potentials induced by electrical stimulation and its physiological spreading in the human brain. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(10), 1886–1890. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.402>
- Wager, M., Du Boisgueheneuc, F., Pluchon, C., Bouyer, C., Stal, V., Bataille, B., Guillemin, C. M., & Gil, R. (2013). Intraoperative monitoring of an aspect of executive functions: administration of the Stroop test in 9 adult patients during awake surgery for resection of frontal glioma. *Neurosurgery*, 72(2 Suppl Operative), ons169–ons180. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b1d6>. discussion ons180-181.
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

3.2 Approche centrée sur l'utilisateur dans la transposition d'un test existant à l'évaluation pré/per/post opératoire de patients en neurochirurgie éveillée.

Suite à l'expérience précédente, nous avons voulu développer des outils adaptés aux orthophonistes effectuant des tests dans un contexte clinique en neurochirurgie (éveillé ou non). En outre, nous ne souhaitons pas reproduire à l'identique les outils existants, mais réfléchir également à quelles autres mesures pourrait être utilisées et implémentées dans l'outil afin d'en améliorer sa précision et éventuellement servir de support pour des recherches ultérieures.

Fort d'un partenariat avec l'équipe du Basque Center on Cognition, nous nous sommes attelés à la digitalisation du MULTIMAP (Multilingual picture naming test for mapping eloquent areas during awake surgery). MULTIMAP est une épreuve de dénomination digitalisée à partir des travaux d'une équipe du Basque Center on Cognition (Gisbert-Muñoz et al., 2021). Cette épreuve permet une évaluation préopératoire, peropératoire et postopératoire des capacités de dénomination de patients devant subir une chirurgie éveillée et ainsi avoir un suivi fin de leurs capacités en comparaison pré/post, mais également guider le geste chirurgical pendant l'opération en temps réel. Cette épreuve est actuellement en train d'être validée et normée en français par les orthophonistes du service de neurochirurgie de l'Hôpital de Lariboisière afin de procéder d'ici début janvier aux premières passations auprès de patients en neurochirurgie éveillée pour validation.

Un autre projet pour lequel nous avons été sollicités apportait le même enjeu de digitalisation d'un outil pour faciliter le traitement des données à la fois pour les orthophonistes, mais également pour la recherche. Nous avons donc mené en parallèle la digitalisation du DIMA (Diagnostic Instrument for Mild Aphasia). DIMA est une batterie de test permettant l'évaluation fine de l'aphasie qui est disponible en français, anglais et néerlandais. Cette batterie est issue des travaux d'une équipe du Centre Médical Érasme à Rotterdam (De Witte et al., 2015). Cette batterie est en dernière phase de développement et nous procéderons ensuite à sa validation.

Au-delà des enjeux de standardisation, validité et normalisation que nous avons respectés à la lettre tout au long du développement. Il semble pertinent ici de s'attarder sur le processus qui fut engagé pour mener à bien ces deux projets. Les acteurs impliqués dans chaque développement étaient les suivants : une ou plusieurs expertes métier (orthophoniste), une équipe digitalisation (composé d'un designer et de développeurs) et une personne à l'interface des deux (moi). J'ai eu la chance pour ces deux projets de pouvoir cerner l'importance et les enjeux de chaque évaluation. Étant neuropsychologue ces informations m'étaient assez accessibles et explicites ayant connaissance des pathologies concernées. J'ai pu donc traduire à l'équipe en charge de la digitalisation les besoins exprimés par les expertes métiers. Le designer a ensuite rapidement proposé une maquette fonctionnelle permettant de mimer le comportement futur du test. Cette étape était cruciale pour les deux outils puisqu'elle permet à chacun de se projeter dans l'outil à venir et faire des retours rapides sans qu'aucune procédure de développement ne soit engagée. Une fois la maquette validée avec les expertes métiers et les retours appliqués, le développement a pu commencer. Chaque semaine un point était prévu afin de pouvoir tester quasiment en continu les différentes étapes de développement et déboguer chaque problème à mesure qu'il apparaissait. Une fois qu'une version totalement fonctionnelle était disponible, elle était transmise aux expertes métiers pour une utilisation sous couvert de leur expertise et faire des retours sur ce principe jusqu'à aboutir à une version utilisable par d'autres professionnels.

Le gros avantage de ce principe de fonctionnement par itération est qu'il nous a permis à chaque pas de réorienter le projet vers sa réalisation optimale. L'équipe de développement étant à l'aise avec ce type de fonctionnement nous avons pu mener à bien ces deux projets avec nous l'espérons le développement de versions futures alimentées par le cercle vertueux de la recherche.

3.3 Approche centrée sur le patient dans le développement d'une batterie d'évaluation rapide et en autonomie pour patients post-neurochirurgie

Alexis Schnitzler, PU-PH en médecine physique et de réadaptation à l'hôpital Lariboisière, et Emmanuel Mandonnet, PU-PH en neurochirurgie également à l'hôpital Lariboisière, ont remarqué que certains patients étaient autorisés à retourner à leur domicile suite à une intervention alors que quelques mois plus tard, lors de consultations de suivi, ils souffraient de troubles cognitifs de fonctions cognitives dites de haut niveau, non évaluées en

routine clinique. L'idée leur est venue de développer une batterie d'évaluation cognitive des fonctions cognitives de haut-niveau. Ainsi, dans le cadre de la thèse de médecine de Camille Heslot, encadrée par Alexis Schnitzler, Happyneuron a été contacté afin d'initier le développement d'une batterie d'évaluation cognitive à destination des patients vus en Médecine Physique et Réadaptation (MPR). CogScreen (ou E-Cog Lariboisière) est une batterie d'évaluation des fonctions cognitives permettant un screening rapide (une vingtaine de minutes) de patients lors d'une passation en totale autonomie. Cette batterie permettra à terme de mettre en évidence des troubles cognitifs fins, non détectés usuellement lors de la routine hospitalière. L'information complémentaire qu'apporte cette batterie permettrait d'orienter les patients présentant des troubles cognitifs fins vers une prise en charge à visée rééducative et éviter ainsi une détérioration cognitive avant leur prochain rendez-vous de contrôle. Cette batterie a pour le moment été proposée à l'hôpital de Lariboisière auprès de patients du service de neurochirurgie afin d'en tester la faisabilité auprès des patients. La thèse de Camille Heslot traite des procédures de développement et des premiers résultats obtenus au cours de cette étude de faisabilité (Heslot, 2021). Les prochaines étapes résident dans la récupération de normes pour cette batterie et d'intégrer les différents retours suite à l'étude de faisabilité.

Nous avons utilisé la même technique de développement que pour les outils précédents avec la cascade : maquette > développement > itérations > test de l'outil en condition réelle. Les deux points qui cependant diffèrent par rapport aux outils précédents résident dans le fait qu'il a fallu construire la batterie de toute pièce en s'inspirant du catalogue existant sur la plateforme HappyNeuron et d'ajouter certains tests en s'inspirant de la littérature, mais également dans le fait que les patients ont été impliqués d'un point de vue du design lors de l'étude de faisabilité. Par observation des comportements, mais également lors de questionnement ouvert, il a été permis à Camille de nous faire des retours lors de la dernière étape de test auprès de patients rencontrant certaines difficultés à comprendre la consigne, ou bien d'ajouter des jalons permettant d'assurer le bon déroulé de l'évaluation en totale autonomie.

4 Développement d'une tâche de capture de biais et élargissement théorique

4.1 Modèle transactionnel du stress appliqué à la fatigue

Dans le but de comprendre plus en profondeur les comportements observés au cours de notre étude clinique (voir p. 84), mais également de comprendre pourquoi les différences au niveau de la fatigue objectivement mesurée ne se reflètent pas dans l'évaluation subjective, nous nous sommes rapprochés du champ de la psychologie.

Le **modèle transactionnel** tel que développé par Lazarus et Folkman au début des années 1980 dépeint le stress comme une « transaction particulière entre un individu et une situation dans laquelle celle-ci est évaluée comme débordant ses ressources et pouvant mettre en danger son bien être » (Lazarus & Folkman, 1984). Par ailleurs, ils décrivent également le procédé qui répond à ce stress, des stratégies d'ajustements qu'on appelle coping. Ils les définissent comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux, constamment changeants (déployés) pour gérer des exigences spécifiques internes et/ou externes qui sont évaluées (par la personne) comme consommant ou excédant ses ressources ». Lazarus et Folkman avaient à l'origine détaillé 2 stratégies de coping : le coping centré sur l'émotion (visant à réduire l'émotion associée à l'évènement) et le coping centré sur le problème (visant soit à résoudre l'évènement, soit à l'affronter directement).

Une méta-analyse (Suls & Fletcher, 1985) de ces stratégies de coping sur 43 recherches précédentes détaille deux sous-types de stratégies : les stratégies évidentes (visant à diminuer la perception de la situation vécue comme stressante) et les stratégies vigilantes (visant à accroître sa vigilance afin de gérer la situation vécue comme stressante). Ces deux catégories peuvent facilement être mises en relation avec celle mise en évidence par Lazarus et Folkman. En addition à ces deux catégories de stratégie de coping, une revue de littérature une dizaine d'années plus tard (Cousson, Bruchon-Schweitzer, Quintard, Nuissier, & Rasclé, 1996) sur 17 études spécifiques aux stratégies de coping ajoute le soutien social à la catégorie des stratégies de coping générales.

Les étapes et déterminants de ces stratégies de coping sont détaillés par Marilou Bruchon-Schweitzer (Bruchon-Schweitzer, 2001). Il nous a semblé qu'un rapprochement de ce modèle, avec ce que pouvait éprouver une personne ressentant de la fatigue, pouvait avoir lieu.

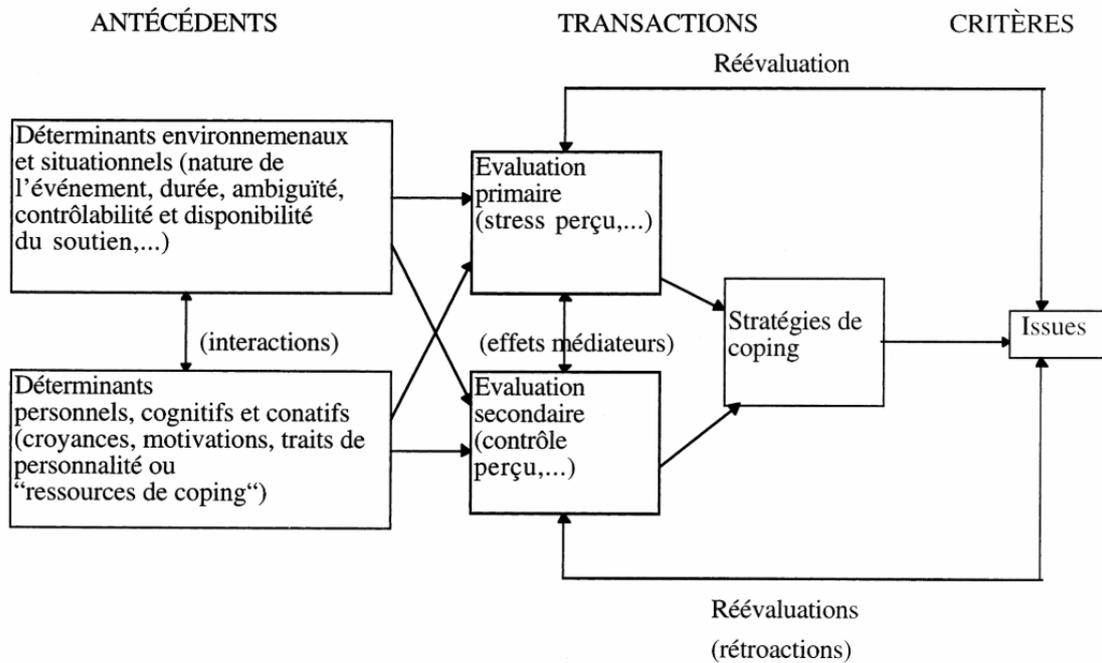


Figure 16 Schéma représentant les différentes étapes du coping avec de gauche à droite : les antécédents environnementaux et situationnels, l'évaluation de la situation, la mise en place de stratégies de coping et la résultante de ces stratégies avec une réévaluation de la situation.

Ainsi les comportements que l'on met en place pour faire face à la fatigue sont également dépendants de facteurs dispositionnels (croyances, traits de personnalités ...) et facteurs situationnels (nature de l'évènement, durée, soutien ...), mais également de l'évaluation que l'on fait de cette fatigue soumise à des effets médiateurs.

Dans la perspective d'investigation de ces relations étroites entre facteurs dispositionnels et situationnels avec les comportements mis en place pour lutter contre la fatigue nous avons monté un paradigme se basant à la fois sur des questionnaires pour les facteurs, et permettant dans un environnement digital et contrôlé l'expression de multiples comportements.

4.2 Évolution du Balloon Analog Risk Task (BART) jusqu'au Risk Assessment in Lake Fishing task (RALF)

4.2.1 Le BART

Le Balloon Analog Risk Task (BART) est un test développé par Lejuez en 2002 (Lejuez et al., 2002). Ce test consiste à gonfler un ballon virtuel au coup par coup par pression d'une pompe à air. Chaque ballon a une probabilité d'exploser inconnue du participant. À chaque coup de pompe, le participant gagne 0.05\$. Lorsque le ballon dépasse sa capacité de gonflement, l'ordinateur émet un son d'explosion, le ballon explose et le participant perd tous les gains accumulés depuis lors. À tout moment le participant peut banquer ses gains, qui sont alors sauvegardés et passer au gonflement du ballon suivant.

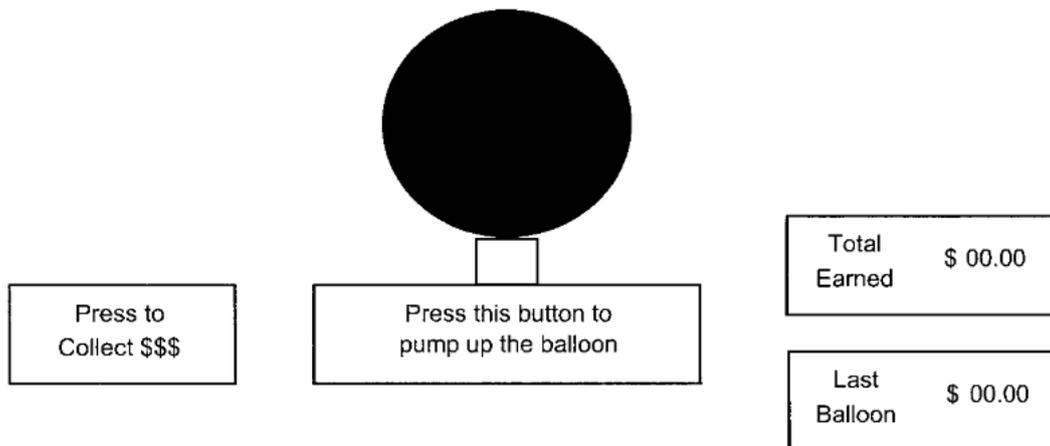


Figure 17 Illustration du BART proposée dans l'article original détaillant la procédure du test (Lejuez et al., 2002).

Le BART a été largement utilisé dans le cadre de la mise en évidence dans une tâche comportementale de la prise de risque chez des individus présentant des comportements à risques comme des adolescents (Lejuez, Aklin, Zvolensky, & Pedulla, 2003), usagers de drogue telle que la MDMA (Hopko et al., 2006), les alcooliques chroniques (Ashenurst, Bujarski, Jentsch, & Ray, 2014), ou encore pour étudier l'influence de la privation de sommeil (Acheson, Richards, & de Wit, 2007).

Dans l'article d'origine était pris en compte en tant que variable dépendante le nombre de gains sur les parties gagnées. Des critiques ont été formulées à cet égard afin de rendre compte du biais statistique existant dans le fait de rejeter tous les essais pendant lesquels le ballon avait explosé (Pleskac, Wallsten, Wang, & Lejuez, 2008). Cependant, la même équipe a fait évoluer son protocole afin de prendre en compte ce biais et de pouvoir comptabiliser à la fois les ballons explosés et les ballons gagnés. Pour ce faire, ils ont eu l'idée de demander en amont combien de coup de pompe l'utilisateur souhaitait gonfler le ballon (Pleskac et al., 2008). Une fois cette donnée entrée dans le protocole, le gonflement s'effectuait de manière automatique et donnait à l'utilisateur un feedback sur la réussite ou non de son action. Ainsi le nombre de clics visés pour chaque ballon était connu des expérimentateurs, peu importe si l'explosion du ballon avait lieu avant. Les résultats de cette étude montrent une amélioration de la validité statistique tout en préservant la prédiction du BART dans l'abus de substance.

4.2.2 Le BART par Humans Matter

Dans la lignée de cette amélioration, l'entreprise Humans Matter a repris le protocole d'origine et celui amélioré afin de construire un protocole permettant de connaître à la fois les clics visés avant de commencer à gonfler le ballon et les clics réellement effectués. Ceci permet d'avoir une information sur la propension d'un individu à s'écarter de son choix initial en percevant le risque de la situation. Un renforcement de la perception du risque a été pensé en s'aidant de la taille du ballon qui dans un premier temps n'occupe qu'une infime portion de l'écran et qui au fur et à mesure des clics prend de plus en plus de place à l'écran.



Figure 18 Captures d'écran du BART digitalisé en 2019 par la société Humans Matter s'intégrant dans la plateforme GoodWheel proposant de l'assessment de collaborateurs.

Les premiers retours du BART digitalisé par Humans Matter en 2019 mettaient en évidence les aspects non ludiques de ce jeu ainsi qu'une compréhension difficile du lien entre la prédiction du nombre de clics et des clics à effectuer réellement. Le design bien que largement amélioré par rapport au protocole initial n'était pas suffisamment engageant et ludique. Le nombre de clics était bien trop élevé et désengageait certains joueurs à effectuer la tâche. A contrario, d'un point de vue expérimental, un nombre de clics possibles élevé permet une plus grande discrimination entre joueurs.

Une revue récente concernant le BART (De Groot, 2020) met en évidence de nombreux problèmes méthodologiques. En premier lieu il rappelle que le BART évalue **la prise de décision en condition d'incertitude** (puisque la condition probabilité d'explosion pour chaque couleur de ballon est inconnue au démarrage du jeu) et qu'au fil des essais on bascule dans la prise de décision en condition de risque (puisque nous avons construit approximativement des probabilités pour chaque couleur de ballon). Il rappelle ensuite le **biais statistique** dans la prise en compte uniquement des essais réussis (ou banqués). Il suggère ensuite de décomposer le résultat du BART à l'aide de **modèle computationnel** afin d'obtenir une mesure non confondue de la prise de risque (Wallsten, Pleskac, & Lejuez, 2005). Il alerte finalement sur le fait que les participants peuvent éventuellement être fatigués d'appuyer 64 fois pour gonfler de manière à maximiser les gains et que cet **effort** pourrait être la **raison** de leur **arrêt prématuré** (aux alentours de 30).

4.2.3 Design du Risk Assessment Lake Fishing (RALF)

Plutôt que de considérer le BART comme un indicateur de mesure de trait de personnalité en lien avec l'impulsivité, il nous a semblé intéressant d'envisager le BART comme une potentielle mesure d'épuisement du contrôle cognitif ou fatigabilité. En effet, le BART présente l'avantage de proposer un comportement rationnel d'optimisation des gains en cliquant autant de fois que nécessaire pour atteindre l'espérance maximale (sur 128 clics pour gonfler, l'optimisation se situe à 64). Seulement, dans la majeure partie des études, on n'observe généralement pas de comportement rationnel au cours du BART. De nombreux effets (ou biais) permettraient d'améliorer la compréhension des décisions prises par les individus au cours de cette tâche.

Un des effets principaux expliquant cette prise de décision non rationnelle est celui de **l'aversion au risque**. L'aversion au risque s'explique par une tendance pour l'individu à choisir les options moins risquées par rapport à celles plus risquées. Dans le BART cela se traduit par la tendance à préférer banker ce qu'on a déjà acquis (100% sûr de gagner) plutôt que de risquer nos gains pour gagner plus (Fukunaga, Brown, & Bogg, 2012; Tversky & Kahneman, 1981). Un autre effet que l'on peut mettre en évidence est **l'effet du cadre**. Une étude a d'ailleurs souligné que l'effet du cadre dans lequel le BART était présenté permettait de changer drastiquement les performances de chaque individu (Benjamin & Robbins, 2007). Ce constat confirme également l'éloignement de la validité du test en tant que mesure de trait de personnalité. Cet effet du cadre est d'ailleurs renforcé par le constat que les performances moyennes des individus diffèrent lorsqu'il s'agit d'un gonflage automatique (moyenne à 61.9 et 58.5) ou manuel (moyenne entre 26 et 35) (Bernoster, De Groot, Wieser, Thurik, & Franken, 2019; de Groot & van Strien, 2019; Lejuez et al., 2002; Pleskac et al., 2008). Une étude en IRMf a d'ailleurs utilisé une version du BART afin d'étudier les différentes activations en découlant (Fukunaga et al., 2012) dans le cadre d'une étude sur la prise de décision. Cette étude montre une activité au niveau du cortex préfrontal ventro-médian lorsque les participants décidaient d'appuyer une nouvelle fois pour gonfler le ballon, faisant ainsi référence au circuit de la récompense que nous avons identifié plus haut.

Dans notre étude exploratoire, nous souhaitons nous baser sur ces différents effets dans le but de capturer les différents effets permettant d'expliquer au mieux le comportement des individus au cours de la tâche et ainsi mettre en évidence une augmentation de ces effets par la médiation de la fatigue.

En souhaitant rester au plus proche du BART, mais tout en souhaitant proposer un autre cadre que de gonfler des ballons pour le design, notre revue de littérature nous a menés vers l'ART (Angling Risk Task) développé en 2008 par Pleskac (Pleskac, 2008).

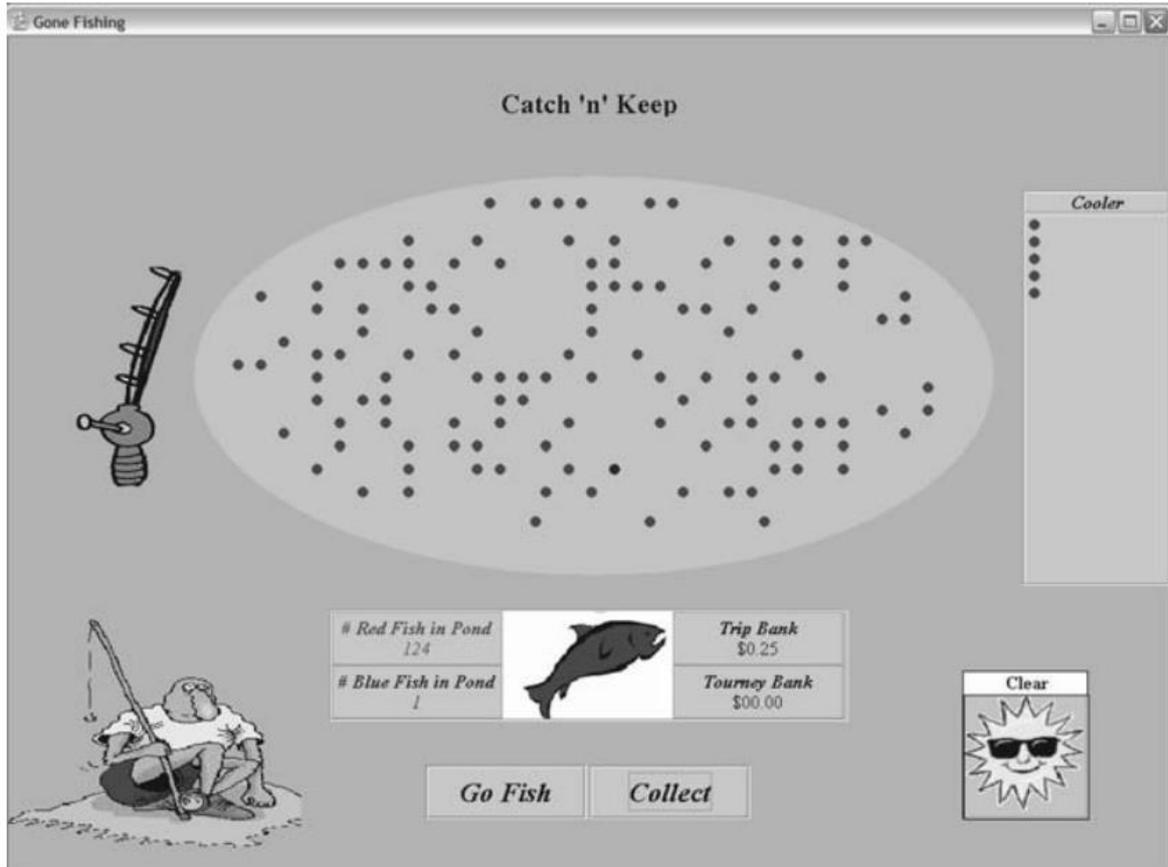


Figure 19 Illustration de l'ART (Angling Risk Task) tel que présenté dans l'article original (Pleskac, 2008)

Dans ce test, de manière très similaire au BART les participants participent à un tournoi de pêche durant lequel ils doivent pêcher des poissons rouges pour lesquels ils sont récompensés tout en s'arrêtant avant de tomber sur un poisson bleu qui leur ferait perdre tous les gains accumulés. Dans ce test existent néanmoins 4 modes de jeu qui correspondent à la combinaison de deux facteurs. Le premier facteur était la météo (soleil / nuageux) qui dans le jeu avait un impact sur le fait de pouvoir voir ou non les poissons restant dans le lac. Le second facteur était la réglementation de pêche (garder / relâcher les poissons pêchés) qui dans le jeu avait un impact sur la diminution du nombre de poissons présent dans le lac.

Notre nouveau design du BART/ART – que nous avons nommé le RALF, pour Risk Analog Lake Fishing test – correspond à une partie de pêche durant laquelle les poissons ne sont pas relâchés dans le lac et où nous avons une indication sur le nombre de poissons restants. Par ailleurs, notre design est fort heureusement aligné avec les recommandations

méthodologiques évoquées dans l'article de De Groot (De Groot, 2020) paru ultérieurement à notre développement.

Quelques ajouts ont été implémentés dans le RALF dont nous ferons la description ci-après :

- (1) Il est possible pour le participant de choisir son lac de pêche. Chaque lac dispose de la même espérance, mais ils sont présentés avec un semblant de difficulté croissante. Les informations issues du choix du lac pourront nous renseigner sur la sensibilité à l'effet du cadre sur la prise de décision d'un individu. Le nombre de poissons a été diminué afin de préserver les participants de se lasser de cliquer trop longtemps. Quel que soit le lac, l'objectif du participant est de pêcher le maximum de poissons bleus et de s'arrêter avant de pêcher le poisson rouge (qui apparaît avec une probabilité pseudoaléatoire), ce qui ferait perdre l'ensemble des gains accumulés dans la partie en cours.
- (2) Une fois le lac choisi, le participant doit énoncer de lui-même combien de poissons il compte pêcher en sélectionnant la canne à pêche adaptée. Cette étape nous renseigne sur le gain visé par chaque individu et correspond à la version gonflement automatique du BART.
- (3) Débute alors la partie de pêche durant laquelle l'ensemble des informations sont accessibles à l'écran (gains en cours, multiplicateur, gains totaux, nombre de poissons pêchés, nombre de poissons visés, nombre de poissons restants ...). De plus, plus les poissons bleus sont pêchés et plus le lac se colore en rouge afin d'alerter le participant sur l'augmentation du risque de tomber sur un poisson rouge. Cette dernière fonctionnalité fait écho à l'augmentation de la taille du ballon comme retour visuel d'un risque plus grand.
- (4) Les parties (2) et (3) se répètent 6 fois afin de clore la session de pêche du lac choisi en (1).
- (5) Le participant peut alors choisir à nouveau un lac de pêche et recommencer en (1).
- (6) Au bout de 3 sessions de lacs de pêche, un bouton permettant de quitter le test apparaît. Cette fonctionnalité nous permettra de quantifier les participants souhaitant quitter avant la fin du test. Au bout de 5 sessions de lacs de pêche, la procédure de fin s'initialise automatique.
- (7) En dernier lieu, soit automatiquement soit par décision du participant de terminer le jeu, on propose au participant de jouer à la « roulette russe ». Voici le principe : 5 poissons bleus / 1 rouge. À chaque poisson bleu pêché, le participant double ses gains. Il peut cependant décliner cette étape de « roulette russe », et le jeu se termine alors pour le participant.

(8) Durant la roulette russe, les probabilités respectives de tomber sur un poisson rouge sont par construction de 0 pour le premier, le deuxième, et troisième poisson, de 0.25 pour le quatrième poisson, de 0.5 pour le cinquième poisson et de 1 pour le sixième. Cette astuce figée artificiellement nous permet de maintenir l'illusion d'une distribution aléatoire aux yeux des participants, mais elle nous permet surtout d'avoir des informations sur le risque pris dans des conditions de prise de décision en situation aggravée de risque.

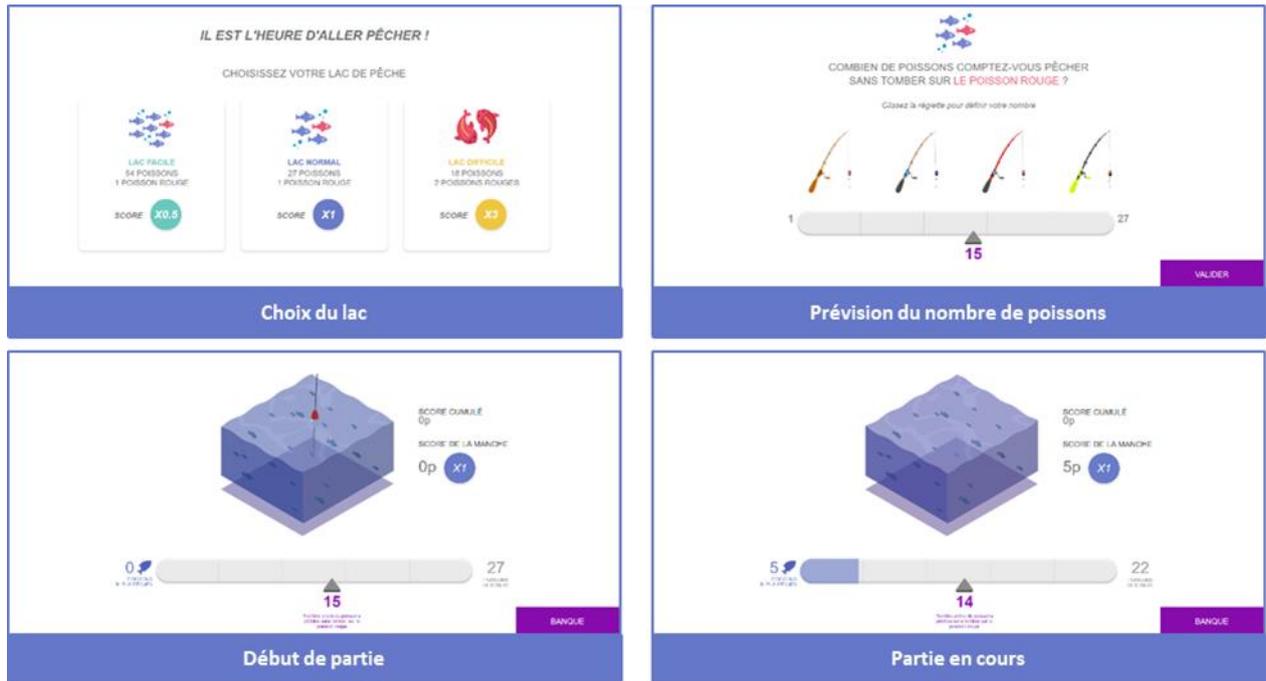


Figure 20 Captures d'écran du RALF digitalisé en 2020 par la société Humans Matter s'intégrant dans la plateforme GoodWheel proposant de l'assessment de collaborateurs. Avec dans l'ordre de passation, le choix du lac, la prévision du nombre de poissons que l'on souhaite pêcher, le début de la partie de pêche.

4.3 Exploration en interne

4.3.1 Enquête préliminaire

Afin de valider les différents modes de jeux, nous avons proposé en amont une enquête interne à la société Humans Matter. Nous avons nommé les lacs en fonctions des différents sites de Humans Matter. Le lac de Lyon comportait 256 poissons bleus, 1 poisson rouge et chaque poisson bleu pêché rapportaient 0.5€. Le lac de Toulouse comportait 128 poissons bleus, 1 poisson rouge et chaque poisson bleu pêché rapportaient 1.0€. Le lac de Grenoble comportait 64 poissons bleus, 2 poissons rouges et chaque poisson bleu pêché rapportaient 4€.

Dans cette enquête il était demandé aux répondants de renseigner leur perception du risque ainsi que leur perception du gain associé à chacun des lacs, mais également de se prononcer sur le rapport gain/risque pour chacun des 3 lacs, et de choisir le lac dans lequel selon eux il était plus avantageux de pêcher. 56 personnes ont répondu à l'enquête et ont ainsi contribué à valider.

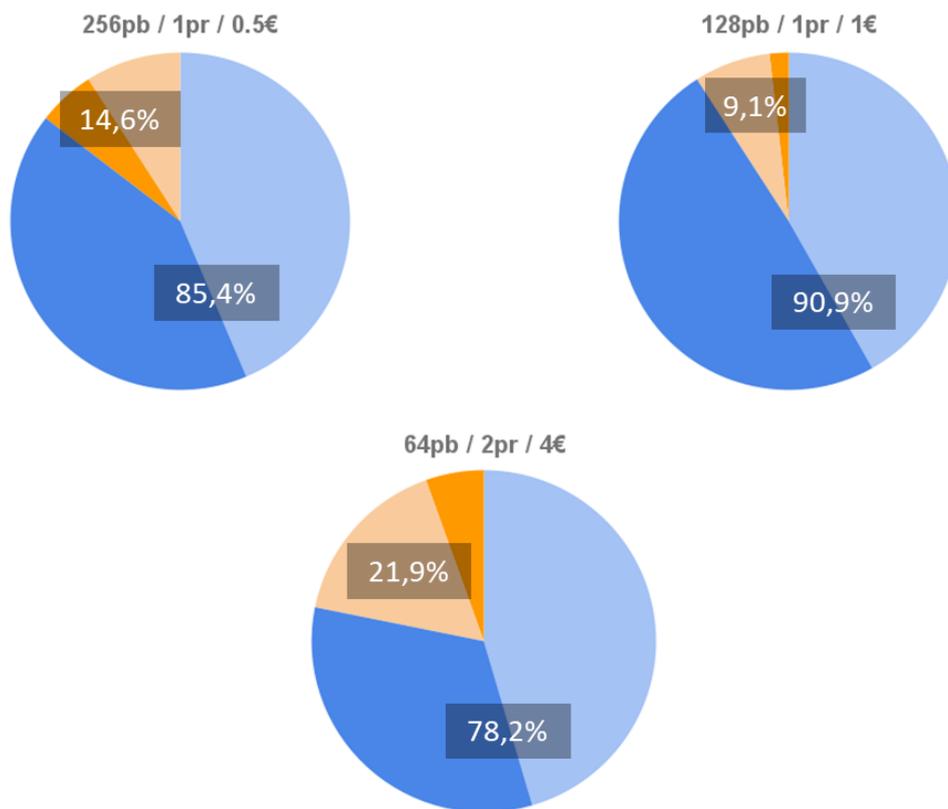


Figure 21 Rapport-bénéfice/risque perçue par les participants (n=56) pour chacun des trois lacs. En haut à gauche le lac de Lyon, en haut à droite le lac de Toulouse, et en bas le lac de Grenoble. En orange est représentée la proportion des perceptions négatives (mauvaise & très mauvaise) et en bleu est représentée la proportion des perceptions positives (bonne & très bonne).

Les résultats concernant la perception subjective du rapport-bénéfice/risque donnent en vainqueur le lac de Toulouse : 90.9% des participants à l'enquête ont trouvé que le lac présentait un bon ou très bon rapport-bénéfice/risque. À l'inverse, le lac de Grenoble est celui où la part de perception subjective d'un mauvais ou très mauvais rapport-bénéfice/risque est la plus importante avec 21.9% des votants.

L'espérance de gain pour ces 3 lacs étant identique, les différents résultats obtenus lors de cette enquête confortent notre hypothèse selon laquelle le cadre de présentation peut induire

un effet dans la tâche du BART dès la présentation de la tâche. Afin de renforcer cet effet du cadre, nous avons nommé les 3 lacs dans notre nouvelle tâche expérimentale : lac facile / moyen / difficile.

4.3.2 Protocole expérimental : étude exploratoire

Dans le but de mesurer la fatigabilité dans un cadre écologique et d'identifier les facteurs situationnels et dispositionnels en lien avec les comportements observés, nous avons mené une étude exploratoire au sein de Humans Matter entre avril et juin 2021 en utilisant le RALF.

Notre étude se décompose en deux temps : le premier temps consistait en la complétion de multiples questionnaires dispositionnels. Les questionnaires dispositionnels proposés aux participants étaient : (1) l'échelle de contrôle de Levenson (IPC), (2) l'échelle d'évaluation du sentiment d'efficacité personnelle (SEP) de Sherer, (3) la Big Five Inventory à 10 items (BFI-10) de Courtois, (4) la Behavioral Impulsive Scale (BIS), (5) la Fatigue Severity Scale (FSS), (6) le questionnaire de coping (WCC-21) de Cousson-Gélie, (7) l'échelle du stress perçu (PSS) par Cohen, (8) le questionnaire de support social (SSQ6) par Sarason.

La complétion de l'ensemble de ces échelles prenait en moyenne 35 minutes aux participants et il était possible d'arrêter et reprendre plus tardivement la complétion afin de favoriser l'engagement.

Une fois complétés, les participants étaient répartis dans deux groupes en essayant de conserver une répartition équilibrée entre les différentes tranches d'âge et niveaux socioculturels. Débutait alors la phase expérimentale décrite dans la Figure 22. Trois différents runs étaient proposés aux participants à différents moments de la journée. Chaque run représente une passation du RALF telle que décrite page 123 et était en plus encadré en amont par des questions situationnelles à l'aide d'une règlette analogique en rapport avec le contexte (nuit passée, fatigue perçue, dernier moment de pause, motivation perçue) et en aval par des questions relatives au vécu (amusement relatif, ennui perçu, perception de la tâche, fatigue perçue).

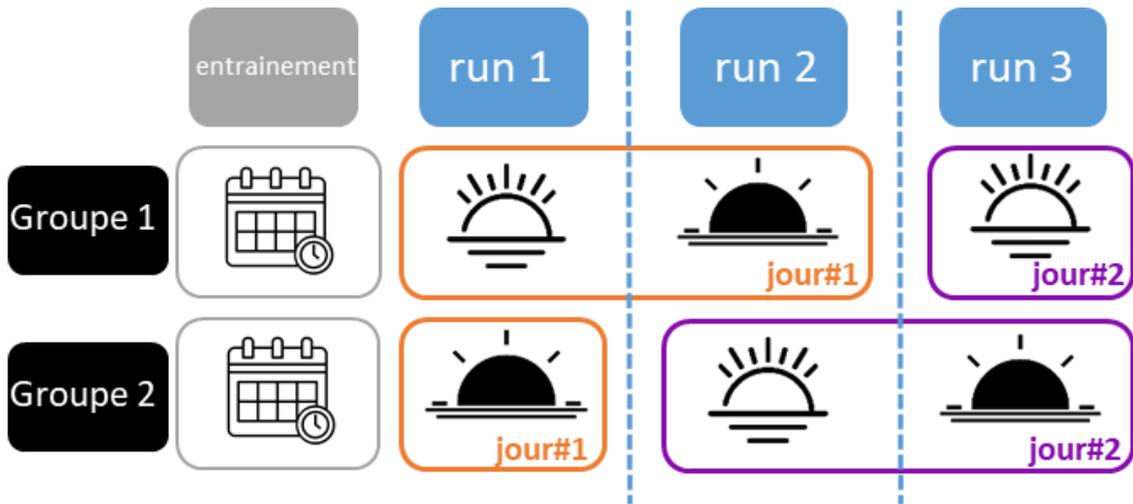


Figure 22 Répartition des groupes du protocole expérimental mené en interne chez Humans Matter avec une alternance matin/soir/matin pour le groupe 1, et une alternance soir/matin/soir pour le groupe 2. Chaque groupe avait la possibilité de s’entraîner sur un premier set d’items lorsqu’il le souhaitait avant de débiter le premier run. Un run représente une passation du RALF telle que décrite page 124.

En s’appuyant sur la fatigue induite naturellement par une journée de travail, on s’attend à ce que les passations du RALF effectuées le soir (groupe 1 run 2 et groupe 2 run 1 et 3) reflètent des comportements sensibles aux biais dans une plus grande mesure que les passations effectuées le matin (groupe 1 run 1 et 3 et groupe 2 run 2). On s’attend donc pour les passations le soir à (1) une plus grande sensibilité au biais de cadrage avec une plus grande proportion de sélection du lac facile ou moyen, ainsi qu’une augmentation du biais de négligence des probabilités avec (2) des objectifs de gains plus importants dans les différentes parties de pêche, et (3) un moins grand nombre de coups joués à la roulette russe.

4.3.3 Comparaison des sélections de lacs

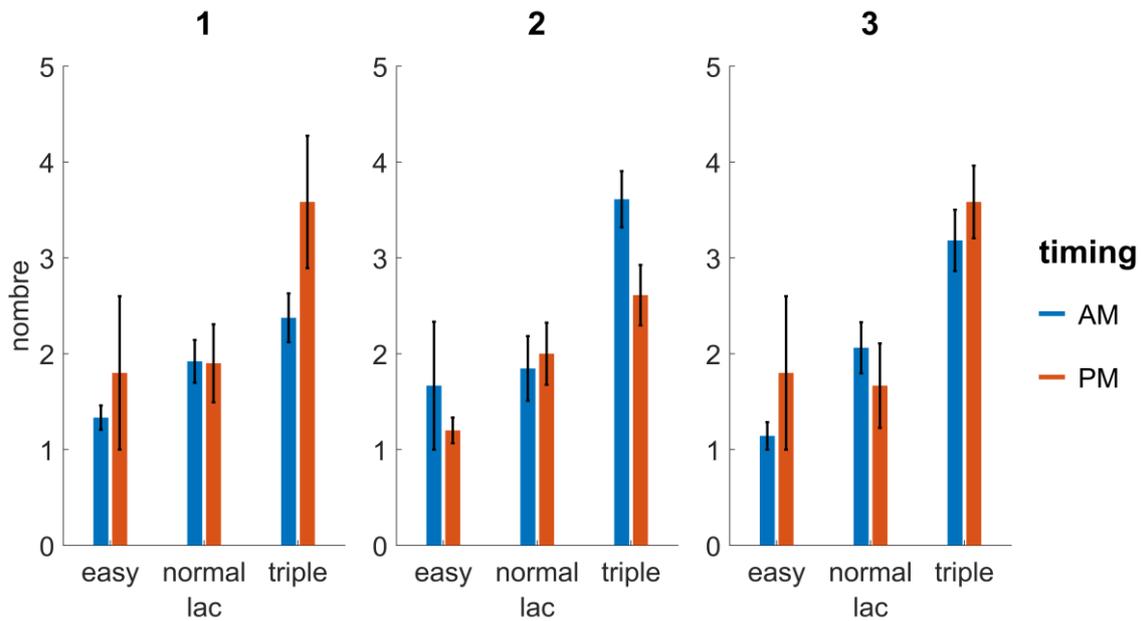


Figure 23 Distributions de la sélection des trois lacs (easy, normal, triple) en fonction des différents runs (1/2/3) avec la comparaison entre les passations le matin (en bleu) et le soir (en rouge).

De par notre hypothèse préalable, on s’attendait à observer un plus grand effet du cadre et donc une plus grande sélection du lac « triple » pour les participants effectuant le RALF en fin de journée. Nous n’avons pas retrouvé de différence significative dans le choix des lacs entre les deux groupes et ce dans n’importe quel run. Ce résultat va donc à l’encontre de notre hypothèse. Cependant, nous identifions potentiellement un autre facteur qui pourrait mieux expliquer le choix du lac et qui se situerait dans les facteurs dispositionnels. En effet le groupe PM du run 1 est le même groupe que le AM du run 2 et semble plus enclins à choisir le lac « triple ».

4.3.4 Comparaison des objectifs de gains

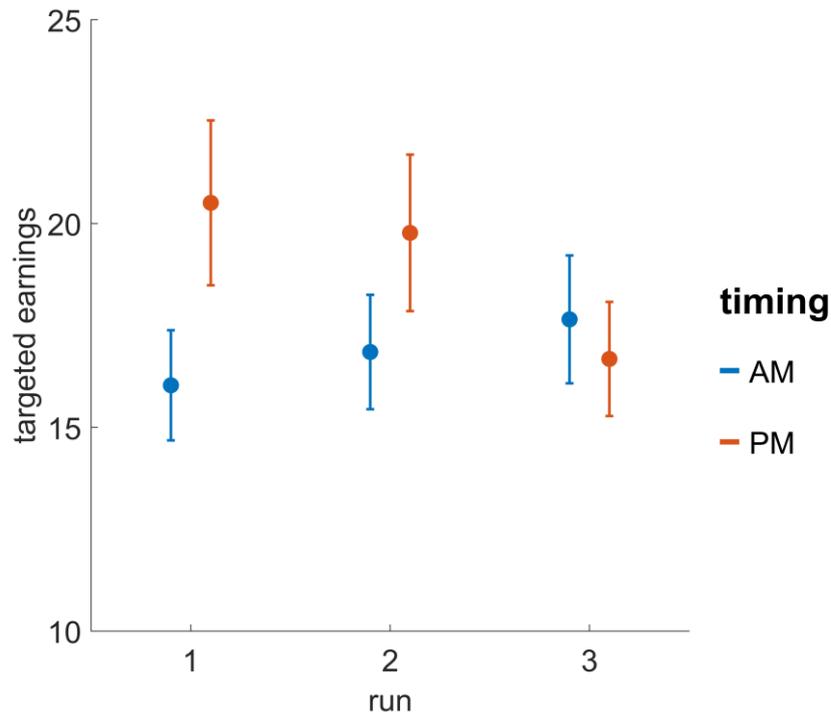


Figure 24 Objectifs de gains visés par les participants (n=39) en amont de chaque partie. Les points représentent les moyennes et les barres verticales l'erreur standard de la moyenne de tous les participants. En bleu sont représentées les passations effectuées le matin, et en rouge celles effectuées le soir.

De par notre hypothèse, on s'attendait à ce que les individus effectuant le RALF en fin de journée soient plus aversifs au risque, car soumis de manière plus importante à cette heuristique dans leurs prises de décisions. Nous observons cependant l'inverse avec une plus grande propension des individus à viser des gains plus élevés. On n'observe pas de différence significative entre les différents timings observés à l'aide d'un test t de Student au niveau des comparaisons des objectifs de gains de chaque run pris un à un. En revanche, en analysant les objectifs de gains à l'aide du modèle de régression linéaire généralisé suivant : $gains \sim 1 + timing + run + timing*run$, on obtient les résultats suivants. On observe un effet significatif du moment de la passation ($\beta = 7.63, p < 0.000001$) ainsi qu'un effet significatif du run ($\beta = 0.809, p = 0.0024$). On observe également une interaction significative entre le moment de la passation et le numéro du run ($\beta = -2.71, p < 0.000001$).

Une explication alternative de ces résultats pourrait résider dans une plus grande ignorance des probabilités a priori lors de passation en fin de journée en fixant des objectifs de

gains plus importants dans les différentes parties de pêche. Une alternative complémentaire pourrait se retrouver dans la déformation des probabilités comme relevée par John Savage en 1954 (J. Savage, 1954) qui explore la déformation subjective des probabilités donnant à un individu l'impression que les probabilités faibles plus grandes qu'elles ne le sont et les probabilités fortes plus petites qu'elles ne le sont.

D'autre part, la grande variance des résultats au niveau interindividuelle suppose qu'un autre facteur est à l'œuvre dans cette prise de décision. Par ailleurs, les résultats que l'on observe de l'effet du run et de l'interaction entre le run et le timing pourraient mettre en évidence l'influence du contexte dans la prise de décision comme mentionnée dans l'article de Koechlin et corroborée par celui de McClure (Koechlin, 2016; McClure, Li, et al., 2004). Les participants se souviennent de leur passation précédente et adaptent leur comportement en fonction.

4.3.5 Roulette russe et comportement

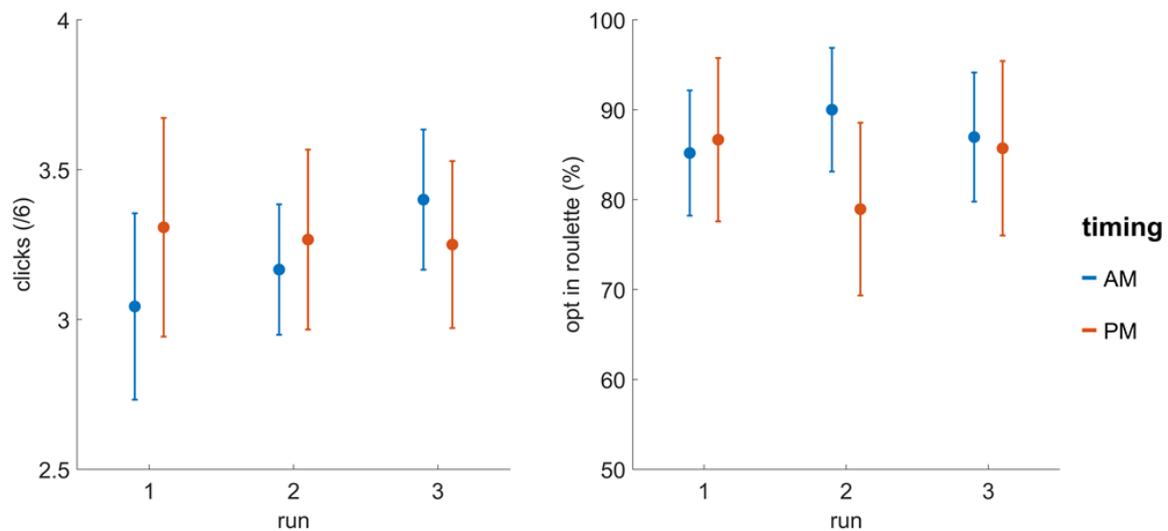


Figure 25 Résultats comportementaux de la roulette russe. À gauche le nombre de clics effectués lors de la roulette russe sachant que le maximum possible était de 6 clics au cours des 3 runs. À droite, puisque la roulette était non-obligatoire, le taux d'acceptation du jeu de la roulette russe au cours des 3 runs et en fonction du moment de la passation. En bleu sont indiquées les passations du matin, et en rouge les passations en fin de journée.

Dans la lignée des résultats précédents, on s'attendait à observer une plus grande aversion au risque lors des passations en fin de journée. Seulement, on n'observe pas de

différence significative entre les différents timings observés à l'aide d'un test t de Student au niveau des comparaisons des objectifs de gains de chaque run pris un à un.

4.3.6 Influence des facteurs situationnels

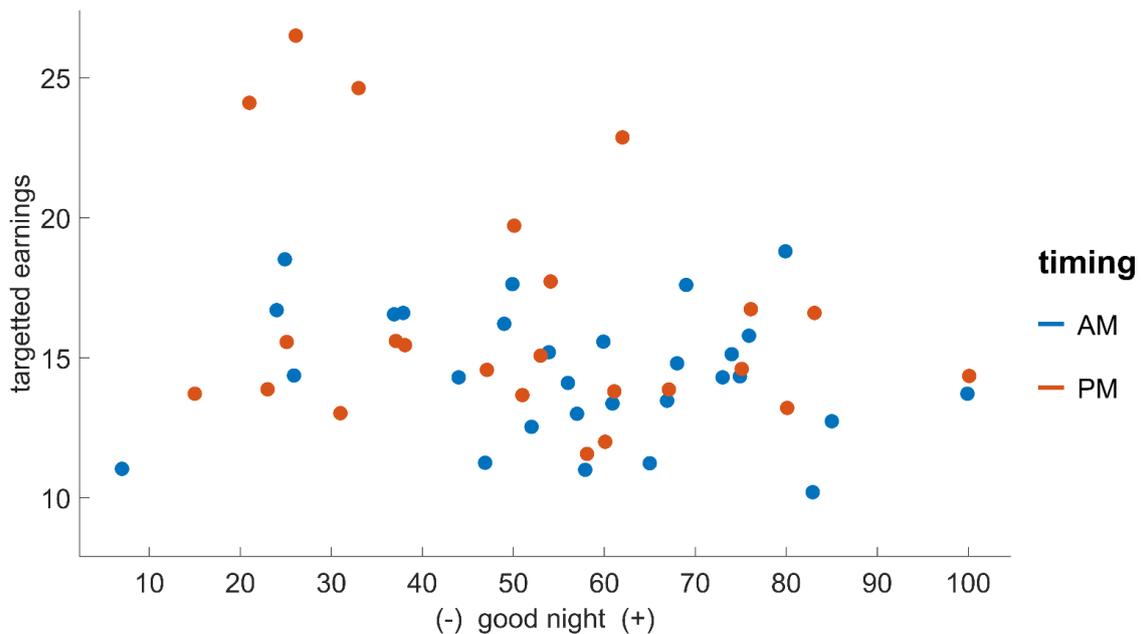


Figure 26 Objectifs de gains visés par les participants en fonction de la qualité de la nuit précédente passée renseigné sur une échelle analogique composée des indications de réponses suivantes en jalon ("Absolument pas", "Pas très bonne", "Ça allait", "Plutôt bonne", "Extrêmement bonne").

Nous avons mené une première analyse statistique grossière des premiers résultats en utilisant un modèle de régression linéaire généralisé mettant en compétition les items des questionnaires situationnels :

$$\text{gains} \sim 1 + \text{nuit} + \text{forme} + \text{détente} + \text{motivation} + \text{vécu} + \text{ennui} + \text{difficulté} + \text{fatigant}$$

Cette analyse générale des facteurs tend à expliquer faiblement la variabilité observée chez les participants ($R^2 = 0.130$, $p = 0.0731$). Un seul facteur situationnel relevé dans se révèle contribuer significativement aux objectifs de gains visés par les participants à savoir la qualité de la nuit précédente ($\beta = -0.054$, $p = 0.020$). Ainsi plus un participant a bien dormi, et moins ses objectifs de gains seront élevés.

4.4 Perspectives d'amélioration

Cette tâche bien que perfectible présente l'avantage de mettre en évidence des différences entre les groupes matin / soir, les effets des heuristiques attendues et augmentées par la fatigue à partir de la tâche originelle ne semble pas être à l'œuvre ici. De par la modification du protocole et notamment la mise en évidence des probabilités pour chaque lacs, nous pensons que d'autres effets seraient potentiellement à l'œuvre : celui de l'ignorance des probabilités a priori ou bien l'effet des probabilités subjectives. D'autres mesures captées pendant le jeu seraient intéressantes à analyser comme la cinétique des clics à l'approche du nombre de poissons visés. Mais également une analyse plus poussée des différents patterns suite à un échec / une réussite.

Par ailleurs, afin de mieux comprendre ce qui se joue au cours de cette tâche et faire des recoupements avec les facteurs dispositionnels, des analyses plus poussées sur un échantillon plus grand seront certainement nécessaires. Une première analyse préliminaire de ces facteurs sera menée en collaboration avec Stéphanie de Chalvron d'ici quelques mois et fera l'objet d'une publication.

Les perspectives d'amélioration que nous souhaiterions mettre en place consistent à renseigner de manière plus saillante la probabilité de gain à chaque clic et la probabilité de perte : vous avez xx chance / xxx de gagner 5cts de plus et xx chances / xxx de tout perdre afin de rappeler ces probabilités et les comparer avec un groupe sans ce rappel. Par ailleurs, nous pourrions mener un travail de réflexion plus approfondi afin de faire varier les biais à disposition des individus comme celui du statu quo et proposer un mode de jeu avec pêche automatique et que le même objectif de pêche soit réitéré sur la partie suivante sauf si le joueur intervient pour changer.

Dans un autre registre, nous pensons que les échelles situationnelles devraient être plus sérieusement posées afin d'éviter d'induire un facteur confondant dans l'analyse que serait la réception à l'humour.

Nous souhaiterions une fois validé que cet outil puisse être intégré dans le quotidien des patients avec un comparatif début/fin de journée ou bien avant et après des bilans orthophonique ou neuropsychologique afin de commencer à tester la fatigabilité des patients pour qui ce symptôme reste lourd à porter.

5 Conclusion partie transfert industriel

Nous avons vu dans cette partie les difficultés historiques, mais également les nombreux avantages et limites d'un rapprochement entre neuropsychologie et digital. La neuropsychologie reste très en retard dans l'utilisation du digital pour effectuer des évaluations cognitives. Une méfiance est installée depuis des dizaines d'années alors que la standardisation permise par l'utilisation du digital aurait pu permettre de les convaincre. De nouveaux tournants en digital pourrait permettre à la neuropsychologie de se développer et de prendre tout son sens et de ramener le neuropsychologue à un rôle plus clinique dans l'accompagnement du patient.

D'autre part, la mise en place de protocoles de recherche, d'évaluation, ou de soins semblerait améliorée si une plus grande place était faite au patient dans leur élaboration. Les démarches de design cognitif semblent adaptées à cette démarche et permettrait dans le même temps l'augmentation du pouvoir agir de ces patients face à leur pathologie. De plus, avoir la possibilité de considérer les handicaps invisibles de patients dans l'élaboration d'outils qui leur sont destinés semble crucial afin de garantir une bonne exécution des évaluations, mais également dans la piste de développement d'outil de rééducation.

Pour finir, le développement et l'expérimentation en interne du RALF, version améliorée du BART, semble prometteurs. D'autres analyses et développement seront cependant nécessaires afin d'aboutir à un outil fiable pour la mesure de la fatigabilité utilisant un support ludique et rapide.

Conclusion générale

Dans le cadre de cette thèse, nous avons vu dans un premier temps les apports de nouveaux cadres méthodologiques et d'analyses afin de spécifier les symptômes tels que la fatigue ressentie par les patients porteurs de gliomes de bas grade. Cette nouvelle mesure pourrait permettre à terme une meilleure compréhension de l'origine de ce symptôme chez ces patients et ainsi contribuer à l'élaboration d'une solution. Nous avons souligné dans un deuxième temps la frontière existant entre le développement d'outils digitaux performant et leur utilisation en routine clinique. Nous avons donné plusieurs pistes de solution à travers l'utilisation d'un design plus inclusif et partagé quelques réalisations. Le dernier projet de digitalisation est une première tentative d'un pont entre l'étude de la fatigabilité et l'apport d'une interface plus ludique qui permettrait potentiellement des évaluations de la fatigabilité en autonomie dans un cadre plus écologique.

Il me semble nécessaire d'encourager les rapprochements entre le monde de la recherche et celui de l'industrie dans le but d'un développement mutuel. Dans la même lignée, il serait précieux d'impliquer de plus en plus les patients, mais également de praticiens au développement des outils et projets de recherche qui les concernent.

Pour finir, il me semble important de souligner que la pratique de la neuropsychologie ne devrait pas être le parent pauvre des dernières innovations en terme d'évaluation et pourrait, de la même façon, bénéficier et participer aux productions issues des synergies entre recherche et industriels dans le but de ne pas basculer dans la simple application technique des outils à leur disposition.

Bibliographie

- Acheson, A., Richards, J. B., & de Wit, H. (2007). Effects of sleep deprivation on impulsive behaviors in men and women. *Physiology and Behavior*, 91(5), 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.03.020>
- Agner, J., & Braun, K. L. (2018). Patient empowerment: A critique of individualism and systematic review of patient perspectives. *Patient Education and Counseling*, 101(12), 2054–2064. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.07.026>
- Almqvist, J., Granberg, T., Tzortzakakis, A., Klironomos, S., Kollia, E., Öhberg, C., ... Ineichen, B. V. (2020). Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(10), 2057–2071. <https://doi.org/10.1002/acn3.51166>
- Ashenhurst, J. R., Bujarski, S., Jentsch, J. D., & Ray, L. A. (2014). Modeling behavioral reactivity to losses and rewards on the Balloon Analogue Risk Task (BART): Moderation by alcohol problem severity. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22(4), 298–306. <https://doi.org/10.1037/a0036837>
- Ayres, J. L. (2015). Intellectual disability (Intellectual developmental disorder). In *The 5-Minute Clinical Consult Standard 2016: Twenty Fourth Edition* (Vol. 17, p. 38). American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.4324/9780429286896-12>
- Bandura, A. (2003). *Auto-efficacité : Le sentiment d'efficacité personnelle* (de boeck).
- Barbay, M., Diouf, M., Roussel, M., & Godefroy, O. (2019). Systematic review and meta-analysis of prevalence in post-stroke neurocognitive disorders in hospital-based studies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5–6), 322–334. <https://doi.org/10.1159/000492920>
- Barberis, M., Poisson, I., Facque, V., Letrange, S., Prévost-Tarabon, C., Houdart, E., ... Mandonnet, E. (2021). Neuropsychological outcomes after awake resections of right frontal IDH-mutated glioma: insights from a consecutive series of 20 cases. UNDER REVIEW. *Scientific Reports*.

- Bauer, R. M., Iverson, G. L., Cernich, A. N., Binder, L. M., Ruff, R. M., & Naugle, R. I. (2012). Computerized neuropsychological assessment devices: Joint position paper of the American academy of clinical neuropsychology and the national academy of neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, 26(2), 177–196. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.663001>
- Baumeister, R. F., Bratslavsky, E., Muraven, M., & Tice, D. M. (1998). Ego depletion: Is the active self a limited resource? *Journal of Personality and Social Psychology*, 74(5), 1252–1265. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.74.5.1252>
- Bendetowicz, D., Urbanski, M., Garcin, B., Foulon, C., Levy, R., Bréchemier, M. L., ... Volle, E. (2018). Two critical brain networks for generation and combination of remote associations. *Brain*, 141(1), 217–233. <https://doi.org/10.1093/brain/awx294>
- Benjamin, A. M., & Robbins, S. J. (2007). The role of framing effects in performance on the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Personality and Individual Differences*, 43(2), 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.11.026>
- Berger, A. M., Abernethy, A. P., Atkinson, A., Barsevick, A. M., Breitbart, W. S., Cella, D., ... Wagner, L. I. (2010). Cancer-related fatigue. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0067>
- Bergo, E., Lombardi, G., Pambuku, A., Della Puppa, A., Bellu, L., D'avella, D., & Zagonel, V. (2016). Cognitive Rehabilitation in Patients with Gliomas and Other Brain Tumors: State of the Art. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3041824>
- Bernoster, I., De Groot, K., Wieser, M. J., Thurik, R., & Franken, I. H. A. (2019). Birds of a feather flock together: Evidence of prominent correlations within but not between self-report, behavioral, and electrophysiological measures of impulsivity. *Biological Psychology*, 145(April), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.04.008>
- Blain, B., Hollard, G., & Pessiglione, M. (2016). Neural mechanisms underlying the impact of daylong cognitive work on economic decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(25), 6967–6972. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520527113>

- Blain, B., Schmit, C., Aubry, A., Hausswirth, C., Le Meur, Y., & Pessiglione, M. (2019). Neuro-computational Impact of Physical Training Overload on Economic Decision-Making. *Current Biology*, 29(19), 3289-3297.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.054>
- Botvinick, M., & Braver, T. (2015). Motivation and cognitive control: From behavior to neural mechanism. *Annual Review of Psychology*, 66, 83–113. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015044>
- Brown, P. D., Ballman, K. V., Rummans, T. A., Maurer, M. J., Sloan, J. A., Boeve, B. F., ... Buckner, J. C. (2006). Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 76(3), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s11060-005-7020-9>
- Brown, T. J., Bota, D. A., Van Den Bent, M. J., Brown, P. D., Maher, E., Aregawi, D., ... Glantz, M. (2019). Management of low-grade glioma: A systematic review and meta-Analysis. *Neuro-Oncology Practice*, 6(4), 249–258. <https://doi.org/10.1093/nop/npy034>
- Bruchon-Schweitzer, M. (2001). Le coping et les stratégies d'ajustement face au coping. *Recherche En Soins Infirmiers*, 67(67), 1.
- Cattaneo, L. B., & Chapman, A. R. (2010). The Process of Empowerment: A Model for Use in Research and Practice. *American Psychologist*, 65(7), 646–659. <https://doi.org/10.1037/a0018854>
- Cazin, D. (2013). Regard critique sur la neuropsychologie ! clinique en France en 2012, 2(62), 27–33.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 363(9413), 978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- Chicherie, S., & Ponchel, A. (2015). Être Psychologue Spécialisé En Neuropsychologie Aujourd'hui. In *Entretiens Francophones de la Psychologie, Nancy* (pp. 1–8).
- Cook, D. B., O'Connor, P. J., Lange, G., & Steffener, J. (2007). Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *NeuroImage*, 36(1), 108–122.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.033>

- Cousson, F., Bruchon-Schweitzer, M., Quintard, B., Nuissier, J., & Rasclé, N. (1996). Analyse multidimensionnelle d'une échelle de coping : validation française de la W.C.C. (ways of coping checklist) = Multidimensional analysis of a coping scale : The french validation of the W.C.C. (Ways of Coping Checklist). *Psychologie Française*. Retrieved from <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3128730>
- Cullen, W., Kearney, Y., & Bury, G. (2002). Prevalence of fatigue in general practice. *Irish Journal of Medical Science*, *171*(1), 10–12. <https://doi.org/10.1007/BF03168931>
- Danziger, S., Levav, J., & Avnaim-Pesso, L. (2011). Extraneous factors in judicial decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(17), 6889–6892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018033108>
- Daunizeau, J., Adam, V., & Rigoux, L. (2014). VBA: A Probabilistic Treatment of Nonlinear Models for Neurobiological and Behavioural Data. *PLoS Computational Biology*, *10*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003441>
- De Groot, K. (2020). Burst Beliefs – Methodological Problems in the Balloon Analogue Risk Task and Implications for Its Use. *Journal of Trial and Error*, *1*(1), 101–101. <https://doi.org/10.36850/mr1e>
- de Groot, K., & van Strien, J. W. (2019). Event-related potentials in response to feedback following risk-taking in the hot version of the Columbia Card Task. *Psychophysiology*, *56*(9), 1–16. <https://doi.org/10.1111/psyp.13390>
- De Witte, E., Satoer, D., Robert, E., Colle, H., Verheyen, S., Visch-Brink, E., & Mariën, P. (2015). The Dutch Linguistic Intraoperative Protocol: A valid linguistic approach to awake brain surgery. *Brain and Language*, *140*, 35–48. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.10.011>
- Direction de la Recherche des Études de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). (2019). Les orthophonistes : données statistiques, *1*, 75010. Retrieved from http://www.data.drees.sante.gouv.fr/ReportFolders/reportFolders.aspx?IF_ActivePath=P,490,497,970,1026

- Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004). The assessment of fatigue: A practical guide for clinicians and researchers. *Journal of Psychosomatic Research*, *56*(2), 157–170. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4)
- Dixon, M. L., & Christoff, K. (2012). The Decision to Engage Cognitive Control Is Driven by Expected Reward-Value: Neural and Behavioral Evidence. *PLoS ONE*, *7*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051637>
- Duffau, H., & Capelle, L. (2004). Preferential brain locations of low-grade gliomas: Comparison with glioblastomas and review of hypothesis. *Cancer*, *100*(12), 2622–2626. <https://doi.org/10.1002/cncr.20297>
- Edgeworth, F. Y. (1881). Mathematical Psychics. An Essay on the Application of Mathematics to the Moral Sciences. *Economica*.
- Essex, B. G., Clinton, S. A., Wonderley, L. R., & Zald, D. H. (2012). The impact of the posterior parietal and dorsolateral prefrontal cortices on the optimization of long-term versus immediate value. *Journal of Neuroscience*, *32*(44), 15403–15413. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6106-11.2012>
- Fayn, M.-G., Des Garets, V., & Rivière, A. (2017). Mieux comprendre le processus d'empowerment du patient . *Recherches En Sciences de Gestion*, *119*(2), 55. <https://doi.org/10.3917/resg.119.0055>
- Figner, B., Knoch, D., Johnson, E. J., Krosch, A. R., Lisanby, S. H., Fehr, E., & Weber, E. U. (2010). Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nature Neuroscience*, *13*(5), 538–539. <https://doi.org/10.1038/nn.2516>
- Fiordelli, M., Diviani, N., & Schulz, P. J. (2013). Mapping mhealth research: A decade of evolution. *Journal of Medical Internet Research*, *15*(5). <https://doi.org/10.2196/jmir.2430>
- Ford, H., Trigwell, P., & Johnson, M. (1998). The nature of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Psychosomatic Research*, *45*(1), 33–38. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00004-X)
- Frässle, S., Yao, Y., Schöbi, D., Aponte, E. A., Heinzle, J., & Stephan, K. E. (2018). Generative models for clinical applications in computational psychiatry. *Wiley Interdisciplinary*

Reviews: Cognitive Science, 9(3), 1–21. <https://doi.org/10.1002/wcs.1460>

Fukunaga, R., Brown, J. W., & Bogg, T. (2012). Decision making in the Balloon Analogue Risk Task (BART): Anterior cingulate cortex signals loss aversion but not the infrequency of risky choices. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 12(3), 479–490. <https://doi.org/10.3758/s13415-012-0102-1>

Gawron, V. J. (2016). Overview of Self-Reported Measures of Fatigue. *International Journal of Aviation Psychology*, 26(3–4), 120–131. <https://doi.org/10.1080/10508414.2017.1329627>

Gisbert-Muñoz, S., Quiñones, I., Amoruso, L., Timofeeva, P., Geng, S., Boudelaa, S., ... Carreiras, M. (2021). MULTIMAP: Multilingual picture naming test for mapping eloquent areas during awake surgeries. *Behavior Research Methods*, 53(2), 918–927. <https://doi.org/10.3758/s13428-020-01467-4>

Godefroy, V., Levy, R., Bouzigues, A., Rametti-Lacroux, A., Migliaccio, R., & Batrancourt, B. (2021). Ecocapture@home: Protocol for the remote assessment of apathy and its everyday-life consequences. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph18157824>

Gustafsson, M., Edvardsson, T., & Ahlström, G. (2006). The relationship between function, quality of life and coping in patients with low-grade gliomas. *Supportive Care in Cancer*, 14(12), 1205–1212. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0080-3>

Hagger, M. S., Chatzisarantis, N. L. D., Alberts, H., Anggono, C. O., Batailler, C., Birt, A. R., ... Zwiener, M. (2016). A Multilab Preregistered Replication of the Ego-Depletion Effect. *Perspectives on Psychological Science*, 11(4), 546–573. <https://doi.org/10.1177/17456916166652873>

Haklay, M. (2015). *Citizen Science and Policy : A European Perspective* by Muki Haklay, 4.

Hare, T. A., Camerer, C. F., & Rangel, A. (2009). Self-control in decision-Making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science*, 324(5927), 646–648. <https://doi.org/10.1126/science.1168450>

Hare, T. A., Hakimi, S., & Rangel, A. (2014). Activity in dlPFC and its effective connectivity

- to vmPFC are associated with temporal discounting. *Frontiers in Neuroscience*, 8(8 MAR), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00050>
- Hendriks, E. J., Habets, E. J. J., Taphoorn, M. J. B., Douw, L., Zwinderman, A. H., Vandertop, W. P., ... De Witt Hamer, P. C. (2018). Linking late cognitive outcome with glioma surgery location using resection cavity maps. *Human Brain Mapping*, 39(5), 2064–2074. <https://doi.org/10.1002/hbm.23986>
- Heslot, C. (2021). *Développement de l'évaluation cognitive de Lariboisière (E-Cog Lariboisière) et étude de sa faisabilité*. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yveline.
- Holtzer, R., & Foley, F. (2009). The relationship between subjective reports of fatigue and executive control in Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 281(1–2), 46–50. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.360>
- Hopko, D. R., Lejuez, C. W., Daughters, S. B., Aklin, W. M., Osborne, A., Simmons, B. L., & Strong, D. R. (2006). Construct validity of the balloon analogue risk task (BART): Relationship with MDMA use by inner-city drug users in residential treatment. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 28(2), 95–101. <https://doi.org/10.1007/s10862-006-7487-5>
- Houllier, F. (2016). Rapport sur les sciences participatives en France.
- Inzlicht, M., Schmeichel, B. J., & Macrae, C. N. (2014). Why self-control seems (but may not be) limited. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(3), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.009>
- Iskander, J., Hossny, M., & Nahavandi, S. (2018). A Review on Ocular Biomechanic Models for Assessing Visual Fatigue in Virtual Reality. *IEEE Access*, 6(c), 19345–19361. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2815663>
- J. Savage, J. (1954). The foundations of statistics. *Naval Research Logistics Quarterly*, 1(3), 236–236. <https://doi.org/10.1002/nav.3800010316>
- Jason, L. A., Evans, M., Brown, M., & Porter, N. (2010). What is Fatigue? Pathological and Nonpathological Fatigue. *PM and R*, 2(5), 327–331. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.028>

- Kahneman, D. (2003). Maps of bounded rationality: Psychology for behavioral economics. *American Economic Review*, 93(5), 1449–1475. <https://doi.org/10.1257/000282803322655392>
- Kahneman, D. (2011). *Thinking, fast and slow*. Editions Flammarion.
- Kahneman, D., & Frederick, S. (2002). Representativeness Revisited: Attribute Substitution in Intuitive Judgment. In *Heuristics and Biases* (pp. 49–81). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511808098.004>
- Kahneman, D., Knetsch, J. L., & Thaler, R. H. (1991). Anomalies: The Endowment Effect, Loss Aversion, and Status Quo Bias. *Journal of Economic Perspectives*, 5(1), 193–206. <https://doi.org/10.1257/jep.5.1.193>
- Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3), 1–5. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
- Kim, I., Hacker, E., Ferrans, C. E., Horswill, C., Park, C., & Kapella, M. (2018). Evaluation of fatigability measurement: Integrative review. *Geriatric Nursing*, 39(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2017.05.014>
- Kimbell, L. (2016). Rethinking design thinking. *The International Journal of Design Education*, 10(2), 9–17.
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
- Koechlin, E. (2016). Prefrontal executive function and adaptive behavior in complex environments. *Current Opinion in Neurobiology*, 37, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.11.004>
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex. *Science*, 302(5648), 1181–1185. <https://doi.org/10.1126/science.1088545>

- Kool, W., McGuire, J. T., Rosen, Z. B., & Botvinick, M. M. (2010). Decision Making and the Avoidance of Cognitive Demand. *Journal of Experimental Psychology: General*, 139(4), 665–682. <https://doi.org/10.1037/a0020198>
- Koster, E. H. W., Hoorelbeke, K., Onraedt, T., Owens, M., & Derakshan, N. (2017). Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. *Clinical Psychology Review*, 53, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.02.002>
- Krupp, L. B., Larocca, N. G., Muir Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer publishing company.
- Le Bouc, R., Garcin, B., Urbanski, M., Volle, E., Dubois, B., & Levy, R. (2022). Anatomy and Disorders of Frontal Lobe Functions: Higher-Order Functions. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd edition* (pp. 280–288). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819641-0.00066-9>
- Le Bouc, Raphaël, Rigoux, L., Schmidt, L., Degos, B., Welter, M. L., Vidailhet, M., ... Pessiglione, M. (2016). Computational dissection of dopamine motor and motivational functions in humans. *Journal of Neuroscience*, 36(25), 6623–6633. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3078-15.2016>
- Lejuez, C. W., Aklin, W. M., Zvolensky, M. J., & Pedulla, C. M. (2003). Evaluation of the Balloon Analogue Risk Task (BART) as a predictor of adolescent real-world risk-taking behaviours. *Journal of Adolescence*, 26(4), 475–479. [https://doi.org/10.1016/S0140-1971\(03\)00036-8](https://doi.org/10.1016/S0140-1971(03)00036-8)
- Lejuez, C. W., Richards, J. B., Read, J. P., Kahler, C. W., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., ... Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: The balloon analogue risk task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8(2), 75–84. <https://doi.org/10.1037/1076-898X.8.2.75>

- Linder, J. A., Doctor, J. N., Friedberg, M. W., Reyes Nieva, H., Birks, C., Meeker, D., & Fox, C. R. (2014). Time of day and the decision to prescribe antibiotics. *JAMA Internal Medicine*, *174*(12), 2029–2031. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5225>
- Loewenstein, G. F. (1988). Frames of Mind in Intertemporal Choice. *Management Science*, *34*(2), 200–214. <https://doi.org/10.1287/mnsc.34.2.200>
- Ma, D. S., Correll, J., Wittenbrink, B., Bar-Anan, Y., Sriram, N., & Nosek, B. A. (2013). When Fatigue Turns Deadly: The Association Between Fatigue and Racial Bias in the Decision to Shoot. *Basic and Applied Social Psychology*, *35*(6), 515–524. <https://doi.org/10.1080/01973533.2013.840630>
- Mandonnet, E., & Duffau, H. (2018). An attempt to conceptualize the individual onco-functional balance: Why a standardized treatment is an illusion for diffuse low-grade glioma patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.008>
- Mandonnet, E., & Herbet, G. (2021). *Intraoperative Mapping of Cognitive Networks*. (E. Mandonnet & G. Herbet, Eds.), *Intraoperative Mapping of Cognitive Networks*. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-75071-8>
- Mandonnet, E., Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Letter: Introducing New Tasks for Intraoperative Mapping in Awake Glioma Surgery: Clearing the Line between Patient Care and Scientific Research. *Clinical Neurosurgery*, *86*(2), E256–E257. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz447>
- Mandonnet, E., Vincent, M., Valero-Cabré, A., Facque, V., Barberis, M., Bonnetblanc, F., ... Margulies, D. S. (2020). Network-level causal analysis of set-shifting during trail making test part B: A multimodal analysis of a glioma surgery case. *Cortex*, *132*, 238–249. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.021>
- Mazur, J. E. (1988). Estimation of Indifference Points With an Adjusting-Delay Procedure. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *49*(1), 37–47. <https://doi.org/10.1901/jeab.1988.49-37>
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2004). Separate neural

- systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, 306(5695), 503–507.
<https://doi.org/10.1126/science.1100907>
- McClure, S. M., Li, J., Tomlin, D., Cypert, K. S., Montague, L. M., & Montague, P. R. (2004). Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron*, 44(2), 379–387. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.019>
- Miller, J. B., & Barr, W. B. (2017). The Technology Crisis in Neuropsychology. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(5), 541–554. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx050>
- Mitchell, S. A. (2010). Cancer-Related Fatigue: State of the Science. *PM and R*, 2(5), 364–383. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.024>
- Moskowitz, D. S., & Young, S. N. (2006). Ecological momentary assessment: What it is and why it is a method of the future in clinical psychopharmacology. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31(1), 13–20.
- Mosteller, F., & Nogee, P. (1951). An Experimental Measurement of Utility, 59(5), 371–404. <https://doi.org/10.2307/1825254>
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Ovando-Tellez, M. P., Bieth, T., Bernard, M., & Volle, E. (2019). The contribution of the lesion approach to the neuroscience of creative cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 27, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.10.011>
- Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive control training for emotion-related impulsivity. *Behaviour Research and Therapy*, 105(10), 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.03.009>
- Persson, E., Barrafreem, K., Meunier, A., & Tinghög, G. (2019). The effect of decision fatigue on surgeons' clinical decision making. *Health Economics (United Kingdom)*, 28(10), 1194–1203. <https://doi.org/10.1002/hec.3933>

- Persson, J., Larsson, A., & Reuter-Lorenz, P. A. (2013). Imaging fatigue of interference control reveals the neural basis of executive resource depletion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(3), 338–351. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00321
- Persson, J., Welsh, K. M., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Cognitive fatigue of executive processes: Interaction between interference resolution tasks. *Neuropsychologia*, 45(7), 1571–1579. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.007>
- Pessiglione, M., Le Bouc, R., & Vinckier, F. (2018). When decisions talk: computational phenotyping of motivation disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.014>
- Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J., & Le Bouc, R. (2018). Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awx278>
- Peters, J., & Büchel, C. (2010). Neural representations of subjective reward value. *Behavioural Brain Research*. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.04.031>
- Pleskac, T. J. (2008). Decision Making and Learning While Taking Sequential Risks. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 34(1), 167–185. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.34.1.167>
- Pleskac, T. J., Wallsten, T. S., Wang, P., & Lejuez, C. W. (2008). Development of an Automatic Response Mode to Improve the Clinical Utility of Sequential Risk-Taking Tasks. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(6), 555–564. <https://doi.org/10.1037/a0014245>
- Plewnia, C., Schroeder, P. A., & Wolkenstein, L. (2015). Targeting the biased brain: Non-invasive brain stimulation to ameliorate cognitive control. *The Lancet Psychiatry*, 2(4), 351–356. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00056-5)
- Ponsford, J., Schönberger, M., & Rajaratnam, S. M. W. (2015). A Model of Fatigue Following Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 30(4), 277–282. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000049>
- Prelec, D., & Loewenstein, G. (1991). Decision Making Over Time and Under Uncertainty: A

- Common Approach. *Management Science*, 37(7), 770–786.
<https://doi.org/10.1287/mnsc.37.7.770>
- Prévost, C., Pessiglione, M., Météreau, E., Cléry-Melin, M. L., & Dreher, J. C. (2010). Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *Journal of Neuroscience*, 30(42), 14080–14090. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2752-10.2010>
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., & Cramp, F. (2006). Cancer-related fatigue: A critical appraisal. *European Journal of Cancer*, 42(7), 846–863.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026>
- Puy, L., Barbay, M., Roussel, M., Canaple, S., Lamy, C., Arnoux, A., ... Godefroy, O. (2018). Neuroimaging determinants of Poststroke cognitive performance: The GRECogVASC Study. *Stroke*, 49(11), 2666–2673. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021981>
- Rabin, L. A., Spadaccini, A. T., Brodale, D. L., Grant, K. S., Elbulok-Charcape, M. M., & Barr, W. B. (2014). Utilization rates of computerized tests and test batteries among clinical neuropsychologists in the United States and Canada. *Professional Psychology: Research and Practice*, 45(5), 368–377. <https://doi.org/10.1037/a0037987>
- Rijnen, S. J. M., Kaya, G., Gehring, K., Verheul, J. B., Wallis, O. C., Sitskoorn, M. M., & Rutten, G. J. M. (2020). Cognitive functioning in patients with low-grade glioma: Effects of hemispheric tumor location and surgical procedure. *Journal of Neurosurgery*, 133(6), 1671–1682. <https://doi.org/10.3171/2019.8.JNS191667>
- Roerink, M. E., Bredie, S. J. H., Heijnen, M., Dinarello, C. A., Knoop, H., & Van Der Meer, J. W. M. (2017). Cytokine inhibition in patients with chronic fatigue syndrome: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 166(8), 557–564.
<https://doi.org/10.7326/M16-2391>
- Rofes, A., Mandonnet, E., Godden, J., Baron, M. H., Colle, H., Darlix, A., ... Wager, M. (2017). Survey on current cognitive practices within the European Low-Grade Glioma Network: towards a European assessment protocol. *Acta Neurochirurgica*, 159(7), 1167–1178.
<https://doi.org/10.1007/s00701-017-3192-2>
- Rousseas, S. W., & Hart, A. G. (1951). Experimental Verification of a Composite Indifference

- Map. *Journal of Political Economy*, 59(4), 288–318. <https://doi.org/10.1086/257092>
- Roussel, M., & Godefroy, O. (2016). *La batterie GRECOGVASC : Évaluation et diagnostic des troubles neurocognitifs vasculaires avec ou sans contexte d'accident vasculaire cérébral*. deboeck superieur.
- Roussel, M., Wannepain, S., Routier, A., Tourbier, V., Godefroy, O., & Dsio. (2015). « AMIENSCOG » : outil informatique à l'interprétation automatique des scores neuropsychologiques et l'exportation vers une base de données. *Revue Neurologique*, 171, A95. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.214>
- Russell, E. W. (1995). The accuracy of automated and clinical detection of brain damage and lateralization in neuropsychology. *Neuropsychology Review*, 5(1), 1–68. <https://doi.org/10.1007/BF02214929>
- Russell, E. W. (2012). Introductory Scientific History to Neuropsychological Assessment. In *The Scientific Foundation of Neuropsychological Assessment* (pp. 3–30). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416029-3.00001-4>
- Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., ... Mustian, K. (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2763-0>
- Samuelson, P. A. (1937). A note on measurement of utility. *Review of Economic Studies*, 4(2), 155–161. <https://doi.org/10.2307/2967612>
- Satoer, D., Visch-Brink, E., Dirven, C., & Vincent, A. (2016). Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? *Acta Neurochirurgica*, 158(1), 35–50. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2601-7>
- Satoer, D., Visch-Brink, E., Smits, M., Kloet, A., Looman, C., Dirven, C., & Vincent, A. (2014). Long-term evaluation of cognition after glioma surgery in eloquent areas. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(1), 153–160. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1275-3>
- Servaes, P., Verhagen, C., & Bleijenberg, G. (2002). *Fatigue in cancer patients during and after treatment: Prevalence, correlates and interventions*. *European Journal of Cancer* (Vol. 38). [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00332-X](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00332-X)

- Simon, H. A. (1955). A Behavioral Model of Rational Choice. *The Quarterly Journal of Economics*, 69(1), 99. <https://doi.org/10.2307/1884852>
- Smith, E., Bélisle-Pipon, J.-C., & Resnik, D. (2019). Patients as Research Partners; How to Value their Perceptions, Contribution and Labor? *Citizen Science: Theory and Practice*, 4(1), 139–148. <https://doi.org/10.5334/cstp.184>
- Stephan, K. E., Siemerikus, J., Bischof, M., & Haker, H. (2017). Computational Psychiatry: Is it relevant for psychiatric practice? *Zeitschrift Fur Psychiatrie, Psychologie Und Psychotherapie*, 65(1), 9–19. <https://doi.org/10.1024/1661-4747/a000296>
- Stevens, J. R. (2009). Intertemporal Choice. In *Encyclopedia of Animal Behavior* (pp. 203–208). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045337-8.00093-0>
- Suls, J., & Fletcher, B. (1985). The relative efficacy of avoidant and nonavoidant coping strategies: a meta-analysis. *Health Psychology : Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 4(3), 249–288. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.4.3.249>
- Thaler, R. (1981). Some empirical evidence on dynamic inconsistency. *Economics Letters*, 8(3), 201–207. [https://doi.org/10.1016/0165-1765\(81\)90067-7](https://doi.org/10.1016/0165-1765(81)90067-7)
- Thorngate, W. (1980). Efficient decision heuristics. *Behavioral Science*, 25(3), 219–225. <https://doi.org/10.1002/bs.3830250306>
- Thurstone, L. L. (1931). The Indifference Function. *Journal of Social Psychology*, 2(2), 139–167. <https://doi.org/10.1080/00224545.1931.9918964>
- Tran, V.-T., Riveros, C., Cleprier, B., Desvarieux, M., Collet, C., Yordanov, Y., & Ravaud, P. (2021). Development and Validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools: A Set of Patient-Reported Instruments Constructed From Patients' Lived Experience. *Clinical Infectious Diseases*, (Xx Xxxx), 1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab352>
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, 185(4157), 1124–1131. <https://doi.org/10.1126/science.185.4157.1124>

- Tversky, A., & Kahneman, D. (1981). The Framing of Decisions and the Psychology of Choice. *Science*, *211*(4481), 453–458. <https://doi.org/10.1126/science.7455683>
- Urbanski, M., Bréchemier, M. L., Garcin, B., Bendetowicz, D., De Schotten, M. T., Foulon, C., ... Volle, E. (2016). Reasoning by analogy requires the left frontal pole: Lesion-deficit mapping and clinical implications. *Brain*, *139*(6), 1783–1799. <https://doi.org/10.1093/brain/aww072>
- van Coevorden-van Loon, E. M. P., Coomans, M. B., Heijenbrok-Kal, M. H., Ribbers, G. M., & van den Bent, M. J. (2017). Fatigue in patients with low grade glioma: systematic evaluation of assessment and prevalence. *Journal of Neuro-Oncology*, *133*(2), 237–246. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2454-4>
- Van den Bergh, N., Vermeersch, S., Hoorelbeke, K., Vervaeke, J., De Raedt, R., & Koster, E. H. W. (2020). Cognitive Control Training as an Augmentation Strategy to CBT in the Treatment of Fear of Failure in Undergraduates. *Cognitive Therapy and Research*, *44*(6), 1199–1212. <https://doi.org/10.1007/s10608-020-10129-w>
- van der Linden, D., Frese, M., & Meijman, T. F. (2003). Mental fatigue and the control of cognitive processes: Effects on perseveration and planning. *Acta Psychologica*, *113*(1), 45–65. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(02\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(02)00150-6)
- Vigarello, G. (2020). *Histoire de la fatigue du Moyen Âge à nos jours*. (Seuil, Ed.), *Revue européenne des sciences sociales*.
- Von Neumann, J., & Morgenstern, O. (1944). *Theory of Games and Economic Behavior*. (Princeton University Press, Ed.), *Princeton University Press*. Princeton University Press.
- Wallsten, T. S., Pleskac, T. J., & Lejuez, C. W. (2005). Modeling behavior in a clinically diagnostic sequential risk-taking task. *Psychological Review*, *112*(4), 862–880. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.112.4.862>
- Weller, M., van den Bent, M., Tonn, J. C., Stupp, R., Preusser, M., Cohen-Jonathan-Moyal, E., ... Wick, W. (2017). European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*, *18*(6), e315–e329. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8)

- Westbrook, A., Kester, D., & Braver, T. S. (2013). What Is the Subjective Cost of Cognitive Effort? Load, Trait, and Aging Effects Revealed by Economic Preference. *PLoS ONE*, 8(7), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068210>
- Wiers, R. W., Gladwin, T. E., Hofmann, W., Salemink, E., & Ridderinkhof, K. R. (2013). Cognitive bias modification and cognitive control training in addiction and related psychopathology: Mechanisms, clinical perspectives, and ways forward. *Clinical Psychological Science*, 1(2), 192–212. <https://doi.org/10.1177/2167702612466547>
- Wijnenga, M. M. J., van der Voort, S. R., French, P. J., Klein, S., Dubbink, H. J., Dinjens, W. N. M., ... van den Bent, M. J. (2019). Differences in spatial distribution between WHO 2016 low-grade glioma molecular subgroups. *Neuro-Oncology Advances*, 1(1), 1–9. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdz001>
- Wild, K., Howieson, D., Webbe, F., Seelye, A., & Kaye, J. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimer's and Dementia*, 4(6), 428–437. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.07.003>

Table des illustrations

Figure 1 Reproduction de la figure de (Wijnenga *et al.*, 2019) représentant la distribution spatiale des gliomes selon les différents sous-groupes. Les couleurs de chaque voxel dépendent de la fréquence de localisation allant de peu fréquente (en rouge) à très fréquente (en blanc). Les oligodendrogliome (A) montrent une distribution principalement au niveau des lobes frontaux, les astrocytomes IDH-mutés (B) principalement proche de la région insulaire, et pour les astrocytomes IDH-wild type (C) principalement localisé autour de la ligne médiane et des ganglions de la base.17

Figure 2 Schéma illustré de comportements dirigés vers un but. Inspiré de la figure présente dans Pessiglione *et al.*, 2018. Le cerveau adapte la direction et l'intensité du comportement afin de réduire le délai ou d'augmenter la probabilité d'atteindre le but souhaité. Est représenté ici un des comportements possibles ainsi que les « utilités » associées. Afin de parvenir à une valeur nette de l'action qui soit positive, il faudrait disposer d'une alternative de comportement (comme prendre le vélo) qui après évaluation pourrait être perçu plus positivement que les 2 km de marche.....22

Figure 3 Codex des biais cognitifs catégorisés par Buster Benson et designé par John Manoogian III (JM3).28

Figure 4 Reproduction de 3 figures principales de 3 articles indiquant les variations dans la prise de décision au cours d'une journée de travail pour un juge (en haut), un médecin généraliste (en bas à gauche) et un chirurgien (en bas à droite). En haut est représentée la proportion des décisions favorables (les pointillés verticaux représentent les pauses dans la journée), en bas à gauche est représentée la prescription d'antibiotique en fonction de leur indication réelle par rapport à la pathologie présentée, et en bas à droite est représentée la proportion de décisions en faveur d'une chirurgie.32

Figure 5 Reproduction de la figure de l'article (Koechlin *et al.*, 2003) présentant les différentes activations topographiques. En vert les régions présentant une réponse aux stimuli uniquement, en jaune les régions répondant au contexte uniquement et en rouge les régions présentant une réponse aux informations épisodiques uniquement.34

Figure 6 Représentation des modèles de décompte temporel exponentiel et hyperbolique. Figure extraite de (Stevens, 2009). Dans ce cas précis, la récompense différée (*VD*) vaut 1.....41

Figure 7 [A] Représentation du calcul en utilisant le théorème de Bayes de la distribution a posteriori compromis entre une distribution a priori et une vraisemblance **[B]** Représentation imagée d’un modèle génératif permettant dans un sens de générer des données à partir d’un modèle défini, mais également dans l’autre sens de dévoiler les paramètres cachés du système par le principe d’inférence ou d’inversion du modèle.43

Figure 8 Comparaison des modèles computationnels pour les choix impulsifs. En comparant les modèles [1] hyperboliques [2] exponentiels et [3] exponentiels + biais pour les patients et les contrôles. Le modèle permettant de mieux correspondre aux données obtenues par l’ensemble des patients et contrôles est l’exponentiel + biais.....44

Figure 9. Déroulé de l’évaluation neuropsychologique proposée à partir de Septembre 2018.46

Figure 10 Comparaison ancienne et nouvelle version de l’évaluation pour le taux de choix impulsifs en fonction des différentes parties de l’évaluation. Il est important de noter que les deux groupes sont très largement disproportionnés avec 10 patients dans l’ancienne version (« old ») et 38 patients dans la nouvelle version (« new »)47

Figure 11 Distribution des comportements « outliers » envisagés en amont pour chaque participant à savoir à gauche le nombre de fois que la touche droite a été appuyée au cours de chaque run et à droite le nombre de fois où la touche pressée était différente de la précédente au cours de chaque run. Les encarts grisés matérialisent les comportements au niveau des réponses utilisateurs. On ne remarque pas d’outliers dans l’un ou l’autre de ces comportements identifiés.84

Figure 12 Répartitions des « outliers » et des « quitters » dans les 3 groupes pour la nouvelle version de l’évaluation: contrôle (n=43), préopératoire (n=29) et postopératoire (n=57). Les deux couleurs différentes représentent les « outliers » (orange : outlier, vert : non-outlier) tandis que la nuance représente les « quitters » (clair : quitter, foncé : non-quitter). ...85

Figure 13 Comparaison des évaluations des efforts et récompenses entre les patients (n=95) et les contrôles (n=49) toutes visites confondues. [A] **Résultats globaux** des évaluations des efforts à gauche et récompenses à droite. [B] **Résultats détaillés en fonction du type** d'efforts (cognitif ou physique) à gauche et de récompenses (nourriture ou objet) à droite. ...87

Figure 14 Comparaisons intrasujets patients et contrôles. [A] Choix impulsifs des patients et contrôles en fonctions des 3 runs. Graphique à gauche : comparaisons test-retest intracontrôles (n=13) de la proportion de choix impulsifs au décours des 3 runs. Graphique à droite : comparaisons intrapatient (n=17) pré/post chirurgie de la proportion de choix impulsifs au décours des 3 runs (Calib, HOC, Switch). [B] **Delta du paramètre biais entre Calib et la partie Switch** dans chaque condition et en fonction des deux visites. Chaque point de faible transparence représente un delta pour un sujet. Les points pleins représentent les moyennes et les barres l'erreur standard de la moyenne de tous les participants.89

Figure 15 Théorie des capacités et l'émergence du concept du sentiment de pouvoir agir repris de l'article (Morin et al., 2019) 102

Figure 16 Schéma représentant les différentes étapes du coping avec de gauche à droite : les antécédents environnementaux et situationnels, l'évaluation de la situation, la mise en place de stratégies de coping et la résultante de ces stratégies avec une réévaluation de la situation..... 121

Figure 17 Illustration du BART proposée dans l'article original détaillant la procédure du test (Lejuez *et al.*, 2002). 122

Figure 18 Captures d'écran du BART digitalisé en 2019 par la société Humans Matter s'intégrant dans la plateforme GoodWheel proposant de l'assessment de collaborateurs. 124

Figure 19 Illustration de l'ART (Angling Risk Task) tel que présenté dans l'article original (Pleskac, 2008) 126

Figure 20 Captures d'écran du RALF digitalisé en 2020 par la société Humans Matter s'intégrant dans la plateforme GoodWheel proposant de l'assessment de collaborateurs. Avec dans l'ordre de passation, le choix du lac, la prévision du nombre de poissons que l'on souhaite pêcher, le début de la partie de pêche. 128

Figure 21 Rapport-bénéfice/risque perçue par les participants (n=56) pour chacun des trois lacs. En haut à gauche le lac de Lyon, en haut à droite le lac de Toulouse, et en bas le lac de Grenoble. En orange est représentée la proportion des perceptions négatives (mauvaise & très mauvaise) et en bleu est représentée la proportion des perceptions positives (bonne & très bonne). 129

Figure 22 Répartition des groupes du protocole expérimental mené en interne chez Humans Matter avec une alternance matin/soir/matin pour le groupe 1, et une alternance soir/matin/soir pour le groupe 2. Chaque groupe avait la possibilité de s’entraîner sur un premier set d’items lorsqu’il le souhaitait avant de débiter le premier run. Un run représente une passation du RALF telle que décrite page 118..... 131

Figure 23 Distributions de la sélection des trois lacs (easy, normal, triple) en fonction des différents runs (1/2/3) avec la comparaison entre les passations le matin (en bleu) et le soir (en rouge). 132

Figure 24 Objectifs de gains visés par les participants (n=39) en amont de chaque partie. Les points représentent les moyennes et les barres verticales l’erreur standard de la moyenne de tous les participants. En bleu sont représentées les passations effectuées le matin, et en rouge celles effectuées le soir. 133

Figure 25 Résultats comportementaux de la roulette russe. À gauche le nombre de clics effectués lors de la roulette russe sachant que le maximum possible était de 6 clics au cours des 3 runs. À droite, puisque la roulette était non-obligatoire, le taux d’acceptation du jeu de la roulette russe au cours des 3 runs et en fonction du moment de la passation. En bleu sont indiquées les passations du matin, et en rouge les passations en fin de journée..... 134

Figure 26 Objectifs de gains visés par les participants en fonction de la qualité de la nuit précédente passée renseigné sur une échelle analogique composée des indications de réponses suivantes en jalon ("Absolument pas", "Pas très bonne", "Ça allait", "Plutôt bonne", "Extrêmement bonne"). 135

Table des tableaux

Tableau 1 Récapitulatif de répartition des patients évalués avec la nouvelle et l'ancienne version de l'évaluation en fonction de leur condition et de leur numéro de visite.
.....162

Tableau 2 Récapitulatif de répartition des sujets contrôles évalués avec la nouvelle et l'ancienne version de l'évaluation en fonction de leur condition et de leur numéro de visite.
.....163

Annexes

1 Fatigue Severity Scale (Krupp et al., 1989)

Consigne : Lisez chaque item et cochez/entourez un chiffre qui s'applique le plus à vous durant la semaine passée. Une valeur basse indique que l'affirmation ne s'applique pas tout à fait ou pas du tout, tandis qu'une valeur élevée indique que l'affirmation s'applique fortement à votre état ou à ce que vous avez ressenti au cours de la semaine passée.

<i>« Durant la semaine passée j'ai trouvé que... »</i>	Score/Intensité						
Je suis moins motivé quand je suis fatigué(e)	1	2	3	4	5	6	7
L'exercice physique me rend fatigué	1	2	3	4	5	6	7
Je suis facilement fatigué(e)	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue gêne mon fonctionnement physique	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue me cause fréquemment des problèmes	1	2	3	4	5	6	7
Ma fatigue m'empêche d'avoir une activité physique soutenue	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue est parmi mes trois symptômes les plus invalidants	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue interfère avec ma vie professionnelle et/ou familiale et/ou sociale	1	2	3	4	5	6	7
SCORE MOYEN : (Total/9)	SCORE TOTAL :						

2 Tableau de suivi des patients et contrôles

PATIENT	ancienne version			nouvelle version					
	preOP	postOP	control	preOP	postOP			control	
	Visite 1			Visite 1			2	3	Visite 1
	3	17		32	19	39	3		
P1		1				1			
P3		1							
P4		1				1			
P5		1							
P6		1							
P7		1				1			
P8	1								
P9		1				1			
P11		1							
P12		1							
P13		1				1			
P14	1								
P16		1							
P17		1							
P18		1				1			
P19		1							
P21		1				1			
P23	1								
P25		1				1			
P26		1							
P27				1		1	1		
P28					1				
P29					1				
P30					1				
P31					1				
P32					1				
P33					1				
P34				1		1			
P35					1				
P36					1				
P37					1				
P38					1				
P39				1		1			
P40					1				
P41					1	1			
P42				1					
P43				1		1			
P44				1		1			
P45					1	1			
P46					1				
P47				1		1	1		
P48				1					
P49				1		1			
P50				1		1	1		
P58				1		1			
P59				1		1			
P80				1		1			
P81				1		1			
P85				1		1			
P86				1		1			
P87				1		1			
P88				1		1			
P89				1		1			
P90				1		1			
P91					1				
P92					1				
P93					1				
P94				1		1			
P95					1				
P96				1		1			
P97				1		1			
P98				1		1			
P99				1		1			
P100				1		1			
P101				1					
P102				1		1			
P103				1		1			
P104					1				
P105				1		1			
P106				1		1			
P107				1		1			

Tableau 1 Récapitulatif de répartition des patients évalués avec la nouvelle et l'ancienne version de l'évaluation en fonction de leur condition et de leur numéro de visite.

CONTRÔLE	ancienne version			nouvelle version					
	preOP	postOP	control	preOP	postOP			control	
	Visite 1			Visite 1	2	3	Visite 1	2	
			6				30	13	
C2			1						
C10			1						
C15			1						
C20			1						
C22			1						
C24			1						
C51							1		
C52							1		
C53							1		
C54							1	1	
C55							1		
C56							1		
C57							1	1	
C60							1		
C61							1	1	
C62							1		
C63							1		
C64							1		
C65							1	1	
C66							1		
C67							1	1	
C68							1		
C69							1	1	
C70							1	1	
C71							1	1	
C72							1	1	
C73							1		
C74							1		
C75							1	1	
C76							1		
C77							1		
C78							1		
C79							1	1	
C82							1	1	
C83							1		
C84							1	1	

Tableau 2 Récapitulatif de répartition des sujets contrôles évalués avec la nouvelle et l'ancienne version de l'évaluation en fonction de leur condition et de leur numéro de visite.