



**HAL**  
open science

# Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif: associations avec la fatigue, répercussions physiques et impact sur la prise de décision dans le dilemme d'exploration-exploitation

Lyne Daumas

► **To cite this version:**

Lyne Daumas. Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif: associations avec la fatigue, répercussions physiques et impact sur la prise de décision dans le dilemme d'exploration-exploitation. Gériatrie et gérontologie. Université Côte d'Azur, 2024. Français. NNT : 2024COAZ4001 . tel-04565665

**HAL Id: tel-04565665**

**<https://theses.hal.science/tel-04565665>**

Submitted on 2 May 2024

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

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

# THÈSE DE DOCTORAT

**Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif :  
associations avec la fatigue, répercussions physiques et impact sur la  
prise de décision dans le dilemme d'exploration-exploitation**

**Lyne DAUMAS**

Laboratoire Cognition Behaviour Technology (CoBTek)

Laboratoire Motricité Humaine Expertise Sport Santé (LAMHESS)

**Présentée en vue de l'obtention  
du grade de docteur en Sciences du  
Mouvement Humain  
d'Université Côte d'Azur**

**Dirigée par : Pr Raphaël ZORY  
Co-dirigée par : Pr Philippe ROBERT,  
Dr Valeria MANERA**

**Soutenue le : 30 janvier 2024**

**Devant le jury composé de**

Éric Salmon, PR, MD, Université de Liège,  
examinateur  
France Mourey, Émérite, Université de Bourgogne,  
rapporteuse  
Gilles Allali, PR, MD, Centre Hospitalier  
Universitaire Vaudois, examinateur  
Kathy Dujardin, PR, Université de Lille,  
rapporteuse  
Maribel Pino, PhD, HDR, Hôpitaux Universitaires  
Paris Centre, examinatrice

# **Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif : associations avec la fatigue, répercussions physiques et impact sur la prise de décision dans le dilemme d'exploration-exploitation**

Apathie dans les troubles neurocognitifs : quel impact, de la prise de décision au comportement, sur la capacité à réaliser des activités physiques ?

## **Jury :**

### **Rapporteurs**

France Mourey, Émérite, Université de Bourgogne, rapportrice

Kathy Dujardin, PR, Université de Lille, rapportrice

### **Examineurs**

Éric Salmon, PR, MD, Université de Liège, examinateur

Gilles Allali, PR, MD, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, examinateur

Maribel Pino, PhD, HDR, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, examinatrice

## **Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif : associations avec la fatigue, répercussions physiques et impact sur la prise de décision dans le dilemme d'exploration-exploitation.**

---

**Résumé** – L'apathie constitue l'un des symptômes neuropsychiatriques les plus présents dans les troubles neurocognitifs. Définie comme un trouble du comportement dirigé vers un but, elle se manifeste par une réduction quantitative des activités et reposerait sur des dysfonctionnements dans le traitement des récompenses et les prises de décision sous-jacentes qui posent la question de savoir si l'ensemble des actions planifiées et dirigées vers un but valent ou non la peine d'être réalisées. Similairement, la fatigue se manifeste par des difficultés dans l'initiation et le maintien des activités, et pourrait partager avec l'apathie des mécanismes centraux communs. Cependant, si on sait que les comportements sont affectés par l'apathie, ses répercussions dans la dimension physique ainsi que sa relation avec la fatigue restent à clarifier ; en particulier, la manière dont celles-ci se chevauchent, se distinguent et impactent les capacités physiques. D'autre part, alors que plusieurs preuves soutiennent l'idée selon laquelle l'apathie est associée à des perturbations dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense, encore très peu d'études se sont intéressées à celle réalisée en contexte incertain, lorsque les valeurs des récompenses changent au cours du temps et que les individus sont amenés à choisir entre une option plus prévisible (exploitation) et une option moins certaine, mais potentiellement plus gratifiante (exploration). Ainsi, l'objectif de ce travail doctoral était d'identifier, de la prise de décision au comportement, comment l'apathie s'associe à la fatigue, impacte les capacités physiques, et affecte la capacité à faire des choix optimaux dans un environnement changeant. En utilisant des questionnaires auto-rapportés et par l'intermédiaire d'une analyse factorielle exploratoire, l'étude 1, menée en population générale, montra que les facteurs latents sous-tendant la dimension émotionnelle et sociale de l'apathie ne supportaient aucun élément de fatigue, et suggérait ainsi que le manque de sensibilité émotionnelle et de motivation sociale étaient spécifiques à l'apathie. À l'inverse, les résultats mirent en avant des chevauchements entre l'apathie et la fatigue dans la dimension comportementale relative à la réduction des activités ainsi que dans la dimension mentale/cognitive. Cette étroite relation entre l'apathie et la fatigue fût, par la suite, confirmée chez des patients présentant un trouble neurocognitif mineur, dans l'étude 2 et 3 où les capacités physiques fonctionnelles ont été évaluées. Plus précisément, les patients apathiques rapportèrent, par rapport aux patients non apathiques, des niveaux plus importants de fatigue ainsi qu'une fatigabilité accrue sur une tâche de force de préhension maximale soutenue. De plus, des niveaux plus importants d'apathie et de fatigue étaient associés à une diminution des activités physiques quotidiennes ainsi que des capacités physiques réduites. Pris ensemble, ces résultats soulignaient ainsi l'importance d'évaluer et traiter l'apathie et la fatigue dans le cadre des troubles neurocognitifs, et de considérer leur impact sur le fonctionnement physique. Quant à l'étude 4, les résultats mirent en évidence, sur la tâche expérimentale utilisée, une prise de décision sous-optimale chez les patients apathiques, marquée par des temps de latence élevés et une exploration excessive. Cette dernière s'est avérée être, de surcroît, associée à des performances plus faibles au test neuropsychologique de flexibilité mentale. La possibilité que les patients apathiques puissent avoir du mal à adapter, de manière flexible, leurs réponses, ainsi que la pertinence de ce paradigme sont alors discutées. De manière importante, les résultats et les perspectives de recherche issus de ces travaux de thèse permettent et permettront une meilleure compréhension des dysfonctionnements associés à l'apathie, et ce, pour une meilleure évaluation et prise en charge.

**Mots clés :** Apathie, Troubles cognitifs, Personnes âgées, Fatigue

## **Apathy in older people with neurocognitive disorders: associations with fatigue, physical repercussions and impact on exploration-exploitation decision-making.**

---

**Abstract** – Apathy is one of the most common neuropsychiatric symptoms in neurocognitive disorders. Defined as a disorder of goal-directed behavior, it manifests as a quantitative reduction in activities and relies, at least partially, on dysfunctions in reward processing and in decision-making that determine whether planned and directed actions are worth carrying out. Similarly, fatigue manifests as difficulties in initiating and maintaining activities and could share common central mechanisms with apathy. However, while we know that behaviors are affected by apathy, its repercussions in the physical dimension as well as its relationship with fatigue remain to be clarified. In particular, an investigation of how they do and do not overlap, and their impact physical capacities deserves further investigation. On the other hand, while several pieces of evidence support the idea that apathy is associated with disruptions in effort-reward-based decision-making, so far, very few studies have focused on decision making in an uncertain context, when reward values change over time and individuals have to choose between a more predictable option (exploitation) and a less certain but potentially more rewarding option (exploration). Yet, some evidence suggests that this “exploration-exploitation” decision-making could also be disrupted. Thus, the objective of this doctoral project was to identify, from decision-making to behavior, to what extent apathy is associated with fatigue, impacts physical capacities, and affects the ability to make optimal choices in a changing environment. Using self-reported questionnaires and through exploratory factor analysis, study 1, conducted in the general population, showed that the latent factors underlying the emotional and social dimensions of apathy did not include any element of fatigue, thereby suggesting that lack of emotional sensitivity and social motivation were specific to apathy. Conversely, the results highlighted overlaps between apathy and fatigue in the behavioral dimension regarding the reduction of activities, as well as in the mental/cognitive dimension. Then, this close relationship between apathy and fatigue was confirmed in patients with mild neurocognitive disorder in studies 2 and 3, where functional physical capacities were assessed. More specifically, apathetic patients reported greater levels of fatigue and exhibited increased fatigability on a sustained maximal grip strength task, in comparison to non-apathetic patients. Additionally, greater levels of apathy and fatigue were associated with a decrease in daily physical activities as well as reduced physical capacities. Taken together, these results underline the importance of assessing and treating apathy and fatigue in the context of neurocognitive disorders, and of considering their impact on physical functioning. As for study 4, using an experimental task, the results highlighted suboptimal decision-making in apathetic patients, characterized by longer response latency and excessive exploration. The latter was associated with lower performance on the neuropsychological test of mental flexibility. The possibility that apathetic patients may exhibit difficulties to flexibly adapt their responses, as well as the relevance of this paradigm as a theoretical and experimental framework, are then discussed. In conclusion, the results and research perspectives from this work contribute to a better understanding of the dysfunctions associated with apathy, helping the improvement of assessment and treatment.

**Keywords :** Apathy, Neurocognitive disorders, Older adults, Fatigue

# Remerciements



Je tiens à remercier...

... mes directeurs de thèse.

.... Raphaël Zory, pour tout ce que tu m'as apporté depuis que je te connais, cela fait maintenant près de 6 ans. Je n'ai pas les mots pour exprimer ma reconnaissance. Merci de m'avoir accordé ta confiance. Même si tu n'approuves pas mon style vestimentaire et malgré mon amour non partagé pour la bière, nous avons réussi à travailler ensemble.

.... Valeria Manera, pour ta gentillesse et ta bienveillance. Je te remercie pour avoir toujours été à l'écoute, pour tes précieux conseils et ton aide au quotidien.

.... Pr Philippe Robert, pour votre savoir, votre expertise et votre sens de l'innovation. Vous m'avez tous les trois fait évoluer. Merci.

Aussi, je tiens à remercier...

... l'ensemble des membres de mon jury. Merci à la Pr France Mourey et la Pr Kathy Dujardin d'avoir accepté d'être mes rapportrices. Merci à la Dr Maribel Pino, au Pr Gilles Allali et au Pr Éric Salmon d'avoir accepté d'être mes examinateurs.

... l'EUR Healthy de l'Université Côte d'Azur pour le financement de ma bourse doctorale.

... mes deux laboratoires. Merci à l'ensemble des membres du laboratoire CoBTeK et à l'équipe du CMRR de Nice. Merci à l'ensemble des membres du LAMHESS, notamment à ceux avec qui j'ai pu échanger et collaborer comme Stephen Ramanoël. Merci pour ton expertise, ton temps et ta bienveillance.

... à la plateforme Fragilité du CHU de Nice. Merci à toute l'équipe : Fred (le BIG chef de la plateforme) et tes blagues condamnables..., Rémi, l'équipe APAS, Coralie, Angèle, Laurie et Charlie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, et la team ingénieur même si vos discussions « GigaWatts » m'ont rapidement perdues... Un merci particulier à Aryn pour m'avoir appris les bases du code, merci pour ta patience. À ces samedi pizza !

... aux doctorants avec lesquels j'ai partagé mes doutes, mes angoisses, mais aussi avec lesquels j'ai passé d'excellents et mémorables moments. Notamment, Alexandra, Elodie (même si je t'en veux toujours de m'avoir poussé du paddle), Justine, Nicolas, merci pour votre soutien.

... à mes proches, ma famille. Merci pour tout.

## Liste des publications et communications

---

### Articles publiés

- Daumas, L., Corbel, C., Zory, R., Corveleyn, X., Fabre, R., Robert, P., & Manera, V. (2022). Associations, overlaps and dissociations between apathy and fatigue. *Scientific reports*, 12(1), 7387. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11071-5>
- Daumas, L., Zory, R., Robert, P., & Manera, V. (2022). Apathetic patients with neurocognitive disorders are more fatigued and fatigable. *Aging clinical and experimental research*, 34(9), 2237–2241. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02146-4>
- Daumas, L., Zory, R., Junquera-Badilla, I., Ferrandez, M., Ettore, E., Robert, P., Sacco, G., & Manera, V./Ramanoël, S. How does apathy impact exploration-exploitation decision-making in older patients with neurocognitive disorders?
- Manera, V., Fabre, R., Daumas, L., Zeghari, R., Derreumaux, A., Payne, M., Lemaire, J., Sacco, G., Gros, A., & Robert, P. (2023). Cutoff scores for the "Interest game", an application for the assessment of diminished interest in neurocognitive disorders. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1126479. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1126479>
- Daumas, L., Zory, R., Garcia, G., Jaafar, A., Ientille, L., Michel, E., Sacco, G., & Chorin, F. (2023). Effects of individualized lower limb isokinetic strengthening in clinical rehabilitation of older post-stroke patients: a retrospective study. *Journal of Rehabilitation Medicine*.
- Daumas, L., Hellec, J., & Reneaud, N. (2021). Les centrales inertielles au service de la prévention, de l'évaluation et de la rééducation dans le cadre du bien vieillir. *Revue du podologue*.

### Articles soumis

- Daumas, L., Manera, V., Ettore, E., Lemaire J., Robert P., Sacco G., & Zory R. Impact of apathy and fatigue on physical capacity and daily physical activity in older adults with mild neurocognitive disorders.
- Daumas, L., Chorin, F., Manera, V., & Zory, R. Associations of spatiotemporal gait parameters with executive functions in older adults.

### Communications orales et affichées

- Communication orale. Daumas, L. (2020) Nouvelles technologies, activité physique, bien vieillir. La science au service de la santé tout au long de la vie. Journée grand public de la Fédération en Recherche et Intervention en Santé
- Poster. Daumas, L., Manera, V., Robert, P., & Zory, R. (2021). Associations between apathy and fatigue in patients with neurocognitive disorders. *Alzheimer's Association International Conference*.
- Poster. Daumas, L., Manera, V., Robert, P., & Zory, R. (2022). Impact of apathy and fatigue on physical performance and daytime physical activity in older people with neurocognitive disorders. *European Geriatric Medicine Society*.
- Communication orale. Ma thèse en 180 secondes. (2022)
- Poster. Daumas, L., Manera, V., Ettore, E., Ferrandez, M., Lemaire, J., Robert, P., Giordana, B., Sacco, G., & Manera, V. (2023). Computerized serious game-based cognitive training combined with tDCS for apathy treatment in mild neurocognitive disorders. *Alzheimer's Association International Conference*.
- Communication orale. Daumas, L., Zory, R., Junquera-Badilla, I., Ferrandez, M., Ettore, E., Robert, P., Sacco, G., & Manera, V./Ramanoël, S. (2023). Exploration-exploitation decision making and apathy in adults, healthy older adults and cognitive impairment. *Neuromod conference*.

## Liste des abréviations

---

**AMI** : Apathy Motivation Index  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral  
**CCA** : Cortex cingulaire antérieur  
**COF** : Cortex orbitofrontal  
**CPF** : Cortex préfrontal  
**DAS** : Dimensional Apathy Scale  
**DFT** : Dégénérescence fronto-temporale  
**dlCPF** : Cortex préfrontal dorsolatéral  
**dmCPF** : Cortex préfrontal dorsomédial  
**IMF** : Inventaire multidimensionnel de la fatigue  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**LARS** : Lille Apathy Rating Scale  
**MA** : Maladie d'Alzheimer  
**MMSE** : Mini Mental Scale Examination  
**MP** : Maladie de Parkinson  
**SV** : Striatum ventral  
**TEMP** : Tomographie par émission monophotonique  
**TEP** : Tomographie par émission de positons  
**TNC** : Troubles neurocognitifs  
**vlCPF** : Cortex préfrontal ventrolatéral  
**vmCPF** : Cortex préfrontal ventromédial

## Liste des figures et tableaux

---

<b>Figure 1.</b> Déclin des capacités fonctionnelles avec l'avancée en âge. ....	7
<b>Figure 2.</b> Changements neuromusculaires liés à l'avancée en âge. ....	8
<b>Figure 3.</b> Conséquences fonctionnelles de la sarcopénie. ....	9
<b>Figure 4.</b> Paramètres spatiaux de la marche. ....	10
<b>Figure 5.</b> Cycle de marche. ....	11
<b>Figure 6.</b> Classification des domaines de la marche proposé par Lord et al., (2013) chez la personne âgée. ....	12
<b>Figure 7.</b> Diminution des capacités cardiorespiratoires avec l'avancée en âge (Loe et al., 2013). ....	13
<b>Figure 8.</b> Effets différentiels de l'avancée en âge sur les fonctions cognitives (Park & Reuter-Lorenz, 2009). ....	15
<b>Figure 9.</b> Relation entre déficits cognitifs, troubles de la marche, chute et troubles neurocognitifs. ....	18
<b>Figure 10.</b> Facteurs de risques des troubles neurocognitifs majeurs (Livingston et al., 2020). ....	19
<b>Figure 11.</b> Interaction entre cognition, affect et comportement (Guo et al., 2020). ....	20
<b>Figure 12.</b> Évolution des fonctions cognitives : du vieillissement normal aux troubles neurocognitifs majeurs. ....	21
<b>Figure 13.</b> Prévalences des symptômes neuropsychiatriques (Radue et al., 2019). ....	23
<b>Figure 14.</b> Taux de déclin de la mobilité en fonction du statut cognitif initial et du déclin cognitif (Tolea et al., 2016). ....	25
<b>Figure 15.</b> Prévalence de l'apathie dans les maladies neurologiques et psychiatriques. ....	32
<b>Figure 16.</b> Courbes d'activité moyenne chez des individus avec (bleu) vs sans apathie (rouge). ....	34
<b>Figure 17.</b> Régions du cerveau impliquées dans l'apathie : modèle multimodal. ....	39
<b>Figure 18.</b> Mécanismes sous-tendant la prise de décision basée sur l'effort et la récompense, proposés comme impliqués dans la mise en place des comportements dirigés vers un but et perturbés dans l'apathie. ....	40
<b>Figure 19.</b> Bases cérébrales supportant les étapes du comportement dirigé vers un but. ....	40
<b>Figure 20.</b> Zones neuronales impliquées dans l'apathie. ....	42
<b>Figure 21.</b> Taxonomie et principaux facteurs de la fatigue tel que proposé par Kluger, Krupp & Enoka (2013). ....	47
<b>Figure 22.</b> Protocoles utilisés pour mesurer la fatigabilité liée à la performance. ....	49
<b>Figure 23.</b> Illustration schématique du modèle du « Gouverneur central » (Noakes et al., 2004). ....	51
<b>Figure 24.</b> Illustration schématique du « flush model » (Millet, 2011). ....	52
<b>Figure 25.</b> Illustration schématique du modèle de Robertson & Marino (2016) : implication du cortex préfrontal dans le maintien et l'arrêt à l'exercice. ....	53
<b>Figure 26.</b> Variables influençant la production de travail, dont des modifications et/ou des dysfonctionnements favorisent le développement de la fatigue (Chaudhuri, 2004). ....	54
<b>Figure 27.</b> Fatigue, intéroception et métacognition (Manjaly et al., 2019). ....	56

<b>Figure 28.</b> Implication des processus inflammatoires dans l'expérience subjective de la fatigue et la réduction de la motivation incitative (Dantzer et al., 2014). .....	58
<b>Figure 29.</b> Modèle hydraulique de Lorenz (1950).....	63
<b>Figure 30.</b> Étapes et processus impliqués dans les comportements dirigés vers un but (Brown & Pluck, 2000). .....	64
<b>Figure 31.</b> Étapes du traitement des récompenses et ses différentes sous-composantes.....	66
<b>Figure 32.</b> Circuits fronto-subcorticaux (basé sur les travaux de Alexander, 1994).....	67
<b>Figure 33.</b> Étapes et processus impliqués dans les prises de décision basées sur la valeur. ...	69
<b>Figure 34.</b> Mécanisme de prise de décision basé sur l'effort et la récompense. ....	71
<b>Figure 35.</b> Exemples de tâches expérimentales de prise de décision basées sur l'effort et la récompense.....	72
<b>Figure 36.</b> Tâche expérimentale du bandit à 4 bras.....	76
<b>Figure 37.</b> Rôle de la dopamine au niveau striatal dans l'apprentissage probabilistique des récompenses et la résolution du dilemme d'exploration-exploitation.....	80

# SOMMAIRE

Liste des publications et communications.....	VI
Liste des abréviations .....	VII
Liste des figures et tableaux.....	VIII
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE 1 CADRE THÉORIQUE .....</b>	<b>5</b>
<b>CHAPITRE 1 VIEILLISSEMENT ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS.....</b>	<b>6</b>
1. VIEILLISSEMENT.....	6
1.1. Vieillessement et fragilité : enjeux liés à l'identification du déclin fonctionnel.....	6
1.2. Changements liés à l'avancée en âge des capacités physiques.....	7
1.2.1. Modifications des capacités neuromusculaires.....	8
1.2.2. Modifications des capacités locomotrices.....	10
1.2.3. Modifications des capacités cardiorespiratoires.....	13
1.3. Changements liés à l'avancée en âge dans les fonctions cognitives.....	14
1.4. Interrelation entre fonctions physiques et cognitives.....	15
1.5. Interrelation entre cognition et affect.....	19
2. TROUBLES NEUROCOGNITIFS.....	20
2.1. Les troubles neurocognitifs.....	20
2.2. Symptômes cognitifs.....	21
2.3. Symptômes neuropsychiatriques.....	23
2.4. Impact des troubles neurocognitifs sur les capacités physiques.....	24
<b>CHAPITRE 2 L'APATHIE .....</b>	<b>26</b>
1. L'APATHIE.....	26
1.1. Définitions et manifestations cliniques de l'apathie.....	26
1.1.1. Apathie.....	26
1.1.2. Évolution de la définition de l'apathie.....	26
1.1.3. Critères diagnostiques de l'apathie.....	27
1.1.4. Difficultés dans l'identification de l'apathie : chevauchements et diversité symptomatiques et conceptuels.....	30
1.2. Apathie : pourquoi s'en soucier ?.....	31
1.2.1. Une prévalence élevée.....	31
1.2.2. Un impact délétère sur l'évolution des troubles neurocognitifs.....	32
1.2.2.1. L'apathie : un syndrome associé à une détérioration clinique accrue.....	32
1.2.2.2. L'apathie : impact sur le fonctionnement physique.....	33
1.3. Évaluation de l'apathie.....	35
1.3.1. Mesures subjectives.....	35
1.3.2. Mesures objectives.....	36
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'APATHIE.....	37
2.1. Apathie : cadres neurocognitifs.....	37
2.2. Régions du cerveau impliquées dans l'apathie : corrélats issus des études de neuroimagerie.....	40
2.3. Corrélats neurochimiques : focus sur la dopamine.....	43
<b>CHAPITRE 3 L'APATHIE : QUELLE RELATION AVEC LA FATIGUE ?.....</b>	<b>45</b>
1. LA FATIGUE.....	45
1.1. Fatigue : un symptôme fréquent et invalidant chez la personne âgée.....	45
1.2. Fatigue : pluralité des définitions.....	46
1.3. Évaluation de la fatigue.....	48
1.4. Les modèles explicatifs de la fatigue.....	50
1.4.1. Modèles d'arrêt de l'exercice : approche des sciences du sport.....	50
1.4.2. Modèles en contexte pathologique : approche neurologique.....	54
1.4.2.1. Modèles mécanistiques.....	54
1.4.2.2. Fatigue : implication de l'axe fronto-striatal et composante motivationnelle.....	56
2. ASSOCIATIONS ENTRE L'APATHIE ET LA FATIGUE.....	58

<b>CHAPITRE 4 L'APATHIE : QUELS DYSFONCTIONNEMENTS DANS LA PRISE DE DÉCISION ?</b> .....	<b>62</b>
1. COMPORTEMENT DIRIGÉ VERS UN BUT ET PRISE DE DÉCISION.....	62
1.1. Motivation et comportements dirigés vers un but .....	62
1.1.1. Motivation.....	62
1.1.2. Comportements dirigés vers un but .....	64
1.1.3. Comportements dirigés vers un but et traitement des récompenses .....	65
1.1.4. Circuits des comportements dirigés vers un but .....	66
1.2. Prise de décision basée sur la valeur.....	68
1.2.1. Prise de décision basée sur l'effort et la récompense.....	71
1.2.1.1. Paradigme .....	71
1.2.1.2. Tâches expérimentales.....	71
1.2.2. Prise de décision exploration-exploitation.....	73
1.2.2.1. Paradigme .....	73
1.2.2.2. Modèle d'apprentissage par renforcement.....	73
1.2.2.3. Tâches expérimentales.....	74
2. L'APATHIE : PERTURBATION DANS LA PRISE DE DÉCISION.....	77
2.1. Apathie : dysfonctionnements dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense ...	78
2.2. Prise de décision exploration-exploitation : un paradigme intéressant dans l'étude de l'apathie ? .....	79
2.2.1. Mécanismes impliqués dans le dilemme d'exploration-exploitation.....	79
2.2.2. Apprentissage basé sur la récompense, comportements d'exploration chez la personne âgée et hypothèses explicatives .....	81
2.2.3. Altération dans la prise de décision basée sur la valeur en contexte pathologique .....	82
<b>PROBLÉMATIQUE</b> .....	<b>85</b>
<b>PARTIE 2 CONTRIBUTIONS PERSONNELLES</b> .....	<b>88</b>
<b>Étude 1</b> Association, dissociation and overlap between apathy and fatigue.....	89
<b>Étude 2</b> Apathetic patients with neurocognitive disorders are more fatigued and fatigable .....	100
<b>Étude 3</b> Impact of apathy and fatigue on physical capacity and daily physical activity in older adults with mild neurocognitive disorders.....	108
<b>Étude 4</b> How does apathy impact exploration-exploitation decision-making in older patients with neurocognitive disorders? .....	124
<b>PARTIE 3 DISCUSSION GÉNÉRALE &amp; CONCLUSION</b> .....	<b>135</b>
DISCUSSION .....	136
1.1. Apathie : défaut dans le traitement affectif de la récompense et les prises de décision .....	137
1.2. Chevauchements entre apathie et fatigue : des mécanismes communs ? .....	140
1.3. Manifestations et répercussions comportementale de l'apathie : associations avec la fatigue et impact sur le fonctionnement physique.....	143
LIMITES .....	147
PERSPECTIVES .....	149
1.1. Investiguer les mécanismes dysfonctionnels sous-tendant les perturbations de la prise de décision d'exploration-exploitation chez les patients apathiques à l'aide de mesures de neuroimagerie, neurophysiologie, neurostimulation et pupillométrie.....	149
1.2. Investiguer les mécanismes décisionnels et psychologiques communs et différentiels de l'apathie et la fatigue .....	150
1.3. Perspective applicative : une prise en charge multidimensionnelle et individualisée, comprenant de l'activité physique pour l'apathie ? .....	151
CONCLUSION.....	154
<b>PARTIE 4 BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>156</b>
<b>PARTIE 5 ANNEXES</b> .....	<b>187</b>

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

---

L'évolution démographique à laquelle nous assistons voit émerger un nouvel enjeu sociétal, celui de répondre au défi du vieillissement. En effet, les personnes âgées représentent 20 % et 12% de la population en France et dans le monde, et représenteront selon les estimations respectivement 30 % et 22% de la population d'ici 2070 et 2050 (Insee, 2018 ; OMS, 2022). Cependant, alors qu'une augmentation de l'espérance de vie a été constatée, l'espérance de vie en bonne santé et sans incapacités est, elle, moins favorable, car de nombreuses personnes âgées vivent en mauvaise santé, et sont notamment dépendantes. Ainsi, la mise en place de stratégies pour maintenir les capacités fonctionnelles afin de préserver le plus longtemps possible l'indépendance, de retarder l'institutionnalisation et plus globalement de maintenir, voire d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées, constitue un réel enjeu de santé publique.

Le vieillissement est un processus induisant des modifications physiologiques qui exposent la personne âgée à un état de vulnérabilité et un risque accru d'évènements sanitaires négatifs tels que la survenue de maladies chroniques, l'institutionnalisation ou encore le décès. Des changements s'opèrent au sein de nombreux systèmes tels que le système neuromusculaire, cardiorespiratoire ou encore neurocérébral, qui, ensemble, induisent des ralentissements dans le fonctionnement physique et cognitif. Cette vulnérabilité et ces ralentissements sont exacerbés dans le vieillissement dit « pathologique », et sont associés à une perte d'autonomie précoce. Or, « si l'on veut que le vieillissement soit quelque chose de positif, il faut que la vie longue s'accompagne de possibilité d'être en bonne santé, de participer et d'être en sécurité » (OMS, 2022). Il faut alors maintenir autant que possible les capacités fonctionnelles, nécessaires à la réalisation des activités de la vie quotidienne. Pour tendre vers un vieillissement « réussi », les maladies et facteurs de risques doivent être minimisés et le niveau de fonctionnement physique et cognitif ainsi qu'une vie active sur les plans occupationnel et social doivent être maintenus (Rowe & Kahn, 1997). Dans cette perspective, l'identification des personnes et des comportements à risque, et plus globalement la compréhension des facteurs favorisant ou à l'inverse freinant le déclin fonctionnel ainsi que l'apparition et l'évolution négative des maladies, devient centrale.

Parmi les maladies chroniques liées à la perte d'autonomie, les troubles neurocognitifs occupent une place importante. En 2019, à l'échelle mondiale, 55,2 millions de personnes souffraient de troubles neurocognitifs majeurs – ou « démence » (OMS, 2021), un syndrome caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives dans un ou plusieurs domaines tels que la mémoire, l'attention, le langage ou les fonctions exécutives, et entraînant une perte des capacités à effectuer les activités de la vie quotidienne de manière autonome (American

Psychiatric Association, 2013). Selon ces mêmes estimations, ce chiffre pourrait s'élever à 139 millions à l'horizon 2050, et en France, à l'heure actuelle, 1,2 million de personnes ont été diagnostiquées avec un trouble neurocognitif majeur ; une forte prévalence accompagnée d'un coût sociétal évalué à 20 milliards d'euros annuels, qui positionnent les troubles neurocognitifs comme une priorité de santé publique (Fondation Médéric Alzheimer, 2015). Plus spécifiquement, au stade dit « mineur » lorsque les troubles cognitifs n'interfèrent pas encore avec l'autonomie, l'un des principaux objectifs est de ralentir le déclin fonctionnel. Dans cette perspective, l'identification et la compréhension des facteurs, tels que les symptômes neuropsychiatriques, favorisant la perte d'autonomie et la conversion vers les stades majeurs deviennent essentielles. On retrouve, en effet, dans les troubles neurocognitifs des troubles dans les dimensions cognitives, mais aussi physiques, psychosociales et comportementales. Les symptômes cognitifs sont souvent accompagnés de faiblesses physiques et de symptômes « neuropsychiatriques » tels que la dépression, l'anxiété ou encore l'agitation. Fréquents, ces derniers contribuent au déclin fonctionnel et sont responsables d'un fardeau accru pour l'entourage, et l'un des plus communément rencontré est celui de l'apathie.

L'apathie se caractérise par une réduction quantitative des comportements volontaires et dirigés vers un but (Levy, 2006 ; Marin, 1991). Elle peut se manifester dans plusieurs domaines, notamment dans la dimension comportementale, cognitive et émotionnelle, ce qui d'un point de vue clinique peut être caractérisé par une réduction de l'initiation et du maintien des activités, une perte d'intérêt et/ou encore un émoussement émotionnel. Elle est associée, dans les troubles neurocognitifs, à une morbidité et mortalité accrue, et en provoquant un déclin cognitif et fonctionnel plus important, favorise la progression de la maladie vers les stades majeurs (van Dalen et al., 2018). Ainsi, la compréhension et la prise en charge de l'apathie apparaît comme particulièrement importante dans le cadre des troubles neurocognitifs. Dans ce contexte, ce travail doctoral avait pour objectif d'**améliorer les connaissances relatives aux troubles associés à l'apathie dans les troubles neurocognitifs mineurs.**

Ce manuscrit s'articule autour de quatre questions secondaires de recherche et comporte trois grandes parties. La première qui est le cadre théorique, présentera, dans un premier temps, les changements liés à l'avancée en âge, les troubles neurocognitifs ainsi que l'apathie, en abordant notamment les problématiques cliniques associées, et en mettant en exergue le manque de connaissances concernant ses répercussions physiques, et les évidences suggérant la présence de celles-ci. Par la suite, les modèles de fatigue et la relation qu'entretient l'apathie avec la fatigue en termes de manifestations et de mécanismes seront abordés afin de souligner, d'une

part, l'intérêt de prendre en considération la fatigue dans l'étude de l'apathie et ses répercussions physiques, et d'autre part, le besoin de les distinguer. En particulier, nous aborderons les modèles de fatigue qui mettent en exergue l'implication de la perception de l'effort et de la motivation, et abordent la fatigue dans le contexte des prises de décision basées sur l'effort et la récompense, qui s'avère être un cadre théorique et expérimental influant dans l'apathie. Dans cette continuité, les mécanismes sous-jacents impliqués dans l'apathie seront présentés. En particulier, les défauts dans le traitement des récompenses, en lien avec les prises de décision, y compris dans des contextes d'incertitude seront abordés. Ceci permettra de faire émerger les deux questions principales de recherche de ce travail de thèse, à savoir (1) **l'impact de l'apathie sur le fonctionnement physique et ses associations avec la fatigue-fatigabilité**, et (2) **l'impact de l'apathie sur la prise de décision exploration-exploitation**, qui consiste, elle, en contexte d'incertitude, à choisir entre une option familière avec un résultat plus prévisible et une option moins certaine mais potentiellement plus gratifiante.

Dans la deuxième partie, les contributions personnelles menées dans le cadre de ce projet doctoral seront présentées. Plus précisément, la première étude visait à examiner les associations, dissociations et chevauchements entre l'apathie et la fatigue dans la population non pathologique. La deuxième et troisième études visaient à évaluer la fatigue perçue, la fatigabilité liée à la performance et les capacités physiques de patients apathiques atteints d'un trouble neurocognitif mineur. Puis, enfin, la quatrième étude visait à évaluer le pattern décisionnel adopté par les patients apathiques sur une tâche expérimentale de prise de décision d'exploration-exploitation, impliquant des récompenses incertaines et changeantes.

Pour finir, la troisième et dernière partie fera l'objet d'une discussion générale des résultats. L'objectif sera de résumer les principaux résultats obtenus et de présenter les limites, les perspectives ainsi que les implications cliniques associées.

## **PARTIE 1**

### **CADRE THÉORIQUE**

---

## CHAPITRE 1

# VIEILLISSEMENT ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS

---

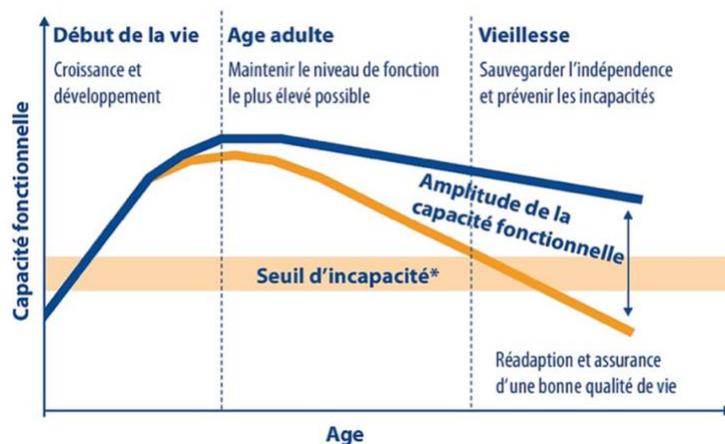
## 1. VIEILLISSEMENT

### **1.1. Vieillesse et fragilité : enjeux liés à l'identification du déclin fonctionnel**

Le vieillissement comprend un ensemble de processus physiologiques, histologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme (Dziechciaż & Filip, 2014; Harman, 1981). Chez la personne âgée, il en résulte une diminution de ses capacités fonctionnelles de réserve (Figure 1), se traduisant par une moindre capacité à faire face au stress (Aalami et al., 2003). Plus spécifiquement, des changements s'opèrent au niveau des systèmes sous-tendant le fonctionnement physique et cognitif, qui sont, eux, indispensables à la réalisation des activités de la vie quotidienne. La mise en place de stratégies pour maintenir les capacités physiques et cognitives afin de maintenir l'autonomie et à l'inverse limiter le déclin fonctionnel est alors primordial. En effet, cette diminution des capacités fonctionnelles qui accompagne l'avancée en âge est modifiable ; elle peut être ralentie par l'intermédiaire d'un mode de vie sain ou d'interventions telles que l'activité physique (Lin et al., 2020; Mora, 2013). À l'inverse, elle peut être exacerbée par des comportements pathogènes tels que la sédentarité, ainsi que par la présence de maladies et de symptômes associés dont le risque d'apparition augmente avec l'avancée en âge et l'accumulation des facteurs de risque (de Rezende et al., 2014). Dans ce contexte, la prise en charge des pathologies telles que les troubles neurocognitifs et les symptômes neuropsychiatriques associés, auxquels est associé un déclin fonctionnel accru, se positionne comme particulièrement importante.

Même s'il existe une grande variabilité interindividuelle, les personnes âgées peuvent être catégorisées comme « robuste », « fragile » ou « dépendante ». La fragilité correspond ainsi à une sous-population de personnes âgées et précède la dépendance (Chen et al., 2014; Gill et al., 2006). Elle constitue un signe tangible d'une vulnérabilité qui s'instaure, et est associée à un risque plus important d'événements sanitaires négatifs tels que la chute, l'hospitalisation, ou la mort (Hanlon et al., 2018; Speechley & Tinetti, 1991). Il s'agit néanmoins d'un état qui demeure réversible, répondant aux interventions, et son identification apparaît alors comme particulièrement importante pour prévenir la perte d'autonomie. Pour cela, plusieurs signes peuvent alerter la présence d'une fragilité. Notamment, en 2001, afin de traduire le concept théorique de fragilité dans la pratique, Fried et al. (2001) proposèrent cinq critères qui font

aujourd'hui office de référence : la perte de poids involontaire, la fatigue, les troubles de la marche, la faiblesse musculaire et la réduction des activités physiques. Initialement, le concept de fragilité se focalisait donc principalement sur le domaine physique mais, par la suite, un intérêt croissant a notamment été porté au domaine cognitif. Il fut suggéré que les déficits cognitifs pouvaient améliorer la validité prédictive de la fragilité pour les événements sanitaires négatifs. Dans ce contexte, certains auteurs proposèrent le concept de « fragilité cognitive » pour faire référence à une « manifestation clinique caractérisée par la présence simultanée de fragilité physique et de déficiences cognitives » (Kelaiditi et al., 2013). Plus largement, des approches et méthodes d'évaluation multidimensionnelles se développèrent telles que le *Frailty Index* ou le *Groningen Frailty Indicator* (Jones et al., 2004; Peters et al., 2012; Studenski et al., 2004). Celles-ci incluent pour la plupart des mesures physiques et nutritives, sur la mobilité, la force, l'équilibre, la fatigue, l'appétit ou le poids, ainsi que des indicateurs relatifs à la cognition et l'environnement psychosocial. Par exemple, Peters et al. (2012) proposaient 4 domaines d'évaluation, à savoir la dimension physique, cognitive, sociale (i.e., isolation/support social) et psychologique (i.e., humeur dépressive et anxiété).



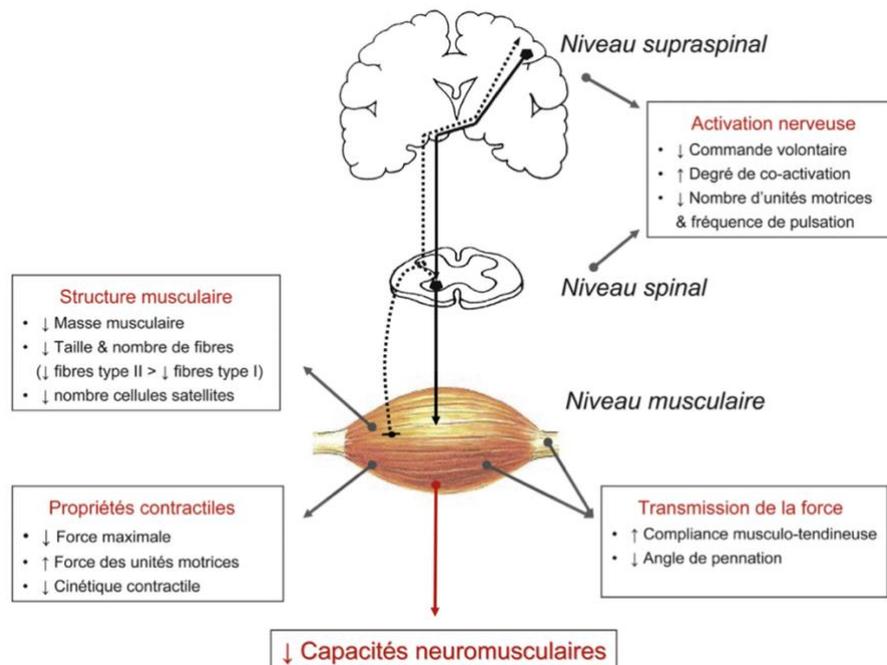
**Figure 1.** Déclin des capacités fonctionnelles avec l'avancée en âge.

## **1.2.Changements liés à l'avancée en âge des capacités physiques**

Lors du vieillissement, de nombreux changements s'opèrent, notamment au niveau endocrinien et immunitaire, neuromusculaire, cardiorespiratoire ou encore ostéoarticulaire. Ces modifications au sein des systèmes et des fonctions sur lesquels reposent les capacités physiques entraînent un affaiblissement de ceux-ci, notamment au niveau de la force musculaire, des capacités locomotrices, de l'endurance cardiorespiratoire, de l'équilibre ou encore de la coordination. A leur tour, ces détériorations peuvent induire des limitations dans les activités du quotidien.

### 1.2.1. Modifications des capacités neuromusculaires

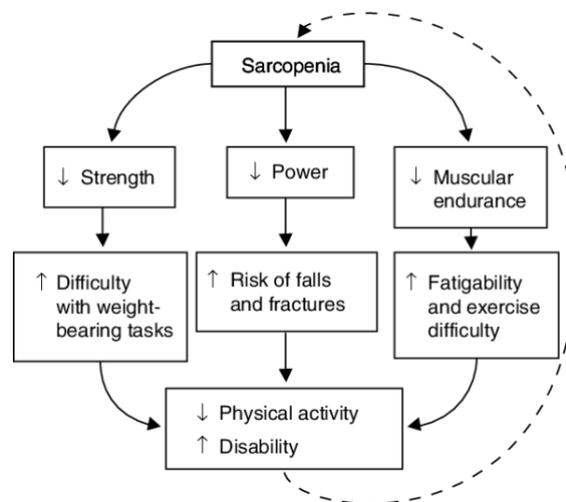
Un trouble couramment rencontré chez la personne âgée est celui de la sarcopénie (*'sax'* *'penia'*, *manque de chair*), un trouble des muscles squelettiques impliquant une perte accélérée de la masse et de la fonction musculaire ainsi qu'une diminution des performances physiques qui est associé à une augmentation des effets indésirables tels que les chutes, le déclin fonctionnel, la fragilité et la mort (Cruz-Jentoft & Sayer, 2019; Evans, 1995). Caractérisée par une atrophie des fibres musculaires et une réduction du nombre de celles-ci (Lexell, 1995; Volpi et al., 2004), ce processus de perte de masse et fonction musculaire, est influencé par de nombreux facteurs, notamment génétiques, hormonaux, métaboliques, inflammatoires et liés au mode de vie (Patel et al., 2017). La structure et les propriétés contractiles sont ainsi modifiées (Figure 2). De plus, des changements modifiant le contrôle nerveux s'opèrent au niveau spinal et supra-spinal, tels que l'apoptose de certains motoneurons dont il en découle la dénervation de fibres musculaires et une réorganisation des unités motrices, se caractérisant par une augmentation de la taille de celles-ci (i.e., augmentation du nombre de fibres musculaires innervées par un même motoneurone). Les modifications sont ainsi musculaires et nerveuses.



**Figure 2.** Changements neuromusculaires liés à l'avancée en âge.

Ensemble, ces modifications neuromusculaires ont pour conséquences une multitude d'altérations fonctionnelles telles qu'une capacité réduite à produire des hauts niveaux de force, une production de force plus lente, des difficultés à maintenir des niveaux de force optimaux sur une période prolongée ou encore une perte de précision dans la réalisation des mouvements,

qui peuvent directement impacter la capacité à réaliser des activités de la vie quotidienne telles que se lever d'une chaise, monter des escaliers ou encore marcher (Galganski et al., 1993; Mitchell et al., 2012; Vandervoort & McComas, 1986). On observe, en effet, dans le vieillissement, une diminution progressive de la force musculaire, avec des pertes plus prononcées vers 65-70 ans ; en particulier, au niveau des membres inférieurs et dans les contractions concentriques et isométriques (Ditroilo et al., 2010; Lindle et al., 1997; Vandervoort & McComas, 1986). En moyenne, la force maximale sur des contractions volontaires isométriques lors d'une extension de genou serait 30 à 50% moins importante chez les personnes âgées de 70 ans par rapport à des sujets jeunes âgés de 20-30 ans (R. Wu et al., 2021).



**Figure 3.** Conséquences fonctionnelles de la sarcopénie.

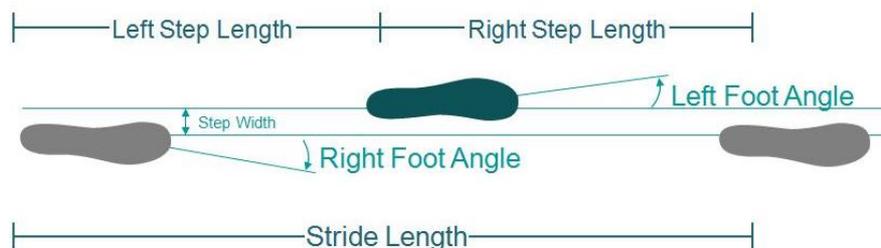
En dynamique, cette faiblesse musculaire est plus importante sur les vitesses élevées (Dalton et al., 2012). Le ralentissement de la vitesse de raccourcissement des fibres musculaires, l'effet plus marqué du vieillissement sur les fibres rapides et l'augmentation de la compliance des structures élastiques sur le plan musculaire ainsi que la capacité réduite à activer de manière répétée les unités motrices à des fréquences élevées sur le plan nerveux, induisent une vitesse de développement de la force ralentie chez personne âgée (Evans & Lexell, 1995; Klass et al., 2008; McPhee et al., 2018). La capacité à produire de la force rapidement, ou en d'autres termes, la puissance, est donc réduite (Raj et al., 2010). Or, beaucoup d'activités courantes sont associées à la puissance musculaire, et il a d'ailleurs été montré que la réduction de celle-ci est associée à un risque accru de chute et des altérations accrues des performances fonctionnelles au cours des activités quotidiennes, chez la personne âgée (Bean et al., 2002; Simpkins & Yang, 2022). Sa réduction serait, par ailleurs, plus prononcée et précoce que la perte de force

musculaire. Notamment, une étude montra que les personnes âgées ayant une faible puissance musculaire avaient un risque deux à trois fois plus élevée de troubles de la mobilité que les individus ayant une faible force musculaire (Bean et al., 2003). La puissance musculaire apparait donc comme un important déterminant de la performance/des limitations fonctionnelle(s) chez la personne âgée (Reid & Fielding, 2012).

### 1.2.2. Modifications des capacités locomotrices

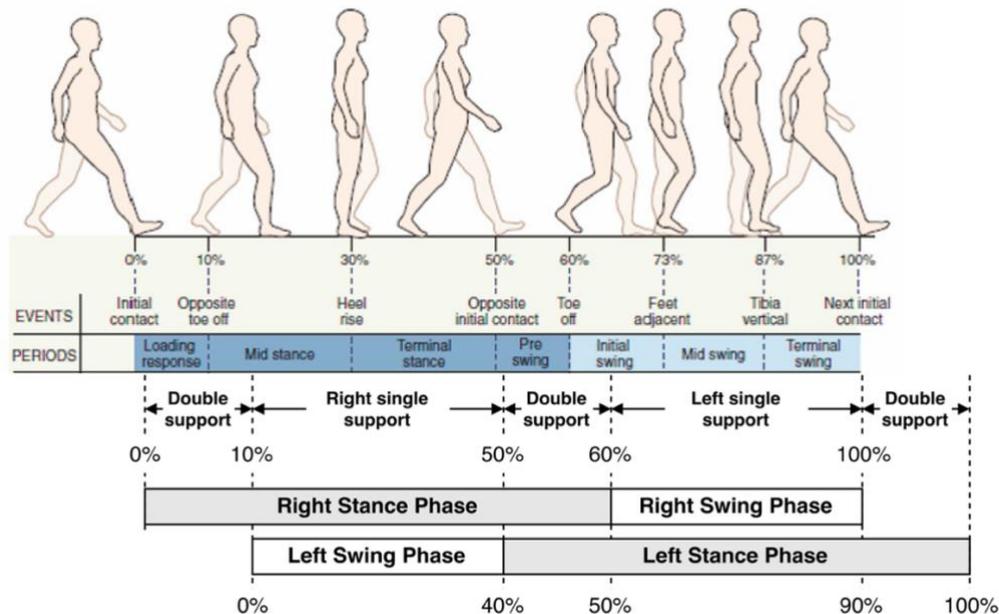
La capacité locomotrice est largement décrite comme la capacité physique permettant de se déplacer d'un endroit à un autre, et la mobilité comme un domaine de capacité fonctionnelle capturant la manière dont l'individu est capable d'être mobile dans son environnement (Veronese et al., 2022). La mobilité implique ainsi les notions de déplacement et de transfert, et par conséquent, les actes moteurs du quotidien tels que marcher ou se lever d'une chaise, indispensables à l'autonomie. Cependant, en reposant principalement sur les fonctions ostéoarticulaires ainsi que sur les capacités neuromusculaires, d'équilibre et d'endurance, qui, toutes, subissent des changements avec l'avancée en âge, les capacités locomotrices font souvent l'objet d'un affaiblissement. Notamment, la marche constitue pour la personne âgée un pilier de l'autonomie, mais peut devenir difficile, voire impossible pour elle.

La marche est un mouvement cyclique pouvant être définie comme un acte moteur intentionnel dirigé vers un but qui assure le déplacement du corps sur le plan horizontal, par l'intermédiaire de contraintes posturales et d'équilibre (Ayyappa, 1997). Elle peut être décrite selon 7 événements qui, ensemble, forment un cycle de marche (Figure 4, 5). Celui-ci correspond à l'intervalle entre deux contacts initiaux consécutifs d'un même pied sur le sol, soit une foulée ou deux pas (Figure 5), et est composé d'une phase d'appui et d'une phase oscillante, durant lesquelles l'individu est amené à se retrouver en position de simple ou double appui au sol (Kharb et al., 2011).



**Figure 4.** Paramètres spatiaux de la marche.

La marche est caractérisée par un large éventail de paramètres spatio-temporels (Figure 5, 6). Ces derniers donnent une idée globale du pattern de marche des individus, et certains d'entre eux constituent par ailleurs d'importants indicateurs dans le cadre de la santé, grâce à leur capacité discriminative et prédictive (Mortaza et al., 2014). Notamment, la vitesse de marche qui constitue le paramètre spatio-temporel le plus largement utilisé en recherche et en clinique chez la personne âgée, a été identifiée comme un puissant prédicteur de la survie, des chutes, du déclin cognitif et de la qualité de vie (Binotto et al., 2018; White et al., 2013). Cependant, il a également été suggéré que la marche ne pouvait pas être capturée par une seule caractéristique et il a été montré que d'autres mesures pouvaient fournir de précieuses informations. Par exemple, un intérêt croissant a été porté à la variabilité (i.e., fluctuations de la marche d'une foulée à l'autre) qui semble être un prédicteur de chute d'autant plus sensible (Hausdorff, 2005; Hausdorff et al., 2001). Ainsi, pour répondre à la multidimensionnalité de la marche, mais éviter la redondance dans les paramètres, une approche consiste à regrouper les caractéristiques en domaines. Plusieurs modèles ont été proposés, notamment celui de (Hollman et al., 2011) et (Lord et al., 2013) que nous utiliserons ici (Figure 6).

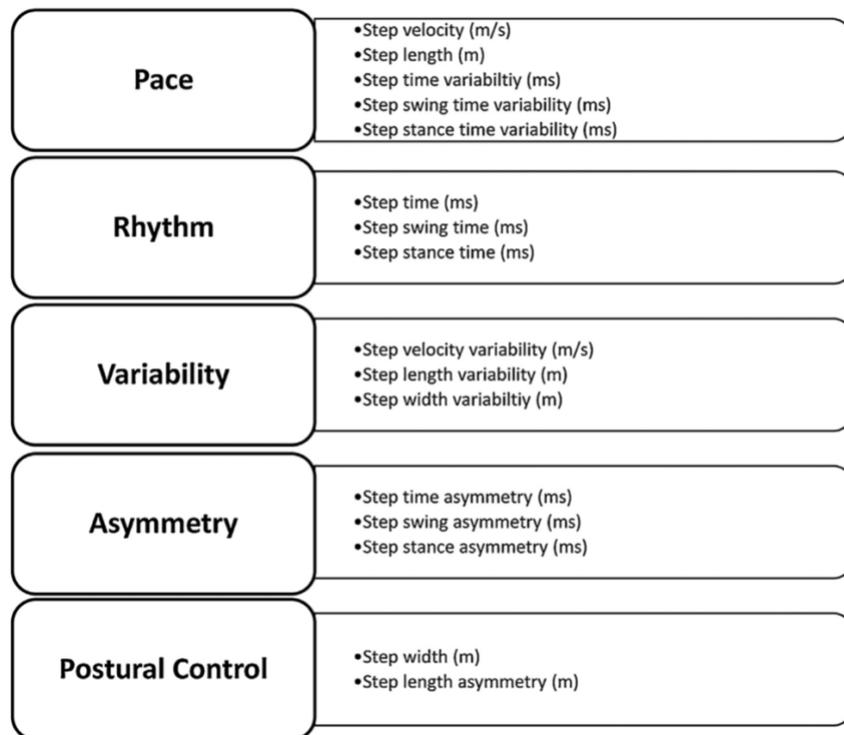


**Figure 5.** Cycle de marche.

Les 7 événements de marche, à savoir le contact initial, le décollement des orteils du pied controlatéral, la levée du talon, le contact initial du pied controlatéral, le décollement des orteils, les pieds adjacents, et enfin la verticalité du tibia, définissent les 7 phases du cycle de marche, à savoir la mise en charge, l'appui intermédiaire, l'appui terminal, la phase pré-oscillante, la phase initiale d'oscillation, la phase intermédiaire d'oscillation, et la phase finale d'oscillation. Ces 4 premières phases forment la phase d'appui (*stance*). Les 3 dernières forment la phase oscillante (*swing*). En moyenne, chez un individu sain, ces phases représentent respectivement 60% et 40% du cycle.

Le vieillissement entraîne des modifications importantes dans la marche. Chez la personne âgée, il est courant d'observer une réduction de l'amplitude de mouvement, une longueur de foulée/pas plus courte, une vitesse de marche plus lente, une variabilité accrue ainsi qu'un temps réduit passé en simple appui, en particulier lors de la phase oscillante (Boyer et al., 2017; Hollman et al., 2011). En général, une vitesse de marche inférieure à 1m/s est considérée comme faible (Cesari et al., 2005). En pratique clinique, celle-ci est facilement mesurable par l'intermédiaire de tests tels que le *10-meter-walk test* (Perera et al., 2006).

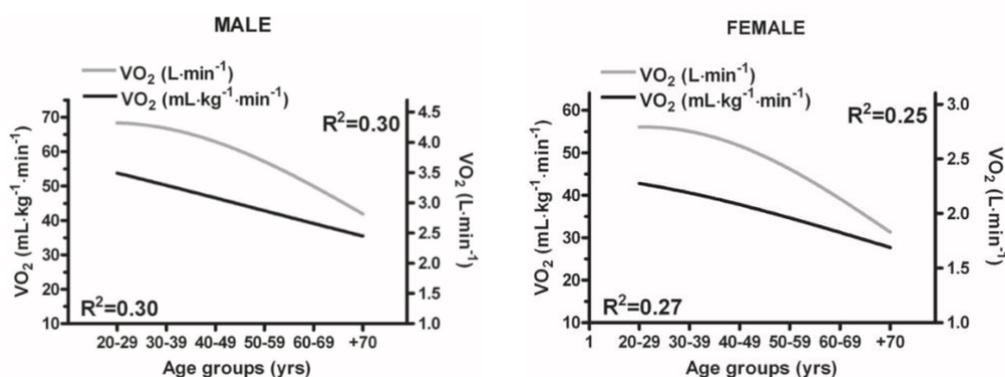
Ces changements au niveau de la marche résultent et témoignent notamment de l'augmentation de l'instabilité posturale, et de la capacité réduite à s'adapter aux perturbations de l'environnement (Osoba et al., 2019). En raison d'un équilibre perçu comme altéré ou menacé et la peur de chuter, de nombreuses personnes âgées adoptent ce qu'on appelle une « marche prudente » (*cautious gait*), avec ce pattern particulier caractérisé par une vitesse de marche réduite, des petits pas et une base (position) plus large (Aizen, 2001; Landers et al., 2016). Celle-ci est souvent observée après une chute ; elle constitue une réponse compensatoire, qui peut être parfois excessive.



**Figure 6.** Classification des domaines de la marche proposé par Lord et al., (2013) chez la personne âgée.

### 1.2.3. Modifications des capacités cardiorespiratoires

Dans les systèmes cardiovasculaire et respiratoire, les modifications anatomiques et fonctionnelles liées à l'avancée en âge telles que la baisse de compli-ance artérielle, la réduction du débit cardiaque liée à la rigidification du myocarde et la diminution de la fréquence cardiaque maximale, ou encore la diminution de la capacité ventilatoire, entraînent chez la personne âgée une diminution de sa condition cardiorespiratoire, qui se caractérise notamment par une réduction de sa consommation maximale d'oxygène (Dehn & Bruce, 1972; Jackson et al., 1995). En particulier, selon certaines études, celle-ci connaîtrait une baisse importante aux alentours des 70 ans, à partir desquels on pourrait observer une diminution de 20% par décennie (Fleg et al., 2005; Loe et al., 2013; Figure 7). Cette diminution peut être d'autant plus importante en présence de pathologies du système cardiorespiratoire ou lorsque ce dernier n'est pas suffisamment sollicité par des activités physiques. Or, la condition cardiorespiratoire se positionne comme un important indicateur de santé, inversement associé à la mortalité (Mandsager et al., 2018; Sui et al., 2007). Une faible condition cardiorespiratoire augmente les risques d'évènements sanitaires négatifs et de maladie, y compris de troubles neurocognitifs (Liu et al., 2012; Tari et al., 2019). A l'inverse, de bonnes capacités sont associées à une diminution des risques cardiovasculaires, une meilleure préservation des fonctions cognitives et une meilleure qualité de vie (Barnes et al., 2003; Pentikäinen et al., 2019). En effet, l'endurance cardiorespiratoire et musculaire permettent de maintenir des efforts physiques sur des périodes prolongées, et sont impliquées dans les activités les plus basiques de la vie quotidienne. Par conséquent, leur affaiblissement est associé à des limitations fonctionnelles importantes. Notamment, certaines personnes âgées présentent un périmètre restreint de marche. Ces difficultés sont alors souvent accompagnées d'une réduction des activités physiques qui, à son tour, a un impact négatif sur les capacités physiques : c'est le cercle vicieux de déconditionnement.



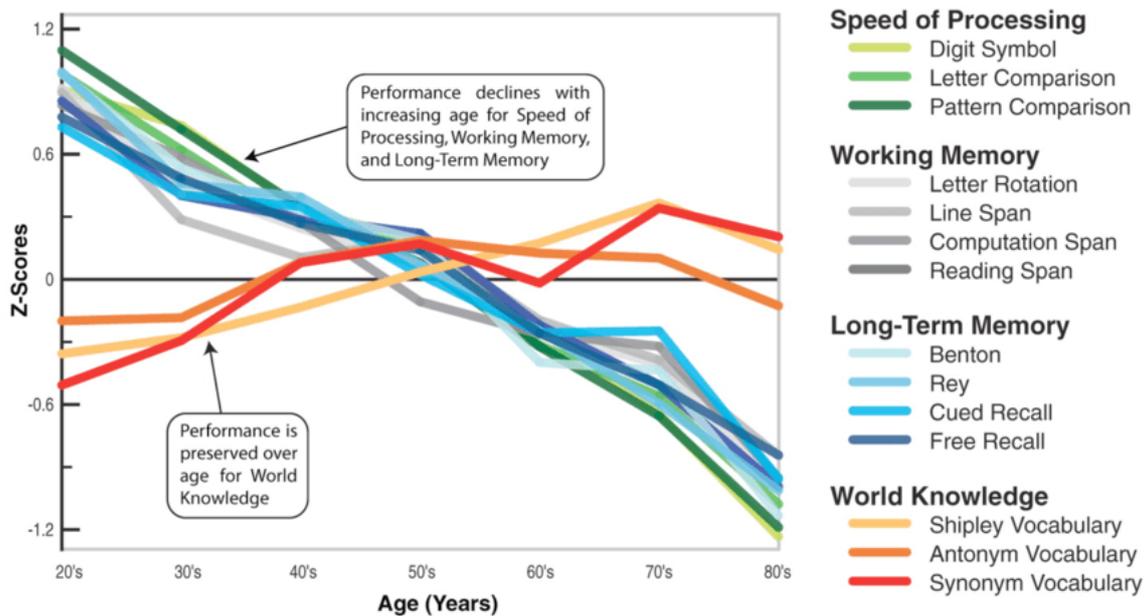
**Figure 7.** Diminution des capacités cardiorespiratoires avec l'avancée en âge (Loe et al., 2013).

### **1.3.Changements liés à l'avancée en âge dans les fonctions cognitives**

On observe chez la personne âgée le déclin d'un certain nombre de fonctions cognitives, notamment au niveau de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail et de la résistance à l'interférence (Murman, 2015). Certains domaines cognitifs sont en effet plus altérés que d'autres (Figure 8). Les capacités dites « cristallisées » qui font référence aux connaissances et compétences acquises avec l'expérience (e.g., connaissances générales, savoir-faire) sont peu impactées par l'avancée en âge (Harada et al., 2013; Salthouse, 2012). À l'inverse, les capacités dites « fluides » qui impliquent un traitement rapide de l'information, l'apprentissage de nouveaux savoirs ou encore la résolution de problème sont particulièrement touchées.

Plus spécifiquement, les fonctions exécutives qui jouent un rôle clé dans le contrôle et la régulation des actions, deviennent moins efficaces (Lezak et al., 2012). On observe des difficultés de planification ainsi qu'une diminution du contrôle inhibiteur et de la flexibilité mentale, se traduisant par une capacité réduite à inhiber les réponses automatiques attendues et à adapter les actions aux changements de situations (Singh-Manoux et al., 2012; Wecker et al., 2000, 2005). Il devient également plus difficile pour les personnes âgées de maintenir leur attention tout en ignorant les distractions environnantes et d'allouer de l'attention à plusieurs tâches (Salthouse et al., 1995). Ce déclin de l'attention sélective, de l'attention divisée et des fonctions exécutives impacte la réalisation des activités complexes de la vie quotidienne qui nécessitent de faire face à des imprévus, de modifier ou supprimer des comportements pour s'adapter ou encore de se concentrer sur plusieurs tâches en même temps. Par exemple, il peut devenir plus compliqué pour la personne âgée de lire un livre dans un environnement bruyant ou encore de simultanément marcher, converser et éviter des obstacles.

La perte de mémoire est quant à elle différente en fonction des sous-systèmes mnésiques. La mémoire procédurale (i.e., savoir-faire) et la mémoire sémantique (i.e., connaissances générales) sont relativement bien préservées (Nyberg et al., 2003; Rönnlund et al., 2005). De même, les souvenirs des expériences passées restent relativement stables avec l'avancée en âge, excepté concernant les sources d'informations. En revanche, dans les nouveaux apprentissages, on peut observer chez la personne âgée, un défaut d'encodage (dans l'intégration de l'information), ainsi qu'un défaut dans la phase de récupération, pour laquelle des indices sont parfois nécessaires. La mémoire prospective concernant les actions à réaliser dans le futur, diminue, elle, aussi (Addis et al., 2008). Enfin, la mémoire de travail qui permet de maintenir temporairement les informations et de réaliser une manipulation mentale sur ces dernières, décline particulièrement chez la personne âgée (Klencklen et al., 2017).



**Figure 8.** Effets différentiels de l'avancée en âge sur les fonctions cognitives (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

#### **1.4. Interrelation entre fonctions physiques et cognitives**

De nombreuses personnes âgées dont la mobilité est réduite, présentent également un déclin cognitif, et inversement : les personnes âgées possédant un état cognitif moins bon présentent souvent des capacités physiques plus faibles. De nombreuses études ont mis en évidence des associations entre les capacités physiques et cognitives chez la personne âgée, et il est désormais largement reconnu que celles-ci sont interreliées, et que leurs dégradations s'influencent mutuellement. Longitudinalement, même si la direction et la bidirectionnalité des associations sont encore débattues et dépendent notamment du sous-domaine physique et cognitif considéré, les études suggèrent que le fonctionnement de l'un prédit le déclin de l'autre (Tian et al., 2016; Tolea et al., 2015). En effet, il a été montré que des capacités cognitives plus pauvres, notamment dans les fonctions globales, la mémoire et les fonctions exécutives étaient associées à une diminution plus importante des capacités physiques et un risque accru de chute au cours du temps (Muir et al., 2012; Watson et al., 2010; Zahodne et al., 2013). De même, il a été montré que des capacités physiques plus faibles étaient associées à un déclin cognitif accru et un risque plus élevé de développer des troubles neurocognitifs (Kueper et al., 2017). Il a par ailleurs été suggéré que ces déficits physiques pouvaient précéder les manifestations cognitives, positionnant ainsi les altérations physiques comme des marqueurs précoces (Buracchio et al., 2010; Veronese et al., 2016). En particulier, de nombreuses preuves soutiennent l'idée selon laquelle les troubles de la marche, en plus de leur utilité dans l'évaluation de la mobilité et du

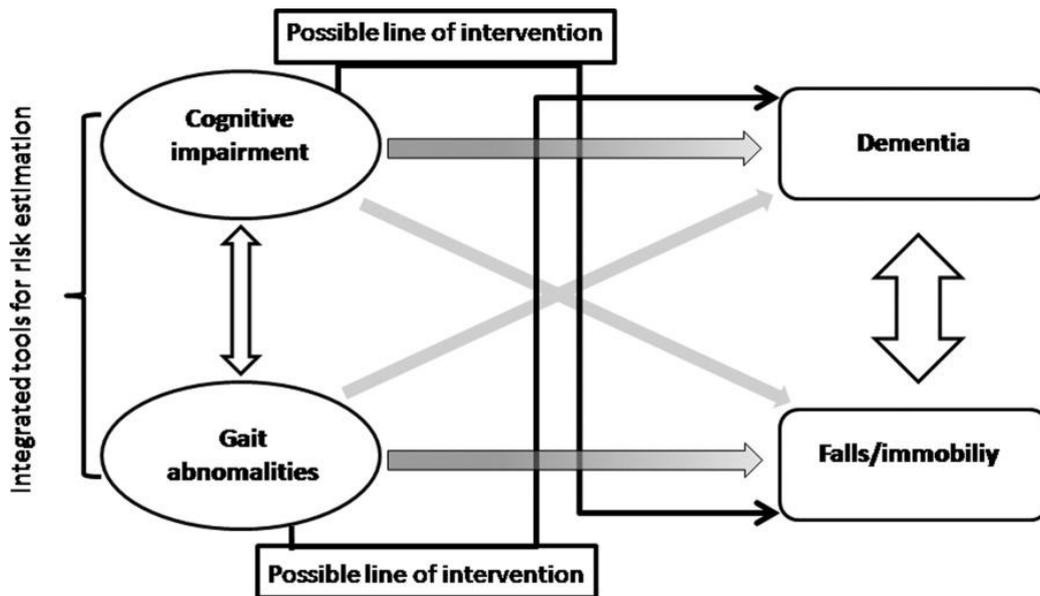
risque de chute, constituent des indicateurs particulièrement intéressants dans la compréhension des dysfonctionnements cognitifs (Montero-Odasso et al., 2005, 2012; Figure 9). Notamment, la réduction de la vitesse de marche, couplée à la plainte cognitive a été montrée comme efficace pour prédire l'incidence des troubles neurocognitifs, dans lesquels les troubles de la marche et les chutes sont plus fréquents. Ce « *motoric cognitive risk syndrome* » a été ainsi proposé en pratique clinique pour identifier les individus à risque (Verghese et al., 2014), et les déficits cognitifs se positionnent désormais comme d'importants indicateurs pour comprendre les risques de chute et les altérations physiques telles que les troubles de la marche (Amboni et al., 2013; Montero-Odasso et al., 2012).

Plus spécifiquement, des associations entre les capacités cognitives et la force musculaire, l'équilibre, la condition cardiorespiratoire et globalement la mobilité dans les transferts et les déplacements ainsi que des associations entre les capacités physiques et le fonctionnement cognitif global, la vitesse de traitement, la mémoire, les fluences verbales et les fonctions exécutives sont rapportées dans la littérature (Blankevoort et al., 2013; Demnitz et al., 2018; Heaw et al., 2022; Taylor et al., 2021). Cependant, il semblerait que la présence, le sens et/ou la force des associations diffèrent en fonction des capacités ainsi que des tests cognitifs et physiques. En ligne avec cette idée, Demnitz et al. (2016) rapportaient dans leur revue systématique et méta-analyse, que (1) les individus ayant une meilleure mobilité présentaient de meilleurs scores cognitifs à tous les niveaux, mais aussi que (2) certaines études ne rapportaient aucune association, notamment pour l'équilibre, et que (3) toutes les mesures de mobilité n'étaient pas associées de manière équivalente aux résultats cognitifs, mais en l'occurrence que (4) les associations les plus fréquemment rapportées et les plus fortes étaient celles entre les fonctions exécutives, la vitesse de marche et le fonctionnement des membres inférieurs. Il existerait donc des associations préférentielles et celles-ci impliqueraient en particulier la marche et les fonctions exécutives.

En effet, la marche n'est plus considérée comme une simple activité motrice automatisée, mais une activité complexe faisant appel à des processus cognitifs de haut niveau pour gouverner la coordination du système moteur et sensoriel, et où les fonctions exécutives jouent un rôle essentiel en planifiant, allouant l'attention et en adaptant le comportement moteur aux changements d'environnement (Yogev-Seligmann et al., 2008). Dans la vie quotidienne, les individus sont par exemple amenés à devoir s'arrêter ou éviter des obstacles et les fonctions exécutives vont alors inhiber les réponses motrices qui sont inappropriées à la situation puis adapter le comportement moteur. La marche nécessite de prêter attention aux diverses caractéristiques environnementales et de se remettre des perturbations posturales pour éviter les

chutes. Cependant, cette capacité à produire des réponses posturales appropriées peut être compromise par une inhabilité à correctement allouer l'attention entre plusieurs tâches (Woollacott & Shumway-Cook, 2002). Les travaux pionniers de Lundin-Olsson et al. (1997) montraient que l'incapacité à maintenir une conversation tout en marchant prédisait les chutes. Par la suite, ce paradigme de double tâche a été largement utilisé pour évaluer cette interaction entre les fonctions cognitives, la marche et les risques de chute (Beauchet et al., 2009; Snijders et al., 2007). Selon ce paradigme, les changements dans la marche observés en condition de double tâche résulteraient principalement des interférences liées aux demandes concurrentes de ressources d'attention. Si les exigences liées à l'exécution simultanée de deux tâches dépassent la capacité cognitive, la performance sur l'une ou les deux tâches est alors dégradée. Ainsi, de manière cohérente, les déficits de l'attention et des fonctions exécutives ont été associés à des troubles de la marche et des risques accrus de chute, et ceux-ci ont été identifiés comme plus importants chez les personnes avec troubles neurocognitifs, en particulier dans les stades les plus avancés. Par exemple, une méta-analyse de 27 études de cohortes prospectives avec au moins un an de suivi, a mis en évidence qu'un subtil dysfonctionnement exécutif chez des sujets en bonne santé était associé à une augmentation de 44% du risque de chute (Muir et al., 2012), et il a été suggéré que les personnes avec troubles neurocognitifs avaient 2 à 3 fois plus de risques de chuter (Allali et al., 2017).

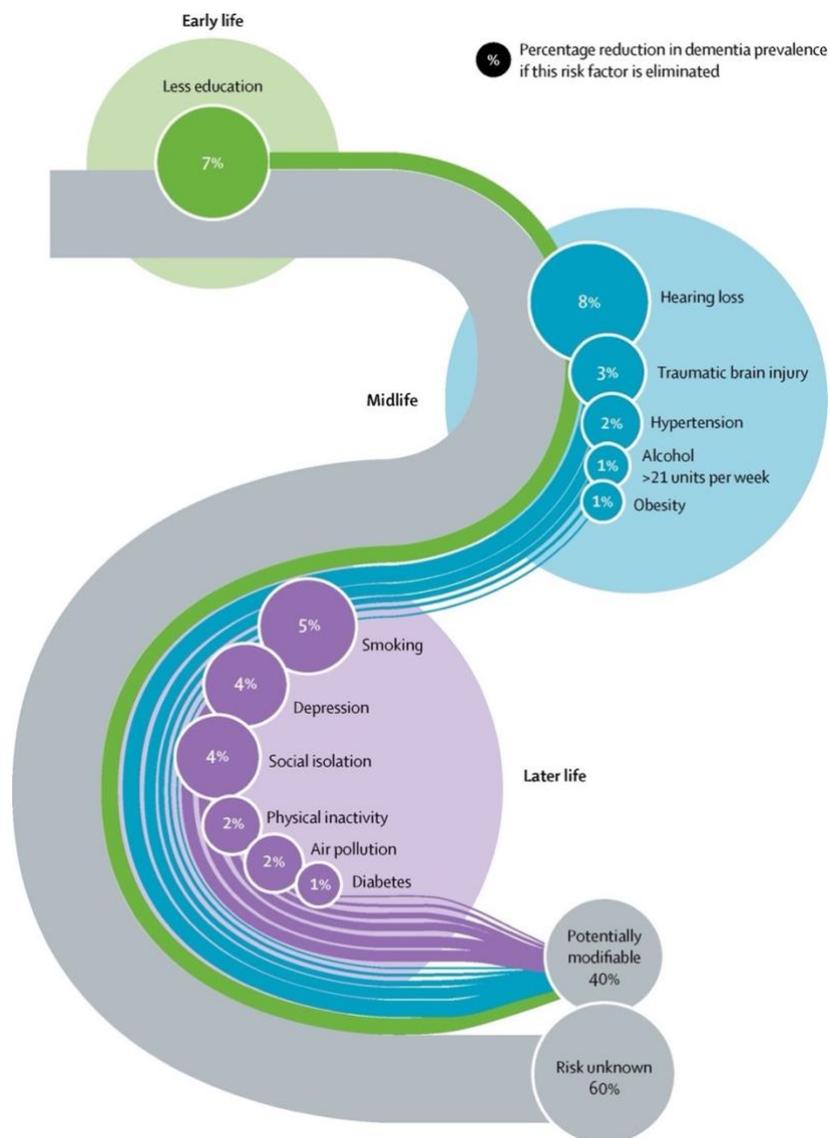
Plus spécifiquement, il semblerait que certains paramètres de la marche puissent être davantage associés aux fonctions cognitives. Morris et al. (2016) rapportèrent dans leur revue systématique que les associations entre les fonctions cognitives et la marche chez la personne âgée impliquent majoritairement les paramètres relatifs à l'allure et en particulier la vitesse de marche, et que ces associations sont présentes avec un large éventail de fonctions cognitives, comprenant le fonctionnement cognitif global, les fonctions exécutives, l'attention, la mémoire, les capacités visuo-spatiales, le langage ainsi que la vitesse de traitement. De plus, on remarque dans la littérature que la variabilité se positionne comme un important marqueur de dysfonctionnements neurologiques et cognitifs (Moon et al., 2016; Pieruccini-Faria et al., 2020). Associée à un risque accru de troubles neurocognitifs (Darweesh et al., 2019), elle semble augmenter avec la sévérité des déficits cognitifs et des preuves croissantes l'associent à des changements structuraux et fonctionnels au niveau neuronal (Tian et al., 2017).



**Figure 9.** Relation entre déficits cognitifs, troubles de la marche, chute et troubles neurocognitifs.

Ce schéma est issu d’Amboni, Barone & Hausdorff, 2013 et adapté de Montero-Odasso et al., 2012.

Enfin, pour expliquer la relation entre les fonctions physiques et cognitives, certains auteurs ont proposé que les dysfonctionnements exécutifs puissent interférer avec la participation aux activités, notamment physiques, et induire par conséquent une diminution des capacités physiques ; et réciproquement qu’une activité et des capacités physiques réduites puissent induire un fonctionnement cognitif plus faible. En effet, de nombreuses preuves suggèrent que l’inactivité physique et la sédentarité sont associées à un déclin cognitif accru et un risque plus élevé de développer des troubles neurocognitifs (J. Lee, 2018). À l’inverse, l’activité physique induirait des effets bénéfiques sur le fonctionnement physique, mais également cognitif (Erickson et al., 2012; Hamer & Chida, 2009). Notamment, il a été suggéré que la pratique d’une activité physique puisse préserver l’intégrité et la structure neuronale, et réduire les facteurs neurotoxiques, les réponses inflammatoires et oxydatives (Chen et al., 2016; De la Rosa et al., 2020). Elle permettrait également des adaptations vasculaires, et réduirait les risques cardiovasculaires tels que l’hypertension, l’hypercholestérolémie, le diabète et le surpoids, qui constituent d’importants facteurs de risques dans les troubles neurocognitifs (Figure 10). De plus, il a été suggéré que sa pratique pouvait être associée à un environnement social plus important, qui, on le sait, est essentiel chez la personne âgée (Holtzman et al., 2004).



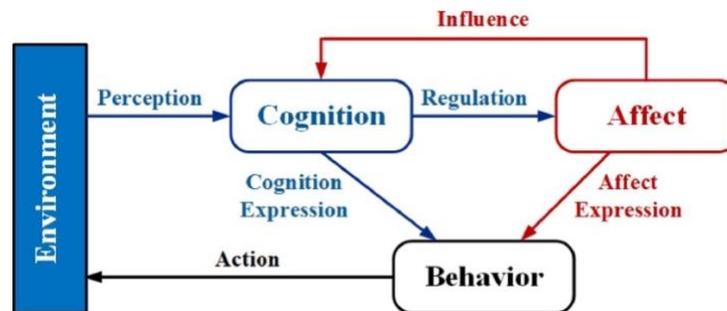
**Figure 10.** Facteurs de risques des troubles neurocognitifs majeurs (Livingston et al., 2020).

### **1.5. Interrelation entre cognition et affect**

Il est désormais bien accepté que l'affect et la cognition interagissent : l'affect influence la cognition et la cognition influence l'affect (Barrett & Bliss-Moreau, 2009; Duncan & Barrett, 2007). Ils forment avec le comportement un triptyque essentiel permettant à l'individu d'interagir avec son environnement (Figure 11).

Chez la personne âgée, les troubles affectifs sont communs, notamment la dépression qui impacte particulièrement la qualité de vie et le fonctionnement quotidien (Sivertsen et al., 2015). Favorisée par des facteurs tels que des événements de vie stressants, la présence de comorbidités ou de maladies physiques (Djernes, 2006), la dépression est associée chez la personne âgée à une réduction de la volonté à suivre des programmes de réhabilitation, et rend ainsi la prise en charge plus compliquée. De plus, il a été montré que les troubles affectifs sont

associés à un risque accru de déclin cognitif et de troubles neurocognitifs (John et al., 2019) et qu'à l'inverse, les facteurs psychologiques positifs tels que l'auto-efficacité et le support social, semblent être associés à un meilleur fonctionnement cognitif (Zahodne, 2021). Tous ces facteurs apparaissent donc comme des cibles importantes dans la prévention et la prise en charge des troubles cognitifs, et plus globalement des maladies.



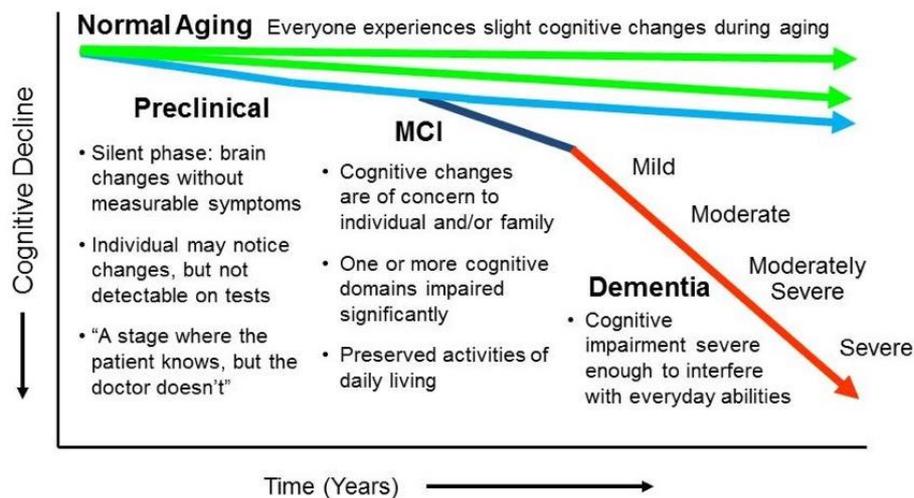
**Figure 11.** Interaction entre cognition, affect et comportement (Guo et al., 2020).

## 2. TROUBLES NEUROCOGNITIFS

### 2.1. Les troubles neurocognitifs

Selon le DSM-5, les troubles neurocognitifs (TNC) se caractérisent par une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs tels que la mémoire, l'attention, le langage, les fonctions exécutives, les praxies, les gnosies ou encore la cognition sociale (Albert et al., 2011; American Psychiatric Association, 2013). Ces altérations cognitives doivent être distinguées de celles survenant dans le contexte d'un état confusionnel ou ayant pour origine un autre trouble mental tel que la schizophrénie. Dans les troubles neurocognitifs, les altérations cognitives ont une origine neurologique et plusieurs maladies peuvent être en cause, notamment les maladies vasculaires telles que l'accident vasculaire cérébral, et les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence lobaire fronto-temporale ou encore la maladie à corps de Lewy. L'évolution des troubles cognitifs et les symptômes cliniques varient en fonction des sous-types étiologiques, et ces variations peuvent être utiles dans le diagnostic différentiel. En effet, alors que certains sous-types restent stables, d'autres peuvent fluctuer dans le temps. De même, selon l'étiologie, certains domaines cognitifs sont plus touchés que d'autres et certains symptômes comportementaux sont plus marqués que d'autres. Par exemple, la maladie d'Alzheimer qui est la plus importante cause des troubles neurocognitifs en représentant 60 à 70% de ces derniers, se caractérise par un début insidieux, une progression graduelle et une atteinte principalement mnésique (Prince et al., 2015).

Ainsi, les arguments en faveur d'un TNC sont avant tout cliniques, fournis par une analyse syndromique, la prise en compte des antécédents médicaux, mais également le niveau cognitif antérieur du patient, le contexte socioculturel et le témoignage de l'entourage (Sachdev et al., 2014). Les aidants fournissent en effet de précieuses informations lors de l'évaluation neuropsychologique en rapportant les difficultés de fonctionnement éprouvées par le patient dans le quotidien. Elles complètent les tests cognitifs idéalement réalisés pour quantifier les altérations cognitives. Dans le diagnostic, lorsque ces altérations sont modestes et n'interfèrent pas avec l'autonomie dans les actes du quotidien, on parle de « trouble neurocognitif mineur ». Lorsqu'elles sont significatives et interfèrent avec l'autonomie, on parle alors de « trouble neurocognitif majeur » et le niveau de sévérité est dit *léger* en présence de difficultés dans les activités instrumentales de la vie quotidienne, *modéré* lorsque les difficultés s'expriment dans les activités de base, ou *sévère* lorsque la dépendance est complète (McDonald, 2017).



**Figure 12.** Évolution des fonctions cognitives : du vieillissement normal aux troubles neurocognitifs majeurs.

## 2.2.Symptômes cognitifs

Les symptômes et les plaintes/difficultés observées dans le quotidien chez les patients présentant des troubles neurocognitifs, peuvent être multiples et toucher différents domaines cognitifs. Au niveau de l'attention, les atteintes neurocognitives peuvent se manifester par des difficultés à maintenir l'attention sur une période prolongée, en présence de stimuli intercurrents ou lorsque plusieurs tâches doivent être effectuées en même temps, et ce, par rapport à un état antérieur. Dans le quotidien, cela peut se traduire par des difficultés à réaliser des tâches dans des environnements multiples (e.g., télévision, conversation), une distractibilité accrue, des difficultés dans la réalisation des activités usuelles (e.g., gérer les finances, les

médicaments), ou peut se refléter par la présence d'erreurs et/ou le besoin de stratégies compensatoires.

Dans les fonctions exécutives, qui interviennent dans la régulation des pensées et des comportements, la résolution de problème ou encore la prise de décision, les symptômes peuvent se manifester par des difficultés de planification et d'organisation, une diminution de la capacité à manipuler mentalement des informations (e.g., additionner une liste de nombres), une diminution de la capacité à inhiber des réponses dominantes ou encore une capacité réduite à passer d'une tâche à une autre tout en s'adaptant efficacement à ses contraintes, et ce, de manière plus importante que celle attendue dans le vieillissement normal. Dans la vie courante, cela peut s'exprimer par une demande accrue d'effort pour faire aboutir des projets (e.g., organiser des vacances) ou pour, par exemple, être capable de changer de sujet de conversation lors d'une réunion, dans un contexte social. Au stade majeur, les projets complexes sont souvent abandonnés, et ces patients comptent alors sur une autre personne pour organiser les activités de la vie quotidienne ou prendre de décisions.

Quant à la mémoire, les patients au stade léger peuvent être amenés à occasionnellement se répéter, à rencontrer des difficultés à se souvenir d'événements récents, et à avoir besoin de rappels occasionnels (e.g., besoin de liste de choses à faire, calendrier). Dans les stades plus sévères, ces symptômes deviennent plus importants avec, par exemple, beaucoup de répétitions dans une même conversation, l'oubli des événements et/ou des informations nouvellement obtenues (e.g., oubli du contenu lu dans les premières pages d'un livre) et la nécessité de rappels fréquents pour orienter des tâches simples.

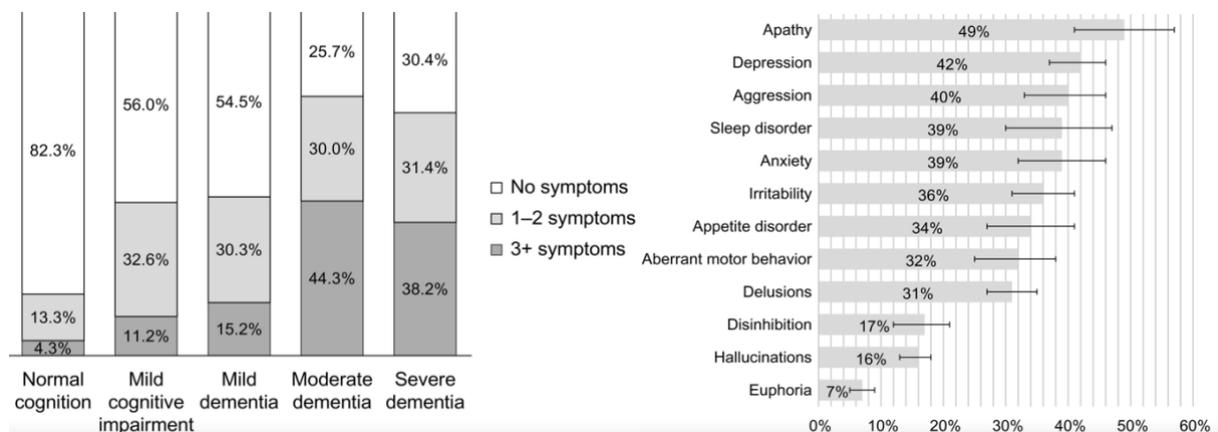
Au niveau du langage, les patients peuvent avoir des difficultés notables à retrouver leurs mots, une tendance à remplacer des mots spécifiques par des mots généraux, à faire des erreurs de langage (e.g., grammaticales) ou encore à utiliser des phrases passe-partout telles que « ce truc ». Également, les praxies et les gnosies peuvent être touchées et rendent les activités visuo-perceptives, visuo-constructive et perceptivo-motrices plus compliquées. Par exemple, au quotidien, cela peut s'exprimer par des difficultés dans la réalisation d'activités antérieurement maîtrisées (e.g., couture, menuiserie, déplacements) ou des difficultés pour s'orienter dans l'espace. Enfin, on peut observer des altérations dans la cognition sociale qui peuvent se manifester par des difficultés dans la reconnaissance des émotions, l'adoption de comportements socialement inadaptés ou encore une réduction de l'empathie.

Ensemble, ces altérations des facultés cognitives entraînent un dysfonctionnement social, c'est-à-dire une incapacité partielle ou totale à réaliser les activités de la vie quotidienne telles que

gérer son argent, utiliser les transports en commun ou encore s’habiller et se nourrir, et sont ainsi associées à une qualité de vie amoindrie, ainsi qu’un fardeau accru pour l’aidant.

### 2.3. Symptômes neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques sont des manifestations courantes des troubles neurocognitifs, et peuvent même être annonciateurs de l’apparition de ces derniers (Cummings et al., 1994). Ils font référence aux troubles comportementaux ou psychiatriques liés aux troubles neurocognitifs, et impliquent des troubles de l’affect, du comportement ou de la perception. Ils comprennent l’apathie, la dépression/dysphorie, l’anxiété, l’irritabilité, l’agitation/agressivité, les comportements moteurs aberrants, la désinhibition, l’euphorie, les idées délirantes, les hallucinations ainsi que les troubles du sommeil et les troubles de l’appétit (Cummings, 1997). La présence de ces symptômes neuropsychiatriques dans les TNC majeurs est très importante, et même presque incontournable selon certaines études qui rapportent des symptômes chez 98% des patients (García-Martín et al., 2022; Selbæk et al., 2013). Ils sont associés à un risque accru d’institutionnalisation précoce, des troubles cognitifs et fonctionnels plus importants ainsi qu’un fardeau accru pour les aidants (Okura et al., 2011; Sep et al., 2022).



**Figure 13.** Prévalences des symptômes neuropsychiatriques (Radue et al., 2019).

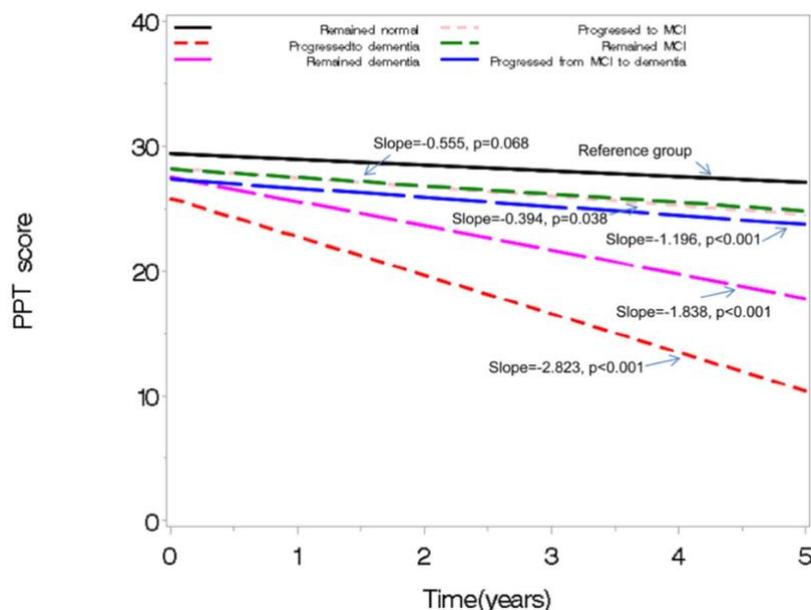
Dans les TNC mineurs, ils sont également très présents avec des prévalences allant de 35 à 85%, et sont particulièrement problématiques, car ils augmentent le risque de conversion vers les stades majeurs (Martin & Velayudhan, 2020). Plus précisément, les symptômes les plus fréquents sont l’apathie, la dépression puis l’anxiété, l’irritabilité et les troubles du sommeil (Zhao et al., 2016). L’agitation, la désinhibition, l’euphorie, les troubles de l’appétit et les psychoses sont, elles, beaucoup moins présentes. Elles ont tendance à se développer avec l’aggravation de la maladie alors que les symptômes comme l’apathie, la dépression ou l’anxiété sont d’ores et déjà présents aux stades mineurs ; mais quel que soit le stade, ces

symptômes neuropsychiatriques sont particulièrement problématiques et constituent donc un sujet d'étude important dans le cadre des troubles neurocognitifs.

#### **2.4. Impact des troubles neurocognitifs sur les capacités physiques**

Par rapport aux personnes âgées sans troubles cognitifs, les patients avec TNC présentent des capacités physiques plus faibles (Hesseberg et al., 2016; Sampaio et al., 2020). Par exemple, Pedersen et al. (2014) montrèrent que les personnes âgées incluses dans leur cohorte, présentant un TNC mineur, rapportaient des dysfonctionnements plus importants dans les 32 activités évaluées par le *Late Life Function and Disability Index*, et réalisaient des performances significativement moins bonnes que les personnes âgées sans troubles, sur la *Short Physical Performance Battery* (SPPB) qui évalue la vitesse de marche, le lever de chaise et l'équilibre. Au stade mineur, les prises en charge cognitives et physiques apparaissent alors comme particulièrement importantes afin de ralentir le déclin fonctionnel et l'avancée de la maladie. Longitudinalement, dans l'étude de Tolea et al. (2016) où 766 personnes âgées furent longitudinalement suivies, il fut montré que la mobilité déclinait de manière plus importante chez les patients ayant progressé d'un stade mineur à un stade majeur léger de TNC, par rapport à ceux qui restaient cognitivement sains. De même, ils montrèrent que le taux de déclin dans la mobilité était particulièrement important pour les individus évoluant d'une cognition normale vers un TNC majeur léger ainsi que pour ceux maintenant un TNC majeur léger : respectivement 2,8 et 1,8 fois plus élevé que celui observé chez les individus maintenant une cognition normale (Figure 14).

En 2020, la Conférence Canadienne de Consensus sur le Diagnostic et le Traitement de la Démence recommandait l'évaluation de la vitesse de marche en clinique chez tous les patients présentant des problèmes cognitifs (Montero-Odasso et al., 2020). Les troubles de la marche se positionnent désormais comme d'importants prédicteurs du développement et de la progression des altérations cognitives. Associées à un risque accru de chute, leurs détériorations augmentent avec la sévérité des troubles cognitifs. Par exemple, dans leur étude de cohorte de plus de 2000 participants, Beauchet et al. (2018) comparèrent les paramètres spatio-temporels entre les patients sans TNC, avec TNC mineur et avec TNC majeur, et mirent en évidence une diminution significative de la vitesse de la foulée et du temps passé en simple appui, et à l'inverse, une augmentation significative du temps de foulée et du temps passé en double appui, en phase d'appui et en phase d'oscillation, ainsi qu'une augmentation de la largeur du pas et de la variabilité de tous ces paramètres.



**Figure 14.** Taux de déclin de la mobilité en fonction du statut cognitif initial et du déclin cognitif (Tolea et al., 2016).

PPT= physical performance test.

## SYNTHÈSE

### Chapitre 1. La personne âgée présentant un trouble neurocognitif

Le vieillissement est associé à un ensemble de changements qui modifient notamment les capacités physiques et cognitives de la personne âgée. Or, les deux sont essentiels dans la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne, dont le maintien constitue un enjeu majeur. Dans les troubles neurocognitifs, qui se caractérisent par une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, le déclin des fonctions cognitives va au-delà de celui attendu dans le vieillissement normal, et les symptômes cognitifs sont très souvent accompagnés de « symptômes neuropsychiatriques ». De plus, il a été constaté que la maladie pouvait avoir un impact sur les capacités physiques, notamment la marche. On observe en effet, chez les patients présentant des troubles neurocognitifs, des capacités physiques plus faibles et une prévalence plus importante de troubles de la marche. Un intérêt croissant a, par conséquent, été porté à l'évaluation des capacités physiques dans le cadre des troubles cognitifs. Aussi, il est possible de se demander dans quelle mesure les symptômes neuropsychiatriques associés peuvent, eux aussi, avoir un impact et donc potentiellement exacerber les dysfonctionnements physiques trouvés dans les troubles neurocognitifs. Au stade mineur, ces symptômes neuropsychiatriques sont d'ores et déjà très présents et problématiques, car ils sont associés à un risque accru de conversion vers les stades majeurs. En particulier, l'un des plus fréquents est celui de l'apathie. Nous abordons ce dernier dans le chapitre suivant.

## CHAPITRE 2

### L'APATHIE

---

#### 1. L'APATHIE

##### 1.1. Définitions et manifestations cliniques de l'apathie

###### 1.1.1. Apathie

L'apathie qui tire son origine du mot grecque « *apathes* », signifiant sans ('*a*') émotion/passion ('*pathos*') est communément définie par un manque d'intérêt et d'enthousiasme, et utilisée pour décrire un état d'indifférence, d'indolence, d'insensibilité et de passivité, voire d'inertie. D'un point de vue clinique, il s'agit d'un syndrome caractérisé par une réduction des activités auto-initiées et dirigées vers un but, et son diagnostic repose sur un ensemble de manifestations pouvant s'exprimer dans les dimensions cognitive, émotionnelle, comportementale ou encore sociale. Plus spécifiquement, la dimension 'comportementale' de l'apathie fait référence à la réduction de l'initiation et du maintien des actions volontaires. La dimension 'cognitive' traduit la perte d'intérêt, de spontanéité et de curiosité pour les événements nouveaux ou habituels. La dimension 'émotionnelle', elle, se caractérise par une perte de spontanéité et de réactivité émotionnelle. Enfin, la dimension 'sociale' correspond à une perte d'intérêt et d'initiative pour l'entourage et les activités sociales (Chong, 2020).

###### 1.1.2. Évolution de la définition de l'apathie

Ce concept d'apathie en tant que syndrome multidimensionnel a été proposé en premier, en 1991, par Marin. Ce dernier proposa de définir l'apathie comme un trouble de la motivation, ayant pour manifestations une réduction des comportements dirigés vers un but et une diminution de ses concomitants cognitifs et émotionnels. Dans son modèle, Marin (1991) proposa ainsi une dimension comportementale, cognitive et émotionnelle pour catégoriser les expressions cliniques de l'apathie.

Par la suite, des définitions similaires mettant également en avant la multidimensionnalité de l'apathie émergèrent. Par exemple, Robert et al. (2002) définirent l'apathie comme « un trouble de la motivation comprenant un émoussement émotionnel, un manque d'initiative et d'intérêt ». Quelques années plus tard, Starkstein et al. (Starkstein & Leentjens, 2008) développèrent des critères diagnostiques sur la base du modèle de Marin et conceptualisèrent similairement l'apathie comme « un trouble de la motivation associé à une réduction des comportements dirigés vers un but, de la cognition et des concomitants émotionnels ».

En 2006, Levy & Dubois, quant à eux, proposèrent de définir l'apathie comme « une réduction quantitative des comportements volontaires et orientés vers un but (*'purposeful behaviors'*). Levy & Dubois (2006) remirent en question la place centrale de la motivation dans la définition de l'apathie. Selon eux, il paraissait délicat pour le clinicien d'identifier si la réduction des activités était le résultat d'un manque de motivation ou d'un autre dysfonctionnement. En d'autres termes, définir l'apathie comme un « manque de motivation » était, selon eux, une inférence résultant d'une interprétation psychologique d'un état comportemental, et bien que le manque de motivation puisse être une cause majeure, le même état comportemental observable pouvait résulter d'autres dysfonctionnement tels que des difficultés cognitives à élaborer un plan d'actions. En effet, les comportements dirigés vers un but auxquels est associée la notion d'approche et de plan, comprend, plus largement, un ensemble de processus qui transforme les intentions en action (voir chapitre 4, figure 30). Ils proposèrent alors, à la place, de considérer l'apathie comme une pathologie du comportement dirigé vers un but, et de considérer l'apathie comme un état observable et quantifiable. De plus, dans leur modèle tridimensionnel, considérant l'apathie elle-même comme un état comportemental, ils employèrent le terme de « déficit d'auto-activation » pour faire référence aux mécanismes comportementaux.

Par la suite, de nouvelles échelles de mesure et modèles d'apathie émergèrent, dans lesquels certaines dimensions furent ajoutées, renommées ou réorientées. Par exemple, Sockeel et al. (2006) identifièrent quatre dimensions : la curiosité intellectuelle, l'émotion, l'initiation de l'action et la conscience de soi. Radakovic et Abrahams (2014), eux, proposèrent (1) une dimension exécutive, dans le prolongement des travaux de Levy & Dubois (2006), faisant référence aux difficultés de planification de l'action, (2) une dimension émotionnelle et (3) une dimension d'initiation comportementale et cognitive. Enfin, Ang et al. (2017), eux, ajoutèrent dans leur modèle la dimension sociale, correspondant à la réduction de l'intérêt et de l'engagement pour les activités sociales.

### **1.1.3. Critères diagnostiques de l'apathie**

En partant de la définition de Marin (1991), Starkstein (2000) et dans un deuxième temps Starkstein et Leentjens (2008) proposèrent un ensemble standardisé de critères diagnostiques de l'apathie (Annexe 1). Dans ce travail, les auteurs soulignèrent l'importance d'un consensus sur de tels critères pour faciliter les recherches futures. Sur la base de ces critères, un patient était diagnostiqué apathique s'il présentait un manque de motivation par rapport à son niveau de fonctionnement antérieur ou aux normes de son âge et de sa culture (critère A). Les symptômes devaient être présents pendant au moins 4 semaines presque toute la journée et dans

au moins un domaine (comportement axé sur un objectif, cognition et émotions ; critère B). Ces symptômes devaient entraîner une altération significative dans des domaines fonctionnels importants (critère C). Enfin, ces symptômes ne devaient pas s'expliquer par une diminution du niveau de conscience des effets directs des substances (critère D). Il s'agissait ainsi de la première tentative de structurer les critères d'apathie en quatre parties : A/ la définition, B/ la description des domaines où les symptômes d'apathie peuvent apparaître, C/ la conséquence des symptômes en termes de fonctionnement, et D/ les critères d'exclusion (Starkstein & Leentjens, 2008).

En 2008, ces critères originaux furent révisés, et des critères comportant des étapes opérationnelles claires, facilement applicables dans la pratique clinique et dans les milieux de recherche furent développés (Robert et al., 2009). L'une des principales caractéristiques de ces critères était que le changement de motivation pouvait être observé (et mesuré) en examinant la réactivité d'un patient à des stimuli internes ou externes (Annexe 2). Chacun des trois domaines du critère B (comportement, cognition et émotion) comprenait deux types de symptômes : d'une part, les actions, cognitions et émotions auto-initiées ou « internes », et d'autre part, les symptômes relatifs à la réactivité du patient face aux stimuli « externes ».

Puis, à la suite des avancées considérables dans le domaine de l'apathie dans les troubles cérébraux, y compris sur les bases biologiques et neuronales de l'apathie, une nouvelle révision fut proposée par un groupe d'experts en 2018. Plusieurs raisons ont conduit à actualiser ces critères diagnostiques de l'apathie. La première était que la définition de l'apathie comme un trouble de la « motivation » était largement critiquée, car, comme expliqué précédemment, la « motivation » (critère A) est une interprétation psychologique d'états comportementaux internes, qui peut être difficile à mesurer objectivement (Levy & Dubois, 2006). De plus, dans le même temps, le concept de comportement/activité dirigé vers un objectif – interprété comme un ensemble de processus liés par lesquels un état interne se traduit, par une action observable, en l'atteinte d'un objectif – était de plus en plus utilisé dans le domaine des neurosciences (Brown & Pluck, 2000), et il a été proposé qu'elle soit utile pour opérationnaliser l'apathie dans un contexte clinique. Deuxièmement, les différents domaines de l'apathie (critère B) ont fait l'objet de discussions, et plus particulièrement l'importance d'ajouter « l'interaction sociale » comme domaine de l'apathie (Ang & al, 2017). Les dimensions dans lesquelles les symptômes pouvaient être observés (critère B) étaient donc relatives à la cognition/comportement, à l'émotion et à l'interaction sociale (Annexe 3).

Enfin, en 2021, de nouveaux critères ont été développés spécifiquement pour les patients présentant un trouble neurocognitif (Miller et al., 2021). Parmi les modifications, le domaine

B4 (interaction sociale) fut supprimé car il fut estimé que les preuves pour le garder en tant que domaine distinct chez les patients avec troubles neurocognitifs, n'étaient pas suffisantes à ce moment-là. Les symptômes relatifs à l'interaction sociale ont néanmoins été conservés, mais ont été intégrés dans les domaines B1 (diminution de l'initiative ; e.g., diminution des activités sociales), B2 (diminution de l'intérêt ; e.g., moins intéressé par les amis et la famille) et B3 (diminution de l'expression émotionnelle/réactivité ; e.g., moins affectueux). De plus, afin que les critères soient plus cohérents et facilement applicables, le mot « diminué » a été ajouté à chaque domaine (e.g., diminution des initiatives) qui, eux, ont été renommés « dimensions ». Aussi, les termes de « comportements », « cognition » et « émoussement émotionnel » des dimensions B1, B2 et B3 ont été respectivement remplacés par « initiative », « intérêt » et « expression/réactivité émotionnelle ». Enfin, l'exclusion des patients souffrant de maladies psychiatriques et de modifications du niveau de conscience, ainsi que le fait que ces comportements doivent constituer un changement par rapport au comportement habituel du patient, ont été soulignés. Au total, le diagnostic d'apathie est présent lorsque le patient présente au moins un symptôme dans au moins deux des trois dimensions que sont la 'diminution des initiatives', 'la 'diminution des intérêts' et la 'diminution des expressions et des réponses émotionnelles'. Ces symptômes doivent représenter un changement par rapport aux comportements habituels du patient, doivent être persistants et avoir un retentissement significatif sur son fonctionnement (Tableau 1).

Pour un diagnostic d'apathie le patient doit répondre aux critères A,B,C,D

#### **Critère A. Diagnostic primaire**

Le patient répond aux critères d'un syndrome de déficience cognitive ou de démence (défini par la classification CIM ou DSM5). Par exemple: Maladie D'Alzheimer, démence vasculaire, Démence fronto-temporale / à corps de Lewy; de Parkinson, une atteinte cognitive pré démentielle comme le trouble cognitif léger (MCI), une maladie d'Alzheimer prodromale ou un autre trouble cognitif

#### **Critère B. Symptômes et durée**

Le patient présente au moins 1 symptôme dans au moins 2 de ces 3 dimensions. Ces symptômes ont été persistant ou très fréquemment présents au minimum 4 semaines et représentent un changement par rapport au comportement habituel du patient. Ces changements peuvent être rapportés par le patient lui-même ou par l'observation d'autres personnes.

#### **Dimension B1 - Diminution des initiatives:**

moins spontané et/ou actif que d'habitude: a moins tendance à initier des activités habituelles comme les loisirs, les tâches ménagères, les soins personnels, la conversation les activités professionnels ou sociales

#### **Dimension B2 - Diminution des intérêts:**

- moins enthousiaste à propos de ces activités habituelles
- moins intéressé, ou moins curieux à propos des événements dans l'environnement
- moins intéressé par les activités et plans élaborés par d'autres
- moins intéressé par les amis et la famille
- moindre participation aux activités même si il/elle est stimulé
- moins de persévérance dans le maintien ou l'achèvement des tâches ou activités

**Critère C. Critères d'exclusion**

Ces symptômes ne sont pas exclusivement causés par une maladie psychiatrique, un handicap intellectuel, un handicap physique, un handicap moteur, un changement du niveau de conscience, des effets physiologique directs d'une substance.

**Critère D. Sévérité**

Ces symptômes causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles, sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement. Cette déficience doit être un changement par rapport au comportement habituel

**Tableau 1.** Critères diagnostiques de l'apathie (Miller et al., 2021).

**1.1.4. Difficultés dans l'identification de l'apathie : chevauchements et diversité symptomatiques et conceptuels**

Alors qu'il existe un consensus selon lequel l'apathie peut se manifester dans plusieurs domaines, certains points peuvent rendre difficiles son étude et son évaluation. Comme évoqué précédemment, il existe en fonction des auteurs des différences dans les définitions, les terminologies et le nombre de dimensions. De plus, dans la littérature et en milieu clinique, les termes d'*aboulie*, de *mutisme akinétique*, d'*amotivation* ou encore d'*avolition* peuvent être utilisés pour décrire des stades plus au moins sévères d'apathie.

Le terme « *abulia* » d'origine grecque signifiant sans ('*a*') volonté ('*boulē*') est en effet également utilisé pour décrire les états apathiques (Vijayaraghavan et al., 2002). Ces derniers peuvent être conceptualisés comme un spectre de déficit d'action volontaire, où l'apathie, l'aboulie et le mutisme akinétique correspondent respectivement aux états légers, moyens et sévères. Comme pour l'apathie, les caractéristiques de l'aboulie comprennent des difficultés à initier et à maintenir un comportement déterminé, une réduction de la parole spontanée, une diminution de la réactivité émotionnelle, une diminution des interactions sociales et un intérêt réduit pour les passe-temps habituels. Les termes « aboulie mineure » et « aboulie majeure » peuvent être utilisés pour désigner respectivement l'apathie et le mutisme akinétique. Le mutisme akinétique, lui, se caractérise par un manque de mouvements spontanés (akinésie) et de parole (mutisme) en l'absence de dysfonctionnement sensorimoteur. Les patients atteints de mutisme akinétique sont généralement assis toute la journée sans parler ni bouger. Néanmoins, comme peut en témoigner la présence d'un suivi visuel, l'excitation/ la vigilance est intacte, et de brèves réponses peuvent être produites avec une incitation suffisamment vigoureuse et persistante.

De surcroît, outre les confusions qu'il peut exister au sein même des définitions et des termes utilisés pour décrire les états apathiques, l'apathie présente des chevauchements

symptomatiques avec plusieurs autres troubles tels que l'anhédonie, la fatigue ou encore la dépression. Par exemple, on peut observer chez le patient dépressif comme chez le patient apathique, une perte d'intérêt et un ralentissement moteur, et les deux syndromes peuvent être concomitants. Pour autant, il s'agit bien de deux syndromes distincts avec des implications nerveuses qui leur sont propres, et alors que la dépression est accompagnée de sentiments de profonde tristesse, l'apathie, elle, à l'inverse, est associée à un émoussement émotionnel (Tagariello, Girardi & Amore, 2009). Il est alors important d'être capable de les distinguer, afin de proposer un traitement approprié, en particulier au regard des conséquences négatives que peut engendrer un traitement non adapté. Par exemple, il a été montré que les antidépresseurs pouvaient induire le développement de l'apathie (Masdrakis, Markianos & Baldwin, 2023 ; Padala et al., 2020).

## **1.2.Apathie : pourquoi s'en soucier ?**

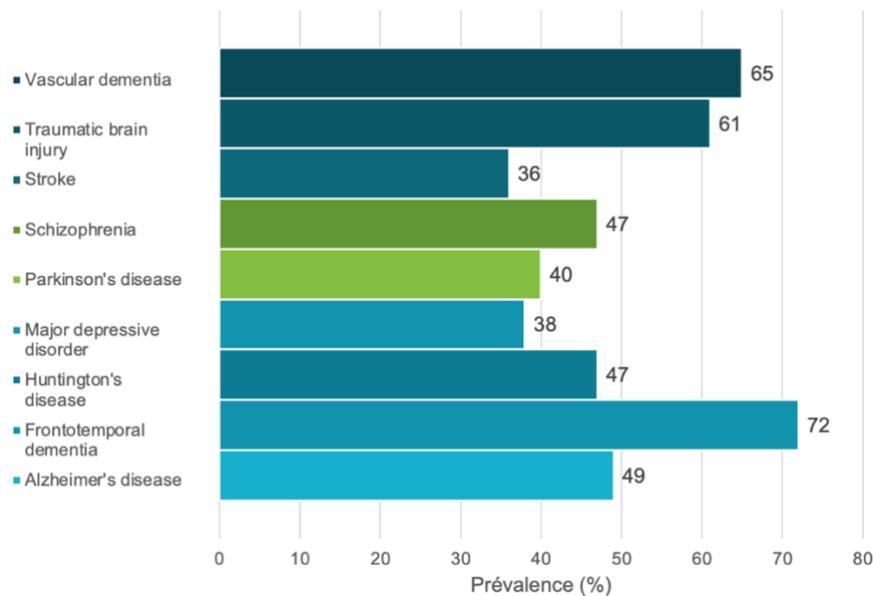
### **1.2.1. Une prévalence élevée**

L'apathie est un syndrome envahissant dans les troubles neurologiques et psychiatriques et peut également être présente dans des conditions non pathologiques, notamment chez les personnes âgées en bonne santé où sa présence semble être un signe précoce de déclin cognitif.

Dans les troubles neurocognitifs, l'apathie est l'un des symptômes neuropsychiatriques les plus communément rencontrés. En fonction des études, sa prévalence varie entre 11 et 40 % au stade mineur (Apostolova et al., 2008), et s'élève à environ 70% dans les stades majeurs (García-Martín et al., 2022 ; Steinberg et al., 2008). Sa présence augmente donc avec la gravité de la maladie : ce que Manera et al. (2019) rapportaient dans leur étude avec une prévalence de 25% dans les troubles neurocognitifs mineurs contre 77% dans les majeurs.

Plus spécifiquement, l'apathie est très répandue dans les troubles neurodégénératifs, en particulier dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson (MP) et les dégénérescences fronto-temporales (DFT), ainsi que dans les maladies cérébrovasculaires. De même, les prévalences rapportées varient beaucoup d'une étude à l'autre, en fonction, notamment, de l'outil d'évaluation utilisé et de la population étudiée, mais les études s'accordent sur le fait que l'apathie est très fréquente. Dans la MP, selon une méta-analyse rassemblant plus de 5000 personnes atteintes de MP, l'apathie toucherait près de 40% des patients (den Brok et al., 2015). Dans la MA, une prévalence de 60,3% en ambulatoire et de 32,8% en communauté a été rapportée (van Reekum et al., 2005) ; et plus récemment, dans une méta-analyse basée sur 48 études, avec une prévalence de 49%, l'apathie se positionnait comme le symptôme neuropsychiatrique le plus fréquent, devant la dépression, l'agressivité et l'anxiété (Zhao et al.,

2016). Dans les troubles neurocognitifs d'origine vasculaire, sa prévalence s'élèverait à environ 60-65% (Santos et al., 2018 ; Staekenborg et al., 2010). Enfin, en post accident vasculaire cérébral (AVC), l'apathie surviendrait chez 1/3 des patients (Caeiro et al., 2013 ; van Dalen et al., 2013).



**Figure 15.** Prévalence de l'apathie dans les maladies neurologiques et psychiatriques.

Ce schéma est adapté de Husain & Roiser, (2018a).

## 1.2.2. Un impact délétère sur l'évolution des troubles neurocognitifs

### 1.2.2.1. L'apathie : un syndrome associé à une détérioration clinique accrue

Dans les troubles neurocognitifs, l'apathie est associée à un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide (Lechowki et al. 2009 ; Robert et al. 2006 ; Starkstein et al. 2006). Notamment, Starkstein et al. (2006) montrèrent, dans la maladie d'Alzheimer, que les patients apathiques présentaient longitudinalement, une baisse significativement plus importante dans les scores aux Mini Mental State Examination (MMSE), ainsi qu'un déclin fonctionnel accru dans la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne (e.g., soins personnels, locomotion), tel que mesuré par le *Functioning Independence Measure*. Lechowki et al. (2009) ont, quant à eux, en utilisant l'échelle de Lawton, mis en évidence un risque accru de perte des capacités à réaliser les activités instrumentales (e.g., faire les courses, ménage, transport, finance) ; avec notamment, pour une baisse de 3 points au MMSE sur une période de 1 an, une probabilité de déclin fonctionnel de 0.45 pour les patients apathiques contre 0.28 pour les non-apatiques.

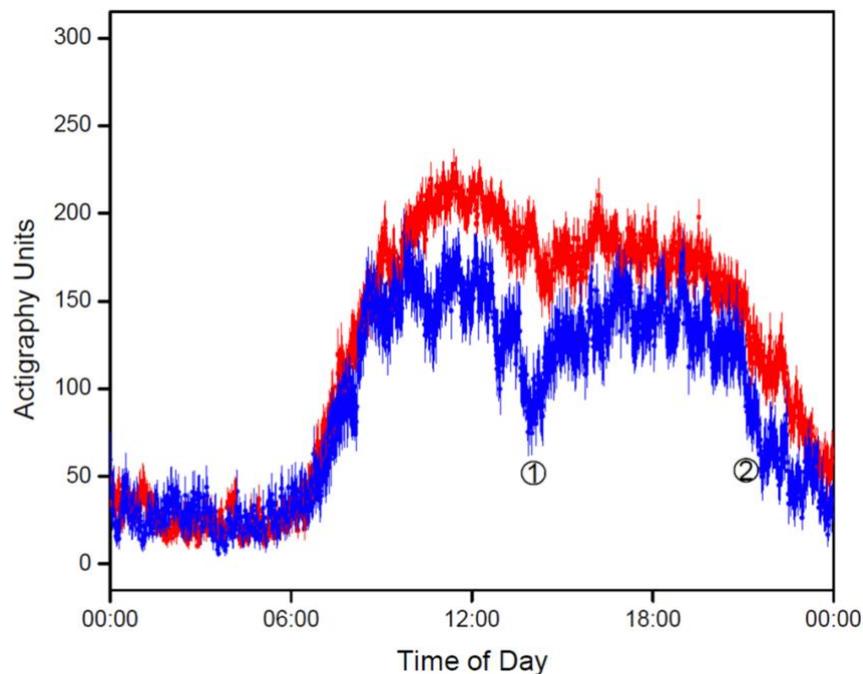
L'apathie a ainsi un fort impact sur l'évolution de la maladie et est associée à un risque accru de conversion vers les stades plus sévères. Dans leur méta-analyse, van Dalen et al. (2018) mirent en évidence un risk ratio de 1.81 de développer un TNC majeur. De plus, l'apathie a été associée à un risque plus important d'institutionnalisation ainsi qu'une morbidité et une mortalité accrues. Dans leur étude, van der Linde et al. (2017) mirent en évidence dans un échantillon de plus de 3500 personnes âgées, que l'apathie était le symptôme le plus stable au cours du temps, avec une probabilité de 62% de présenter encore ce symptôme l'année suivante, et que la probabilité de mortalité était 3,1 fois plus importante chez les personnes apathiques.

De même, dans les études transversales, l'apathie a été associée à des limitations fonctionnelles plus importantes (Lam et al., 2007 ; Onyike et al., 2007 ; Yeager & Hyer, 2008). Par exemple, c'est ce que Zhu et al. (2019) ont mis en évidence auprès de patients présentant des troubles cognitifs très légers à modérés (*Clinical Dementia Rating*= 0.5, 1, 2), à l'aide du *Functional Assessment Questionnaire*. Dans ce dernier, qui évalue les capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne telles que la capacité à gérer ses finances, à faire ses courses ou encore à se préparer à manger, les scores étaient moins bons en présence d'apathie, et ce, à tous les stades de sévérité de déclin cognitif. Ces limitations ont été associées à une qualité de vie amoindrie (Hongisto et al., 2018 ; Samus et al., 2005 ; Yeager & Hyer, 2008), ainsi qu'un fardeau plus important pour les aidants (Benoit et al., 2008 ; Dauphinot et al., 2015 ; Fresnais et al., 2022).

#### 1.2.2.2.L'apathie : impact sur le fonctionnement physique

La réduction quantitative des comportements dirigés vers un but qui caractérise l'apathie, s'applique aux activités physiques : plusieurs travaux ont mis en évidence une réduction de ces dernières, chez les patients apathiques. Notamment, Yao et al. (2015), en utilisant des questionnaires sur les habitudes en activités physiques, ont trouvé auprès de personnes âgées vivant dans la communauté, que le degré d'apathie était négativement associé aux activités physiques et sportives, et à l'inverse, positivement associé au temps passé à regarder la télévision. Dans la MA, en utilisant une mesure quantitative actigraphique, David et al. (2010), eux, montrèrent que les patients apathiques avaient une activité motrice plus faible sur une période d'enregistrement de 75 minutes. Similairement, cette même équipe de recherche, avec cette fois-ci le port d'un ActiGraph sur une période de 7 jours, montrèrent chez les patients MA (MMSE moyen à 21,4), que l'apathie était associée à une quantité d'activité physique quotidienne réduite (David et al., 2012). De même, Zeitzer et al. (2013) mirent en évidence un pattern d'activité physique quotidien différent chez les patients MA apathiques, avec plus spécifiquement, une réduction des activités en début d'après-midi (Figure 16). Enfin,

Valembois et al. (2015), eux, identifièrent une réduction de l'activité physique chez les patients apathiques sur les périodes 9h-12h et 18h-21h.



**Figure 16.** Courbes d'activité moyenne chez des individus avec (bleu) vs sans apathie (rouge).

Quant aux capacités physiques, l'apathie semble également avoir un impact. Par exemple, chez les personnes âgées sans troubles cognitifs, Maruta et al. (2022) mirent évidence, dans leur échantillon de 882 participants, que l'apathie était associée au statut de fragilité, avec un odds ratio de 1.80, et que les 23,7% participants apathiques présentaient des incapacités physiques plus importantes, telles qu'évaluées par la force de préhension et la vitesse de marche. Dans le même ordre d'idée, Ayers et al. (2017) ont montré, dans leur étude de cohorte, que l'apathie était associée à un risque accru de présenter une vitesse de marche faible, un état de fragilité et des capacités réduites à réaliser les activités de la vie quotidienne, avec respectivement des hazard ratio de 2.10, 2.86 et 3.43. Henstra et al. (2019) ont, eux, suivi plus de 2500 personnes âgées sur une période de 2 ans et ont rapporté une association entre l'apathie et le nombre de chutes, ainsi qu'un déclin dans les *physical performance scores* comprenant les performances de marche, de levers de chaise et d'équilibre. De plus, dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont mesuré la vitesse de marche, la force de préhension ainsi que la quantité d'activité physique quotidienne et le niveau de fonctionnement par l'intermédiaire de deux questionnaires auto-rapportés (Henstra et al., 2019). Dans leurs résultats transversaux, les sujets apathiques présentaient un fonctionnement physique moins bon sur toutes ces mesures, et longitudinalement, l'apathie prédisait le déclin dans les mesures subjectives.

Concernant les populations pathologiques, plusieurs évidences suggèrent que l'apathie pourrait également avoir un impact sur les capacités physiques. Par exemple, Pederson et al. (2009) ont mis en évidence que l'apathie était associée à des symptômes moteurs plus importants dans la maladie de Parkinson. Dans les AVC, Mayo et al. (2009) ont montré dans leur étude longitudinale que l'apathie était négativement associée au fonctionnement physique tel qu'évalué par la *Stroke Impact Scale*, ainsi qu'à une faible santé physique perçue. Enfin, dans la MA, en utilisant la *Rating Scale for Gait Evaluation in Cognitive Deterioration*, Olazàran et al., ont montré que l'apathie prédisait les dysfonctionnements de la marche. De plus, de nombreuses autres études ont rapporté, dans les troubles neurocognitifs, des associations entre l'apathie et les sous-scores physiques des échelles évaluant les capacités fonctionnelles. Cependant, il est important de noter que l'ensemble de ces études se sont basées sur des mesures subjectives (i.e., auto-rapportées ou rapportées par le clinicien). Il serait donc intéressant d'examiner ces relations en ayant recours à des mesures objectives quantitatives.

### ÉLÉMENTS MARQUANTS

Alors qu'il semble important de connaître les potentielles limitations physiques qui peuvent être associées à l'apathie, qui, au même titre que les dysfonctionnements cognitifs, peuvent induire une perte d'autonomie, celles-ci sont encore peu documentées dans le cadre des troubles neurocognitifs.

## 1.3. Évaluation de l'apathie

### 1.3.1. Mesures subjectives

De nombreuses échelles existent pour évaluer l'apathie. Parmi elles, l'*Apathy Evaluation Scale* (AES) développée par Marin, et le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) développé par Cumming et al. (1997) sont les échelles cliniques les plus communément utilisées et celles qui présentent les mesures psychométriques les plus robustes. Alors que le NPI évalue un large éventail de symptômes neuropsychiatriques, l'AES est une échelle de 18 items évaluant spécifiquement la dimension comportementale, cognitive et émotionnelle de l'apathie (e.g., « Il/Elle a des activités dans la journée », « Il/Elle s'intéresse aux choses », « Lorsque quelque chose de positif arrive, il/elle est tout excité »). Pour cette échelle, trois formes d'administrations existent : la version auto-rapportée pour le *patient* (AES-S), la version *informant* (AES-I) et la version *clinicien* (AES-C). De manière similaire, l'*Apathy Inventory* développé par Robert et al., (2002) pour les maladies neurologiques, est proposé en trois versions et évalue l'émoussement émotionnel, le manque d'initiative et le manque d'intérêt (Annexe 4).

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, Starkstein et al., développèrent l'*Apathy Scale* (AS), une version modifiée de l'AES en 14 items ; et plus tard, Sockeel et al. (2006) développèrent l'*Lille Apathy Rating Scale* (LARS), un entretien structuré composé de 33 questions particulièrement intéressantes pour dresser le profil apathique du patient, portant sur les activités quotidiennes, les centres d'intérêt, la prise d'initiatives, l'intérêt pour la nouveauté, les efforts volontaires (e.g, Quand le patient décide de faire quelque chose, est-ce qu'il fait facilement des efforts pour réussir ou est-ce que c'est difficile ?), l'intensité des émotions, l'inquiétude (e.g., Quand le patient a un ennui, est-ce que cela le préoccupe ?), la vie sociale et la capacité d'auto-critique (e.g., est-ce que le patient arrive à critiquer ses propres avis, à revenir sur ses opinions ou ses actions ?). Enfin, pour les patients avec des troubles neurocognitifs avancés, le *Dementia Apathy Interview and Rating* (DAIR) et l'*Apathy in Dementia – Nursing Home* (APADEM-NH) sont proposés ; et pour les patients présentant un profil de dysfonctionnement exécutif, la *Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe) peut être utilisée. Quant aux questionnaires auto-rapportés, en plus de la version *patient* de l'AES et de l'AI, d'autres échelles sont proposées comme l'*Apathy Motivation Index* (AMI) et la *Dimensional Apathy Scale* (DAS). L'AMI évalue « l'activation comportementale », la « motivation sociale » et la « sensibilité émotionnelle » (Annexe 5). La DAS, elle, évalue le manque d'initiation, l'émoussement émotionnel ainsi que la dimension exécutive de l'apathie qui fait référence aux difficultés de planification, d'organisation et d'attention (e.g., j'éprouve des difficultés à me concentrer, je suis facilement ; Annexe 6).

### **1.3.2. Mesures objectives**

Un intérêt croissant a été porté aux mesures objectives qui corrélerent avec l'apathie, notamment celles basées sur les technologies. Comme rapporté précédemment, plusieurs études ont quantifié les activités physiques quotidiennes par l'intermédiaire de l'actigraphie. En montrant, en ambulatoire, une réduction des activités chez les individus apathiques, ces études ont mis en avant l'intérêt de l'actigraphie pour compléter l'évaluation de l'apathie et la réduction quantitative des comportements dirigés vers un but qui la caractérise. Similairement, en utilisant le système de positionnement global (GPS) dans le milieu écologique du patient, il a été montré que l'étendue de l'espace de vie où les individus apathiques se déplacent, est plus faible par rapport aux non apathiques (Tung et al., 2014). Dans le même ordre d'idée, des technologies telles que les capteurs infrarouges et les maisons intelligentes se sont alors positionnées comme des outils intéressants pour capturer le fonctionnement dans les activités de la vie quotidienne (König et al., 2014).

À côté de cela, plusieurs études ont identifié des biomarqueurs objectivement mesurables qui pourraient être utiles à l'évaluation de l'apathie. Par exemple, en rapportant dans leur étude, des corrélations entre les paramètres paralinguistiques et les sous-dimensions de l'apathie, König et al. (2019) montrèrent que les biomarqueurs liés à la voix pouvaient être particulièrement utiles dans l'évaluation clinique. Dans le même ordre d'idées, certains auteurs montrèrent chez les apathiques un émoussement de la modulation pupillaire en présence de stimuli incitatifs, ou encore des comportements de balayage visuel différents, avec des durées réduites de fixation du regard sur des images sociales (Chau et al., 2016 ; Muhammed et al. 2016). Il a, de ce fait, été proposé que l'émoussement émotionnel et social qui caractérisent l'apathie, puissent être détectés par des mesures de suivi du regard ou des analyses automatisées de l'expressivité faciale (Zeghari, König, et al., 2021).

En outre, les technologies permettent la mise en place de tâches informatisées sur lesquelles il est possible de capturer le comportement des individus apathiques en observant des paramètres d'intérêt tels que les durées et intensités d'engagement dans la tâche, les temps de latence (i.e., entre l'application d'un stimulus et la réponse), ou encore les réponses sur des tâches de prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Dans ce contexte, certains chercheurs développent des outils (e.g., applications) qui se veulent faciles d'usage pour le clinicien, dans le but de compléter les évaluations subjectives et de favoriser une détection précoce et un diagnostic plus précis de l'apathie. Par exemple, en se basant sur le paradigme de prise de décision basée sur l'effort et la récompense dans lequel des comportements spécifiques à l'apathie ont été identifiés, Zeghari et al. (2021) développèrent un jeu sur tablette où la volonté à réaliser des efforts pour différents niveaux de retours positifs, est évaluée. Autre exemple, Manera et al. (2023), eux, développèrent une application ludique pour quantifier les intérêts qui, on le sait, diminuent avec l'apathie.

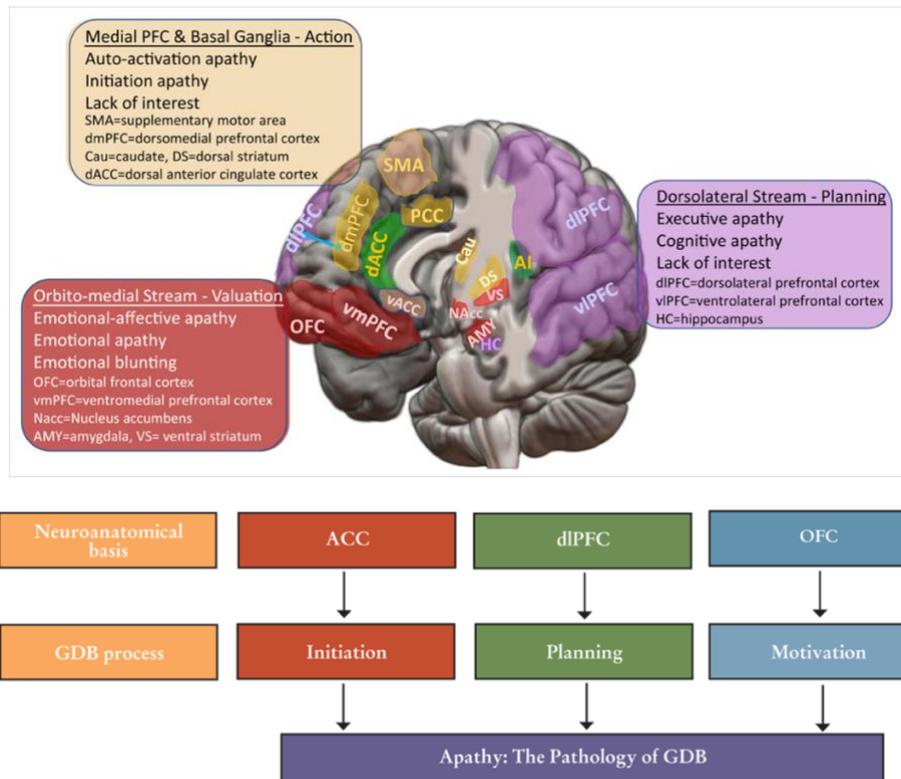
## **2. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'APATHIE**

### **2.1. Apathie : cadres neurocognitifs**

Comme plusieurs mécanismes et étapes sont nécessaires pour atteindre le comportement dirigé vers un but, il a été proposé que la physiopathologie de l'apathie, en tant que trouble des comportements dirigés vers un but, puisse être multiple et notamment résulter de dysfonctionnement survenant lors de l'élaboration, l'exécution et/ou le contrôle de ces derniers. En effet, de multiples processus sont impliqués dans les comportements dirigés vers un but tel que le traitement des déterminants qui influencent l'intention d'agir, l'élaboration du plan

d'action ainsi que l'initiation, l'exécution et le contrôle des actions (Brown & Pluck, 2000). L'apathie pourrait ainsi résulter d'un dysfonctionnement survenant à n'importe laquelle de ces étapes, ce qui pourrait être sous-tendu, tel que proposé par Levy & Dubois (2006), par des mécanismes affectifs, cognitifs et/ou d'auto-activation. L'apathie pourrait donc survenir pour différentes raisons et plusieurs mécanismes pourraient expliquer le syndrome apathique et ses différentes sous-formes. Notamment, il a été suggéré que ses différentes sous-formes puissent être liées à différents mécanismes sous-jacents ainsi qu'à des régions cérébrales spécifiques (Figure 17). Plus précisément, selon le modèle incontournable proposé par Levy & Dubois (2006), l'apathie pourrait être le résultat d'une incapacité à associer les informations affectives et émotionnelles aux comportements en cours et à venir, qui fournissent la valeur motivationnelle et influencent par conséquent la volonté d'accomplir ou de maintenir des actions (Levy & Dubois, 2006 ; Levy, 2012). Ce dysfonctionnement dans les mécanismes affectifs (/motivationnels) correspondrait à la sous-forme émotionnelle de l'apathie, s'exprimant cliniquement par l'émoussement émotionnel, et serait associé à des lésions ou des perturbations dans le système limbique, et plus particulièrement dans le cortex préfrontal orbito-médial et le striatum ventral. L'apathie pourrait également être le résultat de dysfonctionnements cognitifs, en particulier des fonctions exécutives qui sont nécessaires pour planifier et mettre en œuvre efficacement les comportements dirigés vers un objectif. Cette sous-forme cognitive de l'apathie serait associée à un dysfonctionnement ou à des lésions du cortex préfrontal dorsolatéral et des noyaux caudés dorsaux. Enfin, l'apathie pourrait être liée à un déficit d'auto-activation correspondant à une déconnexion entre le système motivationnel et le système exécutif de l'action, et cette sous-forme serait principalement liée à des perturbations dans le cortex préfrontal dorsomédian, le cortex cingulaire antérieur ainsi que dans la partie interne du globus pallidus.

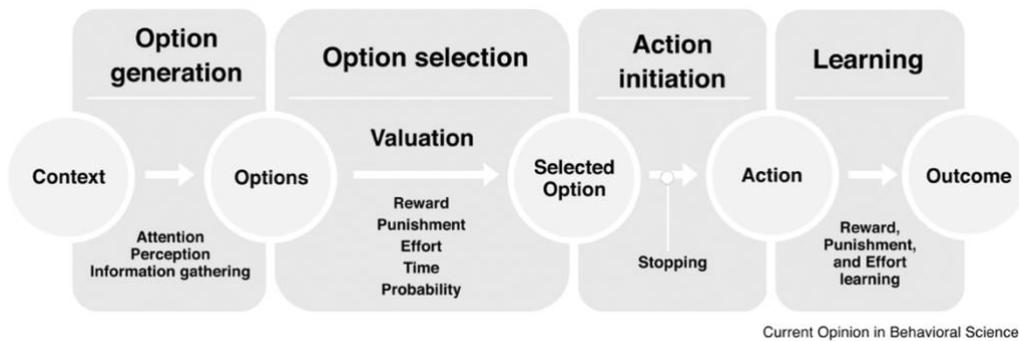
Cette idée selon laquelle différentes régions cérébrales sont impliquées et différentes sous-formes d'apathie peuvent survenir en fonction du processus perturbé a largement été repris par la suite, avec quelques apports supplémentaires tels que l'implication de structures associées au fonctionnement moteur (e.g., aire supplémentaire motrice) dans la dimension comportementale (Ducharme, Price & Dickerson, 2018 ; Pagonabarraga et al., 2015 ; Passamonti, Lansdall & Rowe, 2018). À ce jour, l'ensemble des preuves actuelles relie l'apathie à des dysfonctionnements au sein des réseaux reliant les zones frontales aux ganglions de la base, et suggèrent l'existence d'associations préférentielles, mais non exclusives, entre certaines structures et les différentes sous-dimensions de l'apathie (Kumfor et al., 2018).



**Figure 17.** Régions du cerveau impliquées dans l’apathie : modèle multimodal.

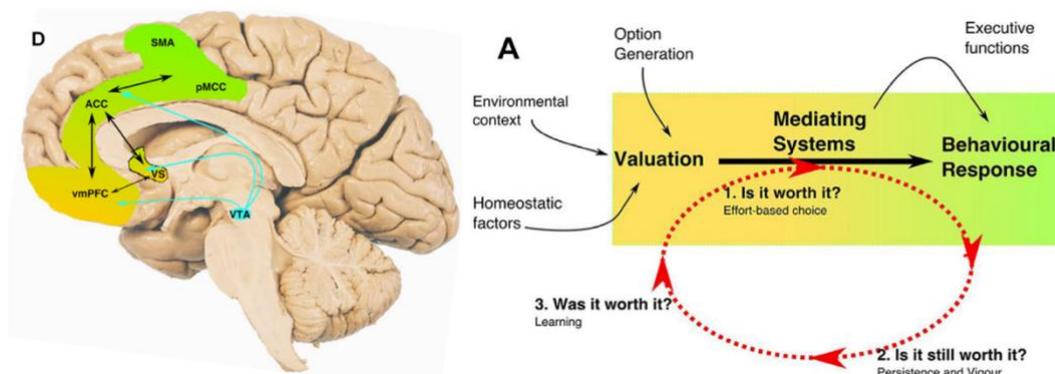
Schéma issu de Steffens et al. (2022), basé sur le modèle de Levy & Dubois (2006).

À côté de cela, les recherches utilisant des modèles animaux ont suggéré que les mécanismes impliqués dans les comportements motivés pouvaient être conceptualisés dans le cadre des prises de décision basée sur l’effort et les récompenses, qui décrit comment les bénéfices ou récompenses potentiels sont évalués en fonction du coût nécessaire pour y parvenir, et de ce fait, comment les prises de décision sont réalisées quant à l’engagement ou non dans des actions données (Salamone et al., 2016). Dans ce contexte, un intérêt croissant a été porté au cadre conceptuel de la prise de décision basée sur l’effort et la récompense pour comprendre les troubles motivationnels tels que l’apathie (Bonnelle, Veromann, et al., 2015; Le Heron et al., 2019). Plus précisément, il a été proposé que les mécanismes sous-jacents responsables de l’apathie puissent résider dans ceux déployés dans la prise de décision basée sur l’effort et la récompense ; notamment dans la génération d’option qu’elle soit auto-générée ou dépendante des indices de l’environnement, dans l’évaluation coût-bénéfice des options dont il en découle la sélection des options, dans l’initiation des actions et/ou enfin dans la phase d’interaction avec le résultat dans laquelle une comparaison avec les prédictions faites avant l’initiation de l’action est réalisée afin d’ajuster les comportements et dont il en découle l’apprentissage des associations action-résultat qui influencent les choix futurs (Husain & Roiser, 2018b; Sinha et al., 2013; Figure 18, 19).



**Figure 18.** Mécanismes décisionnels proposés comme impliqués dans la mise en place des comportements dirigés vers un but et perturbés dans l'apathie.

Ce schéma est issu de Nobis & Husain (2018), basé sur le modèle de Kalis et al. (2008).



**Figure 19.** Bases cérébrales supportant les étapes du comportement dirigé vers un but.

Ce schéma est issu de LeHeron et al.(2019).

## **2.2.Régions du cerveau impliquées dans l'apathie : corrélats issus des études de neuroimagerie**

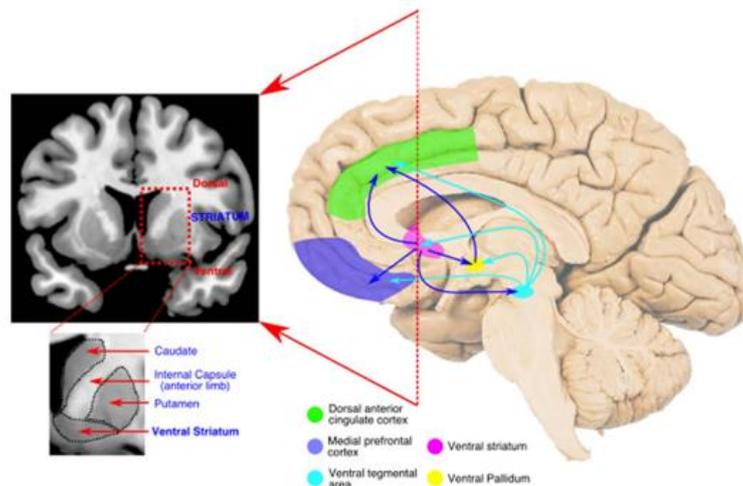
De nombreuses études et cas cliniques ont rapporté des manifestations comportementales de type apathique en présence de dysfonctionnements ou de lésions au sein des lobes frontaux et des ganglions de la base, et il est désormais bien accepté que l'apathie repose sur des dysfonctionnements au sein des circuits reliant les régions frontales aux ganglions de la base, en particulier le long de l'axe fronto-striatal. Par exemple, Bhatia & Marsden (1994) décrivaient les changements comportementaux de 240 patients présentant des lésions dans le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus, et rapportaient le nombre élevé de cas d'apathie. Similairement, plusieurs études ont rapporté des fréquences élevées de troubles apathiques à la suite de lésions focales dans les lobes frontaux ou les ganglions de la base (Eslinger & Damasio, 1985; Laplane et al., 1981). De plus, l'apathie s'avère être particulièrement courante dans les DFT qui touchent les zones frontales (Rosen et al., 2002), ainsi que dans les maladies neurodégénératives associées à des lésions directes du striatum, du globus pallidus et du noyau

sous-thalamique comme dans la Paralyse Supranucléaire Progressive et la maladie de Huntington (Matmati et al., 2022).

Les études menées dans les maladies neurodégénératives ont fourni des informations précieuses sur les corrélats neuronaux de l'apathie et ont presque systématiquement mis en évidence des changements structurels ou des anomalies le long de l'axe fronto-ganglionnaire basal, avec une implication particulièrement importante du cortex cingulaire antérieur (CCA) et du striatum ventral (SV) dans les régions sous-corticales (Kos et al., 2016; Le Heron, Apps., et al., 2018; Moretti & Signori, 2016). Dans la MA, de nombreuses études de neuroimagerie utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont identifié une atrophie au sein du CCA et du cortex frontal médial, et certaines d'entre elles ont trouvé une diminution du volume dans les ganglions de la base, notamment dans le putamen et le noyau caudé (Starkstein & Brockman, 2018; Theleritis et al., 2014). Par exemple, Tunnard et al. (2011) ont, dans leur étude, réalisé des IRM auprès de 111 patients atteints de MA légère à modérée, et ont rapporté des volumes plus faibles dans le CCA et le cortex orbitofrontal (COF). De même, Bruen et al. (2008) rapportèrent une perte de volume de matière grise dans le CCA, ainsi que dans le gyrus frontal inférieur, le noyau caudé et le putamen. Quant aux études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP), celles-ci soutiennent également l'implication du CCA et rapportent couramment, de surcroît, une perfusion et un métabolisme réduits dans le COF, ainsi que dans les régions temporales et le gyrus frontal inférieur (Benoit et al., 2004; Holthoff et al., 2005; Marshall et al., 2007; Migneco et al., 2001).

Dans leur méta-analyse, incluant 41 études MA, DFT et MP, Raimo et al. (2019) mirent également en évidence l'implication du gyrus frontal inférieur. Plus spécifiquement, leurs sous-analyses révélèrent que cette dernière était davantage marquée chez les patients DFT, alors que pour les patients AD, l'apathie était davantage associée à une réduction de la perfusion et du volume dans le CCA. De plus, dans la DFT, des changements structurels et métaboliques furent trouvés dans le cortex préfrontal dorsolatéral (dlCPF) et ventrolatéral (vlCPF), le COF et la zone médiale frontale-CAA (Bertoux et al., 2012; Rosen et al., 2005; Zamboni et al., 2008).

Enfin, dans la MP, les preuves convergent vers des anomalies dans les régions frontales et pariétales inférieures, en particulier dans la région frontale médiale, y compris le COF, le CPF ventromédian et le CAA (Baggio et al., 2015; Huang et al., 2013; Skidmore et al., 2013). Les preuves impliquent également le striatum ventral et le mésencéphale contenant les neurones dopaminergiques de la zone tegmentale ventrale (VTA) innervant les structures fronto-striatales (Lawrence et al., 2011; Robert et al., 2014).



**Figure 20.** Zones neuronales impliquées dans l'apathie.

À côté de cela, les études menées dans les maladies cérébrovasculaires, et notamment celles menées chez les patients ayant subi un AVC, ont également fourni des preuves intéressantes pour la compréhension physiopathologique de l'apathie. Selon l'hypothèse vasculaire, les maladies cérébrovasculaires augmenteraient le risque d'apathie en provoquant potentiellement des perturbations dans les réseaux supportant les comportements dirigés vers un but (Wouts et al., 2020). Les lésions liées aux AVC dans les zones frontales et sous-corticales ont été plusieurs fois associées au développement de l'apathie (Kang & Kim, 2008; Maeda et al., 2012; Mihalov et al., 2016). Cependant, il est également important de noter que certaines méta-analyses ont échoué à trouver un modèle cohérent d'association entre l'emplacement spécifique de l'AVC et l'apathie post-AVC (Douven et al., 2017). Autrement dit, si on admet que l'apathie est le résultat de lésions localisées spécifiquement dans les ganglions de la base ou le CPF, on devrait s'attendre à ce que les lésions causées par les AVC dans ces zones induisent de facto des symptômes d'apathie ; or ce n'est pas le cas. En revanche, certaines études ont montré que l'apathie et les dysfonctionnements associés dans la zone fronto-ganglionnaire pourraient survenir à la suite de lésions plus éloignées, et il a été ainsi suggéré que l'apathie pourrait résulter de lésions focales situées dans des régions éloignées, mais connectées aux territoires frontaux et aux ganglions de la base. Les dysfonctionnements liés aux maladies cérébrovasculaires pourraient entraîner des perturbations en dehors des territoires initialement endommagés et se propager par l'intermédiaire des connexions structurelles ou fonctionnelles. Tay et al. (2019, 2020) proposèrent alors dans leur modèle, que l'apathie puisse être le résultat de dommages au sein d'un réseau à grande échelle, relatif aux comportements dirigés vers un but.

### **2.3.Corrélats neurochimiques : focus sur la dopamine**

Il est largement accepté que le système dopaminergique joue un rôle central dans la motivation (Schultz et al., 1997). Plusieurs preuves ont donc, de manière cohérente, associé l'apathie à des dysfonctionnements dans ce dernier (Chong, 2018 ; Mitchell, Herrmann & Lanctôt, 2010 ; Pagonabarraga et al., 2015). En particulier, dans la maladie de Parkinson, plusieurs faisceaux de preuves telles que l'apparition ou l'amélioration des symptômes apathiques lors de la réduction ou l'augmentation des médicaments dopaminergiques (Blundo & Gerace, 2015 ; Thobois et al., 2013), ou encore des anomalies morphologiques dans les noyaux accumbens (Carriere et al., 2014), des niveaux réduits de transporteurs de dopamine striataux (Santangelo et al., 2015) et une réduction de la connectivité fonctionnelle dans les voies fronto-striatales (Baggio et al., 2015), supportent cette idée d'une association entre l'apathie et des déficits dopaminergiques. Similairement, dans les autres maladies neurologiques ou psychiatriques où l'apathie est omniprésente, les données de neuro-imagerie suggèrent un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique dans la voie mésocorticolimbique chez les patients apathiques. Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer, l'apathie a été liée à des niveaux anormaux de transporteur de la dopamine (David et al., 2008) et un hypométabolisme dans l'aire tegmentale ventrale (Schroeter et al., 2011). Dans la schizophrénie, l'apathie et d'autres symptômes négatifs ont également été attribués à un déficit de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal (Brisch et al., 2014 ; Pogarell et al., 2012).

De plus, ce lien dopamine-apathie est supporté par les études expérimentales qui montrent, à la suite de l'administration d'antagoniste de la dopamine ou de sa déplétion, des changements de comportements marqués par une diminution de l'engagement dans des activités d'effort (Nunes et al., 2013). Ainsi, même si la physiopathologie de l'apathie reste encore débattue, le système dopaminergique semble y jouer un rôle important. Par ailleurs, d'autres transmetteurs et neuromodulateurs, en plus, sous-tendent la motivation et se positionnent comme des potentiels corrélats neurochimiques de l'apathie. En particulier, des preuves croissantes ont associé l'apathie à des dysfonctionnements dans le système noradrénergique (David et al., 2022 ; Hezemans et al., 2022). Dans ce contexte, le méthylphenidate (MPH) a été proposé pour traiter l'apathie, en augmentant la neurotransmission des catécholamines au niveau du CPF (Van Dyck et al., 2021). Des essais ont montré que celui-ci pouvait être efficace pour réduire l'apathie (Mintzer et al., 2021 ; Rosenberg et al., 2013). Cependant, son efficacité sur les conséquences fonctionnelles telles que la dépendance et la qualité de vie semble limitée (Andrade, 2022).

## **SYNTHÈSE**

### **Chapitre 2. L'apathie**

L'apathie, qui a vu sa définition évoluer dans le temps, est maintenant considérée comme un trouble des comportements dirigés vers un but et se caractérise par une réduction quantitative de ces derniers. D'un point de vue physiopathologique, elle est associée à des dysfonctionnements au sein des circuits reliant les régions frontales aux ganglions de la base, et il a été proposé qu'elle puisse en particulier résulter de perturbations dans les prises de décision basées sur l'effort et la récompense. Pour l'évaluer, de nombreuses échelles cliniques existent. De plus, des outils permettant des mesures objectives se développent afin d'améliorer sa détection, notamment, dans les troubles neurocognitifs où elle constitue un symptôme neuropsychiatrique particulièrement fréquent et problématique, en étant responsable d'un déclin cognitif accru et d'une conversion plus rapide vers les stades avancés de la maladie. À côté de cela, on sait que chez la personne âgée, le déclin dans le fonctionnement physique est associé à une perte d'indépendance, et certaines évidences suggèrent que l'apathie pourrait également avoir un impact sur les capacités physiques. Plus précisément, dans les TNC, l'apathie a été associée à une réduction des activités physiques quotidiennes ; et chez la personne âgée, sa présence a été associée à un risque accru de fragilité, de chute et une vitesse de marche ralentie. Cependant, dans les TNC, de nombreuses études ont rapporté un déclin fonctionnel physique lié à l'apathie, en utilisant des échelles subjectives, mais très peu ont utilisé des tests physiques objectifs, évaluant la vitesse de marche ou par exemple la fatigabilité physique. Nous abordons dans le chapitre suivant les liens qui existent entre l'apathie et la fatigue, qui nous ont conduit à également considérer cette dimension de fatigabilité dans l'étude de l'impact de l'apathie sur les capacités physiques dans les troubles neurocognitifs mineurs.

## CHAPITRE 3

### L'APATHIE : QUELLE RELATION AVEC LA FATIGUE ?

---

#### 1. LA FATIGUE

##### **1.1. Fatigue : un symptôme fréquent et invalidant chez la personne âgée**

La fatigue est l'une des plaintes les plus courantes chez les personnes âgées, et peut être définie comme « une capacité réduite pour les activités mentales et/ou physiques en raison de la disparité entre la disponibilité et l'utilisation des ressources nécessaires pour effectuer une activité » (Aronson et al., 1999). La fatigue limite les activités physiques quotidiennes et constitue un élément majeur du cercle de déconditionnement physique. Elle nuit à la qualité de vie, et est associée à des dysfonctionnements physiques et des limitations fonctionnelles plus importantes (Avlund et al., 2002, 2004), ainsi qu'un risque accru d'évènements sanitaires négatifs tels que l'hospitalisation et la mort (Hardy & Studenski, 2008; Schultz-Larsen & Avlund, 2007). Il a par exemple été rapporté, dans des études longitudinales, que les personnes âgées fatiguées avaient un risque plus élevé de développer des troubles de la mobilité et des incapacités fonctionnelles, avec respectivement des odds ratio de 3.2 et 2.1 à 5 ans de suivi (Avlund et al., 2002). Pour la mortalité, à 5 ans et 10 ans de suivi des odds ratio de 2.29 et 2.34 ont été rapportés (Schultz-Larsen & Avlund, 2007). De même, dans les études transversales, il a été montré que les personnes âgées rapportant plus de fatigue réalisaient de moins bonnes performances physiques, et présentaient notamment une vitesse de marche plus faible (Manty et al., 2012; Richardson et al., 2015; Schnelle et al., 2012).

La fatigue peut être associée à une maladie chronique, dans lesquelles la fatigue est omniprésente, mais peut également être observée en l'absence de maladie sous-jacente évidente ; elle est alors qualifiée « d'idiopathique » (i.e., inexplicée). En effet, la fatigue est un phénomène complexe, multifactoriel, pas encore totalement compris, et il est parfois difficile d'identifier ses causes (Alexander et al., 2010). Chez la personne âgée, il a été proposé que la fatigue puisse être la conséquence des changements physiologiques et biologiques liés à l'âge (Avlund, 2010). Elle pourrait être un indicateur des processus de vieillissement, et plus spécifiquement un marqueur d'un vieillissement accéléré, ou en d'autres termes, le reflet d'une diminution des capacités de réserve et de la résistance au stress, qui caractérise la fragilité. De plus, il a été suggéré que le déclin dans les fonctions cognitives rende la réalisation des activités quotidiennes plus complexe et induise de la fatigue, ou encore que l'accumulation de facteurs

socio-économiques au cours de la vie tels qu'une faible position socio-économique ou un environnement social stressant puisse avoir un impact sur le développement de la fatigue dans les âges plus avancés.

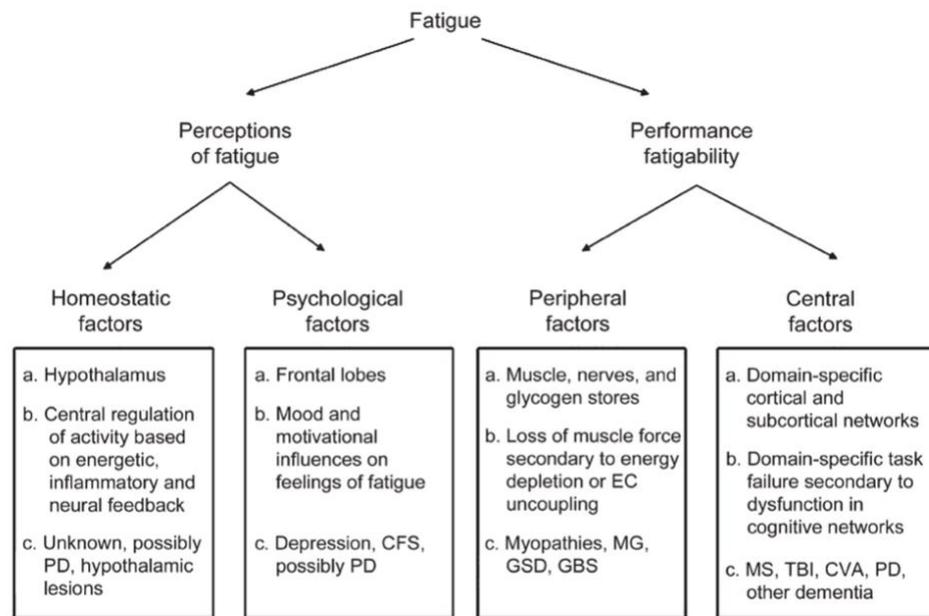
## **1.2. Fatigue : pluralité des définitions**

La compréhension du phénomène de fatigue est d'autant plus compliquée qu'il s'agit d'un terme générique couramment employé, endossant en réalité plusieurs définitions et approches, qui diffèrent en fonction des auteurs et des disciplines. Pour répondre à ce problème, dans le cadre des maladies neurologiques, Kluger, Krupp & Enoka (2013) ont proposé une taxonomie unificatrice qui : (1) distingue la perception de la fatigue de la fatigabilité liée à la performance, (2) distingue la fatigue physiologique (bio alarme comme mécanisme de sécurité pour préserver l'intégrité physique) de la fatigue pathologique, (3) précise le domaine de performance affecté (i.e., physique, cognitif), (4) identifie les facteurs causaux potentiels sur la base de leur fonction (e.g., homéostatique, psychologique) ou de leur localisation neuroanatomique (i.e., centrale, périphérique) et (5) distingue la fatigue des autres phénomènes similaires.

Dans leur modèle, la *perception de la fatigue* fait référence à la sensation de lassitude, de manque d'énergie et d'épuisement qu'un individu peut ressentir et revêt donc un caractère subjectif qui est propre à l'individu ; alors que la *fatigabilité liée à la performance* fait référence à une « incapacité à maintenir un travail usuel, menant à une réduction du niveau de performance » (Fitts, 1994) et peut être, elle, objectivement mesurée en observant « l'ampleur du taux de changement de performance » (Kluger et al., 2013). En pratique, la perception de la fatigue renvoie donc à « un symptôme subjectif désagréable qui intègre une sensation corporelle allant de la fatigue à l'épuisement, créant un état qui interfère avec la capacité des individus à fonctionner à leur capacité normale ou souhaitée » (Ream & Richardson, 1996). La fatigabilité, elle, renvoie à une capacité réduite à maintenir une charge de travail motrice ou cognitive à un niveau optimal sur une période prolongée ; et pour certains, elle est évoquée, outre la baisse du niveau de performance, à partir du moment où il est observé une altération des capacités d'un individu qui induit une augmentation du coût (psychologique, énergétique), nécessaire à la réalisation d'une tâche.

Pour faire référence à ces limitations dans la capacité à maintenir un niveau de force, le terme de « fatigue neuromusculaire » est aussi souvent employé dans les maladies neurologiques et les sciences du sport ; et pour certains auteurs le terme « fatigabilité » revêt une signification différente. Plus précisément, la fatigabilité est employée pour faire référence à la fatigue

subjective éprouvée, en lien avec le niveau de l'activité qui la cause (Eldadah, 2010). Dans le présent manuscrit, nous utiliserons la taxonomie de Kluger, Krupp & Enoka (2013).



While separated in this diagram, it should be noted that perceptions of fatigue and performance fatigability have the potential to influence each other. Letters in boxes refer to the following: a) known neuroanatomic sites mediating this factor; b) normal function of this factor; c) pathologic states involving this factor. CFS = chronic fatigue syndrome; CVA = cerebrovascular accident; EC = excitation/contraction; GBS = Guillain-Barré syndrome; GSD = glycogen storage diseases; MG = myasthenia gravis; MS = multiple sclerosis; PD = Parkinson disease; TBI = traumatic brain injury.

**Figure 21.** Taxonomie et principaux facteurs de la fatigue tel que proposé par Kluger, Krupp & Enoka (2013).

Le modèle de Kluger, Krupp & Enoka met également en avant la pluralité des facteurs impliqués dans la fatigue. Pour la fatigabilité neuromusculaire, en effet, la capacité d'un individu à produire une force peut être altérée par plusieurs phénomènes le long de la chaîne d'évènement de la contraction musculaire (Bigland-Ritchie et al., 1978). Séparés anatomiquement par la jonction neuromusculaire, on distingue généralement les processus périphériques et centraux de la fatigue, qui néanmoins interagissent en permanence. La composante dite « périphérique » correspond à une altération de la capacité intrinsèque du muscle à produire une force, et peut résulter, par exemple, d'une déplétion dans les substrats énergétiques ou d'une accumulation des métabolites intramusculaires (Bigland-Ritchie & Woods, 1984). La composante dite « centrale », elle, correspond à l'altération de la capacité à activer volontairement le muscle, et peut par exemple résulter au niveau spinal, d'une altération de l'excitabilité des motoneurons  $\alpha$  ou bien au niveau supra spinal d'une altération de la capacité du cortex moteur à générer une commande motrice (Gandevia, 2001). De plus, au niveau central, la capacité à maintenir l'exercice et la perception de la fatigue impliquent les

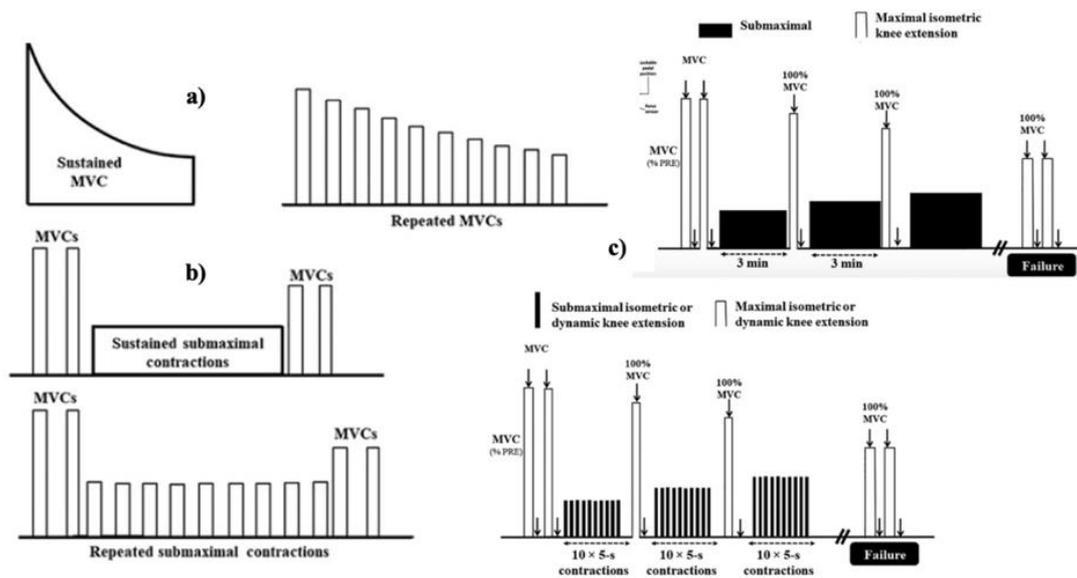
réseaux cognitivo-affectifs. Outre les facteurs homéostatiques, des facteurs psychomotivationnels influencent le développement de la perception de fatigue.

### **1.3. Évaluation de la fatigue**

La fatigue subjective qui repose sur le ressenti des individus est évaluée par l'intermédiaire de questionnaires, qui dans la plupart des cas utilisent des échelles de Likert afin de quantifier la sévérité et/ou l'impact de la fatigue. De nombreux questionnaires existent, notamment dans le cadre des maladies neurologiques (Elbers et al., 2012), et certains d'entre eux proposent d'évaluer la fatigue dans plusieurs dimensions. Par exemple, l'*Inventaire multidimensionnel de la fatigue* (IMF) fournit 5 sous-scores en évaluant la fatigue générale (e.g. « Je me sens fatiguée »), la fatigue physique (e.g. « Physiquement, je n'ai pas la force de faire grand-chose »), la fatigue mentale (e.g. « Il me faut beaucoup d'efforts pour me concentrer ») ainsi que les impacts de la fatigue sur les activités et la motivation (e.g. « Je crois que je fais très peu dans une journée », « J'ai envie de ne rien faire », Annexe 7). Pour d'autres, le score est unique, mais il y transparait également, souvent, les multiples dimensions dans lesquelles la fatigue peut se manifester et/ou avoir des conséquences. Par exemple, le *Daily Fatigue Impact Scale* comprend des items tels que « À cause de la fatigue, je suis moins motivé pour faire des choses qui requièrent des efforts physiques », « À cause de la fatigue, je me sens ralenti dans mes pensées », et dans l'*Échelle de sévérité de fatigue*, on retrouve des items tels que « La fatigue gêne mon fonctionnement physique », « Ma fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités ». Aussi, en lien avec ce que proposait Eldadah (2010), à savoir quantifier la fatigue en fonction des activités qui la causent, des questionnaires évaluant la fatigue qui est éprouvée lors de la réalisation d'activités du quotidien telles que se lever d'une chaise ou monter les escaliers, sont proposés. De plus, dans certaines études, la fatigue subjective est directement évaluée pendant ou à la suite d'un exercice physique ou cognitif, en utilisant des échelles visuelles analogiques de fatigue ou des échelles de perception de l'effort, dont la plus connue est celle de Borg.

La fatigabilité se mesure, quant à elle, en quantifiant la réduction des performances. À cet effet, différents protocoles/tests et paramètres peuvent être utilisés. Sur les tâches physiques, il peut s'agir, notamment, de quantifier la réduction des niveaux de force développés. Pour cela, des tests incrémentaux maximaux ou des protocoles avec charges constantes consistant en des contractions soutenues ou intermittentes, maximales ou sous-maximales sont utilisés (Millet et al., 2023). Ces protocoles sont conduits jusqu'à échec, selon un temps ou un nombre de répétitions définis, ou encore jusqu'à ce qu'un pourcentage défini de réduction de la

performance soit atteint. Puis, l'indice de fatigabilité est établi en quantifiant la perte de force au cours du temps, en pré-post exercice ou encore en comparant les niveaux de forces développés lors des contractions initiales et finales (Figure 22). Par exemple, il est courant de réaliser des contractions maximales volontaires et de comparer les niveaux de forces développés en pré et post exercice ou encore de quantifier la perte de force lors de la réalisation de contractions maximales.



**Figure 22.** Protocoles utilisés pour mesurer la fatigabilité liée à la performance.

a) Contractions maximales volontaires (MVC) soutenues ou intermittentes durant lesquelles il est possible de quantifier la réduction des niveaux de force au cours du temps ou de les comparer en début et fin d'exercice. b) Indice de fatigabilité mesuré en comparant les niveaux de force développée sur les MVC avant et après la réalisation de contractions sous-maximales soutenues ou intermittentes. c) Tests incrémentaux conduits jusqu'à échec avec mesure et comparaison des MVC.

Dans les activités locomotrices, les modifications dans le pattern de marche sont des indicateurs de fatigabilité et il est alors possible de mesurer cette dernière en quantifiant les altérations des paramètres spatio-temporels et cinématiques de la marche. Il est notamment pertinent d'observer des paramètres tels que l'amplitude des mouvements, la variabilité des paramètres de marche ou encore la longueur et le temps de pas, sans oublier la vitesse de marche (Van Geel et al., 2020). Pour cela, les tests sous-maximaux de marche sont couramment utilisés tels que le *Test de marche de 6 minutes* (TM6) qui présente l'avantage d'être relativement simple à mettre en place en milieu clinique et d'apprécier les capacités physiques fonctionnelles qui s'appliquent directement à la vie quotidienne des personnes âgées, à savoir celles permettant de se déplacer sur un périmètre non restreint (Tableau 2). De plus, lors de la mise en place de

ces derniers qui impliquent également la dimension cardio-respiratoire, et en phase avec la définition selon laquelle la fatigabilité peut se refléter par une augmentation du coût nécessaire à la réalisation de la tâche, il est possible d'utiliser des paramètres métaboliques tels que le volume d'O<sub>2</sub> ou la dépense énergétique qui, elles, peuvent être fournies par des outils tels que des systèmes métaboliques portables (e.g., COSMED K5).

<b>Formules</b>
<p><i>Performance fatigability severity</i></p> $\left[ \frac{MWS_{min.6} / MWS_{min.1}}{6MWD} \right] \times 1000$
<p><i>% de changement dans distance parcourues entre la 1<sup>ère</sup> et 6<sup>ème</sup> minute</i></p>
<p><i>Distance Walked Index (DWI)</i></p> $\left[ \frac{(Distance\ walked\ in\ min.6 - Distance\ walked\ in\ min.1)}{Distance\ walked\ in\ min.1} \right] \times 100$
<p><i>% de différence en vitesse de marche entre le premier et dernier aller-retour</i></p>
<p><i>Performance fatigability index (PFI)</i></p> $\left[ \frac{(MWS\ of\ the\ 6MWT)}{(MWS\ of\ the\ first\ lap)} \right] \times 1000$
<p><i>Ambulatory Fatigue Index (AFI)</i></p> $100\% \times \left[ 1 - \left( \frac{MWS\ during\ final\ 50m\ lap}{MWS\ during\ initial\ 50m\ lap} \right) \right]$

**Tableau 2.** Exemples de formules de calcul de paramètres de fatigabilité au cours du test sous maximal de 6 minutes de marche.

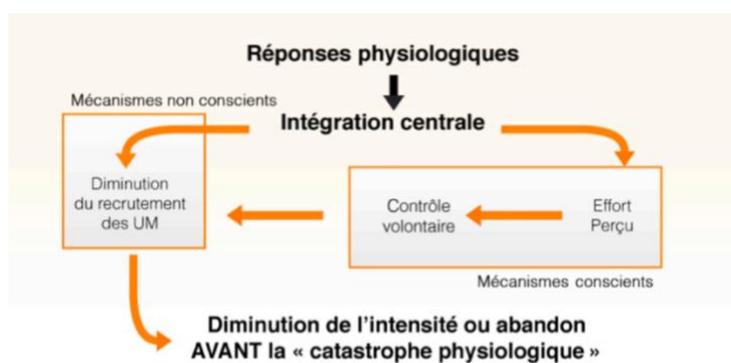
#### **1.4. Les modèles explicatifs de la fatigue**

Les modèles de fatigue dans les sciences des activités physiques et sportives s'intéressent principalement aux mécanismes qui limitent la performance, conduisant à l'arrêt de l'exercice ou la baisse de performance. Ils apportent des éléments importants de réponse à la question « qu'est-ce qu'il fait qu'un individu est fatigué et qu'il s'arrête ou qu'il est plus au moins capable de maintenir un niveau de performance ? ». L'étude de la fatigue en contexte pathologique apporte, elle, des éléments de réponse sur ses mécanismes physiopathologiques, notamment dans les maladies neurologiques où elle est un symptôme très présent et invalidant.

##### **1.4.1. Modèles d'arrêt de l'exercice : approche des sciences du sport**

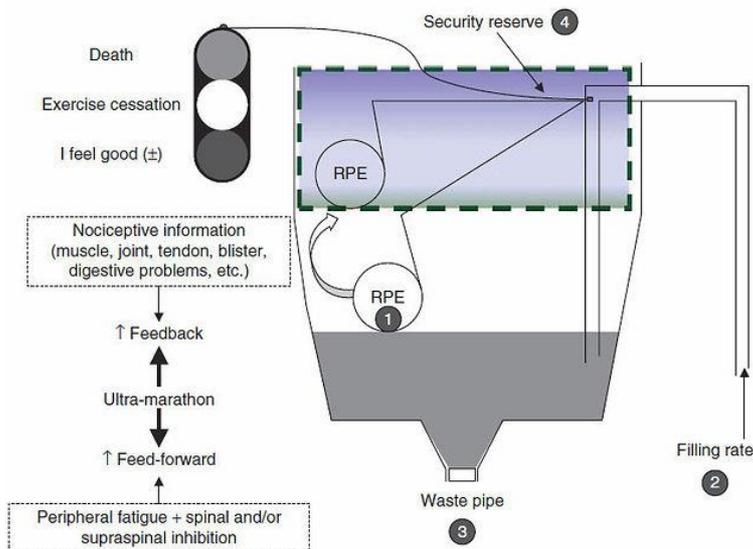
Les premiers modèles, et notamment celui de Hill et Lupton (1923) suggéraient que l'arrêt à l'exercice reposait uniquement sur des facteurs périphériques (i.e., en aval de la jonction neuromusculaire). Par la suite, il a été communément admis que des mécanismes centraux (i.e.,

en amont de la jonction neuromusculaire), en interaction avec les mécanismes périphériques, étaient également impliqués dans la régulation des exercices physiques, et plusieurs théories ont suivi. Par exemple, Noakes et al. (2004) proposèrent l'existence d'un « gouverneur central » au sein des structures corticales, régulant le niveau de recrutement des unités motrices sur la base d'un ensemble d'informations internes et externes (Figure 23). Plus spécifiquement, selon cette théorie, ce gouverneur central intégrerait à la fois les signaux afférents provenant de la périphérie et les signaux efférents (*feedforwards*), mais également une multitude d'informations perçues consciemment et inconsciemment telles que l'état émotionnel de l'individu ou son niveau de motivation.



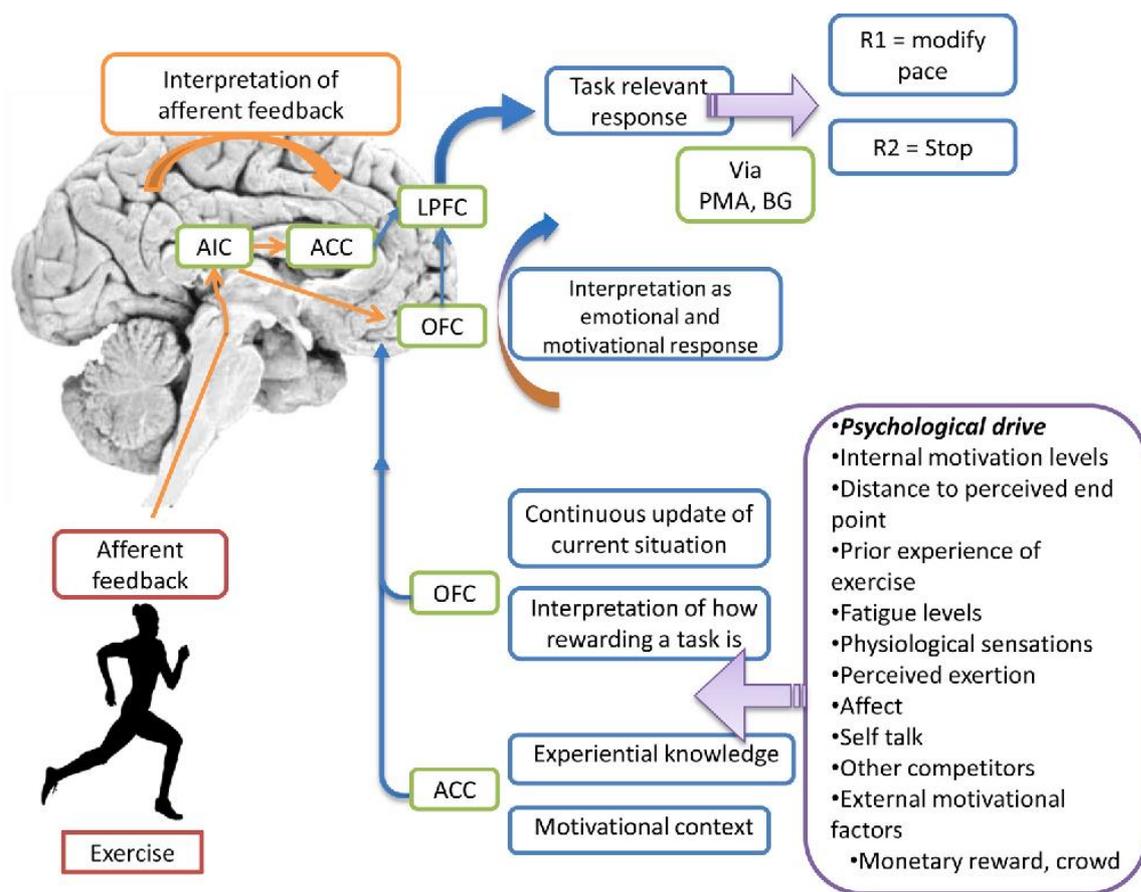
**Figure 23.** Illustration schématique du modèle du « Gouverneur central » (Noakes et al., 2004).

En 2008, dans son modèle psycho-motivationnel, Marcora (2008) proposa que la perception de l'effort et la motivation jouent un rôle clé dans la régulation et le maintien de l'exercice. Cette perception de l'effort fut également mise en avant dans le *flush model* (Millet, 2011). Selon Millet, la régulation des unités motrices par le système nerveux central est faite en fonction de la perception de l'effort, qui est elle-même influencée par les *feedbacks* et les *feedforwards*. Plus précisément, dans son modèle analogique, Millet compare le système nerveux central à une chasse d'eau comprenant un flotteur, un débit de remplissage, un débit d'évacuation et une réserve de sécurité (Figure 24). Le flotteur représente la perception de l'effort, dont le niveau augmente ou diminue en fonction des informations sensorielles afférentes, et les *feedforwards* qui, elles, sont représentées par le débit de remplissage et d'évacuation ; et la réserve de sécurité représente, elle, la limite maximale de la perception de l'effort tolérable pour l'individu.



**Figure 24.** Illustration schématique du « flush model » (Millet, 2011).

Par la suite, en complément des modèles précédents, un intérêt croissant a été porté aux structures cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif, notamment le cortex préfrontal ainsi que les régions fonctionnellement connectées qui forment, ensemble, le réseau sous-tendant les comportements dirigés vers un but. Plus précisément, il est proposé que le CPF, reconnu pour son implication dans les fonctions exécutives, soit responsable d'intégrer un ensemble d'informations associées à l'exercice afin de prendre une décision quant à la poursuite ou l'arrêt de l'exercice. Par exemple, dans les modèles de Robertson et Marino (2016) et celui de McMorris et al. (2018), il est suggéré que les informations physiologiques et psychologiques associées à l'exercice telles que les afférences musculaires ou encore la présence de récompenses, soient intégrées au sein d'un ensemble de structures corticales et sous-corticales pour ensuite être conjointement interprétées au sein du CPF (Figure 25). La commande motrice serait ainsi régulée par l'intermédiaire du CPF qui réaliserait une comparaison dynamique entre les coûts engendrés par l'exercice et les bénéfices associés. Les cadres théoriques de prise de décision basés sur l'effort et la récompense ont ainsi été appliqués aux modèles de fatigue, et de maintien de l'exercice. De plus, ces derniers ont été testés de manière empirique. Par exemple, Meyniel et al. (2013) ont, dans leurs travaux, manipulé expérimentalement les coûts et les bénéfices avec la difficulté d'une tâche physique de force et un enjeu monétaire. Ils mirent en évidence que les individus décidaient de maintenir l'effort physique plus longtemps et de passer moins de temps en repos pour des incitations monétaires plus avantageuses, et à l'inverse, que le maintien de l'effort était plus faible pour des niveaux de difficultés élevés, et proposèrent donc que l'allocation de l'effort et la fatigabilité dépendent du coût et des bénéfices associés aux actions.



**Figure 25.** Illustration schématique du modèle de Robertson & Marino (2016) : implication du cortex préfrontal dans le maintien et l'arrêt à l'exercice.

Au cours d'un exercice, des décisions sont prises quant au moment d'arrêter ou à la manière de réguler le rythme. Le cortex préfrontal latéral (LPFC) permet l'intégration des signaux afférents en combinaison avec un contexte motivationnel et émotionnel fourni par le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex orbitofrontal (OFC). Une fois ces signaux intégrés, une décision concernant la réponse de tâche la plus pertinente à la situation peut être prise : accélérer, ralentir ou maintenir le rythme de l'exercice (R1) ou mettre fin à l'exercice (R2). La réponse à la tâche s'effectue via l'aire prémotrice (PMA) et les ganglions de la base.

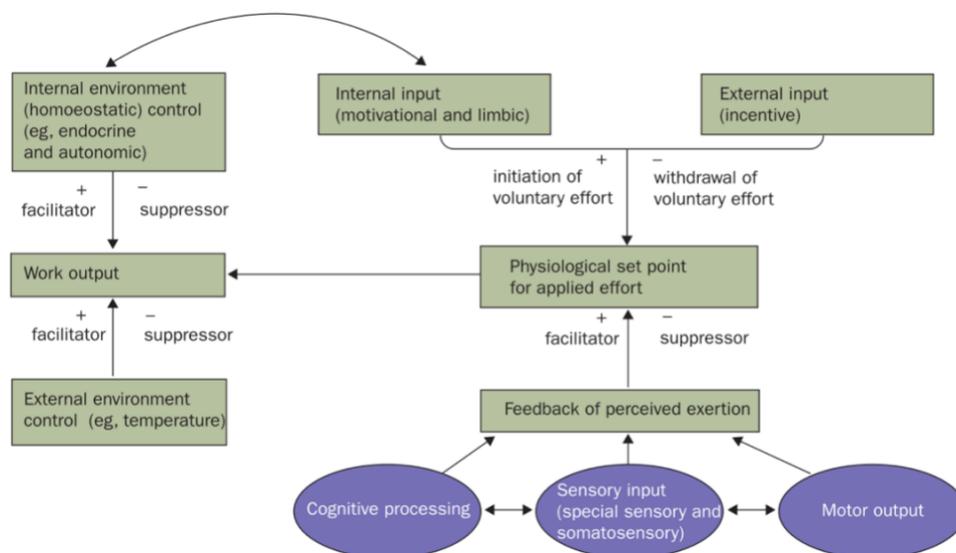
### ÉLÉMENTS MARQUANTS

Il est suggéré que la fatigue découle de mécanismes centraux, et qu'elle comprenne une composante psycho-motivationnelle. De plus, la perception de l'effort occuperait une place centrale. Enfin, l'arrêt, le maintien ou la régulation de l'exercice résulteraient d'une prise de décision basée sur une comparaison des coûts et des bénéfices, engageant des régions cérébrales impliquées dans le comportement dirigé vers un but (chapitre 4).

## 1.4.2. Modèles en contexte pathologique : approche neurologique

### 1.4.2.1. Modèles mécanistiques

Plusieurs modèles cliniques ont émergé dans le contexte des troubles neurologiques. Parmi eux, Chaudhuri et Behan (2004) proposaient d'aborder la fatigue pathologique comme un sens amplifié de la fatigue physiologique « normale ». Selon eux, la fatigue ou « les difficultés à initier et maintenir les activités » résulterait de changements ou de dysfonctionnements au sein de n'importe quelles variables régulant la sortie de l'action en cours ou à venir (Figure 8). Plus précisément, dans leur modèle, Chaudhuri et Behan expliquent que la production d'un travail dépend, d'une part, du contrôle de l'environnement externe et interne, et d'autre part, de l'effort appliqué par l'individu. Cet effort ou « quantité d'énergie physique et/ou mentale donnée à/mobilisée pour la tâche » serait influencé par la perception de l'effort ('*exertion*') c'est-à-dire par le ressenti subjectif de l'intensité et la pénibilité induite par tâche réalisée, qui serait elle-même dépendante des feedbacks des systèmes moteurs, sensoriels et cognitifs. De plus, les apports motivationnels internes et externes influenceraient l'effort appliqué et la production subséquente de l'action ; et toutes interruptions dans cette chaîne complexe qui conduit à l'action, pourraient induire de la fatigue. Chaudhuri et Behan suggèrent donc que le développement de la fatigue soit multifactoriel, et notamment qu'elle puisse être induite par une dissociation dans les apports motivationnels et la perception de l'effort.

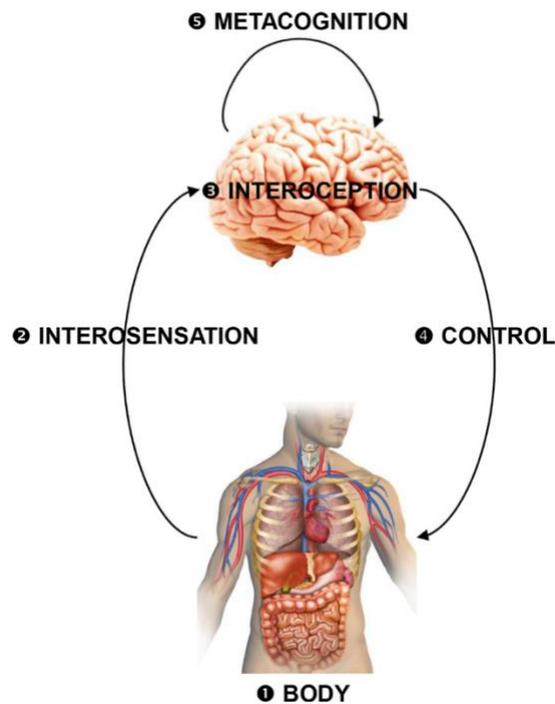


**Figure 26.** Variables influençant la production de travail, dont des modifications et/ou des dysfonctionnements favorisent le développement de la fatigue (Chaudhuri & Behan, 2004).

Ce schéma illustre les interactions entre les divers systèmes de contrôle physiologique qui régulent la production de travail.

Cette perception de l'effort est selon Kuppuswamy altérée. Plus précisément, dans le modèle de Kuppuswamy (2017) la fatigue est considérée comme un état perceptif anormal résultant d'une perception de l'effort altérée, elle-même liée à une diminution du phénomène d'atténuation sensorielle. Pour décrire ce phénomène, il se base sur la théorie de l'inférence active du contrôle sensorimoteur qui postule que la comparaison entre les sorties du système nerveux central qui font office de prédictions sensorielles et les entrées afférentes, donne lieu à des erreurs de prédiction. Dans des circonstances d'atténuation sensorielle normale où ces erreurs de prédiction sont ignorées, l'inférence de moins ou peu d'effort serait réalisée. À l'inverse, lorsque cette atténuation sensorielle est défaillante et faible, et que ces erreurs de prédiction sont prises en considération, le cerveau conclurait que le mouvement requiert plus d'effort que prévu, ce qui selon Kuppuswamy conduirait à la sensation de fatigue.

De même, Manjaly et al. (2019) considèrent que la fatigue résulte d'inférences du cerveau et reprennent en partie la proposition de Kuppuswamy. Plus particulièrement, outre les dommages structuraux centraux et les processus inflammatoires, Manjaly et al. (2019) proposent une perspective mettant en jeu la métacognition, c'est-à-dire mettant en jeu l'autosurveillance du niveau de maîtrise à agir, pouvant être vue comme une forme d'inférence de haut niveau sur la capacité de contrôle ; et ce, en mettant notamment l'accent sur l'intéroception (i.e., perception de l'état physiologique du corps). Ils suggèrent que la fatigue est le reflet d'un diagnostic métacognitif selon lequel le cerveau ne parvient pas à contrôler les états corporels et surmonter l'état de dyshoméostasie. La fatigue serait un signal indiquant la futilité de toutes actions ultérieures, compte tenu de cette impuissance déduite. Plus précisément, une notion centrale de cette théorie de Manjaly et al. (2019) est que la capacité ou l'incapacité du cerveau à réguler les états corporels pourrait être représentée par des signaux d'erreur de prédiction indexant l'adéquation ou l'inadéquation entre les états corporels attendus et réels. Selon eux, ces signaux d'erreur de prédiction seraient signalés dans des zones intéroceptives telles que l'insula et le CCA, et la dyshoméostasie perçue pourrait être liée à une perturbation au sein de ces zones. Enfin, plus largement, selon ce même modèle, la fatigue pourrait être liée à des perturbations au sein de n'importe quelle composante de la boucle intéroception-régulation corporelle-métacognition (Figure 27). Il est donc de nouveau suggéré que la fatigue puisse avoir des causes multiples. Manjaly et al. (2019) suggérèrent, par ailleurs, que l'autosurveillance des performances du cerveau ne se limite pas à l'intéroception et que la fatigue puisse aussi être le diagnostic métacognitif du cerveau sur son propre état qui est considéré comme inadéquat entre le niveau de performance réel et attendu.



**Figure 27.** Fatigue, intéroception et métacognition (Manjaly et al., 2019).

La fatigue peut provenir de perturbations de n'importe quel composant de cette boucle inférence-contrôle-métacognition : (1) de perturbations réelles de l'état corporel qui échappent aux tentatives cérébrales de correction (e.g., inflammation chronique, cancer) ; (2) d'interosensations altérées (dus à des pathologies des intérocepteurs ou des voies afférentes) ; (3) troubles de l'intéroception (e.g., lésions inflammatoires de l'insula); (4) de processus métacognitifs altérés (e.g., changements dans les niveaux de performance attendus). Les multiples sites de défaillance offrent une explication potentielle de l'hétérogénéité clinique de la fatigue

#### 1.4.2.2. Fatigue : implication de l'axe fronto-striatal et composante motivationnelle

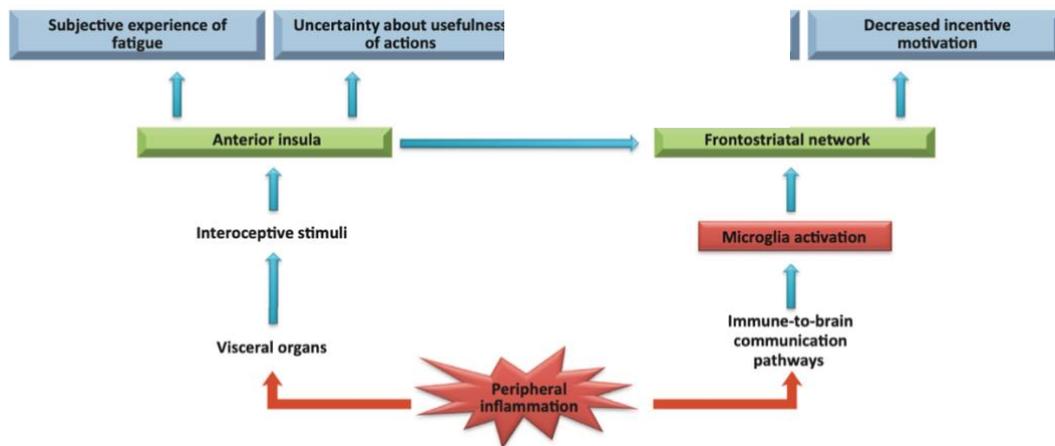
Toujours dans le cadre des maladies neurologiques où la fatigue est particulièrement présente, des théories croissantes ont suggéré que des changements pathologiques au sein du réseau fronto-striatal pourraient constituer une base neuronale de la fatigue (Chaudhuri & Behan, 2000; Pardini et al., 2010). Ces théories se basent notamment sur les évidences de neuroimagerie reliant la fatigue à des changements structurels (Calabrese et al., 2010; Damasceno et al., 2016; Palotai et al., 2020) et fonctionnels (Finke et al., 2015; Jaeger et al., 2019; Roelcke et al., 1997) au sein de ce réseau, en particulier dans le cortex préfrontal et le striatum ventral. Ces régions cérébrales s'avèrent être impliquées dans le traitement des récompenses, la motivation et le comportement dirigé vers un but. L'implication de processus motivationnels dans la fatigue a donc été suggéré, et pourrait expliquer les manifestations comportementales de la fatigue relatives aux difficultés à initier et maintenir les activités. Plus

précisément, il a été proposé que l'évaluation des récompenses et des coûts soit au cœur du phénomène de fatigue. C'est ce que Boksem et Tops (2008) proposèrent pour la fatigue mentale : selon eux, les individus ne seraient plus motivés à s'engager dans l'exécution d'une tâche lorsque les coûts sont perçus comme supérieurs à la récompense prédite, et la fatigue résulterait donc de cette analyse subconsciente. En ligne avec cette idée, Dobryakova et al. (2018) rapportèrent dans leur étude expérimentale, chez des individus présentant une sclérose en plaque, une diminution de leur fatigue sur l'échelle visuelle analogique, après une tâche de jeu où il était possible de gagner une récompense monétaire par rapport à la condition où aucune récompense n'était proposée.

Dans le même ordre d'idée, dans l'étude de Hosptaken et al. (2016) alors que l'engagement et les performances des participants diminuaient au cours du temps, et que la fatigue augmentait ; à l'inverse, lors de l'introduction d'une incitation motivationnelle, la fatigue ressentie diminua, et bien que son niveau fût toujours élevé, l'engagement et les performances, elles, augmentèrent significativement. De plus, des mesures du suivi du regard et EEG furent enregistrées afin de compléter l'évaluation de l'engagement, et les résultats montrèrent une réduction du diamètre de la pupille et de l'amplitude P3 à l'électrode Pz au cours du temps, puis une augmentation après l'introduction de l'incitation motivationnelle. Pris ensemble, ces résultats suggéraient donc que l'engagement à la fois subjectif et psychophysique fut restauré grâce à l'introduction de la récompense. Les auteurs ont ainsi postulé que la fatigue ne pouvait pas simplement et uniquement être causée par un épuisement des ressources, mais également par une incapacité à s'engager dans la tâche, qui est, elle, sous-tendue par des processus motivationnels.

Danzter et al. (2014) proposent, eux aussi, l'implication du réseau fronto-striatal. Plus précisément, dans leur modèle centré sur les processus neuroimmunitaires et inflammatoires, ils proposent que les inflammations à la périphérie et dans le système nerveux central, alimentées par des facteurs tels que la présence d'un cancer, l'âge, un accident vasculaire cérébral, ou encore une maladie neurodégénérative, induisent des perturbations au sein du réseau fronto-striatal, dont il en résulterait une diminution de la volonté d'agir. De plus, des stimuli intéroceptifs résultant de l'activation des afférences viscérales qui surveillent l'état des tissus du corps, activeraient l'insula, dont il en résulterait la sensation subjective de fatigue. La prise de conscience de la fatigue aurait donc lieu dans l'insula alors que la dimension motivationnelle de la fatigue dépendrait du réseau fronto-striatal, et en particulier du SV et du CCA. Ce modèle est ainsi particulièrement intéressant, car il propose deux mécanismes distincts, avec une cause sous-jacente commune, pour expliquer deux dimensions de la fatigue :

celle associée au ressenti de la fatigue (« Je me sens fatigué ») et celle associée aux difficultés à initier et/ou maintenir des tâches (« Je ne me sens pas de le faire, ça n'en vaut pas la peine »).



**Figure 28.** Implication des processus inflammatoires dans l'expérience subjective de la fatigue et la réduction de la motivation incitative (Dantzer et al., 2014).

Les stimuli intéroceptifs inflammatoires induisent l'activation de l'insula et l'expérience subjective de la fatigue. L'insula communique ces informations au striatum ventral. Au niveau central, des médiateurs inflammatoires sont libérés par les cellules immunitaires et perturbent la fonction et la structure neuronale. Les altérations résultantes dans le réseau fronto-striatal favorisent la réduction de la motivation incitative.

### ÉLÉMENTS MARQUANTS

Les modèles de fatigue en contexte neuropathologique mettent également en avant l'implication de la perception de l'effort et de la motivation. La fatigue pourrait découler de mécanismes inférentiels sur la discordance entre ce qui est attendu et réel, au niveau des états corporels et de la perception de l'effort. De plus, elle reposerait sur des changements pathologiques au sein du réseau fronto-striatal dont il en découlerait la réduction de la volonté à s'engager ou à maintenir les activités, que l'on retrouve également dans l'apathie. Cette moindre volonté serait le produit d'une évaluation coût-bénéfice. L'apathie partagerait ainsi des mécanismes communs avec la fatigue.

## 2. ASSOCIATIONS ENTRE L'APATHIE ET LA FATIGUE

L'apathie et la fatigue, toutes les deux multidimensionnelles, peuvent survenir seules, mais co-existent souvent, dans la population générale comme dans les populations cliniques. L'apathie et la fatigue ont été conceptuellement définies de manière distincte, mais on se rend bien compte que celles-ci partagent d'étroites similarités en termes de manifestations, et l'idée selon laquelle

l'une des caractéristiques principales communes à toutes les deux soit d'ordre motivationnel, a suscité un intérêt croissant. Notamment, Jurgelis et al. (2021) rapportèrent des corrélations entre les échelles d'apathie et de fatigue, et mirent en évidence, dans leur protocole expérimental, que les deux étaient associées à une volonté réduite de s'engager dans des activités demandant un effort physique. En renforçant l'idée selon laquelle une forte association entre l'apathie et la fatigue existe, ils soulignèrent également le besoin de les distinguer. En effet, le diagnostic différentiel des symptômes est, en clinique, primordial afin qu'un traitement approprié soit administré ; et alors qu'une littérature relativement importante est disponible concernant la différenciation symptomatique entre, par exemple, l'apathie et la dépression, celle sur la fatigue reste limitée. Notamment, l'apathie et la dépression partagent de nombreuses similarités mais il a été montré qu'elles s'opposaient dans leur dimension émotionnelle, et que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour traiter la dépression pouvait favoriser l'apathie (Lancôt et al., 2023). La compréhension des relations, chevauchements et dissociations, entre les symptômes, leurs sous-dimensions et les mécanismes sous-jacents neurobiologiques est donc primordiale.

Plusieurs études ont rapporté des associations entre l'apathie et la fatigue. Notamment, dans la maladie de Parkinson, Saez-Francàs et al. (2013) mirent en évidence que les patients fatigués présentaient des scores plus hauts d'apathie, avec notamment une réduction accrue de l'initiation et de la curiosité intellectuelle, telle qu'évaluée par la LARS. Skorvanek et al. (2015) eux, en utilisant l'AS et l'IMF, rapportèrent une association entre les scores d'apathie et de fatigue mentale. Cochrane et al. (2015) quant à eux, rapportèrent dans la maladie de Parkinson et la sclérose en plaque, des corrélations significatives entre les scores de fatigue sur la FSS et les scores d'apathie sur l'AS, avec respectivement un  $r=0.44$  et  $r=0.55$ .

Dans la population générale, de même, Ang et al., montrèrent des corrélations entre l'apathie et la fatigue, en utilisant l'AMI et l'Échelle modifiée de l'impact de la fatigue (EMIF). Plus précisément, des corrélations entre les scores totaux et toutes les sous-dimensions furent trouvées, et les plus fortes furent celles avec la dimension comportementale. Jurgelis et al. (2021) quant à eux, utilisèrent la DAS, l'IMF et l'EMIF, et différemment de l'étude de Ang et al. (2017), l'EMIF et ses sous-scores ne corrélaient pas avec la dimension cognitivo-comportementale de l'apathie. En revanche, ils corrélaient avec la dimension exécutive et émotionnelle, et tous les sous-scores de la DAS corrélaient avec ceux de l'IMF.

On peut supposer que ces associations entre l'apathie et la fatigue puissent être le reflet de mécanismes sous-jacents communs. En effet, l'apathie qui se caractérise par une réduction

quantitative des comportements dirigés vers un but implique des dysfonctionnements au sein des processus motivationnels et des structures cérébrales associées, le long de l'axe reliant le CPF aux ganglions de la base (Kos et al., 2016; Levy, 2012). En particulier, il a été suggéré que l'apathie repose sur des perturbations dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Or, dans le cadre de la fatigue, la motivation ressort également comme un facteur non négligeable qui influence la sortie de travail, et il a été suggéré que l'engagement, le maintien, la régulation ou l'arrêt à l'exercice soit le résultat d'une prise de décision basée sur une comparaison dynamique du coût et des bénéfices associés (Chaudhuri & Behan, 2004; C. V. Robertson & Marino, 2016). De surcroît, dans la fatigue pathologique, des évidences suggèrent des dysfonctionnements dans l'axe fronto-striatal qui supporte ces processus (Chaudhuri & Behan, 2000). La « réduction de la volonté à s'engager ou maintenir une activité » qui caractérise l'apathie et la fatigue pourrait donc être sous-tendue par ces mécanismes communs. Ces derniers pourraient eux-mêmes être liés à des déséquilibres neurochimiques, notamment dans les systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques qui jouent des rôles clés dans la motivation, l'excitation et l'humeur, ainsi que dans les choix basés sur l'effort et les récompenses. En effet, même si les mécanismes neurochimiques de l'apathie restent débattus, l'apathie a largement été reliée à des dysfonctionnements dopaminergiques et des preuves suggèrent, en outre, qu'elle puisse résulter de déficits noradrénergiques qui impacteraient de manière complémentaire la partie « énergisante » qui dynamise le comportement (Chong, 2018; Passamonti et al., 2018). Similairement, il a été proposé, dans les maladies neurologiques, que la fatigue soit associée à des changements neurochimiques avec, en particulier, un déséquilibre dopaminergique et des dysfonctionnements sérotoninergiques dont il en résulterait des perturbations dans la communication entre le CPF et les ganglions de la base (Manjaly et al., 2019). Plus particulièrement, en ligne avec les études suggérant que l'interaction entre la sérotonine et la dopamine lors d'un exercice prolongé joue un rôle régulateur dans le développement de la fatigue, il fut proposé que la fatigue soit associée à un déséquilibre entre les catécholamines et la sérotonine (Dobryakova et al., 2015; Meeusen & Roelands, 2018). Ainsi, plusieurs faisceaux d'arguments relient l'apathie et la fatigue d'un point de vue comportemental et mécanistique. En résumé, l'apathie et la fatigue présentent des manifestations communes qui pourraient être sous-tendues par des mécanismes sous-jacents communs. Cependant, les associations inter-dimensions ne sont pas encore totalement claires, et outre les liens corrélationnels, peu d'études se sont intéressées aux facteurs latents, dans lesquels on pourrait observer des chevauchements, et à l'inverse des dissociations.

## **SYNTHÈSE**

### **Chapitre 3. L'apathie : quelle relation avec la fatigue ?**

La fatigue qui fait référence à une sensation de manque d'énergie et/ou une capacité réduite à maintenir une activité mentale et/ou physique, est un symptôme particulièrement invalidant chez la personne âgée. Comme l'apathie, la fatigue est un trouble multidimensionnel et se manifeste en pratique par des difficultés à initier ou maintenir des activités. Les deux peuvent survenir seules ou être concomitantes, et sont très présentes dans les maladies neurologiques. Il peut être ainsi compliqué de les distinguer en raison de leurs manifestations communes et des chevauchements conceptuels qu'il peut exister. En effet, « manque d'énergie » est parfois inclus dans la définition de l'apathie et à l'inverse le « manque de motivation » dans celle de la fatigue. De plus, plusieurs évidences suggèrent qu'une dimension motivationnelle est associée à la fatigue et que l'apathie et la fatigue partagent des mécanismes centraux communs, avec notamment des dysfonctionnements le long de l'axe fronto-striatal. Aussi, de manière cohérente, plusieurs études ont rapporté des corrélations entre l'apathie et la fatigue. Ainsi, de nombreuses évidences relient l'apathie à la fatigue. Ceci soulève l'intérêt de considérer la fatigue dans l'étude des répercussions physiques de l'apathie, mais également le besoin de mieux les distinguer.

## CHAPITRE 4

# L'APATHIE : QUELS DYSFONCTIONNEMENTS DANS LA PRISE DE DÉCISION ?

---

## 1. COMPORTEMENT DIRIGÉ VERS UN BUT ET PRISE DE DÉCISION

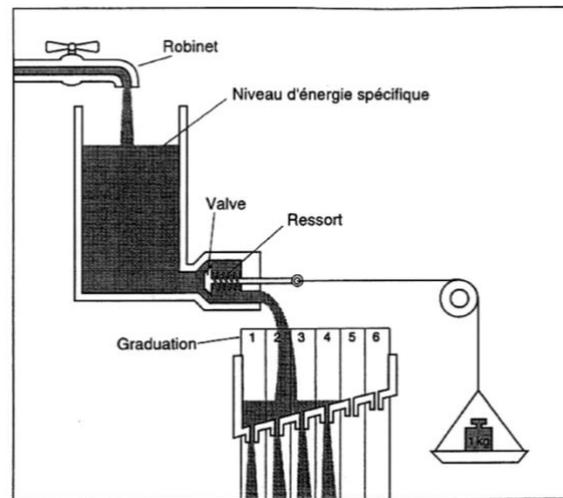
### 1.1. Motivation et comportements dirigés vers un but

#### 1.1.1. Motivation

De la théorie des buts d'accomplissement à la théorie de l'auto-efficacité, en passant par la théorie de l'autodétermination, la théorie des besoins ou encore la théorie de la valeur attendue, la motivation fait l'objet de nombreux cadres théoriques en psychologie. En 1938, Murray proposait l'idée selon laquelle le comportement découle d'une interaction entre une motivation endogène, sous-tendue par un état physiologique, et un stimulus de l'environnement. Le comportement est, selon lui, le produit d'un état corporel interne et d'un signal externe vers lequel orienter le comportement motivé. Par exemple, la faim et le besoin de se nourrir, couplés à un stimulus de type nourriture, motiveraient les individus à initier l'action en vue de son obtention. Ce résultat à atteindre se positionnerait ainsi comme l'objectif vers lequel dirigé le comportement. Il peut s'agir d'une tâche à accomplir, d'un besoin à satisfaire ou d'un résultat à obtenir, et selon Atkinson (1957), la valeur accordée à ces objectifs, ainsi que la probabilité subjective de les atteindre, conditionneraient le comportement motivé.

En représentant « ce qui incite les individus à l'action/ce qui les pousse à agir », la motivation peut être conceptualisée comme « une force motrice » permettant de dynamiser et orienter le comportement dans la poursuite d'un objectif (Simpson & Balsam, 2015). Elle représente « le construit hypothétique utilisé pour décrire les forces internes et/ou externes produisant le déclenchement, la direction, l'intensité et la persistance du comportement » (Vallerand & Thill, 1993). En somme, la motivation comprend à la fois une composante 'directionnelle', en orientant le comportement, ainsi qu'une composante 'activationnelle/énergisante' qui intègre les caractéristiques relatives à l'intensité et la persévérance du comportement (Kleinginna & Kleinginna, 1981). Dans son modèle « hydraulique », Lorenz (1950) fait une analogie à un système hydromécanique dans lequel la motivation est comparée à de l'eau s'écoulant dans un réservoir et dont l'accumulation conditionne sa libération qui, elle, représente la réalisation du comportement. Plus précisément, dans cette analogie, la sortie du réservoir est bloquée par une valve à ressort reliée à un poids, et son ouverture, permettant la libération de l'eau (i.e., le

comportement), dépend du niveau d'eau accumulée (i.e., de la motivation). Le niveau d'eau doit être suffisamment important pour induire le déclenchement du comportement ; et plus le niveau d'eau est élevé, plus la puissance du jet d'eau sortant l'est, et donc plus l'intensité du comportement est importante (Figure 29).



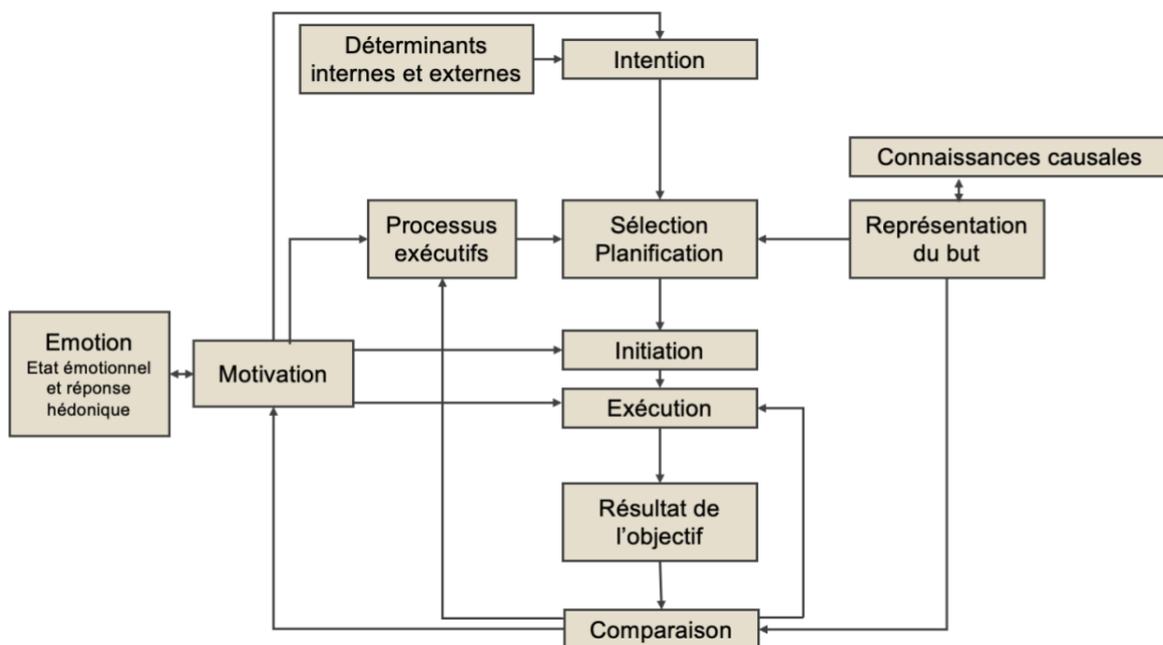
**Figure 29.** Modèle hydraulique de Lorenz (1950).

Du point de vue des neurosciences, le comportement motivé peut être décomposé en processus. Dans un premier temps, l'évènement ou l'objet vers lequel l'individu va potentiellement se diriger ou à l'inverse s'éloigner, se voit attribuer une valeur subjective, prenant en compte, d'une part son potentiel hédonique ou aversif, et d'autre part, des paramètres tels que l'effort potentiel à fournir et la proximité temporelle d'obtention (Bailey et al., 2016). Cette étape d'évaluation conditionne la sélection de l'action, qui est ensuite transférée vers le système effecteur qui va générer le comportement. Lors de la réalisation de ce dernier, le système nerveux central poursuit son évaluation afin de réguler les actions en cours. La motivation et le comportement peuvent être maintenus ou il peut être décidé, toujours au regard des coûts et des bénéfices, de modifier le comportement ; cela peut s'exprimer par exemple, par une diminution de l'intensité ou l'arrêt de l'action en cours. En d'autres termes, la motivation doit être générée, mais également maintenue et régulée (Kim, 2013).

Ainsi, comme définie dans le Grand dictionnaire de psychologie, la motivation correspond à « l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques responsables du déclenchement, de l'entretien et de la cessation d'un comportement ainsi que de la valeur appétitive ou aversive conférée aux éléments du milieu sur lesquels s'exerce le comportement ». Elle est le construit qui comprend à la fois les raisons et les processus sous-jacents aux comportements dirigés vers un but.

### 1.1.2. Comportements dirigés vers un but

Les comportements dirigés vers un but correspondent donc à un ensemble d'actions planifiées et dirigées vers un but, et comprennent un « ensemble de processus, qui, en transformant un état interne en action, permettent la réalisation d'un objectif » (Brown & Pluck, 2000). Ces comportements dirigés vers un but sont poussés par des intentions ou processus internes, caractérisés par des propriétés motivationnelles innées (i.e., renforçateurs primaires) ou apprises par l'expérience (Figure 30). Ils présupposent dans un premier temps une représentation interne des buts à atteindre sur la base des connaissances des liens causaux entre un plan d'action particulier et ses résultats. Ces objectifs sont évalués et sélectionnés par rapport aux alternatives disponibles, et les actions sont ensuite programmées, initiées et exécutées avec une intensité déterminée en partie par les propriétés motivationnelles associées à l'objectif. Le contrôle et le maintien du comportement sont ensuite réalisés par l'intermédiaire des rétroactions d'un comparateur qui évalue le résultat de l'objectif par rapport à sa représentation. La sortie de ce comparateur influence ainsi le maintien, l'arrêt ou la modification de l'action en cours en fonction de la situation.



**Figure 30.** Étapes et processus impliqués dans les comportements dirigés vers un but (Brown & Pluck, 2000).

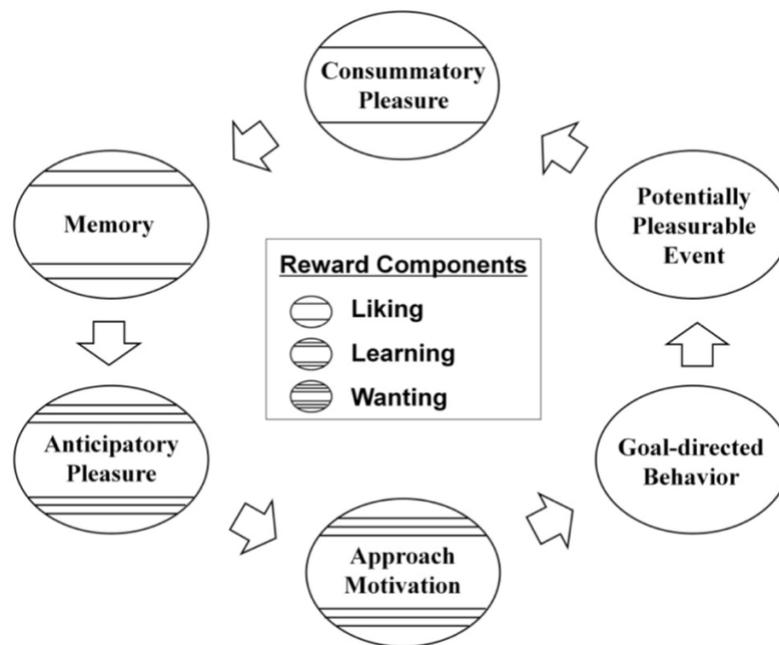
### 1.1.3. Comportements dirigés vers un but et traitement des récompenses

Comme défini par Berridge et Robinson (1998), un stimulus est imprégné d'une saillance incitative lorsqu'un objet neutre est transformé en un objet d'attraction que les individus s'efforceront d'obtenir. Les individus sont motivés pour réaliser des comportements permettant l'obtention ou l'évitement de résultats qui leur sont personnellement désirables ou indésirables. Ces résultats appelés « renforçateurs » produisent l'apprentissage des comportements qui leur sont associés. Ils peuvent être positifs ou négatifs ; on parle alors de « récompenses » ou de « punitions ». Les punitions font référence aux stimuli de l'environnement qu'un individu s'efforcera d'éviter. À l'inverse, les récompenses englobent les objets ou les événements qui génèrent des comportements d'approche, et suscitent des émotions positives.

Lors de la « phase consommatoire », c'est-à-dire lors de l'interaction directe avec la récompense ou la punition, les individus associent les actions réalisées aux résultats obtenus dans la situation en question, et ces associations action-résultat vont par la suite influencer les comportements (Haber & Behrens, 2014; O'Doherty, 2004). En effet, une représentation des résultats se basant sur les expériences passées, est réalisée pour les différentes options disponibles dans l'environnement, puis utilisée dans la sélection des actions. Les comportements dirigés vers un but présupposent une phase d'anticipation des résultats futurs pour une action donnée, qui est par ailleurs marquée et mesurable par des réactions physiologiques telles que des changements dans la conductance cutanée et la dilatation pupillaire. Les stimuli incitatifs et les différentes options d'actions sont ensuite évalués, notamment au regard de leur potentiel gratifiant ou punitif, et du coût énergétique associé, afin que l'option d'action la plus appropriée soit sélectionnée. Les actions sélectionnées sont ensuite initiées par le système effecteur (e.g., aire supplémentaire motrice) puis continuent à être évaluées afin d'être éventuellement ajustées via un mécanisme de surveillance des erreurs qui compare la différence entre le résultat attendu et réel (i.e., signaux d'erreur de prédiction de récompense), met à jour les prédictions de valeur et renforce ainsi l'apprentissage pour les comportements futurs (Schultz, 2016b).

L'ensemble de ces mécanismes par lesquels un individu traite les signaux incitatifs qui englobent l'anticipation des récompenses futures, la sélection des actions, l'expérience lors de la réception des récompenses et l'apprentissage, font ainsi référence au traitement des récompenses (*reward processing*) (Perry & Kramer, 2015). Ce système de récompense se compose de trois sous-composantes : (1) le désir de récompense (*reward wanting*) faisant référence à la motivation anticipative à l'obtention d'une récompense, (2) l'appréciation de la

récompense (*reward liking*) liée à l'expérience plaisante, associée à la réception de la récompense, et (3) l'apprentissage de la récompense (*reward learning*). On distingue ainsi le « *liking* » faisant référence au plaisir consommé en réponse au stimulus, du « *wanting* » qui est considéré, lui, comme la motivation qui découle du plaisir anticipatoire, et auquel on associe les notions d'envie, d'approche et de plan (Berridge & Robinson, 2003). Autrement dit, on dissocie les notions de plaisir et de comportements dirigés vers un but.



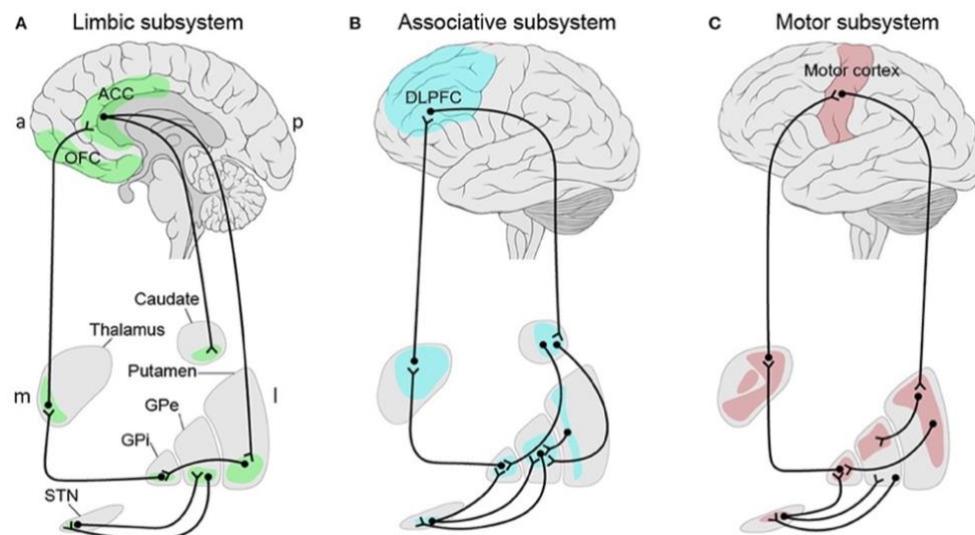
**Figure 31.** Étapes du traitement des récompenses et ses différentes sous-composantes.

#### 1.1.4. Circuits des comportements dirigés vers un but

De nombreux travaux ont mis en évidence l'implication de l'axe fronto-striatal dans les comportements dirigés vers but ; en particulier celle du vmCPF, du COF et du dlCFP dans les zones frontales, et au niveau sous-cortical, celle du striatum, notamment dans sa partie ventrale (noyau accumbens), ainsi que celle des régions connectées telles que le globus pallidus, le noyau subthalamique et le thalamus. Ce réseau qui relie les ganglions de la base et le thalamus aux zones frontales, organisé tel que proposé en premier par Alexander et al. (1986) en circuits (Figure 32), est directement impliqué dans le traitement des déterminants qui influencent l'intention d'agir, l'élaboration des plans d'action et l'initiation de l'action.

Plus spécifiquement, le processus d'évaluation est principalement supporté par le SV, le vmCPF, le COF et le CAA (Hauber & Sommer, 2009; Schultz, 2004). Dans le circuit limbique qui forme la boucle orbito-fronto-striato-thalamocorticale (Figure 15), la région COF-vmCPF joue un rôle central dans le traitement des récompenses, et plus précisément dans la

détermination du niveau de plaisir et le jugement de valeur des stimuli environnementaux. Le COF et le vmCPF s'activent lors des expériences émotionnellement plaisantes (Grabenhorst & Rolls, 2011; Tremblay & Schultz, 1999), et en intégrant une multitude d'informations (e.g., état interne homéostatique), calculent et attribuent aux stimuli une valeur, qui est par la suite prise en compte par les régions préfrontales adjacentes avec lesquelles ils interagissent, et qui sont impliquées dans le processus de prise de décision, telles que le dlCPF (Haber & Knutson, 2010; Krawczyk, 2002). Le SV, considéré comme le centre des récompenses, est, lui aussi impliqué dans le calcul des valeurs des récompenses et le plaisir. Il s'active lors de la phase d'anticipation de la récompense et lors de sa réception (Haber, 2011; Samejima et al., 2005). De plus, sous l'influence du système dopaminergique qui prend son origine dans l'aire tegmentale ventrale, le SV joue un important rôle dans l'apprentissage des associations action-résultat. Les informations calculées par le COF et le SV sont ensuite envoyées vers le CCA (Figure 19) qui, lui, signale préférentiellement l'effort et réalise une analyse coût/bénéfice (Kolling et al., 2016; Vassena et al., 2017). Considéré comme une « interface limbique-cognitive », le CCA supporte un large éventail de processus cognitifs, affectifs et comportementaux, et joue un rôle clé dans le contrôle attentionnel des actions, la surveillance des conflits telle que la détection des erreurs, le contrôle exécutif et la régulation des comportements (Allman et al., 2001). Il est ainsi impliqué dans les processus de contrôle cognitif permettant l'atteinte des objectifs avec le dlCPF, zone clé des fonctions exécutives et notamment de la planification des actions (Miller & Cohen, 2001).



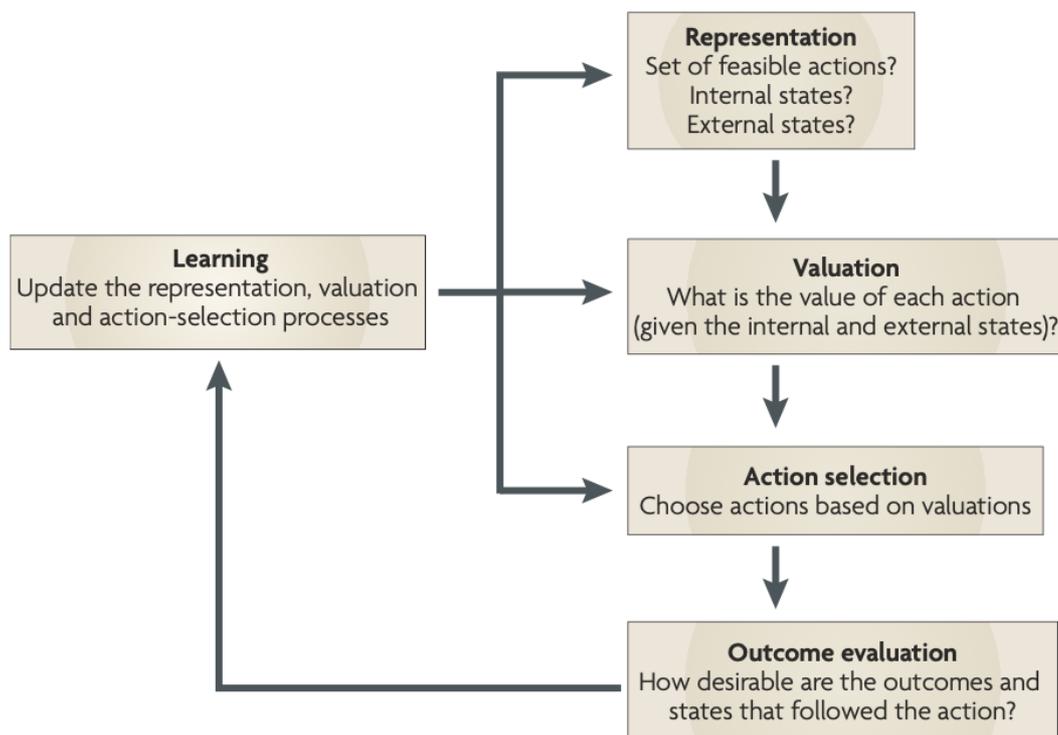
**Figure 32.** Circuits fronto-subcorticaux (basé sur les travaux de Alexander, 1994).

## **1.2. Prise de décision basée sur la valeur**

Omniprésente dans la vie quotidienne, la prise de décision est considérée comme une capacité fondamentale, y compris chez les personnes âgées (Mather, 2006). Elle consiste à choisir une option particulière tout en rejetant d'autres options existantes (Buelow & Suhr, 2009). Complexe, elle repose sur de multiples sous-processus, impliquant à la fois des aspects cognitifs et affectifs. Notamment, la prise de décision présuppose d'identifier les informations pertinentes, de les intégrer et les mettre à jour, d'évaluer les options, d'inhiber les réponses impulsives ou encore d'anticiper des conséquences des choix sur la base des apprentissages issus des retours d'expérience et des émotions associées.

Il est largement admis que la capacité de prise de décision est sous-tendue par les fonctions exécutives, mais aussi que ces dernières interagissent fortement avec les émotions et la motivation qui influencent les réponses comportementales (Pessoa, 2009). Dans ce contexte, il a été proposé de conceptualiser les fonctions exécutives le long d'un continuum allant des fonctions exécutives dites « froides » aux fonctions exécutives dites « chaudes » en fonction du degré d'implication des émotions (Salehinejad et al., 2021). Dans cette approche, les fonctions exécutives « froides » impliquent les aspects « purement » cognitifs (e.g., mémoire de travail, contrôle inhibiteur, planification), alors que les fonctions exécutives « chaudes » impliquent le traitement d'informations liées à la récompense (i.e., traitement des valeurs incitatives), l'émotion et la motivation. Cette distinction explique en partie pourquoi, dans certains cas, les tests standards évaluant les fonctions exécutives en contexte neutre échouent à identifier les problèmes dysexécutifs rencontrés dans la vie quotidienne, qui, en effet, s'insèrent la plupart du temps dans un contexte socio-émotionnel. Par exemple, on peut observer chez certains patients de sévères difficultés dans les prises de décision quotidiennes malgré l'absence de troubles cognitifs (Camille et al., 2004). Notamment, d'importants déficits dans les prises de décision impliquant l'attribution de valeur (*value-based decision-making*), et ce dans une grande variété de paradigmes, ont été rapportés chez des patients présentant des dommages au niveau du COF-vmCPF (Bechara et al., 1994; Eslinger & Damasio, 1985). Les tâches de prise de décision impliquant le traitement de valeurs incitatives apparaissent alors comme particulièrement intéressantes pour capturer le traitement affectivo-exécutif réalisé par les individus dans des situations se rapprochant de celles rencontrées dans la vie quotidienne, et notamment pour capturer le caractère multidimensionnel de certains troubles comme l'apathie. Ces prises de décision impliquant l'attribution de valeur consistent à réaliser un choix parmi plusieurs alternatives sur la base d'une valeur subjective qui lui est attribuée (Rangel et al.,

2008). Cette valeur est influencée par plusieurs facteurs, notamment la valence associée à l'option en question, l'effort requis, la probabilité ainsi que le délai d'obtention du résultat (Bailey et al., 2016). Déterminée lors d'une évaluation interne, cette valeur est utilisée dans la sélection des actions qui suit. Plus largement, les prises de décision basées sur la valeur sont appréhendées selon cinq principaux processus, à savoir la représentation du dilemme et des possibilités d'actions, l'évaluation des actions, la sélection des actions, l'évaluation des résultats d'action et enfin l'apprentissage dans lequel les retours d'expériences sont utilisés pour améliorer la qualité des décisions futures (Figure 33). Les processus de prise de décision sont ainsi des éléments centraux dans les comportements dirigés vers un but. Il s'agit notamment de choisir d'effectuer ou non des actions en direction d'un objectif, de maintenir le comportement en cours et d'apprendre en surveillant les résultats ; en d'autres termes, de faire face au dilemme posant les questions : est-ce que l'action vaut le coup, est-ce qu'elle vaut toujours le coup et est-ce qu'elle a valu le coup ? Les prises de décision basées sur la valeur fournissent ainsi un cadre particulièrement intéressant pour étudier les mécanismes impliqués dans les troubles de la motivation et des comportements dirigés vers un but.



**Figure 33.** Étapes et processus impliqués dans les prises de décision basées sur la valeur.

Ce schéma est issu de Rangel et al. (2008).

<b>Termes clés</b>	
Motivation	Ensemble des processus physiologiques et psychologiques responsables du déclenchement, de l'entretien et de la cessation d'un comportement ainsi que de la valeur appétitive ou aversive conférée aux éléments du milieu sur lesquels s'exerce le comportement.
Comportement dirigé vers un but	Actions (ou séquence d'actions) planifiées comprenant un ensemble de processus, qui, en transformant un état interne en action, permettent la réalisation d'un objectif.
Récompenses	Résultats positifs associés à une action favorisant des comportements d'approche.
Traitement des récompenses	Mécanismes de traitement des récompenses impliquant l'anticipation des récompenses futures, l'expérience lors de la réception des récompenses et l'apprentissage.
Prise de décision	Choix entre plusieurs options dont il en découle un comportement.
Prise de décision basée sur l'effort et la récompense	Choix découlant d'un processus considérant la valeur de la récompense au regard de l'effort requis pour l'obtenir.
Apathie	Trouble des comportements dirigés vers un but.

**Tableau 3.** Définitions de termes clés.

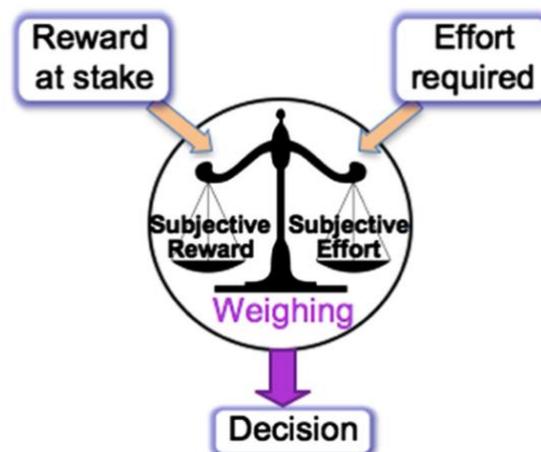
### **ÉLÉMENTS MARQUANTS**

Les comportements dirigés vers un but correspondent à un ensemble d'actions planifiées et reposent sur un « ensemble de processus, qui, en transformant un état interne en action, permettent la réalisation d'un objectif ». Notamment, ces processus comprennent l'anticipation, l'évaluation, la sélection puis la planification, l'initiation, l'exécution et la surveillance des actions. Les processus de prise de décision constituent des éléments centraux dans la mise en place des comportements dirigés vers un but. Ces prises de décisions quant à l'engagement et le maintien ou non dans des actions en direction d'un objectif dépendent de la valeur subjective accordée à ces dernières. Cette valeur est, elle, influencée par plusieurs éléments tels que le potentiel hédonique ou aversif, l'effort potentiel à fournir ou encore l'incertitude associée à l'obtention du résultat, donnant lieu à plusieurs paradigmes de prise de décision. Notamment, le paradigme de prise de décision basé sur l'effort et la récompense, et d'exploration-exploitation sont abordés dans les parties suivantes.

## 1.2.1. Prise de décision basée sur l'effort et la récompense

### 1.2.1.1. Paradigme

Les humains ont tendance à éviter les actions nécessitant un effort, mais cela dépend de la récompense mise en jeu. De même, les humains sont prêts à s'engager dans des actions pour obtenir des récompenses, mais une fois de plus, cela dépend de l'effort qu'ils doivent fournir (Basten et al., 2010; Bijleveld et al., 2012). Par exemple, un individu peut décider de marcher 1km pour aller chercher à manger mais décider de ne pas y aller si en revanche, cela nécessite de marcher 2km, car dans ce cas-là, selon lui, « ça ne vaut pas le coup ». Ainsi, lorsqu'ils décident d'adopter ou non un plan d'action particulier, les individus évaluent la valeur des récompenses potentielles par rapport à la quantité d'efforts nécessaires pour les atteindre. En d'autres termes, ils calculent la « valeur nette » de l'action, et lorsqu'ils ont le choix, les individus affichent une préférence pour les stratégies qui maximisent les récompenses et minimisent l'effort (Botvinick et al., 2009). Par conséquent, les récompenses qui nécessitent moins d'efforts pour être obtenues sont préférées aux récompenses de même valeur nécessitant plus d'efforts pour être reçues : c'est l'*effort discounting* (i.e., dévaluation de la récompense par l'effort).



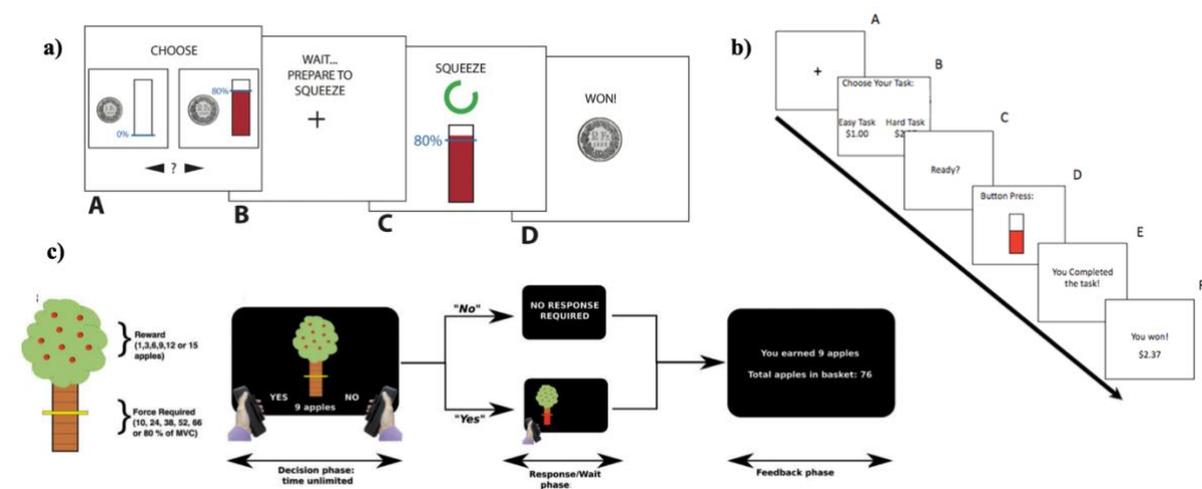
**Figure 34.** Mécanisme de prise de décision basé sur l'effort et la récompense.

### 1.2.1.2. Tâches expérimentales

L'effort que les individus sont prêts à réaliser pour une récompense donnée peut être investigué grâce à des tâches expérimentales de prise de décision dans lesquelles il est laissé aux participants le choix parmi plusieurs alternatives impliquant différents niveaux d'effort et de récompense. En modulant, au cours de plusieurs essais, le niveau de difficulté pour obtenir des retours gratifiants et le niveau de récompense, ces tâches décisionnelles permettent d'examiner

comment la volonté d’agir est influencée par la récompense et l’effort. Il est en général présenté à l’individu des offres de récompenses (plus au moins élevées) en échange d’un effort physique ou cognitif (plus au moins important). On observe alors quelle option l’individu choisit, ou en fonction des protocoles, s’il décide de s’engager ou non dans l’action, ou la vigueur de son comportement.

Un design couramment utilisé consiste à demander aux participants de choisir entre une option « facile » où un effort faible, voire nul doit être fourni en échange d’une récompense faible (e.g., argent, points virtuels), et une option « difficile » à laquelle est associé un effort et une récompense plus élevés. Ce design est notamment utilisé dans les *Hand Grip Effort Tasks* ou *Button-pressing Tasks* (e.g., *Effort Expenditure for Rewards Task*, *Balloon Effort Tasks*) qui impliquent un effort physique de serrage de poignée de main ou de tapotement de doigt (Figure 35, a,b), ainsi que les tâches d’efforts cognitifs telles que la *Deck Choice Effort Task* (Hartmann-Riemer et al., 2018; Reddy et al., 2015).



**Figure 35.** Exemples de tâches expérimentales de prise de décision basées sur l’effort et la récompense.

a) Déroulement d’un essai sur une tâche de serrage de poignée de main où le participant doit choisir entre l’option facile permettant de gagner 1 euro sans aucun effort, et l’option alternative permettant d’obtenir entre 1,5 et 5\$ en contrepartie d’un effort physique de serrage de poignée avec un niveau de difficulté entre 40 et 100% de la force maximale du patient (préalablement évaluée). Ces récompenses et efforts de serrage plus élevés sont indiqués au participant avec la pièce de monnaie et la jauge de force. b) Dans l’*Effort Expenditure for Rewards Task* (Treadway et al., 2009), le participant a le choix entre l’option facile permettant de gagner 1 \$ en réalisant un faible nombre de tapotements de doigt (déterminé sur la base du nombre maximal de tapotements sur 30 secondes, évalué avant la phase décisionnelle), et l’option difficile proposant une récompense pouvant aller de 1,24\$ à 4,30\$ tel qu’indiqué sur l’écran et où le nombre de tapotements est élevé (fixe). c) Tâche informatisée adaptée de l’*Effort Discounting Task*. Dans cette tâche, le

participant doit choisir de s'engager ou non dans la tâche de serrage (yes/no) pour l'offre proposée. L'amplitude de la récompense et de l'effort demandées sont représentées par le nombre de pommes et la hauteur de la barre jaune sur le tronc. Les 6 niveaux de récompenses et d'efforts, soit les 36 conditions, sont échantillonnés uniformément dans un ordre pseudo-randomisé sur 5 blocs, pour un total de 180 essais.

## **1.2.2. Prise de décision exploration-exploitation**

### 1.2.2.1.Paradigme

Le dilemme exploration-exploitation est quotidiennement rencontré par les individus, et consiste à choisir entre une option familière (i.e., mieux connue) à laquelle est associé un résultat plus prévisible (i.e., exploitation), et une option moins certaine mais potentiellement plus gratifiante/ associée à une récompense plus élevée (i.e., exploration). En d'autres termes, dans un environnement où les valeurs des options sont inconnues et peuvent changer au cours du temps, les individus doivent décider d'utiliser ("exploiter") les connaissances qui ont été accumulées ou d'explorer de nouvelles options (Cohen et al., 2007; Mehlhorn et al., 2015). Sur le plan comportemental, une exploitation excessive limite les possibilités d'obtenir de nouvelles informations, alors qu'une exploration trop importante est associée à une utilisation inefficace des connaissances acquises (Levinthal & March, 1993). En contexte d'incertitude, une adaptation flexible du comportement est donc cruciale, avec un équilibre optimal entre l'exploration et l'exploitation, afin de maximiser les bénéfices (Tushman & O'Reilly, 1996).

Dans un contexte d'incertitude, pour prendre des décisions optimales, les individus doivent être capables de passer de l'exploration à l'exploitation lorsque l'option la plus avantageuse émerge, ou à l'inverse, de passer de l'exploitation à l'exploration quand cette meilleure option n'est pas clairement identifiée, afin d'obtenir plus d'informations. Il est donc également nécessaire que les individus soient capables d'apprendre et d'utiliser correctement les informations acquises lors de l'expérience, et de mettre à jour ces informations au regard des changements : on parle d'apprentissage probabilistique de la récompense (*probabilistic reward learning*).

### 1.2.2.2.Modèle d'apprentissage par renforcement

Ainsi, lors de la résolution du dilemme exploration-exploitation, un mécanisme de mise à jour des valeurs des options s'opère et guide la sélection des actions. Ce mécanisme computationnel peut être modélisé via des modèles de « *reinforcement learning* » qui représentent la manière dont un agent apprend dans un environnement interactif par essais et erreurs, en utilisant le retour de ses propres actions et expériences. De la même manière, ces derniers (1) décrivent comment les valeurs des différentes options (i.e., valeurs attendues) sont estimées et mises à jour, sur la base des retours d'expérience, et (2) en fonction de ces valeurs, calculent la

probabilité de chaque option d'être sélectionnée. Ces deux composantes constituent dans les modèles la « règle d'apprentissage » et la « règle de choix ».

Les modèles d'apprentissage par renforcement sont largement utilisés dans les études d'exploration-exploitation, pour modéliser les données comportementales des participants sur les tâches expérimentales. En général, plusieurs modèles sont testés et il est ensuite examiné lequel s'adapte le mieux aux données comportementales, c'est-à-dire lequel représente/décrit le mieux la manière dont les décisions ont été prises par les sujets, sur la tâche. Il est donc courant de tester différentes règles d'apprentissage et/ou règles de choix afin d'optimiser les modèles.

Pour l'étape de mise à jour des valeurs, une règle basique d'apprentissage incontournable qui a été appliquée dans une variété de contextes d'apprentissages est la « Delta rule ». Elle calcule/suppose que les sujets estiment la valeur des récompenses des options en fonction de leurs erreurs de prédictions, c'est-à-dire en fonction de la différence entre la récompense réelle et estimée pour l'essai en question. Aussi, dans les tâches d'exploration-exploitation, un modèle plus complexe, également largement utilisé, est le « Kalman filter » (Kalman, 1960). Ce dernier calcule/suppose que les sujets, en plus de suivre le gain moyen des options, suivent l'incertitude liée à ces récompenses, c'est-à-dire la variance de la distribution des gains (i.e., à quel point la récompense actuelle varie autour de la valeur moyenne). Ensuite, pour l'étape qui consiste à modéliser comment les choix ont été pris, la règle de choix «  $\epsilon$ -greedy » est classiquement utilisée pour décrire l'une des façons les plus basiques pour un agent de prendre des décisions, à savoir celle de sélectionner la plupart du temps, l'action avec le plus grand gain estimé, et de sélectionner uniformément les autres options, indépendamment de leur estimation. Différemment, dans la stratégie représentée par la règle « SoftMax » qui est très couramment utilisée, l'exploration des autres options par l'agent n'est pas uniforme, mais dépend de l'estimation de leurs valeurs (Sutton & Barto, 1998).

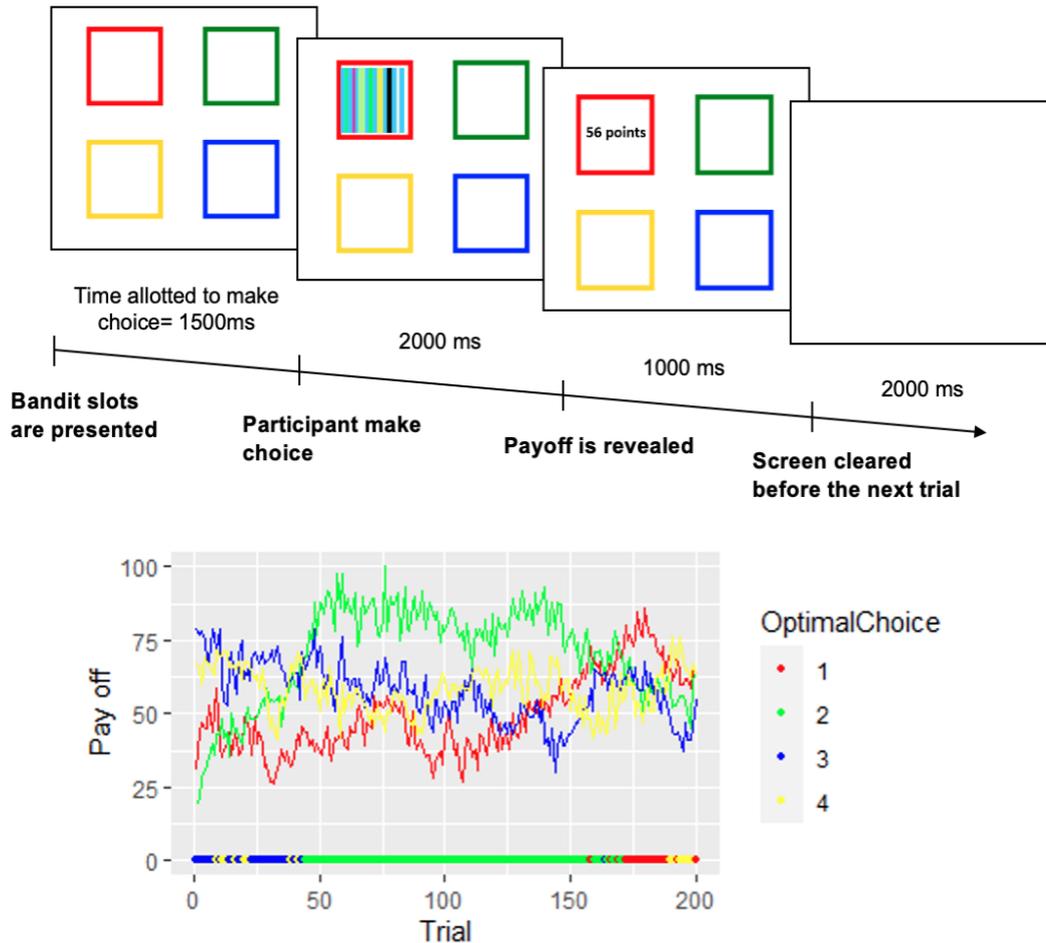
### 1.2.2.3. Tâches expérimentales

De nombreuses tâches expérimentales existent pour examiner l'apprentissage basé sur la récompense et/ou les comportements d'exploration-exploitation. Les tâches d'apprentissage par renforcement comprennent des paradigmes de conditionnement dans lesquels un stimulus est associé à un résultat gratifiant ou punitif. Dans le cas des tâches d'apprentissage par inversion, ces associations changent et le participant doit alors s'adapter. Quant aux tâches d'apprentissage probabilistique par renforcement, les résultats (récompense ou punition) sont, eux, incertains et délivrés de manière probabiliste. Les individus doivent alors être capables

d'estimer dans quelle mesure les options ont plus au moins de probabilité d'être associées à des retours gratifiants ou punitifs et donc d'identifier quelles options ont le plus de probabilité de fournir des résultats avantageux afin de maximiser les gains (e.g., voir tâches utilisées dans Gold et al. (2012), Waltz et al. (2011)). Les tâches dites de *gambling* sont ainsi largement utilisées. Parmi elles, l'*Iowa Gambling task* est communément utilisée en recherche et en clinique pour évaluer les capacités de prise de décision, notamment chez les patients présentant des troubles psychiatriques et neurologiques (Bechara et al., 1994). Elle consiste pour le participant à maximiser ses gains initiaux de 2000\$ en choisissant, à 100 reprises, 1 carte parmi 4 jeux de cartes (A, B, C, D). Parmi eux, deux d'entre eux (A, B) rapportent 100\$ (récompense) mais pour chaque carte choisie, il y a 50% de chance d'avoir une pénalité de 250\$ à payer (punition), alors que les deux autres (C, D) rapportent \$50 mais la pénalité est seulement de \$50. Pour être efficaces, les participants doivent ainsi se rendre compte que les jeux de carte A et B permettent gagner des sommes plus importantes sur le court terme, mais sont sur le long terme moins avantageux à cause de leurs importantes pénalités. Or, on se rend compte que certains individus persistent dans le choix de ces dits « mauvais » jeux de cartes, conduisant à des pertes nettes à long terme. Cela a été particulièrement observé chez patients présentant des dommages au CPF, en particulier au niveau du vmCPF-COF, pour lesquels la tâche avait été initialement développée (Bechara et al., 2000).

À côté de cela, des tâches dites de *foraging* comme la *Fishing task*, ont, elles, été conçues afin d'évaluer les comportements de recherche de ressources (e.g., poissons). On y observe notamment les temps passés dans les espaces de ressources proposés et la persévérance dans les choix, avant que l'individu passe à une autre zone de recherche (Mata et al., 2009).

Enfin, plus spécifiquement, pour étudier le dilemme d'exploration-exploitation, la tâche expérimentale la plus largement utilisée est celle du bandit armé à plusieurs bras (*n-armed bandit task* avec  $n$  le nombre d'options), qui repose à la fois sur l'apprentissage probabilistique par renforcement et l'équilibre entre l'exploration et l'exploitation (Daw et al., 2006; Gittins, 1979). Assimilée à une machine à sous de casino comportant plusieurs bras, dans cette tâche, les participants ont pour objectif de maximiser les gains et doivent, pour cela, choisir à chaque essai une option parmi les  $n$  proposées (Figure 36). Cependant, les valeurs des récompenses dérivent lentement pour chaque option (« bandit » / « slot »). Les valeurs des récompenses changent continuellement et graduellement, et les participants doivent alors, pour être efficaces, trouver un compromis entre l'exploitation de la meilleure option actuelle et l'exploration des options alternatives, afin de suivre l'évolution des récompenses.



**Figure 36.** Tâche expérimentale du bandit à 4 bras.

La tâche du bandit consiste à réaliser une série de choix, sur un nombre déterminé d'essais (ici, 200) au cours desquels l'objectif pour les participants est d'obtenir le plus de points possible (i.e., maximiser les gains). Pour ce faire, à chaque essai, les participants ont 2 secondes pour choisir une option parmi les 4 présentées (bandit rouge, vert, jaune et bleu). Après que le choix a été fait, le nombre de points de l'option choisie s'affiche (e.g., 56 points). En revanche, le nombre de points des options non choisies ne s'affichent pas, et c'est donc en choisissant les différents bandits que les participants peuvent obtenir des informations concernant leurs valeurs. Ces valeurs varient entre 1 et 100 points pour chaque option, à chaque essai. De plus, ces valeurs changent graduellement, progressivement et indépendamment d'un essai à l'autre. Plus précisément, le nombre de points pour l'option  $i$ , lors de l'essai  $t$  est déterminé à partir d'une distribution gaussienne d'écart type 4 de moyenne  $\mu_{i,t}$ . D'un essai à l'autre, cette moyenne change tel que  $\mu_{i,t+1} = \lambda\mu_{i,t} + (1 - \lambda)\theta + v$  où  $\lambda = 0.9836$ ,  $\theta = 50$  et  $v$  est déterminé dans une distribution gaussienne de moyenne 0 et d'écart type 2,8. On observe dans la figure b, l'évolution des valeurs de récompenses au cours des essais pour les 4 options (bandit rouge, vert, jaune et bleu). On se rend compte que la meilleure option peut changer au cours du temps, l'exploration est, en ce sens, intéressante, mais également que sur une période donnée, une option peut émerger comme meilleure que les autres, et il est alors pertinent de l'exploiter. Basé sur Daw et al., 2006.

## ÉLÉMENTS MARQUANTS

Les prises de décision qui consistent à choisir une option particulière tout en rejetant d'autres options existantes, sont quotidiennement rencontrées par les individus. Elles consistent notamment à réaliser des choix au regard de la valeur des récompenses potentielles par rapport à la quantité d'efforts nécessaires pour les atteindre. De plus, dans un environnement où les valeurs des options sont inconnues et peuvent changer au cours du temps, les individus sont amenés à être confrontés au dilemme d'exploration-exploitation. En d'autres termes, ils sont amenés à devoir choisir d'utiliser les apprentissages issus des connaissances accumulées lors de l'expérience, en choisissant une option familière à laquelle est associé un résultat plus prévisible (i.e., exploiter), et choisir une option moins certaine mais potentiellement plus gratifiante permettant par la même occasion d'obtenir de nouvelles informations sur l'environnement (i.e., explorer). La manière dont ces décisions sont prises est examinée au moyen de tâches expérimentales. Ces dernières permettent notamment d'examiner comment les prises de décision peuvent être affectées dans le cadre de certaines pathologies, et notamment dans l'apathie.

## 2. L'APATHIE : PERTURBATION DANS LA PRISE DE DÉCISION

L'apathie est un trouble des comportements dirigés vers un but dans lesquels les prises de décisions en sont un élément central. Le cadre des prises de décision est apparu alors comme particulièrement intéressant dans l'étude de l'apathie.

La prise de décision basée sur la valeur repose sur des processus cognitifs et affectifs, et l'anticipation et l'évaluation des récompenses jouent un rôle majeur. Or, dans l'apathie, plusieurs preuves suggèrent un dysfonctionnement dans le traitement des récompenses. Par exemple, des évidences physiologiques telles qu'une diminution de la modulation pupillaire en réponse aux récompenses, une diminution de l'activation du SV lors de la phase d'anticipation ou encore une diminution de la modulation des potentiels évoqués en fonction de la valence des résultats, supportent cette idée (Martínez-Horta et al., 2014; Muhammed et al., 2016a; Simon et al., 2010). Ainsi, dans l'apathie où sont mis en causes des mécanismes affectifs et cognitifs, et plus particulièrement des déficits dans la capacité à utiliser le contexte émotionnel, et des déficits de flexibilité mentale, de maintien des objectifs ou encore de manipulation de l'information pour planifier et orienter les comportements, il semblerait que ces prises de décision basées sur les valeurs soient perturbées. D'un point de vue comportemental, ceci a été observé par un moindre engagement dans les actions permettant d'obtenir des résultats

gratifiants. Un intérêt croissant a été ainsi porté à la prise de décision basée sur l'effort et la récompense : la réduction de la volonté d'agir, caractérisant l'apathie, pourrait résulter d'un défaut dans la computation récompense-effort.

### **2.1. Apathie : dysfonctionnements dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense**

Comme évoqué précédemment, le processus d'évaluation des récompenses et de l'effort, et la sélection de l'action qui en découle, est au cœur des comportements dirigés vers un but. Ainsi, un intérêt croissant a été porté à l'idée selon laquelle l'apathie reposerait sur un déséquilibre dans le mécanisme de prise de décision basée sur l'effort et la récompense, expliquant en partie le moindre engagement dans les activités.

Outre les évidences soulignant dans l'apathie le dysfonctionnement de structures impliquées dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense, plusieurs études ont apporté des preuves empiriques montrant des perturbations. Ces dernières se caractérisent, de manière cohérente avec les manifestations cliniques de l'apathie, par un moindre engagement dans les activités.

Cette perturbation a été notamment mise en évidence dans la population générale (Bonnelle, Manohar, et al., 2015; Bonnelle, Veromann, et al., 2015; Jurgelis et al., 2021). Par exemple, en utilisant une tâche expérimentale de force de serrage où les gains dépendaient de la force développée, Bonnelle et al. (2015), rapportèrent que les sujets avec de hauts traits apathiques exerçaient des réponses comportementales significativement moins vigoureuses. De plus, ces sujets à hauts traits apathiques modulaient davantage leurs investissements dans la tâche en fonction de la difficulté et de la récompense associées, de sorte qu'ils montraient, en comparaison avec les sujets présentant de faibles traits apathiques, une plus grande augmentation de la force pour le niveau de difficulté « facile » par rapport au niveau « difficile », et pour le niveau de récompense « élevé » par rapport au niveau « faible ». À l'inverse, leur engagement était moins important lorsque le niveau de difficulté était élevé et les récompenses basses. Les apathiques étaient donc prêts à exercer un effort similaire par rapport aux non apathiques pour les conditions à faible niveau de difficulté et des récompenses élevées, mais l'étaient en revanche beaucoup moins pour les conditions considérées comme moins motivantes, suggérant qu'ils puissent être plus sensibles à l'effort et/ou qu'ils aient un seuil plus élevé de récompense pour lequel il est considéré que l'action est suffisamment intéressante. En ligne avec cette idée, avec une autre tâche expérimentale où les sujets avaient le choix de s'engager ou non dans une action de serrage, Bonnelle et al. (2015) montrèrent que

des récompenses plus importantes étaient nécessaires pour initier un effort chez les sujets apathiques, et que ces derniers présentaient une sensibilité accrue à l'effort (Bonnelle, Manohar, et al., 2015).

De manière analogue, dans les populations pathologiques, des preuves empiriques ont mis en évidence une altération de la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Par exemple, Saleh et al. (2021) montrèrent dans les maladies cérébrovasculaires que les patients apathiques acceptaient significativement moins de s'engager dans les actions de serrage, et plus précisément, qu'ils étaient moins sensibles aux faibles récompenses, et plus réticents à investir des efforts importants. Similairement, Le Heron et al. (2018) montrèrent chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, que les patients apathiques acceptaient significativement moins les offres qui leur étaient proposées, que les patients non apathiques et les témoins, en particulier lorsque la récompense était basse, et y compris lorsque l'effort demandé était faible ; suggérant de nouveau une faible incitation par la récompense.

Enfin, en psychiatrie, dans la schizophrénie où l'apathie est omniprésente, de nombreuses études se sont intéressées à cette question de recherche et ont rapporté une association entre l'apathie et une dévaluation accrue des récompenses par l'effort (Barch et al., 2014; Gold et al., 2013; Hartmann et al., 2015; Strauss et al., 2016).

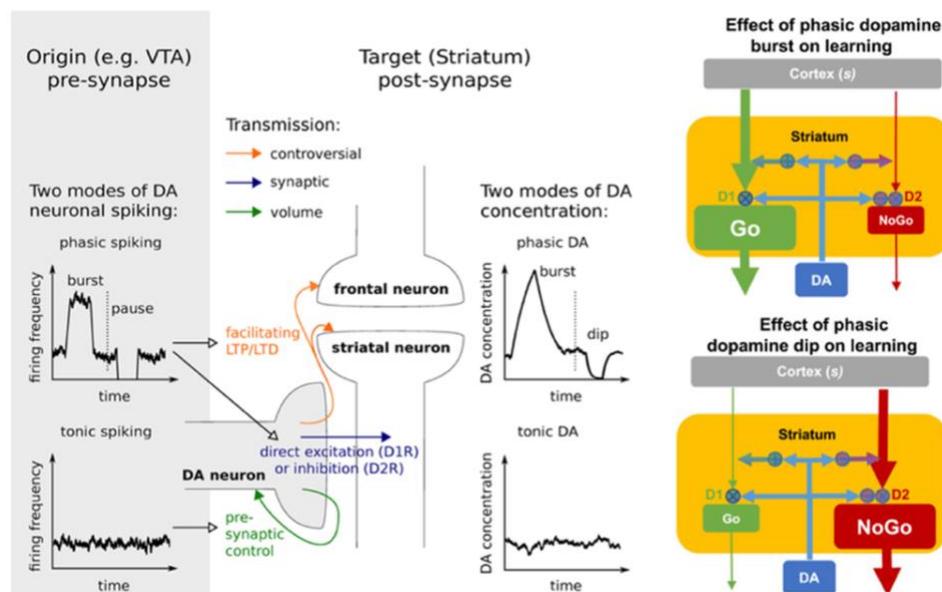
## **2.2.Prise de décision exploration-exploitation : un paradigme intéressant dans l'étude de l'apathie ?**

### **2.2.1. Mécanismes impliqués dans le dilemme d'exploration-exploitation**

Les preuves suggèrent que l'exploration et l'exploitation reposent sur des zones neurales distinctes. Plus précisément, l'exploitation est considérée comme principalement supportée par le réseau d'évaluation incluant le vmCPF, le COF et le SV (Chakroun et al., 2020; Domenech et al., 2020; Laureiro-Martínez et al., 2015). Le vmCPF reflèterait la valeur subjective du plan d'action en cours, sur la base des résultats des actions, et surveillerait la fiabilité de ce plan afin de définir, de manière proactive, la signification fonctionnelle des résultats d'action à venir, en tant que signal d'apprentissage à exploiter ou déclencheur potentiel à explorer. L'exploration, elle, est considérée comme principalement supportée par le CCA, l'insula et la zone frontopolaire du CFP (Badre et al., 2012; Domenech et al., 2020; Laureiro-Martínez et al., 2015; Raja Beharelle et al., 2015).

Quant à l'apprentissage des récompenses, les neurones dopaminergiques jouent un rôle majeur, notamment au niveau du striatum et du CPF où elle modulerait l'activité d'anticipation des

valeurs d'option (Chakroun et al., 2020). En encodant la différence entre les récompenses réelles et attendues, appelées erreurs de prédiction de récompense, la libération striatale phasique de la dopamine met à jour les prédictions des valeurs et agit comme un « signal d'apprentissage » guidant la sélection des actions (Cui et al., 2013; Schultz, 2016a). Quand une action est suivie d'un *burst* dopaminergique signalant une prédiction d'erreur positive, la voie « Go » qui facilite les actions les plus appropriées, est renforcée et favorise donc la sélection de cette action dans les choix à venir. À l'inverse, quand une action est suivie d'un *dip* dopaminergique signalant une prédiction d'erreur négative, la voie du « No Go » est renforcée (Figure 37). De surcroît, des évidences suggèrent que les niveaux toniques de dopamine, au niveau du striatum, suivent l'incertitude liée aux récompenses, guidant ainsi les choix explorateurs et exploitateurs (Gilbertson & Steele, 2021). Dans des conditions d'incertitude accrue, des niveaux plus élevés de dopamine tonique induiraient la mise en place de comportement d'exploration. À l'inverse, lorsque les résultats de récompense sont plus prévisibles, les niveaux de dopamine tonique seraient plus faibles et associés à un comportement d'exploitation (Figure 37). Les performances pour résoudre ce dilemme exploration-exploitation seraient donc déterminées par les fluctuations de dopamine tonique, et un niveau intermédiaire dans une plage idéale serait nécessaire pour une prise de décision optimale, avec un équilibre entre l'exploration et l'exploitation (Humphries, 2012).



**Figure 37.** Rôle de la dopamine au niveau striatal dans l'apprentissage probabiliste des récompenses et la résolution du dilemme d'exploration-exploitation.

Schéma issu de Wiencke et al. (2020) et Maia & Frank, (2017).

## ÉLÉMENTS MARQUANTS

La résolution du dilemme d'exploration-exploitation repose sur des mécanismes et des régions du cerveau au niveau frontal et sous-cortical, qui s'avèrent également être impliqués dans la physiopathologie de l'apathie. Ceci soulève la question de savoir si la prise de décision d'exploration-exploitation, quotidiennement rencontrée, est également perturbée.

### **2.2.2. Apprentissage basé sur la récompense, comportements d'exploration chez la personne âgée et hypothèses explicatives**

La capacité d'apprendre pour choisir de manière adaptée et la capacité d'apprendre à choisir de manière adaptative afin d'atteindre des objectifs, sont cruciales. Quotidiennement, les individus sont confrontés à des situations complexes et incertaines qui exigent de prendre et d'adapter les actions décisives. Cependant, chez les personnes âgées, des preuves suggèrent une altération de cette capacité d'apprentissage et des prises de décision subséquentes, avec plus particulièrement un déficit dans l'apprentissage probabilistique basé sur la récompense et l'apprentissage par inversion (Lerner et al., 2018; Marschner et al., 2005; Weiler et al., 2008). Dans des environnements où il est nécessaire d'être capable d'abandonner avec souplesse un ancien comportement et d'apprendre de nouvelles actions lorsque les conditions de récompense changent, il semblerait que les personnes âgées rencontrent des difficultés. De plus, en contexte incertain, lorsque les récompenses sont délivrées de manière probabiliste, les personnes âgées présenteraient des difficultés dans la capacité à mettre à jours les valeurs des résultats, en utilisant les signaux d'erreur de prédiction. Basée sur des approches neurocomputationnelles et pharmacologiques, l'hypothèse explicative la plus répandue suggère que ce déficit puisse être une conséquence des changements liés à l'âge du système dopaminergique (Chowdhury et al., 2013; de Boer et al., 2017; Eppinger et al., 2011, 2015; Mell et al., 2005).

À côté de cela, dans le prolongement des études animales portant sur les stratégies de recherche de nourriture, des études se sont intéressées à savoir comment les comportements relatifs à la recherche de ressources évoluaient avec l'avancée en âge chez l'humain, en examinant par exemple, les différences de temps pour déclencher le déplacement vers d'autres espaces de ressources. Plusieurs évidences ont montré chez les personnes âgées une tendance réduite à l'exploration, avec notamment une persévération accrue dans le choix de certaines options et la diminution du nombre de déplacements (Mata et al., 2013; Spreng & Turner, 2021). Selon la « *lifespan hypothesis* », cette modification serait adaptative : contrairement aux jeunes adultes qui ont besoin d'obtenir des informations sur leurs environnements, les adultes plus âgés

auraient, eux, acquis suffisamment d'informations, et le temps réduit pour amortir ces dernières rendraient l'exploration moins intéressante (Eliassen et al., 2007). À côté de cela, il a été aussi proposé que ce changement de stratégie vers l'exploitation soit lié à un déclin dans le contrôle cognitif<sup>1</sup> (Mata & von Helversen, 2015), dans les processus impliqués dans le traitement des informations, l'adaptation flexible des comportements et la focalisation de l'attention face aux interférences (i.e., correspondant aux capacités cognitives de mémoire de travail, de flexibilité mentale et de contrôle inhibiteur). En effet, le contrôle cognitif serait crucial pour correctement faire face au compromis d'exploration-exploitation, en permettant une adaptation flexible en fonction des retours d'expériences. En particulier, le contrôle cognitif serait nécessaire pour l'inhibition et le désengagement des choix en cours et la bascule vers la recherche et la sélection de choix alternatifs. L'exploration demanderait ainsi un plus grand contrôle cognitif et son déclin lié à l'âge conduirait à une augmentation des comportements d'exploitation.

### ÉLÉMENTS MARQUANTS

Les changements dans l'apprentissage basé sur la récompense et les comportements d'exploration chez la personne âgée reposeraient notamment sur les modifications dans le système dopaminergique et le fonctionnement exécutif liés à l'âge, qui s'avèrent également être impliqués dans l'apathie.

#### **2.2.3. Altération dans la prise de décision basée sur la valeur en contexte pathologique**

En psychiatrie comme dans certaines maladies neurologiques, des études ont montré une altération de la prise de décision basée sur la valeur et de l'apprentissage par renforcement. Notamment, dans la maladie de Parkinson, la déplétion dopaminergique a été associée à des perturbations dans l'apprentissage et dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense (Bodi et al., 2009; Le Heron, Plant, et al., 2018; Rutledge et al., 2009). De même, dans la schizophrénie, plusieurs études ont mis en exergue un lien entre les symptômes négatifs et des perturbations dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense, notamment dans le cas de l'apathie qui est omniprésente. De plus, des études ont montré que les patients schizophrènes pouvaient présenter des anomalies dans l'apprentissage par renforcement, et il a été avancé que ce déficit pouvait être lié à la sévérité des symptômes négatifs tels que l'apathie

---

<sup>1</sup> Le terme de « contrôle cognitif », dérivé des neurosciences, et le terme de « fonctions exécutives » majoritairement utilisé en neuropsychologie clinique, font références au processus/capacités de régulation des comportements orientés vers un but.

(Gold, 2012; Strauss et al., 2011; Waltz et al., 2011). Cependant, les résultats ne sont pas encore clairs à ce jour (Hartmann-Riemer et al., 2017; Waltz et al., 2020).

Concernant la prise de décision d'exploration-exploitation, quelques études l'ont spécifiquement investiguée en psychiatrie, notamment dans le cadre des addictions (tabac, drogues, alcool) et de certains troubles comme l'anxiété ou la dépression. Une anxiété élevée fut associée à une capacité réduite à mettre à jour les résultats attendus (Browning et al., 2015) et l'utilisation d'une stratégie non optimale fut observée chez des participants présentant des symptômes dépressifs ; ces derniers exploraient lorsqu'il était plus avantageux d'exploiter (Blanco et al., 2013). Addicott et al. (2017) soulignaient ainsi l'approche prometteuse qu'offre ce paradigme à la recherche psychiatrique, pour étudier les processus d'évaluation de la récompense, qui sont perturbés dans de nombreux troubles mentaux et émotionnels.

Quant à l'apathie, l'idée selon laquelle sa dimension émotionnelle résulte d'une incapacité à utiliser des indices socio-émotionnels est très répandue, et il fut proposé que ce déficit puisse découler d'un apprentissage altéré des récompenses sociales et émotionnelles. Wong et al. (2022) soulignèrent cependant le manque de preuves empiriques et investiguèrent cette question en utilisant une tâche d'apprentissage. Ils montrèrent, dans les troubles neurocognitifs majeurs, que les patients apathiques présentaient un apprentissage altéré des récompenses sociales et monétaires. En outre, certains travaux mirent en évidence une association entre l'apathie et des prises de décision sous-optimales sur l'IGT (voir 1.2.2.3). Njomboro et al. (2012) montrèrent que les patients apathiques atteints d'une lésion cérébrale faisaient beaucoup plus de choix risqués par rapport aux patients non apathiques et aux contrôles sains, en choisissant davantage les « mauvais » jeux de cartes associés à une pénalité de 250\$ dans 50% des cas. Plus précisément, alors que les patients non apathiques et les contrôles sains diminuaient leurs choix risqués au cours du temps, comprenant que ces jeux de cartes conduisaient à des pertes sur le long terme, à l'inverse, les patients apathiques augmentaient ces choix risqués. Similairement, Bayard et al. (2014) montrèrent chez des patients avec TNC, que la dimension de l'initiation était associée à la performance sur l'IGT, de sorte que les patients présentant une réduction de l'initiation plus élevée, présentaient un profil avec des décisions moins avantageuses. Enfin, concernant les études ayant spécifiquement investigué l'exploration-exploitation dans l'apathie, celle de Scholl et al. (2022) fut conduite dans un large échantillon en population générale, mais les études restent encore très limitées. Supportant l'idée selon laquelle l'apathie pourrait impacter cette prise de décision, ils montrèrent plus spécifiquement que l'apathie était associée à une persistance sous-optimale dans l'exploration.

## ÉLÉMENTS MARQUANTS

Les études menées chez la personne âgée suggèrent des changements dans la capacité d'apprentissage et les comportements d'exploration, liés à des changements dans le système dopaminergique et les fonctions cognitives. Similairement, dans l'apathie, on retrouve des dysfonctionnements dans le système dopaminergique et le fonctionnement exécutif. Ceci laisse suggérer que l'apathie pourrait également induire des changements dans la résolution du dilemme d'exploration-exploitation qui implique à la fois d'être capable d'apprendre et mettre à jour les valeurs qui changent au cours du temps, d'être capable d'adapter son comportement en fonction des retours d'expérience et notamment d'être capable de passer de manière flexible de l'exploitation à l'exploration, et de l'exploration à l'exploitation pour faire face aux incertitudes et changements de valeurs des récompenses.

## SYNTHÈSE

### **Chapitre 4. L'apathie : quels dysfonctionnements dans la prise de décision ?**

L'apathie est un trouble des comportements dirigés vers un but et a pour base neurale des dysfonctionnements au sein du réseau supportant la mise en place de ces derniers, notamment au niveau du CPF, du CCA et du SV. Associée à des altérations dans le traitement des récompenses, l'apathie et la volonté réduite de s'engager dans les activités qui la caractérisent ont été proposées comme le résultat d'une perturbation dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense.

La prise de décision d'exploration-exploitation, rencontrée, elle aussi, quotidiennement lorsque les conséquences des choix sont incertaines et changeantes, repose sur la capacité à traiter, apprendre et mettre à jour les informations acquises lors de l'expérience ainsi que la capacité à s'adapter et changer de comportements de manière flexible. Or, l'apathie a été associée à des dysfonctionnements dans les fonctions exécutives (i.e., capacité cognitive pour générer, contrôler et réguler les comportements) et des dysfonctionnements dans le traitement des récompenses, dans lequel l'apprentissage, notamment, constitue une étape clé. Ce dernier est d'ailleurs sous-tendu par le système dopaminergique, qui a été proposé comme perturbé dans l'apathie. De surcroît, les régions cérébrales impliquées dans la physiopathologie de l'apathie semblent également sous-tendre la prise de décision d'exploration-exploitation.

Pris ensemble, cela soulève la question de savoir si l'apathie pourrait être, également, associée à des perturbations dans la prise de décision d'exploration-exploitation. Ce type de tâche de prise de décision pourrait être intéressant pour capturer la multidimensionnalité de l'apathie.

## PROBLÉMATIQUE

---

La revue de la littérature a permis de mettre en exergue les problématiques cliniques associées à l'apathie dans les troubles neurocognitifs et la nécessité de mieux comprendre ce syndrome, afin de mieux l'identifier et le prendre en charge. De nombreux travaux ont mis en avant l'impact délétère de l'apathie sur le fonctionnement quotidien, notamment sur la quantité d'activité physique et la capacité à réaliser les activités courantes. Alors qu'on sait que l'autonomie dépend des fonctions cognitives et physiques, et que la présence d'apathie est associée à un déclin accru des fonctions cognitives, les répercussions de l'apathie sur les capacités physiques sont, elles, beaucoup moins documentées. Pourtant, il est légitime de penser que la réduction des activités physiques induite par l'apathie puisse impacter les capacités physiques. En ligne avec cette idée, il a été suggéré que la diminution des capacités physiques dans les troubles neurocognitifs pouvait être, en partie, expliquée par la réduction des activités induite par les dysfonctionnements exécutives qui, eux, s'avèrent être présents dans l'apathie. On observe, en effet, des altérations physiques plus importantes dans les troubles neurocognitifs, et on peut se demander dans quelle mesure les symptômes neuropsychiatriques comme l'apathie peuvent potentiellement exacerber celles-ci.

De plus, on observe qu'en pratique clinique, l'identification de l'apathie reste compliquée en raison de la co-occurrence, des chevauchements conceptuels et des manifestations similaires qu'elle possède avec des symptômes tels que la fatigue. L'apathie semble, en effet, entretenir un lien étroit avec la fatigue, ce qui soulève le besoin d'identifier leurs points communs et leurs différences afin de mieux les identifier. La fatigue qui peut être définie comme « une capacité réduite pour les activités en raison de la disparité entre la disponibilité et l'utilisation des ressources », se manifeste comme l'apathie par des difficultés dans l'initiation et le maintien des activités. Pour ces mêmes raisons, la prise en considération de la fatigue dans l'étude de l'apathie et de ses répercussions physiques apparaît alors pertinente, en mesurant à la fois la fatigue subjective et la fatigabilité liée à la performance.

Enfin, au-delà des impacts de l'apathie en tant que trouble des comportements dirigés vers un but, au niveau moteur/physique, la compréhension des mécanismes sous-jacents qui conduisent à ces comportements semble fondamentale. En particulier, nous avons pu voir dans la littérature que les prises de décision basées sur l'effort et la récompense offrent une façon intéressante d'aborder la fatigue, le maintien, l'arrêt et la régulation des activités, et qu'elles constituent un cadre fort dans l'apathie. La capacité à prendre des décisions constituent une capacité cruciale

dans le fonctionnement quotidien. En effet, les prises de décisions rythment le quotidien des individus et sous-tendent notamment la question de savoir si l'ensemble de nos actions planifiées et dirigées vers un but valent ou non la peine d'être réalisées. La prise de décision qui repose sur de multiples sous-processus impliquant à la fois des aspects cognitifs et affectifs, présuppose notamment d'être capable d'utiliser les informations de l'environnement et les retours d'expérience pour guider et planifier le comportement, et d'anticiper et évaluer les résultats des options vers lequel diriger le comportement. L'anticipation et l'évaluation des buts à atteindre sont ainsi au cœur de la prise de décision, et des dysfonctionnements dans le traitement des récompenses peuvent alors induire des perturbations dans les prises de décisions, se reflétant par des choix sous-optimaux. Ce traitement des récompenses comprend notamment une pondération récompense-effort, ainsi qu'une étape d'apprentissage des associations action-résultat. De nombreux travaux ont montré, dans l'apathie, une perturbation de la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. En revanche, la capacité de prise de décision face au dilemme d'exploration-exploitation, en contexte incertain où les valeurs des options sont susceptibles de changer, est, elle, beaucoup moins documentée dans le cadre de l'apathie. Pourtant, certaines évidences telles que des altérations dans le traitement des récompenses, des dysfonctionnements exécutifs ou encore des dysfonctionnements dans certaines régions du cerveau, suggèrent que l'apathie pourrait être associée à des perturbations dans ce type de prise de décision, qui présuppose d'être capable de mettre à jour les valeurs de ces résultats sur la base des feedbacks et d'être capable d'adapter les choix de manière flexible.

Dans ce contexte, la principale question de recherche de ce travail doctoral était : **Comment, de la prise de décision au comportement, l'apathie impacte la capacité à réaliser des activités physiques ?**

Plus précisément, ce travail doctoral visait à répondre aux questions secondaires suivantes :

- Quelles sont les associations, dissociations et chevauchements entre l'apathie et la fatigue ?
- Est-ce que les patients apathiques atteints de troubles neurocognitifs sont plus fatigués et plus fatigables ?
- Quel est l'impact de la fatigue et de l'apathie sur les capacités physiques et les activités physiques quotidiennes des personnes âgées atteintes de troubles cognitifs ?
- Quel est l'impact de l'apathie sur la prise de décision exploration-exploitation chez les personnes âgées atteintes de troubles neurocognitifs ?

Pour répondre à ces questions de recherche, quatre études ont été menées.

L'étude 1 visait, dans un premier temps, à mieux comprendre la relation entre l'apathie et la fatigue. L'objectif était d'examiner les corrélations entre les différents sous-scores de l'apathie et de la fatigue, puis d'examiner leurs chevauchements et dissociations. Pour ce faire, des questionnaires auto-rapportés ont été utilisés auprès d'un large échantillon de participants issus de la population générale. Nous avons émis l'hypothèse que l'apathie et la fatigue corréleraient de sorte que des niveaux plus élevés d'apathie soient associés à des niveaux plus importants de fatigue, et que certaines de leurs sous-dimensions seraient communes alors que d'autres permettraient de les différencier.

Cette association positive entre l'apathie et la fatigue a été ensuite testée auprès de patients âgés présentant un trouble neurocognitif mineur dans l'étude 2. Plus spécifiquement, comme le concept de fatigue comprend la fatigue subjective (i.e., manque d'énergie) mais également la fatigabilité liée à la performance qui correspond à l'incapacité à maintenir un travail usuel, et que jusqu'à présent cette fatigabilité avait encore peu été considérée dans les études d'apathie, l'objectif était d'examiner si les patients apathiques étaient physiquement plus fatigués et fatigables. Puis, dans la continuité d'une démarche d'évaluation des répercussions physiques de l'apathie, en lien avec la fatigue, l'objectif de l'étude 3 était d'évaluer l'impact de l'apathie et la fatigue sur le fonctionnement physique : les activités physiques quotidiennes et les capacités physiques. Pour ce faire, un questionnaire auto-rapporté de fatigue, des tests physiques fonctionnels et une mesure actigraphique ont été utilisés dans l'étude 2 et 3.

Enfin, de nombreuses preuves supportent l'idée que la réduction des comportements dirigés vers un but, y compris moteurs, qui caractérise l'apathie, repose sur des perturbations dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Cependant, au niveau décisionnel, on ne sait pas si la capacité à faire des choix optimaux lorsque les récompenses sont délivrées de manière probabilistique est, elle, aussi perturbée. L'objectif de l'étude 3 était donc d'évaluer si, chez les patients avec troubles neurocognitifs, l'apathie affectait la capacité à résoudre le dilemme d'exploration-exploitation. Pour ce faire, une tâche expérimentale consistant à choisir entre plusieurs options où les récompenses changent au cours du temps, ainsi que des tests cognitifs ont été utilisés. Nous avons émis l'hypothèse que les patients apathiques adopteraient un pattern décisionnel d'exploration-exploitation différent et suboptimal par rapport aux patients sans apathie.

## **PARTIE 2**

### **CONTRIBUTIONS PERSONNELLES**

---

## Étude 1

### Association, dissociation and overlap between apathy and fatigue.

Lyne Daumas, Camille Corbel, Raphaël Zory, Xavier Corveleyn, Roxane Fabre, Philippe Robert & Valeria Manera

Publié dans *Scientific report* (2022)

---

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-11071-5>

## Présentation de l'étude 1

### Associations, dissociations et chevauchements entre l'apathie et la fatigue.

---

En raison de sa co-occurrence et des similarités qu'elle présente avec d'autres symptômes, l'apathie reste difficilement identifiable et son évaluation limitée. Notamment, bien que conceptuellement différente, l'apathie possède avec la fatigue des manifestations comportementales semblables, qui rendent leur distinction compliquée.

Plusieurs arguments théoriques et empiriques les relient. Pour autant, leur relation, notamment dans leurs sous-dimensions, n'est pas encore bien comprise. Plusieurs liens corrélacionnels ont été rapportés. Cependant, aucune étude, à notre connaissance, a cherché à identifier les facteurs latents, communs, qui pourraient expliquer ces corrélacions et suggérer la présence ou non de chevauchements. Ainsi, l'objectif de l'étude 1 était d'examiner les corrélacions entre les différents sous-scores de l'apathie et de la fatigue, évaluées par l'intermédiaire de questionnaires auto-rapportés, puis d'examiner leurs chevauchements et dissociations par l'intermédiaire d'une analyse factorielle exploratoire (AFE).

L'AFE est utilisée pour comprendre des ensembles de variables en termes de dimensions plus abstraites, appelés facteurs latents (« cachés »), qu'on ne peut souvent mesurer qu'indirectement, mais qui toutefois s'expriment dans des variables mesurées (Achim, 2020). En d'autres termes, l'AFE permet de faire émerger les facteurs responsables des corrélacions entre des variables observées. Elle est notamment utilisée dans l'élaboration des échelles psychométriques, pour identifier quels items se rapportent à une même construction psychologique et « vont donc ensemble ». L'AFE a ainsi été utilisée dans le cadre de cette étude pour examiner quelles sous-dimensions de l'apathie et la fatigue sont ou ne sont pas sous-tendues par des facteurs communs.



OPEN

# Associations, overlaps and dissociations between apathy and fatigue

Lyne Daumas<sup>1,2✉</sup>, Camille Corbel<sup>1,3</sup>, Raphaël Zory<sup>2,4</sup>, Xavier Corveleyn<sup>3</sup>, Roxane Fabre<sup>1,5</sup>, Philippe Robert<sup>1</sup> & Valeria Manera<sup>1</sup>

Apathy and fatigue have a high prevalence in many pathological populations, but they are also present in healthy adults. The relationship between apathy and fatigue, which are both multidimensional, is still poorly understood. This study aims to describe the associations between the subdimensions of both apathy and fatigue and to investigate their overlaps and dissociations in healthy people. 729 participants (mean age = 30.8 ± 10.7 years) completed online self-assessment questionnaires. The Apathy Motivation Index and Dimensional Apathy Scale were used to assess apathy. The Multidimensional Fatigue Inventory was used to assess fatigue. The executive dimension of apathy showed the strongest correlations with mental fatigue and the two appeared to be underpinned by the same latent factor, according to exploratory factor analysis (EFA). The factor structure of EFA showed overlaps between behavioral apathy and both reduced motivation and activity in fatigue. Emotional and social dimensions of apathy were separately underpinned by a latent factor that comprised no items of fatigue. Apathy and fatigue have reduced activity and mental difficulties in common, whereas emotional and social disorders distinguish apathy from fatigue. This has important implications for assessing apathy and fatigue in the general population, and may be relevant for clinical practice.

Apathy is a clinical syndrome characterized by a reduction in self-initiated, goal-directed activity that is not driven by a primary motor or sensory impairment<sup>1</sup>. It is not a unitary syndrome but can manifest across several domains<sup>2</sup>, notably cognition, behavior, emotion and social interaction<sup>3</sup>. Although it occurs frequently in several neurological and psychiatric disorders, it is also apparent to varying degrees in healthy people<sup>3,4</sup>. Apathy in healthy adults significantly affects everyday life, particularly with regard to education and employment opportunities<sup>5,6</sup>. Some forms of apathy can be linked to psychopathy traits and a lack of empathy<sup>4</sup>, which suggests the importance of also assessing apathy in the general population. The overall reduction of goal-directed behavior is not specific to apathy but can also result from other conditions, such as fatigue. Fatigue may refer on the one hand, to the subjective sensations of lack of physical or mental energy, and on the other hand, to the reduced ability to maintain optimally a motor or cognitive work for a long time<sup>7,8</sup>. Similar to apathy, fatigue can be described as a multidimensional disorder, which includes physical and mental dimensions that manifest by unpleasant sensations and/or limitations in execution of behavioral or cognitive activities. Assessment and treatment of fatigue are complex because of its multifactorial nature, and because fatigue can be observed with or without underlying medical illness. Fatigue is commonly experienced in the general population, including healthy adults. It mostly manifests as a temporary state but can also be persistent. In approximately 20% of healthy individuals, fatigue is chronic and has a major impact on everyday functioning<sup>9,10</sup>. So, both apathy and fatigue manifest in difficulty in starting or maintaining the usual or desired activities, and evidence suggests that for both there is a perturbation in effort-based decision-making, which results in lower willingness to engage in effortful behavior<sup>11–13</sup>.

Scientific definitions of apathy include a “lack of energy” and, conversely, fatigue is sometimes described as a “lack of motivation,” indicating a conceptual overlap between the two. In addition, apathy and fatigue may often be confused due to their similar manifestations and repercussions. They are nevertheless two distinct conditions that may occur alone or be concomitant<sup>14,15</sup>. Despite their negative impact on healthy people and their clinical relevance in pathological populations, the exact relationships between apathy and fatigue are still poorly understood, and differentiating them is sometimes difficult. Apathy and fatigue are both multidimensional concepts,

<sup>1</sup>Université Côte d’Azur, CoBTeK Lab, Nice, France. <sup>2</sup>Université Côte d’Azur, LAMHES Lab, Nice, France. <sup>3</sup>Université Côte d’Azur, LAPCOS Lab, Nice, France. <sup>4</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France. <sup>5</sup>Public Health Department, Université Côte d’Azur, Nice University Hospital, Nice, France. ✉email: daumas.l@chu-nice.fr

Apathy questionnaires	AMI				DAS			
	ES	BA	SM	Total	EMO	INIT	EXE	Total
Multidimensional fatigue inventory (MFI)								
GF	-0.259* (0.000)	0.376* (0.000)	0.324* (0.000)	0.292* (0.000)	-0.079 (0.031)	0.248* (0.000)	0.425* (0.000)	0.080 (0.030)
PF	-0.193* (0.000)	0.436** (0.000)	0.371* (0.000)	0.392* (0.000)	0.015 (0.678)	0.328* (0.000)	0.438* (0.000)	0.116 (0.002)
MF	-0.277* (0.000)	0.531* (0.000)	0.309* (0.000)	0.371* (0.000)	0.017 (0.654)	0.283* (0.000)	0.777* (0.000)	0.195* (0.000)
RA	-0.197* (0.000)	0.609* (0.000)	0.407* (0.000)	0.515* (0.000)	0.103 (0.005)	0.476* (0.000)	0.601* (0.000)	0.266* (0.000)
RM	-0.241* (0.000)	0.537* (0.000)	0.416* (0.000)	0.448* (0.000)	0.026 (0.487)	0.436* (0.000)	0.633* (0.000)	0.195* (0.000)
Total	-0.272* (0.000)	0.613* (0.000)	0.452* (0.000)	0.505* (0.000)	0.039 (0.292)	0.446* (0.000)	0.690* (0.000)	0.208* (0.000)

**Table 1.** Spearman's correlations of MFI subscales with AMI and DAS subscales. AMI apathy motivation index, BA behavioral activation, ES emotional sensitivity, SM social motivation, DAS dimensional apathy scale, EXE executive, INIT initiation, EMO emotional, MFI multidimensional fatigue inventory, GF general fatigue, PF physical fatigue, MF mental fatigue, RA reduced activity, RM reduced motivation. \*Correlation with  $p < 0.001$ .

and their various subdimensions might be differently related to each other and overlap to some extent. So far, two studies have already conducted correlational analyses between apathy and fatigue subscales<sup>3,11</sup>. Interestingly, they found significant links between all apathy and fatigue subscores, with positive correlations between fatigue and behavioral apathy, and mainly negative correlations between fatigue and emotional apathy.

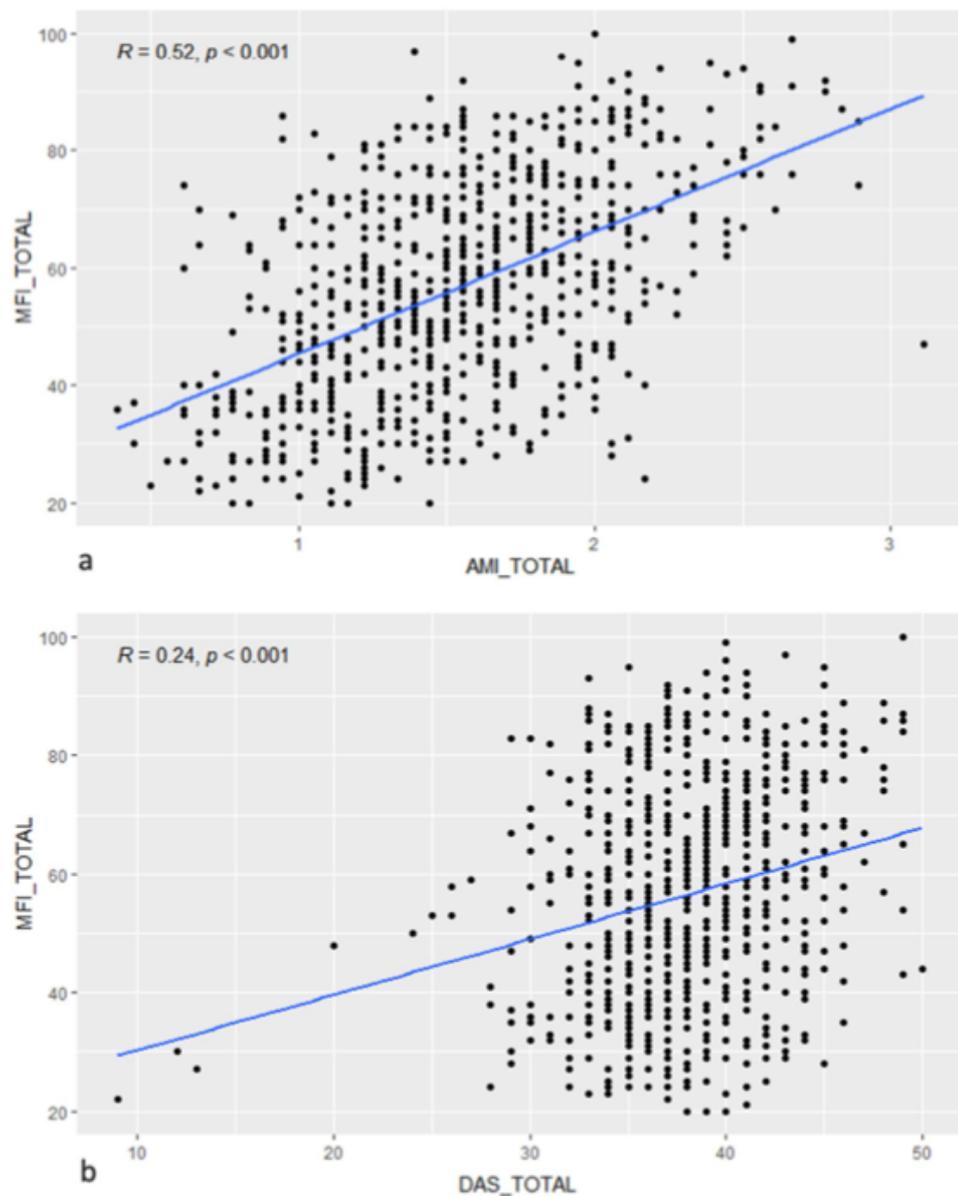
The aim of the present study was twofold: to describe the associations between the subdimensions of apathy and fatigue through correlation analyses, and to investigate their overlaps and dissociations through exploratory factor analyses (EFA) in a representative sample of healthy participants. The EFA allows to explore the structure of the relationships between variables and allows to identify latent factors. The Apathy Motivation Index (AMI) and Dimensional Apathy Scale (DAS) were used to assess apathy<sup>3,16</sup>. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) was used to assess fatigue<sup>17</sup>. We hypothesized that the co-occurrence of apathy and fatigue would be underpinned by common latent factors, although they would also be distinguishable on other dimensions, confirming the importance of differentiating them in the general population. Results may have also important clinical implication for pathological population such as in neurocognitive disorders and Parkinson disease, where apathy and fatigue are highly prevalent.

## Results

In all, 729 participants aged from 18 to 68 years (mean age = 30.8 years  $\pm$  10.7) were included in the study. Total AMI scores ranged from 0.39 to 3.11 with a mean of  $1.53 \pm 0.45$ . Total DAS scores ranged from 9 to 50 with a mean of  $38.0 \pm 4.59$ . Total MFI scores ranged from 20 to 100 with a mean of  $56.55 \pm 18.15$ . The range, the average, the standard deviation of subscales, the skewness of data (see Supplementary Table S1) and frequency histograms are provided in supplementary materials (see Supplementary Fig. S1).

**Relationship between apathy and fatigue domains.** Correlational analyses between the overall and subscale scores of the apathy and fatigue questionnaires using Spearman's test are shown in Table 1. Results from Pearson's tests, showing the same pattern of results, are provided in the supplementary materials (see Supplementary Table S2). Total MFI scores showed positive correlations with both AMI ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1a) and DAS total scores ( $r = 0.24$ ,  $p < 0.001$ , Fig. 1b). For the AMI, the behavioral and social subscores were positively correlated with all subscores of MFI, whereas the emotional subscale was negatively correlated with the MFI subscales. The highest correlations were found between the behavioral component and the total MFI score ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ), reduced activity ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ), reduced motivation ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.001$ ), and mental fatigue ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.001$ ). For the DAS, the initiation and executive subscores showed positive correlations with all subscores of MFI. The highest correlations were found between the executive subscore and mental fatigue ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ), the total MFI score ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.001$ ), reduced motivation ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.001$ ), and reduced activity ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.001$ ).

**Overlap and distinction between apathy and fatigue.** The sampling adequacy was good, with a KMO value (Kaiser–Meyer–Olkin) of 0.93. The null hypothesis of Bartlett's test that the correlation matrix is an identity matrix was rejected ( $p < 0.001$ ). Thus, we were able to perform an EFA on all items. A five-factor structure was found to be the most relevant in light of the scree plot, which showed a plateau in eigenvalues after five factors (see Supplementary Fig. S2). Good fit indices were found for this model (root mean square error of approximation, RMSEA = 0.057 with 90% CI of 0.055–0.058; root mean square of residuals, RMS  $r = 0.04$ ). Results are presented in Table 2 and Fig. 2.



**Figure 1.** Association between fatigue and apathy: correlations between total MFI score and (a) total AMI score and (b) total DAS score.

Factor 1 mostly comprised the items from the DAS executive subscale and the items of the mental fatigue subscale of the MFI, indicating that the executive dimension of apathy and the mental dimension of fatigue share the same latent factor. Factor 2 included only MFI items, mainly those assessing general and physical fatigue. Factor 3 included initiation and behavioral subscales from the DAS and AMI, as well as some items of reduced activity and reduced motivation from the MFI, indicating overlap. Factor 4 comprised only emotional subscales from the AMI and DAS. Factor 5 mostly comprised social items from the AMI and some items of initiation from the DAS.

## Discussion

A lack of energy and a lack of motivation are frequently reported in the healthy population. These conditions can persist over time and have repercussions on daily functioning. Apathy and fatigue may appear to be similar, suggesting an overlap, and this has prompted questions about the characteristics that distinguish them. The aims of this study were to describe the relationship between apathy and fatigue by examining the multidimensions of these two concepts, and to investigate their overlaps and dissociations in a big sample of healthy participants. As expected, converging with previous studies<sup>3,11</sup>, we found several correlations between the subdimensions of

Items and subscale		Factor					Items and subscale		Factor				
		1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
DAS21	EXE	<b>0.778</b>	-0.162	-0.105	0.062	-0.059	AMI15	BA	-0.424	0.115	<b>0.481</b>	-0.012	0.000
MFI11	MF	<b>-0.762</b>	0.294	0.095	0.000	0.080	AMI10	BA	-0.110	0.154	<b>0.480</b>	0.038	0.037
DAS23	EXE	<b>0.743</b>	-0.084	-0.078	0.118	0.001	MFI6	RA	-0.268	0.174	<b>0.415</b>	-0.041	0.262
MFI13	MF	<b>0.733</b>	-0.309	-0.049	0.040	-0.058	MFI10	RA	0.374	-0.258	<b>-0.406</b>	0.040	-0.229
DAS10	EXE	<b>-0.703</b>	0.093	0.280	0.020	0.053	DAS8	INIT	-0.193	-0.023	<b>0.399</b>	0.144	-0.044
MFI7	MF	<b>-0.687</b>	0.263	0.196	-0.012	0.065	MFI15	RM	-0.089	0.304	<b>0.380</b>	0.018	0.286
MFI19	MF	<b>0.600</b>	-0.261	-0.012	0.118	-0.146	DAS18	INIT	-0.258	0.146	<b>0.290</b>	0.002	0.240
DAS17	EXE	<b>0.538</b>	-0.106	-0.269	0.147	-0.151	AMI18	ES	0.088	0.009	-0.044	<b>0.658</b>	-0.018
MFI17	MF	<b>0.511</b>	-0.210	-0.420	0.006	-0.204	DAS9	EMO	0.074	-0.064	0.088	<b>0.658</b>	0.008
DAS11	EXE	<b>0.507</b>	-0.257	-0.477	0.032	-0.197	AMI13	ES	0.021	0.027	-0.043	<b>0.601</b>	0.021
AMI11	BA	<b>-0.475</b>	0.052	0.475	0.029	-0.064	DAS15	EMO	0.002	0.042	0.023	<b>-0.567</b>	-0.023
DAS19	EXE	<b>0.462</b>	-0.106	-0.217	0.088	-0.142	AMI16	ES	-0.026	0.060	0.043	<b>0.548</b>	0.151
MFI9	RM	<b>0.385</b>	-0.374	-0.227	0.107	-0.139	DAS24	EMO	0.052	-0.040	-0.033	<b>-0.542</b>	-0.160
DAS6	EXE	<b>0.349</b>	-0.163	-0.049	0.042	-0.192	AMI1	ES	0.065	-0.180	0.058	<b>0.531</b>	0.035
DAS1	EXE	<b>0.304</b>	-0.138	-0.303	0.243	-0.166	DAS7	EMO	0.061	-0.069	0.068	<b>0.513</b>	-0.154
DAS12	EMO	0.285	-0.042	0.024	-0.153	-0.255	DAS5	EMO	-0.127	0.053	0.118	<b>0.499</b>	0.200
MFI1	GF	-0.196	<b>0.764</b>	0.129	-0.070	0.139	DAS20	EMO	0.058	-0.076	-0.058	<b>0.408</b>	0.111
MFI5	GF	0.183	<b>-0.724</b>	-0.011	0.076	-0.061	AMI7	ES	0.226	-0.097	0.044	<b>0.400</b>	-0.129
MFI20	PF	-0.179	<b>0.714</b>	0.138	-0.072	0.107	AMI6	ES	0.328	-0.159	-0.039	<b>0.335</b>	-0.244
MFI12	GF	-0.173	<b>0.711</b>	-0.034	-0.100	0.063	DAS16	INIT	0.083	-0.042	0.131	0.166	0.084
MFI14	PF	0.189	<b>-0.698</b>	-0.122	0.039	-0.117	AMI14	SM	-0.215	0.097	0.050	0.014	<b>0.720</b>
MFI2	PF	0.217	<b>-0.585</b>	-0.183	0.013	-0.128	AMI2	SM	-0.206	0.097	0.033	-0.035	<b>0.676</b>
MFI3	RA	-0.227	<b>0.545</b>	0.301	-0.022	0.232	DAS22	INIT	-0.061	0.012	0.133	0.014	<b>0.554</b>
MFI16	GF	0.279	<b>-0.519</b>	-0.115	0.203	-0.164	AMI3	SM	-0.053	0.239	0.010	0.061	<b>0.479</b>
MFI8	PF	-0.187	<b>0.514</b>	0.271	-0.065	0.192	AMI4	SM	-0.116	0.240	0.184	0.078	<b>0.454</b>
MFI18	RM	0.289	<b>-0.471</b>	-0.297	-0.036	-0.250	DAS14	INIT	0.021	0.239	0.378	-0.046	<b>0.436</b>
MFI4	RM	-0.119	<b>0.414</b>	0.258	0.034	0.250	DAS3	EMO	-0.072	-0.028	0.033	0.259	<b>0.404</b>
DAS13	INIT	-0.176	0.094	<b>0.572</b>	0.072	0.141	DAS2	INIT	-0.091	0.096	0.156	0.074	<b>0.403</b>
AMI12	BA	-0.450	0.125	<b>0.516</b>	-0.021	0.087	AMI5	BA	-0.330	0.172	0.271	-0.282	<b>0.367</b>
AMI9	BAB	-0.461	0.212	<b>0.494</b>	-0.018	0.150	AMI8	SM	0.001	0.165	0.055	0.076	<b>0.315</b>
DAS4	INIT	0.066	0.142	<b>0.488</b>	0.182	0.265	AMI17	ES	0.006	0.113	0.184	0.041	0.201

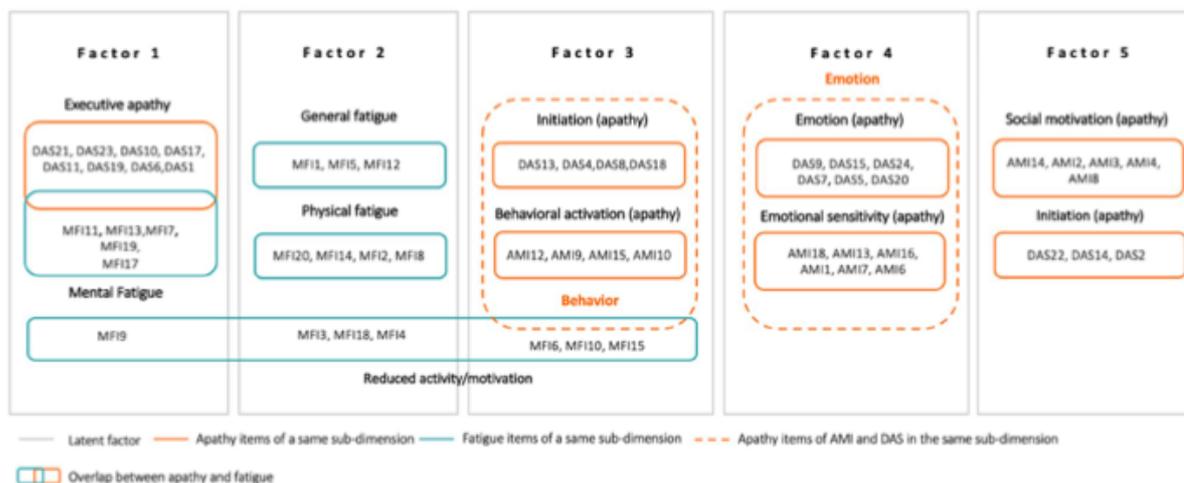
**Table 2.** Loading of items for the five-factor structure. The item loadings included into the factor are written in bold. *AMI* apathy motivation index, *BA* behavioral activation, *ES* emotional sensitivity, *SM* social motivation, *DAS* dimensional apathy scale, *EXE* executive, *INIT* initiation, *EMO* emotional, *MFI* multidimensional fatigue inventory, *GF* general fatigue, *PF* physical fatigue, *MF* mental fatigue, *RA* reduced activity, *RM* reduced motivation.

apathy and fatigue. The exploratory factor analysis (EFA) revealed overlaps in the reduced activity and mental domains, while the emotional and social domains were found to differ, thus distinguishing apathy from fatigue.

The executive dimension of apathy, representing reduced motivation for organization, attention and planning, showed the strongest correlations with the fatigue scores. The strongest association was found with mental fatigue, representing a feeling of mental lassitude, and both appeared to be underpinned by the same latent factor, according to the EFA. Items from the fatigue questionnaire about reduced activity and reduced motivation were widespread across the factors that support apathy and fatigue (factor 1: executive apathy and mental fatigue, factor 2: general and physical fatigue, factor 3: behavioral apathy). This is consistent with prior knowledge that both apathy and fatigue manifest as reduced activity<sup>1,17–20</sup>. In addition, the overlap of the fatigue items of reduced motivation with the factor that expresses behavioral apathy is also consistent as, conceptually, apathy is defined as a lack of motivation.

Unsurprisingly, the items of initiation and behavioral activation from the AMI and DAS were associated. Further, their latent factor comprised items of reduced activity from the MFI, indicating an overlap. Similarly, the emotional items of the two scales were associated. However, the factor that underpinned emotional apathy did not support any items of fatigue, similar to the last factor of social behavior apathy, indicating that emotional and social components are proper to apathy and do not show specific overlaps with fatigue. This confirms the importance of assessing emotional and social apathy components separately from behavioral components (which mainly manifest through behavioral symptoms, and are more closely associated with fatigue)<sup>1,12</sup>.

Our findings are consistent with results of Ang et al. which reported significant positive correlations between fatigue and behavioral activation as well as social motivation, and negative correlations between fatigue and emotional subsdimension of AMI<sup>3</sup>. Our results converge also with those of Jurgelis et al. (2021)<sup>11</sup>. Indeed, we also



**Figure 2.** Schematic five-factor structure. The five gray boxes correspond to the five latent factors. Items inside a gray box means that they are supported by the corresponding factor. Blue boxes contain MFI items. Orange boxes with full lines contain items from apathy questionnaires belonging to the same subdimension (e.g., executive apathy, behavioral activation). Orange boxes with dashed lines include DAS and AMI items belonging to the same apathy subdomain. We can see overlapping between apathy and fatigue when the blue and orange boxes touch each other.

found correlations between fatigue and executive and action initiation subdimension of DAS. However, in our study we did not found correlations between the emotional subdimension of DAS and MFI scores. Going beyond correlation, in the present study, we employed an EFA to investigate overlaps and differences between apathy and fatigue components. Results showed that apathy and fatigue have reduced activity and mental difficulties in common, whereas emotional and social disorders distinguish apathy from fatigue. In pathological context, similar results were found in studies conducted in Parkinson's disease, a neurodegenerative disorder with apathy and fatigue as the two of the most common non-motor symptoms. More specifically, significant differences in fatigue were found between apathetic versus non-aphathetic patients for the reduced activity, reduced motivation and mental fatigue items<sup>21</sup>, and when apathy was evaluated in fatigued and non-fatigued patients, action initiation and intellectual curiosity but not emotion were found to be significantly different<sup>22</sup>. Furthermore, studies in Parkinson's disease also showed that apathy and fatigue are separable syndromes<sup>23</sup>. These similarities between results found in healthy participants and different types of patients suggest that similar mechanisms could underlie apathy and motivation in healthy people and pathological populations. This is an interesting area for future investigation.

The similarities between apathy and fatigue may be explained by a shared neurobiological basis. Fatigue is a multifactorial phenomenon and knowledge about its etiology is still limited, but it has been proposed that fatigue may be the consequence of a disturbance in frontal-basal ganglion axis<sup>24,25</sup>. Several studies found that fatigue is associated to high perception of effort and, similarly to apathy, the neurocognitive framework of effort-reward decision making has been proposed to explain at least partially this symptom<sup>12,26</sup>. The anterior cingulate cortex and the ventromedial prefrontal cortex play a role for compute the value of effort and the subsequent effort-based decision making<sup>27</sup>. Studies in fatigue highlighted also the role of sensorimotor and interoceptive information on the effort value which is notably underpinned by the premotor cortex and the insula<sup>7,12</sup>. It has been proposed that these brain regions form together with the dorsolateral prefrontal cortex a circuit in charge of effort-reward decision making, and that the high weighting of effort cost in fatigue may explain the lower engagement in activities. So, disturbances in the prefrontal-basal ganglia loop have been identified for both apathy and fatigue<sup>28,29</sup>. However, evidence suggests that disruption in this brain regions are differently related to the dimensions of apathy. Kumfor et al. (2018) found that alterations in the activity in the left dorsolateral prefrontal cortex are related to the difficulties in elaborating and initiating plans and actions found in cognitive apathy, whereas alterations in the basal ganglia are related to behavioral apathy, and alterations in ventromedial prefrontal cortex are related to emotional blunting<sup>30</sup>. Other neuroimaging studies also found evidence that behavioral, cognitive and emotional dimension of apathy may have distinct neuroanatomical bases<sup>31</sup>.

Behavioral and psychological symptoms such as fatigue, apathy, depression and anhedonia can result in similar observable disorders, making differential diagnosis not trivial. Our findings have important implications for the general population, and may have also implication for neurocognitive and psychiatric disorders. It can help in clinical practice to disentangle symptoms. This have importance as the therapeutic options, in particular pharmacological approaches are different<sup>32</sup>, and treating the wrong symptom may yield deleterious effects<sup>33</sup>. For this reason, it is important to determine the overlaps and distinctions ensure early identification and optimal care.

## Conclusion

This study conducted in the general population showed several correlations between the subdimensions of apathy and fatigue. We found that these disorders have in common reduced activity and mental difficulties, whereas emotional and social disorders allow them to be distinguished. This may have implication for healthy people and may be relevant for subjects with neurocognitive and psychiatric disorders, if a continuity between trait apathy and pathological apathy is demonstrated in future studies. Despite these promising results, several limitations of the study can be noted. First, this study is based uniquely on self-report questionnaires, which carry the risk of subjectivity. Future study should complement self-assessment with behavioral tasks (such as effort-based tasks) and more objective apathy proxies (e.g., the overall level of activity, using actigraphy), to investigate whether new technologies would provide valuable information to complement that provided by the standard clinical instruments, thereby improving differential diagnoses of these symptoms. Second, it would be important to assess whether factors potentially affecting apathy and fatigue (such as depressive symptoms, anxiety, substance use, or the presence of chronic illness) modulate the observed relationship, by adding specific questionnaires assessing those symptoms and pathologies. So, results should be taken with caution because they could not be representative of the general population in its natural state before the pandemic. It would be important to replicate the findings in the future in an independent sample of participants.

## Methods

**Participant/procedure.** In all, 729 participants (579 females, 150 males, mean age =  $30.8 \pm 10.7$  years, age range = 18–68) were recruited via social media (Facebook, Twitter, LinkedIn) and a mailing list. The survey was advertised as targeting “healthy adult participants”. We presented information about the study, requested consent to participate, and then asked them to complete anonymous, self-report questionnaires online on the Qualtrics platform. Inclusion criteria was to be over 18 years old. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethical committee “Comité de Protection des Personnes—CPP Est III, France, MoTap: RCB ID No. 2017-A01366-4”. Subjects provided informed written consent for their participation. The data collection was performed between December 2019 and March 2020.

**Questionnaires.** Participants were asked to complete three validated questionnaires that assess apathy and fatigue as multidimensional constructs.

### Apathy:

- The *Apathy Motivation Index (AMI)*<sup>3</sup> is a self-administered 18-item scale to assess motivation and apathy in healthy people. Each item is negatively scored from 0 (completely true) to 4 (completely untrue) such that a higher score indicates greater apathy. The AMI is composed of six items for each of three subscales: behavioral activation (goal-directed behavior initiation, e.g., “I get things done when they need to be done, without requiring reminders from others”), social motivation (interest and engagement in social interactions, e.g., “I start conversations without being prompted”) and emotional sensitivity (feeling positive and negative emotions, e.g., “I feel sad or upset when I hear bad news”). We employed the French version of the AMI (f-AMI) validated by Corveleyn and colleagues (submitted). The AMI score were calculated by taking the mean rating of the items within subscales.
- The *Dimensional Apathy Scale (DAS)*<sup>16</sup> is a self-administered 24-item scale to assess the lack of motivation for planning, organization and attention (executive, e.g., “I am easily distracted”), the lack of emotional motivation (emotional, e.g., “When I receive bad news I feel bad about it”), and the lack of self-generation action (initiation, e.g., “I plan my days activities in advance”). A higher total score indicates more lack of motivation. We employed the French version validated by M’Barek and colleagues (f-DAS, 2020)<sup>34</sup>.

### Fatigue

- The *Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)*<sup>17</sup> is a 20-item self-report questionnaire for measuring five dimensions of fatigue: general fatigue (e.g., “I feel tired”), physical fatigue (e.g., “Physically, I feel only able to do a little”), mental fatigue (e.g., “It takes a lot of effort to concentrate on things”), reduced activity (e.g., “I think I do very little in a day”), and reduced motivation (e.g., “I don’t feel like doing anything”). Each subscale contains four items, which are scored on a five-point Likert-scale. Scores range from 4 (absence of fatigue) to 20 (maximum fatigue) for each subscale. We employed the French version validated by Gentile et al. (2003)<sup>35</sup>.

**Statistical analyses.** Statistical analyses were performed using R Studio software. Correlational analysis with Pearson’s  $r$  and Spearman’s  $\rho$  were conducted to examine the relationship between all subdimensions of apathy and fatigue. Here, results of Spearman analysis are presented, as data are not normally distributed. We verified whether removing outliers changed the pattern of results. As no difference in the pattern of results was found removing the outliers, we decided to keep all participants in the analyses. Considering the high number of correlations analysis, we applied an alpha level at 0.001. An exploratory factor analysis (EFA) was used to explore the structure of the relationships between variables and allowed to identify latent factors. The EFA was conducted with all items of the three scales after checking results of Kaiser–Meyer–Olkin (KMO) and Bartlett’s tests of sphericity. The Bartlett’s test of sphericity verified whether all correlation coefficients were not null (identity matrix). The KMO tested the sampling adequacy. It informed us about the proportion of common variance and variance that can be explained by other variables. A KMO value better than 0.8 indicate that the sampling

is adequate for the EFA. To determine the number of factors, the eigenvalue table and the scree plot were examined. Factors included items with a loading of at least 0.3. Cronbach's alpha was calculated when an item load was not greater than 0.4 and close to 0.3 to decide whether to include or exclude it.

Received: 14 December 2021; Accepted: 1 April 2022

Published online: 05 May 2022

## References

1. Miller, D. S. *et al.* Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimer's and Dementia* 1–13 (2021). <https://doi.org/10.1002/alz.12358>.
2. Chong, T. T. J. Definition: Apathy. *Cortex* **128**, 326–327 (2020).
3. Ang, Y. S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K. & Husain, M. Distinct subtypes of apathy revealed by the apathy motivation index. *PLoS ONE* **12**, 1–15 (2017).
4. Lockwood, P. L. *et al.* Prosocial apathy for helping others when effort is required. *Nat. Hum. Behav.* **1**, (2017).
5. Vansteenkiste, M., Lens, W., de Witte, S., de Witte, H. & Deci, E. L. The “why” and “why not” of job search behaviour: Their relation to searching, unemployment experience, and well-being. *Eur. J. Soc. Psychol.* **34**, 345–363 (2004).
6. Vansteenkiste, M., Lens, W., de Witte, H. & Feather, N. T. Understanding unemployed people's job search behaviour, unemployment experience and well-being: A comparison of expectancy-value theory and self-determination theory. *Br. J. Soc. Psychol.* **44**, 269–287 (2005).
7. Kuppaswamy, A. The fatigue conundrum. *Brain* **140**, 2240–2245 (2017).
8. Kluger, B. M., Krupp, L. B. & Enoka, R. M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology* **80**, 409–416 (2013).
9. Aaronson, L. S., Pallikkathayil, L. & Crighton, F. A qualitative investigation of fatigue among healthy working adults. *West. J. Nurs. Res.* **25**, 419–433 (2003).
10. Nakagawa, S. *et al.* Basal ganglia correlates of fatigue in young adults. *Sci. Rep.* **6**, (2016).
11. Jurgelis, M. *et al.* Heightened effort discounting is a common feature of both apathy and fatigue. *Sci. Rep.* **11**, 1–12 (2021).
12. Hogan, P. S., Chen, S. X., Teh, W. W. & Chib, V. S. Neural mechanisms underlying the effects of physical fatigue on effort-based choice. *Nat. Commun.* **11**, (2020).
13. Bonnelle, V. *et al.* Characterization of reward and effort mechanisms in apathy. *J. Physiol. Paris* **109**, 16–26 (2015).
14. Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Alves, G. & Aarsland, D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15**, 295–299 (2009).
15. Siciliano, M. *et al.* Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov. Disord.* **33**, 1712–1723 (2018).
16. Radakovic, R. & Abrahams, S. Developing a new apathy measurement scale: Dimensional apathy scale. *Psychiatry Res.* **219**, 658–663 (2014).
17. Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B. & De Haes, J. C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* **39**, 315–325 (1995).
18. Levy, R. Apathy: A pathology of goal-directed behaviour. A new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique* **168**, 585–597 (2012).
19. Robert, P. *et al.* Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur. Psychiatry* **54**, 71–76 (2018).
20. Moreh, E., Jacobs, J. M. & Stessman, J. Fatigue, function, and mortality in older adults. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **65A**, 887–895 (2010).
21. Skorvanek, M. *et al.* The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* **131**, 80–87 (2015).
22. Sáez-Francàs, N., Hernández-Vara, J., Roso, M. C., Martín, J. A. & Brugué, M. C. The association of apathy with central fatigue perception in patients with Parkinson's disease. *Behav. Neurosci.* **127**, 237–244 (2013).
23. Ineichen, C. & Baumann-Vogel, H. Deconstructing apathy in Parkinson's disease: Challenges in isolating core components of apathy from depression, anxiety, and fatigue. *Front. Neurol.* **12**, 1–11 (2021).
24. Chaudhuri, A. & Behan, P. O. Fatigue and basal ganglia. *J. Neurol. Sci.* **179**, 34–42 (2000).
25. Pardini, M., Bonzano, L., Mancardi, G. L. & Roccatagliata, L. Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behav. Neurosci.* **124**, 329–336 (2010).
26. Müller, T. & Apps, M. A. J. Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. *Neuropsychologia* **123**, 141–151 (2019).
27. Skvortsova, V., Palminteri, S. & Pessiglione, M. Learning to minimize efforts versus maximizing rewards: Computational principles and neural correlates. *J. Neurosci.* **34**, 15621–15630 (2014).
28. le Heron, C., Apps, M. A. J. & Husain, M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia* **118**, 54–67 (2018).
29. le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J. & Husain, M. Brain mechanisms underlying apathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 302–312 (2019).
30. Kumfor, F., Zhen, A., Hodges, J. R., Piguet, O. & Irish, M. Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex* **103**, 350–359 (2018).
31. Stanton, B. R., Leigh, P. N., Howard, R. J., Barker, G. J. & Brown, R. G. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *J. Neurol.* **260**, 2481–2490 (2013).
32. Lazcano-Ocampo, C. *et al.* Identifying and responding to fatigue and apathy in Parkinson's disease: A review of current practice. *Expert Rev. Neurother.* **20**, 477–495 (2020).
33. Bogdan, A., Manera, V., Koenig, A. & David, R. Pharmacologic approaches for the management of apathy in neurodegenerative disorders. *Front. Pharmacol.* **10**, 1–8 (2020).
34. M'Barek, L., Radakovic, R., Noquet, M., Laurent, A. & Allain, P. Different aspects of emotional processes in apathy: Application of the French translated dimensional apathy scale. *Curr. Psychol.* **39**, 564–570 (2020).
35. Gentile, S. Validation of the French “multidimensional fatigue inventory” (MFI 20). *Eur. J. Cancer Care* **12**, 58–64 (2003).

## Acknowledgements

The work was supported by the “Bien Vieillir” CHU program, supported by the Malakoff Humanis.

## **Synthèse de l'étude 1**

### Associations, dissociations et chevauchements entre l'apathie et la fatigue.

---

L'étude 1 avait pour objectif d'examiner les corrélations entre les différentes sous-dimensions de l'apathie et de la fatigue, puis d'examiner leurs chevauchements et dissociations par l'intermédiaire d'une analyse factorielle exploratoire (AFE). Pour ce faire, l'apathie et la fatigue ont été évaluées par l'intermédiaire de questionnaires auto-rapportés : l'Apathy Motivation Index (AMI), la Dimensional Apathy Scale (DAS) et l'Inventaire Multidimensionnel de la Fatigue (IMF).

Les résultats de la présente étude ont confirmé l'existence d'associations entre l'apathie et la fatigue, y compris dans leurs sous-dimensions. En accord avec les résultats d'Ang et al. (2017), toutes les sous-dimensions de l'AMI et l'IMF corrélaient ; et comme rapporté par Jurgelis et al. (2021), tous les sous-scores de l'IMF corrélaient avec les sous-scores exécutifs et les sous-scores d'initiation de la DAS. Plus spécifiquement, la corrélation la plus forte était celle entre la dimension mentale de la fatigue et la dimension exécutive de l'apathie, faisant référence aux difficultés d'organisation et de planification des actions. De plus, selon l'AFE, les deux étaient sous-tendues par un même facteur latent, suggérant un chevauchement entre celles-ci.

L'AFE révéla, de surcroît, que la réduction des activités et de la motivation dans la fatigue était sous-tendue par des facteurs supportant également l'apathie. Plus précisément, la réduction des activités et de la motivation dans la fatigue présentait un chevauchement avec l'activation comportementale et l'initiation telles qu'évaluées respectivement par l'AMI et la DAS. Ainsi, en accord avec nos hypothèses et l'idée selon laquelle l'apathie et la fatigue se manifestent toutes les deux par des difficultés à initier et maintenir des activités usuelles ou désirées, ces dernières présentaient ici des chevauchements sur la dimension comportementale caractérisée par la réduction des activités.

Enfin, la dimension sociale et émotionnelle telles qu'évaluées par l'AMI corrélaient avec toutes les sous-dimensions de la fatigue. Cependant, l'AFE montra que le facteur latent sous-tendant l'apathie émotionnelle ne supportait aucun item de fatigue. De même, le facteur latent sous-tendant l'apathie sociale ne supportait aucun item de fatigue. Ces résultats suggéraient donc l'absence de chevauchement entre la fatigue et ces dimensions de l'apathie.

En somme, la relation de l'apathie et la fatigue est encore mal comprise et les différencier pose un défi de taille, mais les présents résultats fournissent de nouvelles pistes de réponses, en suggérant que l'apathie puisse se distinguer par sa dimension sociale et émotionnelle. À

l'inverse, il semblerait que l'apathie et la fatigue aient en commun des difficultés cognitives de type exécutif se caractérisant par des difficultés à penser, s'organiser ou encore maintenir l'attention ; et partagent pour manifestation comportementale, une réduction des activités, impliquant une dimension motivationnelle.

Dans la continuité de ce premier travail de thèse, cette réduction des activités qui est ici auto-rapportée, sera évaluée, au niveau physique, par l'intermédiaire d'une mesure objective actigraphique, cette fois-ci, chez des patients présentant un trouble neurocognitif (étude 3). En outre, les présents résultats confortent l'idée d'une association positive entre l'apathie et la fatigue physique et renforce donc l'intérêt de considérer la fatigue dans l'étude des répercussions physiques de l'apathie. Cette association sera donc testée dans notre population d'intérêt, à savoir les patients présentant un trouble neurocognitif mineur. Plus spécifiquement, nous nous intéresserons à savoir si l'apathie est associée à une fatigue physique subjective accrue, mais également une fatigabilité physique accrue (étude 2).

## Étude 2

# Apathetic patients with neurocognitive disorders are more fatigued and fatigable

Lyne Daumas, Raphaël Zory, Philippe Robert & Valeria Manera

Publié dans *Aging Clinical and Experimental Research* (2022)

---

<https://doi.org/10.1007/s40520-022-02146-4>

## Présentation de l'étude 2

### Fatigue et fatigabilité chez les patients apathiques présentant un trouble neurocognitif mineur

---

Les résultats de l'étude 1 ont de nouveau mis en évidence des associations entre l'apathie et la fatigue au sein de la population générale, de sorte que des niveaux d'apathie plus élevés sont associés à des niveaux plus importants de fatigue. Ceci a conduit à tester si, de même, les patients avec troubles neurocognitifs présentant un syndrome apathique, présentent des niveaux de fatigue accrue. Plus spécifiquement, comme le concept de fatigue comprend la fatigue subjective (i.e., sensation de manque d'énergie) mais également la fatigabilité liée à la performance qui correspond à l'incapacité à maintenir un travail usuel, les deux ont été évaluées. Jusqu'à présent, alors que certaines études ont rapporté des corrélations entre les échelles auto-rapportées subjectives d'apathie et de fatigue, très peu d'études, à notre connaissance, ont considéré cette fatigabilité qui est donc, elle, objectivement mesurable en observant « l'ampleur du taux de changement de performance », et constitue un important indicateur de limitations. En effet, chez la personne âgée, une fatigabilité accrue restreint la réalisation des activités du quotidien. Celle-ci prend, par ailleurs, souvent une place importante dans le cercle de déconditionnement physique ; la baisse de la capacité à maintenir des activités physiques induisant souvent la réduction de celles-ci. Ainsi, dans une démarche d'évaluation des répercussions physiques de l'apathie, l'objectif était d'examiner si les patients apathiques étaient physiquement plus fatigués et fatigables. Pour ce faire, un questionnaire auto-rapporté (Annexe 8), un test de force maximal soutenue et un test continu sous-maximal ont été utilisés.



# Apathetic patients with neurocognitive disorders are more fatigued and fatigable

Lyne Daumas<sup>1,2</sup> · Raphaël Zory<sup>2,3</sup> · Philippe Robert<sup>1</sup> · Valeria Manera<sup>1</sup>

Received: 31 March 2022 / Accepted: 24 April 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

## Abstract

**Background** Apathy is common in neurocognitive disorders (NCD) and manifests as reduced goal-directed behaviors and activities. A decrease in everyday activities can also be due to fatigue, another common symptom in NCD. The aim of this study was to investigate if apathetic patients with NCD are more fatigued and more fatigable.

**Method** A self-report questionnaire and clinical functional tests assessed fatigue and fatigability in 30 apathetic vs 26 non-apathetic NCD participants. The Fatigue Severity Scale (FSS) was administered and a 15-s sustained maximal handgrip contraction and a 6-min walk test (6MWT) were performed.

**Results** Apathetic subjects had higher FSS scores. A decrease in performance was observed in apathetic participants during the sustained maximal handgrip contraction but not the 6MWT.

**Conclusion** Higher self-reported fatigue and greater fatigability during the sustained maximal handgrip contraction test in apathetic subjects suggest the importance of assessing these symptoms in apathetic subjects to properly guide treatment.

**Clinical trial registration** NCT04573712.

**Keywords** Apathy · Fatigue · Neurocognitive disorders · Fatigability

## Introduction

Negative outcomes of neurocognitive disorders (NCD) can be exacerbated by neuropsychiatric symptoms [1]. Among them, apathy is a highly prevalent clinical syndrome, associated with a faster functional deterioration [2] and an increased risk of physical decline [3]. Apathy is characterized by a reduction in self-initiated, goal-directed activity which cannot be explained by primary motor or sensory impairments or other co-morbidities such as drug intoxication or intercurrent illness, and which manifests across several domains, notably cognition, behavior, emotion, and social interaction [4]. Apathy assessment relies on clinical scales and questionnaires and can be complemented with objective indicators of reduced activity, such as actigraphy [5]. However, an overall reduction in goal-directed behavior

is not specific to apathy. It can result also from other conditions, such as fatigue.

Fatigue is a multidimensional concept with several taxonomies. Among them, Kluger, Krupp and Enoka proposed a fatigue model including “subjective fatigue” and “fatigability” [6]. The first refers to sensations of lassitude, lack of energy and exhaustion that an individual feels in daily life or linked to a specific activity. The second can be objectively measured by observing a decrease in the level of performance during a task. An increased fatigability corresponds therefore to a reduced ability to maintain a motor or cognitive workload at an optimal level for a long time. Especially in older people, this is important because many daily physical activities require the ability to repeat submaximal exercises, for example, walking.

Apathy and fatigue have common negative repercussions, such as lower daily motor activity as well as common neuronal implications. Indeed, for both, disturbances in the frontal-basal ganglia axis are considered as the underlying mechanism [7]. However, their association with NCD remains little understood, and no study has considered the dimension of fatigability. The aim of this study was to investigate if apathetic subjects with mild NCD report a higher

✉ Lyne Daumas  
daumas.l@chu-nice.fr

<sup>1</sup> Université Côte d’Azur, CoBTeK lab, Nice, France

<sup>2</sup> Université Côte d’Azur, LAMHESS Lab, Nice, France

<sup>3</sup> Institut Universitaire de France, Paris, France

level of fatigue and if they are more physically fatigable than non-apathetic subjects. We hypothesize that subjects with apathy report higher scores of subjective fatigue and have a greater fatigability. These results may have important clinical implications for characterizing apathetic subjects with objective measures and may generate new insights into interventions to treat apathy.

## Method

### Participants

56 participants with minor NCD were included in the study. All participants were older than 65 years, had a diagnosis of minor NCD, had no major motor or sensory disability nor a history of major psychiatric disorders. Participants were recruited at the Nice University Memory Center and provided informed written consent. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethical committee "Comité de Protection des Personnes – CPP Sud-Ouest et Outre-Mer 1: dossier n° 1-20-063 ID 9123". Participants were classified as apathetic vs non-apathetic based on the Apathy Diagnostic Criteria [8].

### Assessment and outcome measures

#### Apathy

In addition to the Apathy Diagnostic Criteria, the severity of apathy and its subdimensions were assessed by a clinician using the Apathy Inventory (AI) [9]. The AI assesses emotional blunting, loss of initiative and loss of interest. Each domain is scored from 0 ("no problem") to 4 ("major problem"). The total AI score thus ranges from 0 to 12, such that higher score indicates greater apathy.

#### Fatigue

The Fatigue Severity Scale (FSS) was used to assess subjective fatigue [10]. It is a 9-item self-report questionnaire using a seven-point Likert-scale. A higher total score indicates a greater fatigue.

#### Fatigability

Two physical functional tests commonly used in clinical practice were performed. A handgrip test to measure upper body grip strength and a 6-min walk test (6MWT) to assess cardiorespiratory function and locomotion were performed.

For the 15-s sustained maximal handgrip contraction, participants were verbally encouraged to exercise force as hard as possible on the hand dynamometer throughout the

exercise [11]. The decrease in force over the 15 s was used as the indicator of fatigability. It was computed as the difference between the area under the constant curve corresponding to the maximal grip force and the area under the force–time curve over 15 s. A higher value indicated a higher fatigability (Fig. 1).

For the 6MWT which is a submaximal test, participants were instructed to walk as far as possible for 6 min. The difference in walking speed between the beginning and the end of the 6MWT was used as the indicator of fatigability.

The rating perceived exertion (RPE) was assessed using the Borg scale after the sustained maximal handgrip contraction and the 6MWT, with the following question: "What was the highest perceived intensity of effort during those tasks on a scale of 0–10, 0 being no effort and 10 being maximal intensity of effort?" [12].

### Statistical analysis

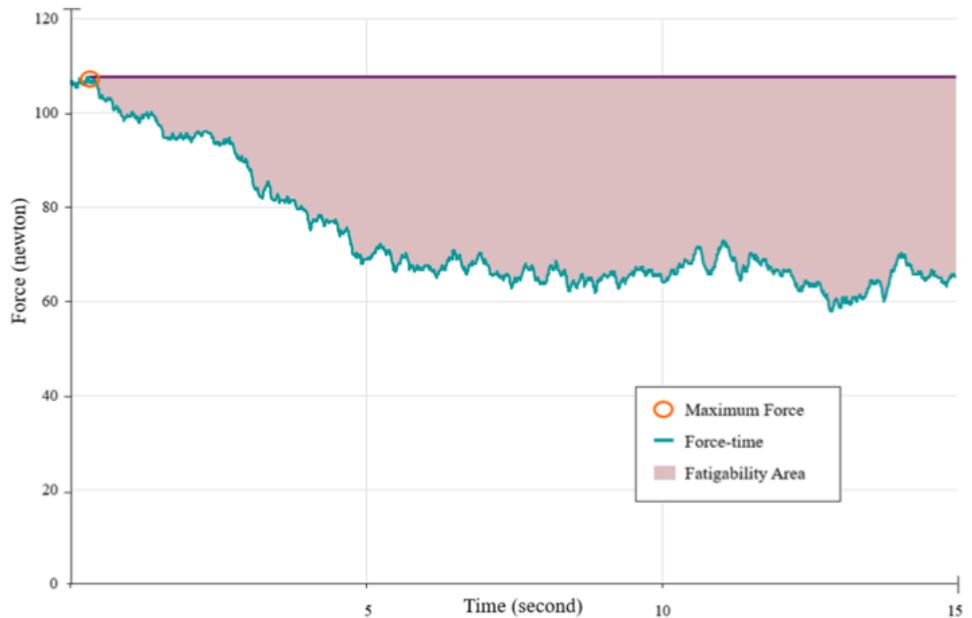
Statistical analyses were performed using SPSS. Student's *t*-tests or Mann–Whitney tests were conducted after checking the normality of the data. An analysis of the subdimensions of apathy was conducted using the Apathy Inventory. We ran separate analyses to compare participants with and without lack of interest (22 vs 34), with and without lack of initiative (24 vs 32) and with and without emotional blunting (9 vs 47). We run multivariate analyses to reduce Type-1 errors due to multiple comparisons. Results were comparable to univariate analyses and are thus not reported. Results with a *p* value < 0.05 (two-tailed) were considered statistically significant.

## Results

The 56 subjects included were aged  $78.5 \pm 5.6$  years and their Mini-Mental State Examination (MMSE) score was  $25.3 \pm 2.7$ . According to the apathy diagnostic criteria, 26 participants were classified as apathetic (age =  $77.8 \pm 5.5$ , MMSE =  $25.2 \pm 2.6$ , BMI =  $24.8 \pm 3.0$ ) and 30 participants as non-apathetic (age =  $79.1 \pm 5.5$ , MMSE =  $25.3 \pm 2.8$ , BMI =  $24.6 \pm 4.6$ ). As expected, the IA score was significantly higher in apathetic compared to non-apathetic subjects ( $5.3 \pm 2.0$  vs  $0.2 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ ). Age, MMSE scores and Body Mass Index (BMI) were not significantly different between the apathetic and non-apathetic participants (all  $ps > 0.36$ ).

The FSS score was significantly higher in apathetic ( $37.31 \pm 12.57$ ) compared to non-apathetic participants ( $28.80 \pm 13.57$ ,  $t_{(54)} = 2.42$ ,  $p = 0.02$ , Fig. 2). The fatigability indicator of the handgrip test (FIH) was also significantly higher in apathetic ( $74,594.42 \pm 37,107.14$ ) compared to non-apathetic participants ( $55,569.71 \pm 23,414.03$ ,

**Fig. 1** 15-s sustained maximal handgrip contraction recording and computing of fatigability indicator. The decrease in force during the 15 s was used as the indicator of fatigability. It was computed as the difference between the area under constant curve equal to the maximal grip force and the area under the force–time curve of 15 s. A higher value indicated a higher fatigability

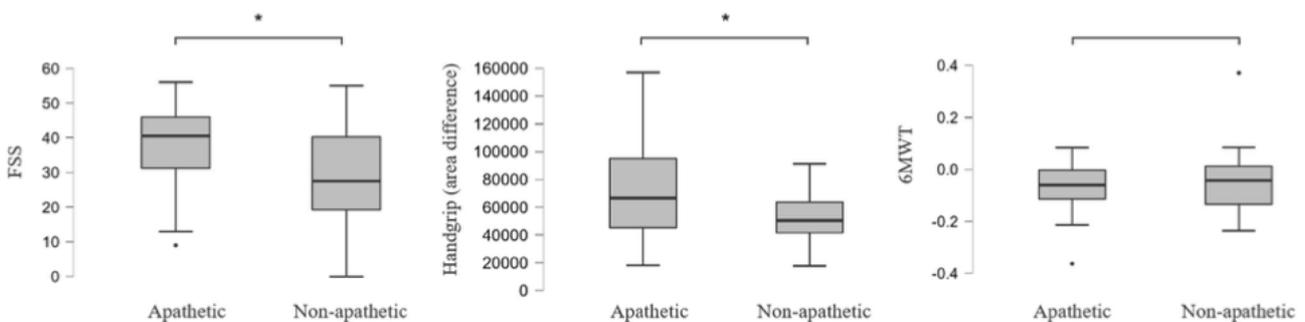


$U_{(54)} = 159, p = 0.03$ , Fig. 2). No difference in the fatigability indicator of the 6MWT was found between apathetic ( $-0.73 \pm 0.09$ ) and non-apathetic participants ( $-0.46 \pm 0.11, U_{(54)} = 356, p = 0.59$ , Fig. 2).

The FSS score was significantly higher in participants with vs without lack of interest ( $36.89 \pm 13.10$  vs  $29.41 \pm 12.62, t_{(54)} = 2.29, p = 0.03$ ), lack of initiative ( $38.75 \pm 12.09$  vs  $27.48 \pm 12.65, t_{(54)} = 3.35, p = 0.001$ ) and emotional blunting ( $40.88 \pm 15.54$  vs  $30.51 \pm 12.56, t_{(54)} = 2.27, p = 0.03$ ). The FIH was significantly higher in participants with vs without lack of interest, ( $76,244.34 \pm 38,852.94$  vs  $57,169.71 \pm 24,352.38, U = 155, p = 0.04$ ) and with vs without lack of initiative ( $75,581.09 \pm 37,625.54$  vs  $56,248.08 \pm 24,112.03, U = 155,$

$p = 0.03$ ). No differences were found for the 6MWT in the three dimensions (interest,  $-0.07 \pm 0.10$  vs  $-0.06 \pm 0.11, U = 365, p = 0.89$ ; initiative,  $-0.07 \pm 0.10$  vs  $-0.05 \pm 0.11, U = 348, p = 0.56$ ; emotion,  $-0.07 \pm 0.06$  vs  $-0.06 \pm 0.11, U = 182, p = 0.52$ ).

The RPE was significantly higher for the handgrip test ( $6.67 \pm 2.16$ ) in comparison to the 6MWT ( $4.04 \pm 2.55, p < 0.001$ ). The RPE scores were not different in apathetic vs non-apathetic participant for the 6MWT ( $4.52 \pm 2.60$  vs  $3.6 \pm 2.47, p = 0.20$ ) and the handgrip test ( $7.05 \pm 1.62$  vs  $6.33 \pm 2.55, p = 0.27$ ).



**Fig. 2** Differences between apathetic vs non-apathetic subjects in FSS score and fatigability in the handgrip test and 6MWT. A higher score on the Fatigue Severity Scale (FSS) indicates a greater fatigue. For the handgrip test, participants were verbally encouraged to exercise force as hard as possible on the hand dynamometer for 15 s. The decrease in force over the 15 s was used as the indicator of fatigability

and computed as the area between the constant curve corresponding to the maximal grip force and the force–time over 15 s. The fatigability indicator of the 6-min walk test (6MWT) was the difference in walking speed between the end and the beginning of the test. Note. \* Significant difference,  $p < 0.05$ . Note. Student's  $t$ -tests were used after checking the normality of the data

## Discussion

The aim of this study was to investigate if apathetic subjects with mild NCD were more fatigued and fatigable. As expected, higher self-reported fatigue and greater fatigability were found in apathetic subjects.

Similar to previous studies in Parkinson disease, we found higher self-reported fatigue in apathetic subjects with neurocognitive disorders [13]. In this study, we also assessed the fatigability using a handgrip test and a 6MWT, which are widely used for characterizing functional capacities. A greater decrease in performance was found in apathetic subjects for the sustained maximal handgrip contraction but not for the 6MWT. More specifically, a larger decrease in performance was found for the handgrip test in subjects with lack of initiative and lack of interest, suggesting that is these two dimensions, rather than emotional blunting, that are associated with fatigability. The RPE of sustained maximal contraction was significantly greater than the RPE of 6MWT for all subjects. This means that participants perceived the exercise intensity as more severe for the handgrip test. This is consistent because it is a maximal test while the 6MWT is a submaximal test. Thus, the greater fatigability found in apathetic vs non-apathetic subjects for the sustained maximal handgrip contraction but not found for the 6MWT may be explained by the intensity of the task. However, the RPE scores were not statistically different between the two groups, suggesting that the perception of effort could not explain the higher fatigability for the handgrip test found in apathetic subjects. Nevertheless, this could be explained by differences in pain perception. This unpleasant sensation has been related to performance, and it has been proposed to distinguish pain perception from effort perception. Indeed, although one hypothesis is that perception of effort results from integration of sensory inputs in the brain, including nociceptive stimuli, according to some authors perception of effort may be independent of afferent feedback [14].

Several hypotheses may explain the greater fatigability of apathetic subjects. It may be due to the lower daily motor activity [5] and the decline of physical capacities [3]. It may also be associated with the psycho-motivational factors involved in the capacity to maintain an effort. Recent models assume that the decision to maintain an effort or not is made in the prefrontal cortex, acting as an integration center of all physiological and psychological factors [15]. This region is also a neuroanatomical correlate of apathy [7]. Therefore, the higher fatigability may be explained by lower physical resources and/or by a lower capacity to recruit them for a long time. This is consistent with apathy diagnostic criteria which include the manifestation of “less persistence in maintaining or completing tasks or activities” [5–11]. Future interventional studies should better investigate whether the

relationship between apathy and fatigability is bidirectional, or whether apathy leads to greater fatigability.

Reaching a critical threshold of dependence is a major problem in older people and in NCD. In the advanced stages of NCD, the impairment of cognitive functions impacts the ability to perform activities of daily life leading to a loss of autonomy and contributing to a lower quality of life. These negative outcomes can be exacerbated by neuropsychiatric symptoms and among them, apathy is a highly prevalent clinical syndrome. Our findings have identified an associated consequence of apathy. They have important clinical implications because they provide a better characterization of apathetic subjects with objective measures, and may provide new insights on interventions. For instance, if a bidirectional link exists between apathy and fatigue, therapies such as physical activity that target fatigue could be potentially useful to treat apathy in NCD, and slow down its negative impacts, as suggested by studies in other populations, such as Parkinson’s Disease and stroke. Future studies should investigate this association between apathy and fatigue considering the different sub-domains of fatigue, such as physical, psychological and psychosocial fatigue, with for instance multi-domain questionnaires or mental fatigability tasks. For physical task, assessment of pain perception could also be interesting in future studies.

**Acknowledgements** The work was supported by a grant from the Graduate School of Health Science Ecosystems -HEALTHY of Université Côte d’Azur, by the Innovation Alzheimer association and by the “Bien Vieillir” CHU program, supported by Malakoff Humanis Thanks to all the subjects who participated in this study.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors have no conflicts.

**Statement of human and animal rights** The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethical committee “Comité de Protection des Personnes – CPP Sud-Ouest et Outre-Mer 1: dossier n° 1-20-063 ID 9123”.

**Informed consent** Participants were recruited at the Nice University Memory Center and provided informed written consent.

## References

1. Martin E, Velayudhan L (2020) Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: a literature review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 49:146–155. <https://doi.org/10.1159/000507078>
2. Clarke DE, Ko JY, Lyketsos C et al (2010) Apathy and cognitive and functional decline in community-dwelling older adults: results from the Baltimore ECA longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 22:819–829. <https://doi.org/10.1017/S1041610209991402>

3. Henstra MJ et al (2019) The association between apathy, decline in physical performance, and falls in older persons. *Aging Clin Exp Res* 31:1491–1499. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1096-5>
4. Miller DS et al (2021) Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimers Dement* 17:1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
5. David R et al (2012) Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 20:806–814. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038af>
6. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80:409–416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
7. Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 16:916–928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
8. Robert P et al (2018) Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur Psychiatry* 54:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
9. Robert PH et al (2002) The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
10. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J et al (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46:1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
11. Lagerström C, Nordgren B (1996) Methods for measuring maximal isometric grip strength during short and sustained contractions, including intra-rater reliability. *Upsala J Med Sci* 101:273–285. <https://doi.org/10.3109/03009739609178926>
12. Borg GA (1982) Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14:377–381
13. Skorvanek M et al (2015) The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 131:80–87. <https://doi.org/10.1111/ane.12282>
14. Marcora S (2009) Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs. *J Appl Physiol* 106:2060–2062. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90378.2008>
15. McMorris T, Barwood M, Hale BJ et al (2018) Cognitive fatigue effects on physical performance: a systematic review and meta-analysis. *Physiol Behav* 188:103–107. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.029>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## **Synthèse de l'étude 2**

### Fatigue et fatigabilité chez les patients apathiques présentant un trouble neurocognitif mineur

---

L'étude 2 avait pour objectif d'évaluer et comparer la fatigue et la fatigabilité chez des patients apathiques vs non apathiques avec troubles neurocognitifs mineurs. À cet effet, un questionnaire de fatigue et des tests physiques maximaux et sous-maximaux continus ont été utilisés.

Dans la présente étude, les patients apathiques ont rapporté des niveaux de fatigue subjective plus élevés, et présentaient une capacité réduite à maintenir un niveau de force optimal lors du test de force de préhension par rapport aux patients non apathiques, suggérant que les patients apathiques étaient plus fatigués et plus fatigables lorsque des hauts niveaux de forces étaient demandés. En revanche, les patients apathiques ne présentaient pas une fatigabilité accrue sur le test sous-maximal de 6 minutes de marche. Les patients apathiques étaient donc plus fatigables uniquement sur l'exercice d'intensité élevée. Cette fatigabilité accrue pourrait représenter un indicateur spécifique de capacités physiques réduites, mais également, (1) en accord avec les modèles de fatigue soutenant l'idée que le maintien de l'exercice dépend de l'intégration de facteurs physiologiques et psycho-motivationnels, et (2) en accord avec les études expérimentales montrant dans l'apathie un engagement réduit pour les activités à haut niveaux d'effort, être le reflet d'un désengagement motivationnel résultant d'une perturbation dans la prise de décision basée sur l'effort.

En d'autres termes, cette fatigabilité accrue pourrait être expliquée par des ressources physiques réduites et/ou par une volonté réduite d'investissement et de mobilisation de ces ressources. Afin de mieux comprendre si effectivement les patients apathiques présentent des capacités physiques réduites, et toujours dans une démarche d'évaluation des répercussions physiques de l'apathie, l'étude suivante visera à évaluer le fonctionnement physique chez ces derniers.

### **Étude 3**

## Impact of apathy and fatigue on physical capacity and daily physical activity in older adults with mild neurocognitive disorders

Lyne Dumas, Valeria Manera, Éric Ettore, Justine Lemaire, Philippe Robert, Guillaume Sacco & Raphaël Zory

Soumis dans *Sport Sciences for Health*

---

### Présentation de l'étude 3

#### Capacités physiques et activité physique quotidienne chez les patients présentant un trouble neurocognitif mineur : association avec l'apathie et la fatigue

---

On observe, dans les troubles neurocognitifs, des altérations physiques qui, comme les altérations cognitives, contribuent à la perte d'autonomie. L'étude des facteurs tels que l'apathie, susceptibles de favoriser le déclin physique dans les troubles neurocognitifs, apparaît alors comme tout aussi importante. Alors qu'on sait que l'apathie a un impact délétère sur l'évolution du fonctionnement cognitif, ses répercussions sur les capacités physiques sont, elles, beaucoup moins documentées. Pourtant, certaines évidences, comme la réduction quantitative des activités qui caractérise l'apathie, laisse suggérer que des altérations pourraient bien être présentes, et il semble important de connaître les potentiels dysfonctionnements physiques qui lui sont associés afin qu'ils soient ciblés par des interventions. Chez la personne âgée sans troubles cognitifs, quelques études ont déjà mis en évidence des performances physiques plus faibles, objectivement mesurées. En revanche, dans les troubles neurocognitifs, jusqu'à présent, les études existantes se sont principalement limitées à l'utilisation d'échelle. De plus, très peu d'études, à notre connaissance, ont pris en considération la fatigue. Dans l'étude précédente, nous avons relevé que les patients apathiques étaient plus fatigués et fatigables sur une tâche de maintien de force maximale. À présent, l'objectif est d'évaluer, dans les troubles neurocognitifs, l'impact de l'apathie et de la fatigue sur le fonctionnement physique : les activités physiques quotidiennes et les capacités physiques. Pour ce faire, une mesure actigraphique en ambulatoire et des tests physiques fonctionnels ont été utilisés.

## ABSTRACT

**Purpose:** People with neurocognitive disorders often exhibit poorer mobility. In this context, factors that can alter physical functioning should be carefully addressed. This study aimed to examine whether apathy and fatigue characterized by difficulties in initiating activities may impact physical capacities and daily physical activity.

**Method:** A 10-meter walk test (10MWT), a Timed Up and Go test (TUG), a 6-minute walk test (6MWT) and ambulatory actigraphy on a 7 days-period were performed among older adults with mild neurocognitive disorders. Apathy and fatigue were measured using the Apathy Inventory and the Fatigue Severity Scale.

**Results:** Apathy was associated with the TUG ( $\beta=0.35$ ,  $p<0.01$ ), the 6MWT ( $\beta=-0.34$ ,  $p<0.01$ ), sedentary ( $\beta=0.42$ ,  $p<0.01$ ) and moderate to vigorous intensity activity ( $\beta=-0.39$ ,  $p<0.01$ ) after controlling for cognitive impairment. Fatigue was associated with all tests of physical capacity (10MWT,  $\beta=0.43$ , TUG,  $\beta=0.35$ , 6MWT,  $\beta=-0.49$ ,  $p<0.01$ ) and the moderate to vigorous intensity activity ( $\beta=-0.40$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusion:** Present results suggest that both apathy and fatigue impact physical capacities and daily physical activity in older adult with mild neurocognitive disorders. Thus, they should be carefully assessed and treated, notably by putting in place strategies targeting physical functioning.

## INTRODUCTION

In the last few decades, growing attention has been paid to the physical dimension in the context of cognitive impairment [1–3]. In neurocognitive disorders (NCD), cognitive symptoms are often accompanied by physical weakness [4, 5]. Consistent with evidence that cognitive and physical decline are associated [6, 7], people with NCD exhibit poorer mobility, greater gait impairments, and higher fall risk [8, 9]. According to some authors, the cognitive impairment, especially in executive function, could interfere with participation in activities, including physical activities, and partially explain the reduced physical capacities [10, 11]. Reciprocally, physical inactivity increases the risk of cognitive decline [12]. Thus, like cognition, the preservation of physical functioning is crucial in NCD and the identification of the factors, such as neuropsychiatric symptoms, that can alter both physical capacities and daily physical activity should be carefully addressed.

In NCD, neuropsychiatric symptoms are very common and represent a major problem and research topic, as they are associated with faster clinical deterioration [13, 14]. Neuropsychiatric characteristic manifestations represent, importantly, the key symptoms that must be managed in the course of the illness [15]. Among them, one of the most widespread is apathy [16], which is characterized by loss of interest, reduction of initiative, emotional blunting, and/or diminished interest and engagement in social activities and manifested by a reduction of goal-directed behaviors [17, 18]. This quantitative reduction includes the physical activities. Indeed, studies using ambulatory actigraphy reported less daily motor activity in

apathetic patients with cognitive disorders [19–22]. As a result, apathy could be accompanied by impairments in physical capacities. Nevertheless, this remains unclear and so far, the majority of studies examining the functional limitations of apathetic patients with NCD used self-reported or clinician-reported scales, not objective measures [23–25].

At the same time, fatigue is a common complaint among older adults and neurological disorders [26, 27]. Fatigue has been associated with numerous adverse outcomes, including greater functional decline and a higher risk of mortality in older adults [28, 29]. A lot of studies deal with fatigue in diseases like Parkinson’s disease, multiple sclerosis and stroke. However, it is much less studied in NCD, especially alongside apathy. Few studies have examined the clinical, particularly physical, correlates of apathy alongside fatigue, as it has been done, for example, with depression [30]. Yet, fatigue manifests, like apathy, in difficulties in starting or maintaining the usual or desired activities, so an emerging question regarding their associations and dissociation arises.

Thus, in order to better characterize the associated physical repercussions of both apathy and fatigue in NCD, the aim of the present study was to investigate how apathy and fatigue affect physical capacities and daily physical activity in people with NCD, controlling for the effects of cognitive decline, age, sex and body mass index. This could help to improve knowledge regarding factors that lead to the physical dysfunctions in NCD which, like cognitive impairment, affect the ability to perform activities of daily life and consequently lead to loss of autonomy. This could give insight regarding factors to target (to assess and care for) and the therapeutic strategies to put in place. Here, particularly, we hypothesized that higher levels of apathy and fatigue are associated with worse physical capacities and reduced daily physical activity.

## **METHOD**

### **Setting and participants**

Present study relies on a sub-analyses of data from a previous cross-sectional clinical trial that aimed to compare the fatigue and the fatigability in apathetic vs non-apathetic older adults with mild NCD. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by an Ethical committee (Clinical trial registration NCT04573712).

In this trial, people over 65 years with mild NCD were recruited in a Research Memory Center from January to November 2021. The mild NCD were identified by physicians according to the *Diagnosis and Statistical Manual of mental disorders*, 5<sup>th</sup> edition criterion (DSM-5). The diagnostic criteria for mild NCD include evidence of modest cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains, that do not interfere with capacity for

independence in everyday activities. Exclusion criteria were (1) the presence of current uncontrolled major psychiatric disorders (e.g., major depressive disorder), (2) the presence of major motor or sensory disability and (3) patients under guardianship, curatorship or legal protection. Moreover, patients were considered apathetic when, according to the Apathy Diagnostic Criteria (ADC) [31], they exhibit a quantitative reduction of goal directed activity and at least one symptom in at least two of the three dimensions (behavior and cognition, emotion, and social interaction).

## **Assessment**

### **Apathy, fatigue and global cognitive functioning assessment**

In addition to the ADC, the Apathy Inventory (AI) [32] was realized by clinician to quantitatively assess the level and the severity of apathy. The AI assessed emotional blunting, loss of initiative and loss of interest. Each sub domain was scored from 0 ("no problem") to 4 ("major problem"). The total score ranged from 0 to 12 such that a higher score indicates greater apathy. To assess subjective fatigue, the Fatigue Severity Scale (FSS) [33], a 9-item self-report questionnaire using a seven-point Likert-scale, was used. FSS score ranged from 9 to 56. A higher total score indicated a greater fatigue. The Mini Mental State Examination (MMSE) [34] was performed to assess the cognitive functioning.

### **Physical capacity assessment**

Participants performed 3 validated physical tests, commonly used in the clinical practice to assess mobility.

- The *10-meter walk test* (10MWT) [35] is used to assess gait. Participants were asked to walk at their comfortable pace. Two trials were performed, and the best time was retained.
- The *Timed up and Go Test* (TUG) [36] is a mobility test based on functional daily activities. Participants were asked to stand up from a chair, walk 3 meters, make a U-turn around a cone, walk back to the chair, and sit down. Armrest were not available, and the seat height was adjusted such that knees were placed at 90°. Participants were instructed not to use their arms to stand up, and to perform the test at comfortable pace. The collected measure was the execution time.
- The *6-minute walk test* (6MWT) [37] is a submaximal test used to assess cardiorespiratory capacities and locomotion. Participants were instructed to walk as far as possible for 6 minutes and the total distance walked was collected. Test was performed in a room without anybody else, except assessor, to avoid any distractions. During the test, using an even tone of voice, standardized instructions as recommended by the American Thoracic Society were

given by assessor such as “You are doing well. You have 5 minutes to go”. No other encouragement was given to participants.

### **Daily physical activity**

Daily physical activity was measured using ambulatory actigraphy. Participants were asked to wear the actigraph on the non-dominant wrist for seven consecutive days, from waking up to bedtime. The actigraph GT3X triaxial accelerometers was set to record in 60-second epochs [38]. The actigraph provided measure of acceleration in three axes (vertical, longitudinal, lateral) expressed in vector magnitude. The actigraph non-wearing moments were identified and excluded from the analyses as well as the days with a wear time shorter than 8 hours. Then, the intensities of activities were determined using validated cut points [39]. Daily activities were classified as sedentary activities, light activities or moderate to vigorous activities, and times spent in each were computed. Finally, as the wearing times were different across participants, times were reported in percentages of the total day time activity, and the average of percentages for each activity were computed.

### **Statistical analysis**

A descriptive analysis of the study population was conducted using percentages for categorical variables and means and standard deviations for quantitative ones. Linear regression analyses were conducted in order to examine the impact of apathy and fatigue on physical capacities and daily physical activity. Scores of apathy inventory (AI) and fatigue (FSS) were used as independent variables. Physical capacities, measured with 6MWT, TUG, 10MWT and percentage of sedentary activities, light physical activity, and moderate to vigorous activity, were used as dependent variables. Each model was adjusted for age, sex, body mass index (BMI) and MMSE. Considering the multiple regression, the significance level was set at 0.01. Effect sizes were assessed using the Cohen’s  $f^2$ , where a value greater than or equal to 0.02, 0.15. and 0.35 correspond respectively to a small, medium and large effect [40]. Normality distribution of data was visually checked with frequency histograms. Assumption to run regression analysis were checked. Notably, the independence of observations was checked using the Durbin-Watson test. Statistical analyses were performed using SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23).

## **RESULTS**

### **Characteristics**

Fifty-six participants (37 women, 19 men) with a mean age of  $78.5 \pm 5.6$  years were included. The mean score on the mini mental state examination (MMSE) was  $25.3 \pm 2.7$ . AI score ranged

from 0 to 9 with a mean of  $2.6 \pm 2.9$ . FSS score ranged from 9 to 56 with a mean of  $32.8 \pm 13.7$ . Characteristics of sample and physical-related variables are summarized in Table 1.

### **Physical capacity**

Apathy was significantly associated with the TUG ( $F(5,49)=3.68$ ,  $p=0.007$ ,  $B=0.49$ , 95%CI [0.14,0.85],  $\beta= 0.35$ ,  $f^2=0.16$ ) and the 6MWT performance ( $F(5,49)=3.94$ ,  $p=0.009$ ,  $B=-9.96$ , 95%CI [-17.26,-2.66],  $\beta= -0.34$ ,  $f^2=0.15$ ) but not with the 10 MWT ( $F(5,49)=2.87$ ,  $p=0.062$ ,  $B=0.22$ , 95%CI [-0.12,0.46],  $\beta=0.25$ ) after adjusting for age, sex, BMI and MMSE. Fatigue was a positive predictor of gait performance in the 10 MWT ( $F(5,49)=4.43$ ,  $p=0.003$ ,  $B=0.081$ , 95%CI [0.03,0.13],  $\beta=0.43$ ,  $f^2=0.21$ ) and of TUG performance ( $F(5,49)=3.53$ ,  $p=0.009$ ,  $B=0.10$ , 95%CI [0.03,0.19],  $\beta=0.35$ ,  $f^2=0.15$ ), and was a negative predictor of the distance walked in the 6MWT ( $F(5,49)=6.30$ ,  $p=0.000$ ,  $B=-3.20$ , 95%CI [-4.75,-1.65]  $\beta= -0.49$ ,  $f^2=0.35$ ). Results are shown in Table 2.

### **Daily physical activity**

Apathy was significantly associated with time spent in sedentary activities ( $F(5,41)= 3.19$ ,  $p=0.004$ ,  $B=1.56$ , 95%CI [0.55,2.58],  $\beta= 0.42$ ,  $f^2=0.23$ ) in moderate to vigorous intensity physical activity ( $F(5,41)= 4.67$ ,  $p=0.004$ ,  $B=-0.78$ , 95%CI [-1.30,-0.26],  $\beta= -0.39$ ,  $f^2=0.23$ ). Fatigue was associated with moderate to vigorous intensity physical activity ( $F(5,41)= 4.64$ ,  $p=0.004$ ,  $B=-0.19$ , 95%CI [-0.32,-0.06],  $\beta= -0.40$ ,  $f^2=0.22$ ). Results are shown in Table 2.

## **DISCUSSION**

Considering the physical weaknesses in NCD and that they are, importantly, related to the patient's quality of life and autonomy, factors affecting physical functioning should be carefully addressed. To this end, this study aimed to assess the impact of apathy and fatigue, two common symptoms of NCD, on physical capacity and daily physical activity. As hypothesized, apathy and fatigue were both related to physical functioning in mild NCD patients. Apathy was associated with worse TUG and 6MWT performances, greater time spent in sedentary, and a lower amount of moderate-to-vigorous physical activity, whereas fatigue was associated with worse performances on all the tests and a lower amount of moderate-to-vigorous physical activity.

Physical capacities were assessed through functional tests, and the results revealed that higher apathy was associated with lower distance walked on the 6MWT and longer time to perform the TUG. These associations between apathy and physical capacities support results of the previous scale-based studies describing apathy-related functional impairments in neurological diseases, including Alzheimer disease [23–25]. Using objective functional tests, this study provides new evidence that apathy can also have deleterious effects on the physical

dimension in NCD. These results are in line with those found in community-dwelling older adults as well, showing an association between apathy and disabilities [41–43]. However, unlike what we expected, apathy was associated only with gait assessed through the 6MWT and the TUG but not with gait speed on the 10MWT [44]. But at the same time, in older people, relation between apathy and gait is also not completely clear. For example, Henstra et al. (2019) showed apathy to be cross-sectionally associated with self-reported disability and walking speed but to be no longer longitudinally associated with walking speed, while conversely, Ayers et al. (2017) showed a longitudinal association between apathy at baseline and an increased risk of slow gait [41, 43]. Furthermore, even if gait speed at the usual pace is one of the most widely used measures, gait is actually multidimensional and gait speed under other conditions (e.g., at fast pace, with direction changes) or other spatiotemporal gait parameters could prove to be more sensitive [45, 46]. It could therefore be interesting in future studies to test whether apathy is most likely to be associated with other spatiotemporal parameters such as stride length or variability, including under other conditions such as with obstacle avoidance. This type of situation could be particularly interesting as it relies heavily on executive functions that inhibit inappropriate motor responses and adapt motor behaviors to the environment changes [47, 48]. As apathy has been closely related to executive functions, it is possible to hypothesize that conditions involving more important motor adjustments can be more sensitive, like for the TUG which is highly postural control demanding (associated for this matter with future falls and executive functions) [49] and found here to be negatively associated with apathy.

As for fatigue, it is most commonly studied in Parkinson disease, multiple sclerosis and stroke, but it has also been showed to be higher in NCD and proposed to arise from the brain alterations and pathogenic processes related NCD [50–52]. So far, both fatigue and gait difficulties have been reported in NCD, but surprisingly, still few studies have examined the physical repercussions of fatigue in NCD. Here, in line with previous studies showing greater physical disabilities in fatigued older adults, higher levels of fatigue were associated with worse performances on all tests [53, 54]. Higher fatigue was associated with a lower distance walked on the 6MWT and a longer time to perform the 10MWT and the TUG. These results confirm therefore the deleterious impact of fatigue on physical capacities in NCD, independently of the cognitive impairments.

Besides, in this study, daily physical activities have been assessed through ambulatory actigraphy. Results revealed apathy to be associated with reduced physical activity, consistent with the quantitative reduction of goal-directed behaviors that define apathy and agreeing with previous studies conducted in NCD [19–21]. Among these studies, Valembois et al. (2015)

identified more specifically the time ranges where apathetic patients had decreased activity [22]. In complement, the findings here provide information regarding the intensities of the reduced activities by specifying increased time spent sedentary and reduced time in moderate to vigorous physical activities. The matter is that sedentary and inactive lifestyles are well known to lead to numerous deleterious outcomes, including on cognition [55, 56]. The assessment of apathy is therefore important, and for this purpose, actigraphy appears to be a useful objective technique to help the clinical diagnosis, in addition to the interviews and self-reported questionnaires. More largely, physical activity monitoring has been proposed as attractive in neurological disease, for which numerous studies have reported lower physical activity levels and some have linked that to fatigue [57]. However, results are heterogeneous regarding this association between fatigue and physical activity [58, 59]. This could be due to the considered parameters across studies. Often, the total amount of physical activity is considered, consequently, the possibility to identifying an association that could arise only from a type of activity is reduced. In line with this idea, here, as reported by some previous studies, fatigue was only associated with reduced moderate to vigorous physical activity [60, 61].

The main strength of this study was the use of objective measures to assess both physical capacities and daily physical activity in apathy alongside fatigue. This study allows to have a better overview of the factors that can potentially impact physical functioning in NCD. Taken together, these results suggest that apathy and fatigue should be conscientiously considered in clinical practice in NCD, in light of their adverse physical repercussions. Physical limitations in NCD could be partially due or exacerbated by these two common symptoms. So, for people suffering from NCD or apathy and fatigue, strategies targeting physical functioning appear to be essential, in order to break the reciprocal interplay between the hypoactivity and the physical decline, known as the “vicious circle of deconditioning”, which can set in.

More specifically, apathy seemed to be more clearly associated with reduced physical activity, whereas fatigue seemed to be more clearly associated with reduced physical capacities. This raises the question of whether this could be due to different underlying mechanisms. Furthermore, one of the limitations of this study is that we cannot state to what extent the reduced physical capacities found here result from the reductions in physical activity linked to apathy or fatigue. One of the hypotheses is indeed that the reduced physical activity led to reduced physical capacities. But we can also suppose that the reduced physical capacities in apathy and fatigue are linked to other factors such as cognitive or biological processes (e.g., reduced cognitive control, inflammatory process). Consequently, further studies are needed in order to have a better understanding of the underlying mechanisms, and further studies should

test the role of some factors that could mediate or moderate these relationships (e.g., self-efficacy, etiology of NCD) [62, 63] and which have not been taken into account here. Also, future studies should examine the longitudinal associations and the direction of these associations. Future studies should test whether apathy and fatigue are associated with a longitudinal decline in physical activity and capacities and/or whether reduced physical activity and capacities are associated with an increased risk of apathy and fatigue.

## CONCLUSION

Apathy and fatigue have both deleterious repercussions on physical functioning and therefore need to be carefully assessed and treated in NCD, in view of the potential adverse outcomes such as loss of autonomy. Putting in place strategies targeting physical functioning such as adapted (nay individualized) physical activity programs considering notably motivation, interest and fatigue could be relevant (e.g., liked activities, going for a walk with family, short sessions of activity).

	<b>Mean <math>\pm</math> SD, or percentage</b>
<b>Characteristics</b>	
Age (years)	78.5 $\pm$ 5.6
Sex (% female)	64.9 % n=37
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 $\pm$ 3.9
MMSE	25.3 $\pm$ 2.7
<b>Physical performance</b>	
10MWT (s)	10.3 $\pm$ 2.5
TUG (s)	13.9 $\pm$ 3.6
6MWT (m)	367.8 $\pm$ 84.5
<b>Daily physical activity</b>	
Sedentary time (min/day)	457.0 $\pm$ 174.5
Light intensity PA time (min/day)	434.4 $\pm$ 101.6
Moderate to vigorous intensity PA time (min/day)	83.0 $\pm$ 57.8
Percentage of sedentary time	45.8 $\pm$ 11.6
Percentage of time spent in light intensity PA	45.4 $\pm$ 10.0
Percentage of time spent in moderate to vigorous intensity PA	8.8 $\pm$ 6.3

**Table 1.** Characteristics of the sample and physical-related variables.

PA= physical activity

	AI			FSS		
	p	$\beta$	B 95%CI	p	$\beta$	B 95%CI
10 MWT	0.062	0.25	[-0.12,0.46]	0.003*	0.40	[0.03,0.13]
TUG	0.007*	0.35	[0.14,0.85]	0.009*	0.36	[0.03,0.19]
6 MWT	0.009*	-0.34	[-17.36,-2.66]	0.000*	-0.49	[-4.75,-1.66]
Sedentary <sup>†</sup>	0.004*	0.42	[0.55,2.58]	0.077	0.27	[-0.03,0.50]
Light physical activity <sup>‡</sup>	0.097	-0.24	[-1,72,0.15]	0.676	-0.06	[-0.28,0.19]
Moderate to vigorous physical activity <sup>‡</sup>	0.004*	-0.39	[-1.30,-0.26]	0.004*	-0.40	[-0.32,-0.06]

**Table 2.** Linear regression for physical capacity and daily physical activity, controlling for age, sex, body mass index (BMI) and cognitive functioning.

$\beta$ : Standardized coefficient

B 95%CI: 95% confidence interval for the unstandardized B coefficient

\*: Statistically significant at the .01 level

10MWT: 10-meter walk test; TUG: Timed Up and Go test; 6MWT: 6-minute walk test; FSS: Fatigue Severity Scale, AI: Apathy Inventory

<sup>†</sup>Percentage of sedentary time related to total day time activity

<sup>‡</sup>Percentage of time spent in light intensity physical activity and moderate to vigorous intensity physical activity related to total day time activity.

## REFERENCES

1. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM (2012) Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc* 60:2127–2136. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>
2. Montero-Odasso M, Pieruccini-Faria F, Ismail Z, et al (2020) CCCDTD5 recommendations on early non cognitive markers of dementia: A Canadian consensus. *A&D Transl Res & Clin Interv* 6:e12068. <https://doi.org/10.1002/trc2.12068>
3. Verghese J, Wang C, Lipton RB, et al (2007) Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 78:929–935. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106914>
4. Pedersen MM, Holt NE, Grande L, et al (2014) Mild cognitive impairment status and mobility performance: an analysis from the Boston RISE study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69:1511–1518. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu063>
5. Sampaio A, Marques-Aleixo I, Seabra A, et al (2020) Physical fitness in institutionalized older adults with dementia: association with cognition, functional capacity and quality of life. *Aging Clin Exp Res* 32:2329–2338. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01445-7>
6. Tolea MI, Morris JC, Galvin JE (2015) Longitudinal Associations between Physical and Cognitive Performance among Community-Dwelling Older Adults. *PLoS One* 10:e0122878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122878>
7. Tian Q, An Y, Resnick SM, Studenski S (2016) The relative temporal sequence of decline in mobility and cognition among initially unimpaired older adults: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Age Ageing* ageing;afw185v1. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw185>

8. Allali G, Launay CP, Blumen HM, et al (2017) Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results From the GOOD Initiative. *J Am Med Dir Assoc* 18:335–340. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.008>
9. Beauchet O, Blumen HM, Callisaya ML, et al (2018) Spatiotemporal Gait Characteristics Associated with Cognitive Impairment: A Multicenter Cross-Sectional Study, the Intercontinental “Gait, cOgnitiOn & Decline” Initiative. *Curr Alzheimer Res* 15:273–282. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170725125621>
10. Eriksson G, Tham K, Borg J (2006) Occupational gaps in everyday life 1–4 years after acquired brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine* 38:159–165. <https://doi.org/10.1080/16501970500415322>
11. Royall DR, Palmer R, Chiodo LK, Polk MJ (2004) Declining Executive Control in Normal Aging Predicts Change in Functional Status: The Freedom House Study. *J American Geriatrics Society* 52:346–352. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52104.x>
12. Hamer M, Chida Y (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 39:3–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>
13. Sep YCP, Leeuwis AE, Exalto LG, et al (2022) Neuropsychiatric Symptoms as Predictor of Poor Clinical Outcome in Patients With Vascular Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 30:813–824. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.12.014>
14. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, et al (2011) Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Institutionalization and Death: The Aging, Demographics, and Memory Study: NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS, INSTITUTIONALIZATION, AND DEATH. *Journal of the American Geriatrics Society* 59:473–481. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x>
15. Cummings J (2021) The Role of Neuropsychiatric Symptoms in Research Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Diseases. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 29:375–383. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.011>
16. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, et al (2016) The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190:264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
17. Chong TT-J (2020) Definition: Apathy. *Cortex* 128:326–327. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001>
18. Miller DS, Robert P, Ereshefsky L, et al (2021) Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimers Dement* 17:1892–1904. <https://doi.org/10.1002/alz.12358>
19. David R, Mulin E, Friedman L, et al (2012) Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study. *Am J Geriatr Psychiatry* 20:806–814. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038af>
20. David R, Rivet A, Robert PH, et al (2010) Ambulatory actigraphy correlates with apathy in mild Alzheimer’s disease. *Dementia* 9:509–516. <https://doi.org/10.1177/1471301210381678>
21. Zeitzer JM, David R, Friedman L, et al (2013) Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 21:391–397. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.12.012>
22. Valembois L, Oasi C, Pariel S, et al (2015) Wrist actigraphy: A simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior. *J Nutr Health Aging* 19:759–764. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0530-z>
23. Olazarán J, Hernández-Tamames JA, Molina E, et al (2013) Clinical and anatomical correlates of gait dysfunction in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 33:495–505. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121207>

24. Starkstein SE (2006) A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77:8–11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
25. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D (2009) Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders* 15:295–299. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.07.006>
26. Avlund K (2010) Fatigue in older adults: an early indicator of the aging process? *Aging Clin Exp Res* 22:100–115. <https://doi.org/10.1007/BF03324782>
27. Chaudhuri A, Behan PO (2004) Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 363:978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
28. Avlund K, Damsgaard MT, Sakari-Rantala R, et al (2002) Tiredness in daily activities among nondisabled old people as determinant of onset of disability. *Journal of Clinical Epidemiology* 55:965–973. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00463-8)
29. Hardy SE, Studenski SA (2008) Fatigue and Function Over 3 Years Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 63:1389–1392. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.12.1389>
30. Lanctôt KL, Ismail Z, Bawa KK, et al (2023) Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *Int J Geriatr Psychiatry* 38:e5882. <https://doi.org/10.1002/gps.5882>
31. Robert P, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, et al (2018) Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur psychiatr* 54:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.008>
32. Robert PH, Clairet S, Benoit M, et al (2002) The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 17:1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
33. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 46:1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state." *Journal of Psychiatric Research* 12:189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
35. Peters DM, Fritz SL, Krotish DE (2013) Assessing the Reliability and Validity of a Shorter Walk Test Compared With the 10-Meter Walk Test for Measurements of Gait Speed in Healthy, Older Adults. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 36:24–30. <https://doi.org/10.1519/JPT.0b013e318248e20d>
36. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M (2000) Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther* 80:896–903
37. Harada ND, Chiu V, Stewart AL (1999) Mobility-related function in older adults: Assessment with a 6-minute walk test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 80:837–841. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(99\)90236-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(99)90236-8)
38. Sasaki JE, John D, Freedson PS (2011) Validation and comparison of ActiGraph activity monitors. *J Sci Med Sport* 14:411–416. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2011.04.003>
39. Freedson PS, Melanson E, Sirard J (1998) Calibration of the Computer Science and Applications, Inc. accelerometer: *Medicine & Science in Sports & Exercise* 30:777–781. <https://doi.org/10.1097/00005768-199805000-00021>
40. Cohen J (2013) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 0 ed. Routledge

41. Henstra MJ, Feenstra TC, van der Velde N, et al (2019) Apathy Is Associated With Greater Decline in Subjective, but not in Objective Measures of Physical Functioning in Older People Without Dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 74:254–260. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly014>
42. Henstra MJ, Rhebergen D, Stek ML, et al (2019) The association between apathy, decline in physical performance, and falls in older persons. *Aging Clin Exp Res* 31:1491–1499. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1096-5>
43. Ayers E, Shapiro M, Holtzer R, et al (2017) Symptoms of Apathy Independently Predict Incident Frailty and Disability in Community-Dwelling Older Adults. *J Clin Psychiatry* 78:e529–e536. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10113>
44. Hachinski V, Finger E, Pieruccini-Faria F, Montero-Odasso M (2022) The apathy, gait impairment, and executive dysfunction (AGED) triad vascular variant. *Alzheimer's & Dementia* alz.12637. <https://doi.org/10.1002/alz.12637>
45. Fitzpatrick AL, Buchanan CK, Nahin RL, et al (2007) Associations of Gait Speed and Other Measures of Physical Function With Cognition in a Healthy Cohort of Elderly Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 62:1244–1251. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.11.1244>
46. Beauchet O, Allali G, Launay C, et al (2013) Gait variability at fast-pace walking speed: A biomarker of mild cognitive impairment? *J Nutr Health Aging* 17:235–239. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0394-4>
47. Caetano MJD, Menant JC, Schoene D, et al (2016) Sensorimotor and Cognitive Predictors of Impaired Gait Adaptability in Older People. *GERONA* glw171. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw171>
48. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N (2008) The role of executive function and attention in gait: EF and Gait. *Mov Disord* 23:329–342. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>
49. Herman T, Giladi N, Hausdorff JM (2011) Properties of the ‘Timed Up and Go’ Test: More than Meets the Eye. *Gerontology* 57:203–210. <https://doi.org/10.1159/000314963>
50. Kukla B, Anthony M, Chen S, et al (2022) Brain Small-Worldness Properties and Perceived Fatigue in Mild Cognitive Impairment. *The Journals of Gerontology: Series A* 77:541–546. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab084>
51. Angioni D, Raffin J, Ousset P-J, et al (2023) Fatigue in Alzheimer’s disease: biological basis and clinical management—a narrative review. *Aging Clin Exp Res* 35:1981–1989. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02482-z>
52. Panagiotakis SH, Simos P, Zaganas I, et al (2018) Self-reported fatigue as a risk index for dementia diagnosis. *Eur Geriatr Med* 9:211–217. <https://doi.org/10.1007/s41999-017-0020-4>
53. Soares WJS, Lima CA, Bilton TL, et al (2015) Association among measures of mobility-related disability and self-perceived fatigue among older people: a population-based study. *Braz J Phys Ther* 19:194–200. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0091>
54. Manty M, Mendes de Leon CF, Rantanen T, et al (2012) Mobility-Related Fatigue, Walking Speed, and Muscle Strength in Older People. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 67A:523–529. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr183>
55. González K, Fuentes J, Márquez JL (2017) Physical Inactivity, Sedentary Behavior and Chronic Diseases. *Korean J Fam Med* 38:111. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2017.38.3.111>
56. Lee J (2018) The Relationship Between Physical Activity and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Gerontol Nurs* 44:22–29. <https://doi.org/10.3928/00989134-20180814-01>

57. Block VAJ, Pitsch E, Tahir P, et al (2016) Remote Physical Activity Monitoring in Neurological Disease: A Systematic Review. *PLoS ONE* 11:e0154335. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154335>
58. Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, et al (2012) Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int J Stroke* 7:157–162. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x>
59. Abonie US, Hoekstra F, Seves BL, et al (2020) Associations between Activity Pacing, Fatigue, and Physical Activity in Adults with Multiple Sclerosis: A Cross Sectional Study. *JFMK* 5:43. <https://doi.org/10.3390/jfmk5020043>
60. Garber CE, Friedman JH (2003) Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 60:1119–1124. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055868.06222.AB>
61. Egerton T, Chastin SFM, Stensvold D, Helbostad JL (2016) Fatigue May Contribute to Reduced Physical Activity Among Older People: An Observational Study. *GERONA* 71:670–676. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv150>
62. Tolea MI, Morris JC, Galvin JE (2016) Trajectory of Mobility Decline by Type of Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 30:60–66. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000091>
63. Shaughnessy M, Resnick BM, Macko RF (2006) Testing a Model of Post-Stroke Exercise Behavior. *Rehabilitation Nursing* 31:15–21. <https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.2006.tb00005.x>

### **Synthèse de l'étude 3**

#### Capacités physiques et activité physique quotidienne chez les patients présentant un trouble neurocognitif mineur : association avec l'apathie et la fatigue

---

L'étude 3 avait pour objectif d'évaluer la quantité d'activité physique quotidienne et les capacités physiques de patients avec troubles neurocognitifs, et d'examiner, en contrôlant le statut cognitif, dans quelle mesure celles-ci étaient associées à l'apathie et la fatigue. À cet effet, une mesure actigraphique en ambulatoire et des tests physiques fonctionnels ont été utilisés.

Dans la présente étude, l'apathie était négativement associée aux capacités physiques des patients, de sorte que de plus hauts niveaux d'apathie étaient associés à de moins bonnes performances sur le TUG et le 6MWT. En revanche, contrairement à nos hypothèses, l'apathie n'était pas associée à la vitesse de marche sur le 10MWT, alors que la fatigue, elle, était associée à de moins bonnes performances sur tous les tests. Quant aux activités physiques quotidiennes, la réduction de celles d'intensité modérée à vigoureuse était associée à l'apathie et la fatigue. De plus, des niveaux plus importants d'apathie étaient associés à des temps accrus de sédentarité.

Ces résultats suggèrent donc que l'apathie et la fatigue sont, dans les troubles neurocognitifs, deux facteurs qui affectent le fonctionnement physique. Les deux semblent jouer un rôle dans le cercle vicieux du déconditionnement physique dans lequel l'hypoactivité et le déclin physique interagissent réciproquement. Une attention particulière devrait donc être portée à l'évaluation et la prise en charge de l'apathie, la fatigue et les répercussions physiques qui leur sont associées, au niveau comportemental. De plus, pris ensemble, les résultats de ces 3 études renforcent l'idée d'étroits liens entre l'apathie et la fatigue. Une partie de ces liens pourrait être sous-tendue par des mécanismes communs tels que des perturbations dans les processus qui influencent les prises de décision quant à l'engagement, le maintien ou l'arrêt des activités. Appréhender ces mécanismes impliqués dans l'apathie et la fatigue est fondamental, car ils permettent de comprendre ces phénomènes complexes et aident à expliquer, prédire et intervenir.

## Étude 4

# How does apathy impact exploration-exploitation decision-making in older patients with neurocognitive disorders?

Lyne Dumas, Raphaël Zory, Isabel Junquera-Badilla, Marion Ferrandez, Éric Ettore, Philippe Robert, Guillaume Sacco & Valeria Manera/Stephen Ramanoël

Publié dans *NPJ Aging* (2023)

---

<https://doi.org/10.1038/s41514-023-00121-5>

## Présentation de l'étude 4

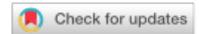
Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif : quelles répercussions sur la prise de décision d'exploration-exploitation ?

---

Dans le cadre de l'apathie, la volonté réduite de s'engager dans des activités qui la caractérisent a été proposée comme le résultat d'une perturbation dans la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Quotidiennement, ce type de prise de décision qui pose la question « est-ce que ça vaut le coup que je m'engage dans cette activité au regard de ce que je peux obtenir et de l'effort que cela va me demander ? » est réalisée. De même, dans un environnement incertain où les résultats de nos actions peuvent changer au cours du temps, nous sommes régulièrement confrontés au dilemme « d'exploration-exploitation » qui consiste à choisir entre une option familière avec un résultat plus prévisible (exploitation) et une option moins certaine mais potentiellement meilleure (exploration). Cependant, la question de savoir si celle-ci est également perturbée dans l'apathie a très peu été étudiée. Pourtant, certaines évidences, telles que des défauts dans le traitement des récompenses ou le fonctionnement exécutif, suggèrent qu'elle pourrait l'être.

L'étude 4 visait donc à évaluer la prise de décision d'exploration-exploitation chez des sujets apathiques avec troubles neurocognitifs mineurs. Pour ce faire, les participants ont réalisé la tâche expérimentale du « 4-bandit ». Dans cette dernière, à chaque essai, il leur était demandé de choisir une option parmi les quatre proposées, sachant que les gains (i.e., points) des options variaient graduellement au cours du temps (pouvaient augmenter ou diminuer d'un essai à l'autre). Leur objectif était de gagner le plus de points possibles à la fin des 200 essais qui composent la tâche. Leur performance (i.e., gain total) et pattern décisionnel étaient ensuite examinés et comparés chez les patients apathiques et non apathiques. Plus précisément, les données comportementales ont été modélisées via des modèles d'apprentissage par renforcement et le taux d'exploration a été examiné. De plus, le fonctionnement cognitif global et les fonctions exécutives ont été évalués afin de contrôler le statut cognitif des patients et évaluer leurs associations avec la prise de décision d'exploration-exploitation.

## ARTICLE OPEN



# How does apathy impact exploration-exploitation decision-making in older patients with neurocognitive disorders?

Lyne Dumas<sup>1,2,✉</sup>, Raphaël Zory<sup>1,3</sup>, Isabel Junquera-Badilla<sup>4</sup>, Marion Ferrandez<sup>2,5</sup>, Eric Ettore<sup>2,5,6</sup>, Philippe Robert<sup>2,6</sup>, Guillaume Sacco<sup>2,5,6,7</sup>, Valeria Manera<sup>2,6,9</sup> and Stephen Ramanoël<sup>1,8,9</sup>

Apathy is a pervasive clinical syndrome in neurocognitive disorders, characterized by a quantitative reduction in goal-directed behaviors. The brain structures involved in the pathophysiology of apathy have also been connected to the brain structures involved in probabilistic reward learning in the exploration-exploitation dilemma. This dilemma in question involves the challenge of selecting between a familiar option with a more predictable outcome, and another option whose outcome is uncertain and may yield potentially greater rewards compared to the known option. The aim of this study was to combine experimental procedures and computational modeling to examine whether, in older adults with mild neurocognitive disorders, apathy affects performance in the exploration-exploitation dilemma. Through using a four-armed bandit reinforcement-learning task, we showed that apathetic older adults explored more and performed worse than non-aphathetic subjects. Moreover, the mental flexibility assessed by the Trail-making test-B was negatively associated with the percentage of exploration. These results suggest that apathy is characterized by an increased explorative behavior and inefficient decision-making, possibly due to weak mental flexibility to switch toward the exploitation of the more rewarding options. Apathetic participants also took longer to make a choice and failed more often to respond in the allotted time, which could reflect the difficulties in action initiation and selection. In conclusion, the present results suggest that apathy in participants with neurocognitive disorders is associated with specific disturbances in the exploration-exploitation trade-off and sheds light on the disturbances in reward processing in patients with apathy.

*npj Aging* (2023)9:25; <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00121-5>

## INTRODUCTION

Neurocognitive disorders are characterized by a decline in one or more cognitive domains that go beyond what is expected from normal aging. According to the DSM-5<sup>1</sup>, Mild neurocognitive disorders are characterized by a level of cognitive decline that requires compensatory strategies and accommodations to help maintain independence and perform activities of daily living, whereas Major neurocognitive disorders are characterized by cognitive impairment which affects autonomy in activities of daily living. In both Mild and Major neurocognitive disorders, neuropsychiatric symptoms are highly prevalent<sup>2</sup>, and among them, apathy is a multidimensional syndrome<sup>3</sup> particularly pervasive, associated with numerous adverse outcomes<sup>4,5</sup>. Apathy is defined as a quantitative reduction in goal-directed behaviors and can manifest across several domains, including cognition, behavior, and emotion<sup>6</sup>. Clinically, apathy is manifested by difficulties in starting or maintaining the usual or desired activities, and it may be therefore complicated to identify it as some other symptoms can manifest similarly, such as fatigue<sup>7</sup>. From an etiological point of view, apathy may arise from dysfunction occurring at any step of the process of achieving goal-directed behaviors, including at the level of initiation, execution, and control of voluntary actions<sup>8</sup>.

Goal-directed behavior (i.e., voluntary actions toward outcome) relies on several interrelated processes, starting with an internal valuation step mainly supported by the ventral striatum (VS), the orbitofrontal cortex (OFC), the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) and the anterior cingulate cortex (ACC). The ACC

attributes to stimuli of the environment, subjective values based on their hedonic or aversive potential, as well as the potential cost of action<sup>9–11</sup>. Goal-directed behavior relies on the capacity to represent and anticipate the action outcomes<sup>12</sup>, based on the previously learned associations between the actions and their consequences, which is mediated by the dopaminergic system<sup>13</sup>. The outcome value and cost of action are in this way accounted in the action selection phase, and the subsequent generation of behavior toward or away from stimuli. The decision-making processes of whether to engage or not in behavior are thus underpinned by weighting the prospective value of rewards (i.e., objects or events associated with positive outcomes that individuals pursue) against the amount of effort required to reach them<sup>14</sup>.

In apathetic patients, behavioral and neuroimaging studies suggest that these mechanisms of reward-based decision-making are disrupted, explaining at least in part their reduced willingness to engage in behavior<sup>15–17</sup>. More specifically, several lines of evidence have related apathy to lesions or dysfunctions in the brain circuit linking the frontal territories to the basal ganglia, notably in the vmPFC, the OFC, the ACC, and the VS<sup>18–20</sup>. Additionally, apathy has been related to dysfunction in the dopaminergic system<sup>21</sup>; and in line with this idea, some studies found improvement of apathy and reward sensitivity through dopaminergic medication<sup>22</sup>. For instance, Adam et al., described in their study, in apathetic patients exhibiting focal lesions in the basal ganglia connecting to the OFC and vmPFC, a reward

<sup>1</sup>Université Côte d'Azur, LAMHESS, Nice, France. <sup>2</sup>Université Côte d'Azur, CoBTeK, Nice, France. <sup>3</sup>Institut Universitaire de France, Paris, France. <sup>4</sup>Université Côte d'Azur, NeuroMod Institute, Nice, France. <sup>5</sup>Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, service Clinique Gériatrique de Soins Ambulatoires, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Nice, France. <sup>6</sup>Association Innovation Alzheimer, Nice, France. <sup>7</sup>Univ Angers, Université de Nantes, LPL, SFR CONFLUENCES, 49000 Angers, France. <sup>8</sup>Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 17 rue Moreau, 75012 Paris, France. <sup>9</sup>These authors contributed equally: Valeria Manera, Stephen Ramanoël.

✉email: [daumas.l@chu-nice.fr](mailto:daumas.l@chu-nice.fr)

insensitivity; and then its improvement following dopamine receptor agonist take<sup>23</sup>. Regarding experimental studies using choice tasks manipulating the level of effort and reward, it has been shown that apathetic individuals exhibited greater effort discounting (i.e., devaluation of subjective reward value by the amount of effort), so apathetic individuals needed larger rewards to engage in action<sup>17,24</sup>.

Regarding the exploration-exploitation decision-making, this dilemma is daily met by people and consists of choosing between a familiar option with a more predictable outcome and a less certain but potentially more rewarding option<sup>25–27</sup>. In other words, in an uncertain and changing environment where the values of potential options are unknown and can change over time, people must decide whether to utilize (“exploit”) the knowledge that has been accumulated or to explore new options. The neural evidence showed that exploration-exploitation is supported by the vmPFC and the rostral PFC, as well as the OFC, the ACC, and the VS<sup>28–31</sup>, with more particularly the involvement of the vmPFC in exploitation, and the rostral PFC in exploration<sup>32</sup>. Behaviorally, excessive exploitation restricts the possibility of obtaining new information, whereas too much exploration is associated with an inefficient use of acquired knowledge<sup>33</sup>. An optimal balance between exploration and exploitation is therefore required to maximize benefits, and it is also necessary to correctly learn and utilize the gained information. To this end, there is strong evidence that dopaminergic neurons play a central role in this type of learning by encoding the reward predictor errors (i.e., the differences between the experienced and expected outcome), which acts as a learning signal to update value predictions and then guide the action selection and future behaviors<sup>34–36</sup>.

In older adults, studies showed different exploration-exploitation patterns compared with younger adults<sup>37,38</sup>, and it has been suggested that it could be due to age-related modifications in the dopaminergic system, as well as to the decline in cognitive functions, notably in executive functions<sup>39,40</sup>. Indeed, executive functions are involved in decision-making. Their dysfunction is, by the way, also closely linked to apathy, and refers more particularly to impairment in the capacity to elaborate a plan of action (cognitive apathy)<sup>8,41</sup>. In Parkinson’s disease and schizophrenia, two pathologies with a high prevalence of apathy, some studies reported changes in solving the exploration-exploitation dilemma<sup>42,43</sup>. However, while it has been suggested that emotional apathy in dementia is underpinned by altered reward learning<sup>44</sup>, very few studies investigated direct links between apathy and exploration-exploitation decision-making<sup>45</sup>, notably in older adults with neurocognitive disorders. Yet, several pieces of evidence (e.g., common brain areas such as vmPFC, ACC, VS; dopaminergic system involvement, executive functions) raise the question of whether apathy in neurocognitive disorders affects exploration-exploitation decision-making. This investigation could be particularly relevant because this type of decision-making is performed daily by individuals and relies on socio-emotional and executive processing that is analogous to that of real-life goal-directed behavior (e.g., affective value attribution to environmental stimuli, integration of feedback, behavioral adjustments). This type of task could therefore be relevant to capture the complex nature of the multidimensional syndrome of apathy which includes emotional, cognitive, and behavioral components. Furthermore, in some cases, the standard tests of executive functions fail and/or are dissociated from real-life dysexecutive problems, which can be explained as the socio-emotional aspects are not considered. For instance, it has been observed that patients with OFC damage can be not cognitively impaired but exhibit severe daily life decision-making problems, with often behavior disorders. This functional decision-making task could provide new insight into apathy-related deficits which can have a direct impact on daily life, as well as regarding the underlying mechanisms of apathy, notably in neurocognitive disorders where

apathy is highly prevalent and associated with faster clinical decline. Thus, the aim of this study was to examine the impact of apathy on exploration-exploitation decision-making in the population of older adults exhibiting a mild neurocognitive disorder, by comparing apathetic older adults with mild neurocognitive disorders vs. non-apathetic older adults with mild neurocognitive disorders.

## RESULTS

Forty-six subjects from 60 to 89 years old were included (mean = 75.91 ± 6.54). According to the apathy diagnostic criteria, 19 were apathetic (age = 78.05 ± 5.05) and 27 were non-apathetic (age = 74.41 ± 7.12). Clinical and demographic data are presented in Table 1.

### Exploration and performance on the bandit task

The percentage of explorative choices was higher in apathetic (49.79 ± 16.16, 95%CI [42.00, 57.58]) compared to non-apathetic participants (37.56 ± 14.7, 95%CI [31.74, 43.37]), however, their performance, as measured by the total points earned on the bandit task, was lower (80.44 ± 8.29, 95%CI [76.44, 84.44] vs. 89.60 ± 5.18, 95%CI [87.56, 91.65], Fig. 1). The MANCOVA revealed that these differences between groups were statistically significant after controlling for age, MFI, and TMT-B scores ( $F(2,39) = 5.62$ ,  $p = 0.007$ ,  $\eta^2 = 0.22$ ). No effect of gender was found ( $F(2,39) = 0.75$ ,  $p = 0.47$ ,  $\eta^2 = 0.04$ ) but the analysis revealed an effect of the TMT-B ( $F(2,39) = 4.37$ ,  $p = 0.019$ ,  $\eta^2 = 0.18$ ) such that worse performance was associated with more exploration (Fig. 2).

Behavioral data were fitted with the four reinforcement-learning models. The model comparison revealed that the winning model was those with the “Kalman filter” learning rule and the “SoftMax” choice rule (Fig. 3), which considers that the bandit with the largest expected payoff had a higher probability of being chosen and the decision to explore others option had different probabilities, based on their previous payoff. Thus, the choice parameter  $\beta$  adjusted for each participant, and giving information about the way they behaved on the task was used to examine whether apathetic patients used a different strategy. Consistent with the results above, the  $\beta$  was lower among apathetic participants, indicating more explorative choices and the

**Table 1.** Sample characteristics.

	All sample (n = 46)	Apathetic participants (n = 19)	Non-apathetic participants (n = 27)
Age (years)	75.91 ± 6.54	78.05 ± 5.05	74.41 ± 7.12
Sex (male)	17	9	8
Education level	1/8/10/27	1/4/4/10	0/4/6/17
Apathy Inventory	3.80 ± 4.52	8.74 ± 2.56	0.33 ± 0.73*
MFI	56.43 ± 19.42	71.05 ± 13.72	46.15 ± 16.03*
MoCA	24.78 ± 3.36	23.72 ± 3.55	25.48 ± 3.09
Stroop test	−0.27 ± 1.29	−0.40 ± 1.47	−0.18 ± 1.18
Corsi block-tapping test	14.02 ± 4.04	12.83 ± 3.62	14.88 ± 4.19
TMT-B	60.11 ± 31.97	46.67 ± 32.40	69.07 ± 38.89*

Education levels correspond, respectively, to primary, secondary middle school, secondary high school, and higher education.

MFI Multidimensional Fatigue Inventory, MoCA Montreal cognitive assessment, TMT-B Trail-making test-part B.

\* $p < 0.05$ ;  $p$ -value from independent sample  $t$ -tests or Chi-squared tests.

MANCOVA confirmed a main effect of apathy on the combined  $\beta$  (apathetic group  $0.118 \pm 0.087$ , 95%CI [0.076, 0.160] vs. non-apathetic group  $0.129 \pm 0.087$ , 95%CI [0.101, 0.158]) and total point (apathetic group  $80.44 \pm 8.29$ , 95%CI [76.44, 84.44] vs. non-apathetic group  $89.60 \pm 5.18$ , 95%CI [87.56, 91.65]) variables after controlling for age, MFI and TMT-B scores ( $F(2,39) = 5.23$ ,  $p = 0.009$ ,  $\eta^2 = 0.21$ ), as well as the effect of the TMT-B ( $F(2,39) = 5.88$ ,  $p = 0.006$ ,  $\eta^2 = 0.23$ ). In addition, according to the  $t$ -tests, apathetic participants had significantly more missing responses compared to the non-apathetic participants ( $t(44) = 4.78$ ,  $p < 0.001$ , mean difference = 9.01, 95%CI [5.26, 12.91],  $d = 1.43$ , 95%CI [0.76, 2.08]), and significantly higher

latency of response ( $t(44) = 3.52$ ,  $p = 0.001$ , mean difference = 185.56, 95%CI [79.24, 291.88],  $d = 1.05$ , 95%CI [0.42, 1.68]).

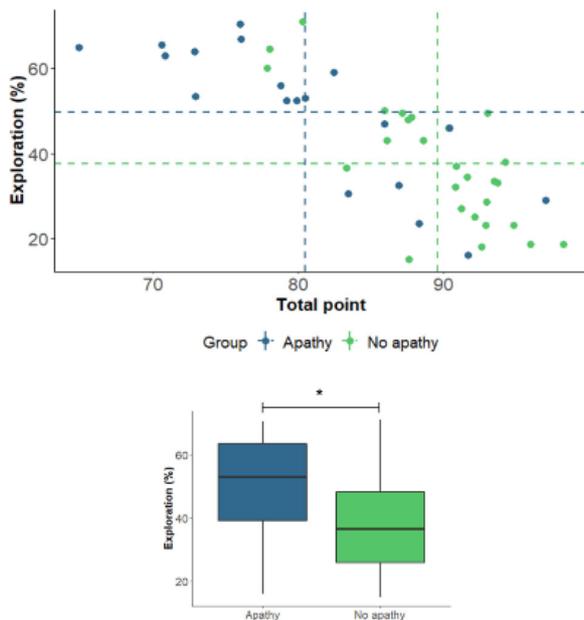
### Exploration-exploitation decision-making on the bandit task and cognitive performances

Among all participants, according to linear regressions, the TMT-B performance was significantly associated with the percentage of exploration after adjusting for age ( $B = 0.25$ , 95%CI [-0.40, -0.10],  $\beta = -0.50$ ,  $p = 0.002$ ) such that better performance led to lower exploration. On the other hand, the MoCA and the Corsi scores were negatively associated with the percentage exploration (MoCA,  $B = -1.63$ , 95%CI [-3.04, -0.23],  $\beta = -0.34$ ,  $p = 0.023$ ; Corsi,  $B = -1.48$ , 95%CI [-2.65, -0.32],  $\beta = -0.37$ ,  $p = 0.013$ ) but no longer after adjusting for age (MoCA,  $B = -1.47$ , 95%CI [-3.02, 0.07],  $\beta = -0.31$ ,  $p = 0.06$ ; Corsi,  $B = -1.40$ , 95%CI [-2.85, 0.04],  $\beta = -0.35$ ,  $p = 0.056$ ). The Stroop performance was not associated with the percentage of exploration ( $B = -1.49$ , 95%CI [-5.50, 2.52],  $\beta = -0.121$ ,  $p = 0.46$ ).

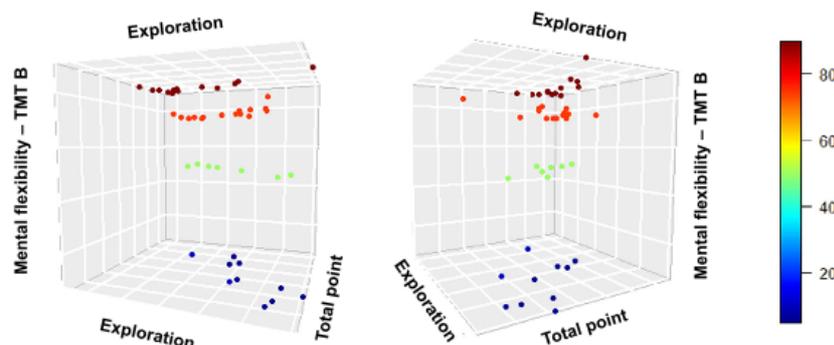
### DISCUSSION

Whether goal-directed behavior is worth pursuing or not is contingent upon the balance between effort and reward. Also, decision-making can be required to choose between exploiting a familiar option and exploring a lesser-known but potentially more rewarding option. The weighting effort-reward process has been proposed to be disrupted by apathy. However, very little is known regarding explorative-exploitative decision-making despite some evidence suggesting that it could also potentially be disrupted. The aim of the present study was to examine the explore-exploit decision-making in the apathy syndrome among older adults with mild neurocognitive disorders. As hypothesized, apathetic patients behaved differently than non-apathetic patients. They took a longer time to respond and explored more compared to the non-apathetic during the reinforcement-learning task. This pattern was associated with worse performance, as evidenced by lesser total point gain, thereby suggesting an excessive explorative and inefficient decision-making in apathetic individuals<sup>33</sup>.

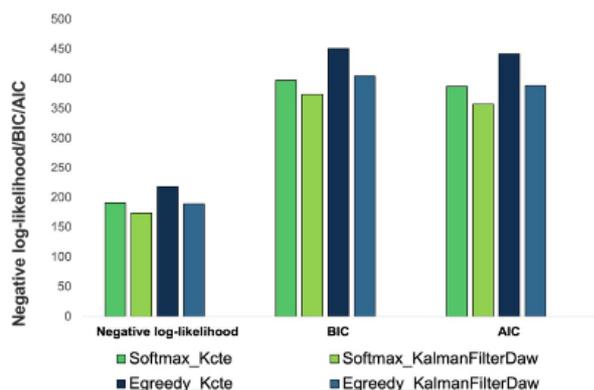
The percentage of exploration was not significantly associated with the inhibition performance, nor with the memory performance after controlling for age, using the Stroop and Corsi tests. However, the TMT-B performance, assessing mental flexibility, was associated with explorative decision-making, such that lower performance was associated with higher exploration. This result suggests that reduced flexibility could be one explanation for high explorative choices found in apathetic patients with mild neurocognitive disorders compared with non-apathetic patients. Indeed, at the start, exploration is needed in order to learn about the values of available options, but then to be optimal, with the experience, using gained information, the more rewarding option



**Fig. 1** Percentage of exploration and total points earned on the bandit task in apathetic vs. non-apathetic participants. The horizontal dashed lines represent the mean of percentage exploration for the apathetic (blue) and non-apathetic participants (green). The vertical dashed lines represent the means of the total number of points earned, as measured by the percentage of theoretical maximum gain. The bottom bounds, the central lines, and the top bounds of the boxplots correspond, respectively, to the first quartiles (Q1), the medians, and the third quartiles (Q3). The minimums and maximums are represented by the ends of the whiskers. \* $p < 0.05$  (MANCOVA and  $t$ -test).



**Fig. 2** Percentage of exploration and total points earned on the bandit task according to the TMT-B score. Higher values of TMT-B (warmer colors) indicate better performance.



**Fig. 3 Comparison of models' fits.** Lower value of Negative log-likelihood, BIC, and AIC indicates better fitting.

must be exploited, thereby reducing the exploration. In an environment where options can change over time, to be efficient, people need to be able to switch their responses according to changes in the environment and, therefore, to adapt. Thus, a lack of flexibility to switch from the default explorative mode toward the exploitative mode can be one of the hypotheses to explain the prolonged exploration and worse performance in apathetic patients. These findings and this hypothesis of reduced flexibility are consistent with the apathy-related executive dysfunction<sup>41</sup>, and converge with results of the recent study of Scholl et al.<sup>45</sup>, where apathy has been linked to increased persisting in exploration, what they termed "decision inertia". Participants with apathetic traits kept searching for new offers without considering that the appropriate strategy would be to stop the search. To describe this phenomenon of persistence in a sequence of searches for longer than appropriate, they employed the well-imaged expression to be "stuck in a rut". But besides that, some studies have also reported higher exploration in individuals suffering from attention deficit hyperactivity disorders<sup>46,47</sup>. This suggests that the excessive exploration found in apathetic participants could also result from reduced attention, leading to reduced focus on the exploitation of the most relevant option. In line with this idea, a study conducted by Chau et al., used a visual scanning task and an eye-tracker to assess the attentional bias in apathy, in Alzheimer disease and found that apathetic participants had reduced duration of fixation on social images<sup>48</sup>. Thus, future studies should consider both mental flexibility and attention in the solving of exploration-exploitation decision-making among apathetic individuals.

One other complementary hypothesis that could explain the higher exploration and suboptimal decision-making on the reinforcement-learning task among apathetic participants compared with non-apathetic is a deficit in reward processing, including in the use of reward cues (which guide the behavior) and learning steps<sup>49,50</sup>, notably, as apathy has been associated with dysfunction in dopaminergic system<sup>21</sup> which play a key role in learning<sup>13</sup>. Indeed, for efficiently solving the exploration-exploitation dilemma, it is necessary to correctly use the feedback, and learn and update the payoffs in order to identify the most rewarding option, thereby avoiding spending too much time in inefficient exploration. This hypothesis is consistent as apathy has been related several times to impaired reward processing<sup>16,51,52</sup>. For instance, Wong et al.<sup>44</sup> demonstrated empirically, using a reward learning task, in older patients with neurocognitive disorders that emotional apathy was associated with difficulties in using socio-emotional rewards to guide behavior and impaired learning. Furthermore, several studies using gambling tasks, such as the Iowa gambling task (IGT), showed less efficient reward-based decision-making in apathy (i.e., lesser gain), which is

consistent with present findings. For instance, a negative association between the level of apathy on the action initiation dimension and performance on the IGT was found in a study by Bayard et al. in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment<sup>53</sup>. Similarly, in the study by Njomboro et al., apathetic patients with brain damage performed worse on the IGT by choosing more often options that led to a lesser gain in the long term<sup>54</sup>. Taken together, this evidence supports the idea that apathetic individuals may exhibit difficulties in using outcomes to identify and then exploit the most rewarding options. In other words, apathetic individuals may lose themselves in a multitude of ineffective explorations. In addition, it can be assumed that abnormalities in other steps of reward processing have contributed to this pattern of decision-making, such as reward insensitivity<sup>12,55</sup>. It could be, therefore, interesting in future studies to add tools allowing, objectively to measure the sensitivity to reward in probabilistic reward learning tasks. Last, current findings could be explained by the relying of exploitation on the structures involved in anticipation, valuation, and experience of rewards comprising notably the mesocorticolimbic dopaminergic pathway and the vmPFC<sup>32</sup>, which are also found disrupted in apathy<sup>15,18</sup>.

In addition, to be more explorative, to perform the four-armed bandit task, apathetic participants took longer time to make their choice and more often failed to respond in the allotted time. These results may reflect the difficulties in action initiation<sup>3</sup> and difficulties in making a choice<sup>56</sup> which are both clinical features of apathy. Longer times to perform decisional tasks or initiate motor actions have been previously reported in apathetic individuals. For instance, using a grasping task involving manual motricity, Manera et al.<sup>57</sup> recorded longer times to start the action, which has been suggested as an index of deficit in action initiation. In a study of Martinez-Horta et al., using a gambling task, reduced reaction times were also recorded<sup>52</sup>. Here, using the bandit reinforcement-learning task, these difficulties in making choices seem to have been expressed by both longer response times and inertial and suboptimal decisions. These results are, therefore, in line with clinical aspects regarding this feature that is explicitly formulated in clinical diagnostic criteria as follows "takes longer to make choices when different alternatives exist (e.g., selecting TV programs, preparing meals, choosing from a menu, etc.)"<sup>56</sup>.

To summarize, in the bandit task, as in more ecological situations, optimal decision-making involves the capacity to adapt one's actions according to environmental changes. This needs mental flexibility involved to be able to update new information and to manage attention efficiently. According to the "ambidexterity hypothesis"<sup>58</sup>, the higher the ability to balance exploration-exploitation, the better the performance. Not enough exploration deprives people of information about their environment, whereas too much exploration may lead to inefficient decision-making<sup>33</sup>. In the present study, this exploration-exploitation decision-making has been examined among older apathetic patients. For that, we notably used reinforcement-learning models, as they are widely used to capture the computational process of based-feedback learning and to describe how individuals behave and make decisions<sup>59,60</sup>. Like in numerous studies, the SoftMax choice rule from the computational model had the best fit with the behavioral data of participants, and therefore the  $\beta$  free parameter was used to identify the individual specificities regarding the exploration<sup>60</sup>. Results showed higher exploration choices, suboptimal decision-making, and longer time of response in apathetic individuals compared with non-apathetic. Taken together, results fit well with clinical characteristics such as retardation, limited interest, and difficulties in making choices and suggest that the exploration-exploitation dilemma represents an interesting framework in apathy research, especially in neurocognitive disorders where apathy is highly prevalent. Indeed, it allowed us to identify a specific behavioral phenotype associated with apathy in mild neurocognitive disorders, thereby providing a new approach for

capturing a specific way to behave (behavioral level). It could also help to provide insight into potential disrupted mechanisms (explanatory process level)<sup>61</sup>. However, here, some factors that might influence findings, such as attention, have not been measured, and no objective measure to assess the underlying mechanisms has been used. Thus, it could be interesting to add eye tracking to further investigate the role of attention and reward sensitivity. In addition, further behavioral studies should specifically examine these potentially disrupted mechanisms, using, for instance, neuroimaging or pharmacologic interventions (e.g., examine the association between brain activation in orbital-ventromedial prefrontal cortex and exploration-exploitation decision-making in apathetic individuals, assess the effects of the dopaminergic drug in explorative behavior among apathetic individuals), and this in various population (e.g., young adults, healthy older adults, older adults with other neuropsychiatric diseases such as schizophrenia). Furthermore, considering the previous studies showing disruption of effort-reward-based decision-making in apathy and the present results suggesting an imbalance in exploration-exploitation trade-off, it could be relevant to examine whether other factors of decision-making are affected by apathy, such as the temporal proximity to obtain a reward that also influences the subjective value attributed to options and the subsequent action selection. This could be especially relevant as it has been suggested that delay, effort, and probability decision-making are closely related and underpinned by some common underlying brain area<sup>62,63</sup>. Present results provide new insight. These research works on apathy and decision-making could in perspective be used to develop tasks for clinical practice, for aiding apathy detection. Nevertheless, it must be noticed that one of the limitations of the study is the absence of a healthy aged matched control group, so future studies should include one in order to assess the role of neurocognitive disorders.

## METHODS

### Participants

Forty-six patients aged 65 years and older with mild neurocognitive disorders (NCD) were recruited in a Research Memory Center. Indeed, in order to examine the effect of apathy on exploration-exploitation decision-making in the NCD, we included and compared older adults with mild NCD exhibiting apathy vs. older adults with NCD without apathy. Here, healthy older adults without NCD were not included (but this is the subject of another ongoing study that includes the general population, including older adults, where apathy is assessed using self-reported scales). The mild NCD were identified by physicians according to the Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition criterion (DSM-5<sup>1</sup>) based on clinical interviews and using the neuropsychological testing performed by neuropsychologists. Participants had to be able to speak and understand French. Non-inclusion criteria were (1) the presence of current uncontrolled major psychiatric disorders (e.g., major depressive disorder), (2) visual, auditive, and motor impairments not allowing to perform the task, (3) incapacity to provide the consent to participate. In the sample, 19 patients were identified as apathetic using the Apathy Diagnostic Criteria<sup>3</sup>. The study was performed in accordance with the declaration of Helsinki and approved by the ethical committee "Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France IV", N° IDRCB: 2021-A03126-35. Written informed consent to participate in the study was obtained from all participants. An a-priori power analysis was performed using the G\*Power software, in order to compare the exploration-exploitation decision-making in apathetic vs. non-apathetic participants. The sample size was estimated to be 42 subjects (subjects ( $\alpha = 0.05$ , Power = 0.80, effect size  $d = 0.8$ )).

## Measures

**Apathy and fatigue assessment.** Apathy diagnostic criteria<sup>3</sup> was used by clinicians to identify apathetic patients. In addition, the clinician version of Apathy Inventory (AI)<sup>54</sup> was administered. The AI assesses emotional blunting, loss of initiative, and loss of interest. Each domain is scored from 0 ("no problem") to 4 ("major problem"). The total score ranges from 0 to 12, with a higher score indicating greater apathy.

Fatigue was assessed using the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)<sup>65</sup>, a 20-item self-report questionnaire. Items are scored on a five-point Likert scale, and total scores range from 20 to 100 such that a higher score indicates greater fatigue.

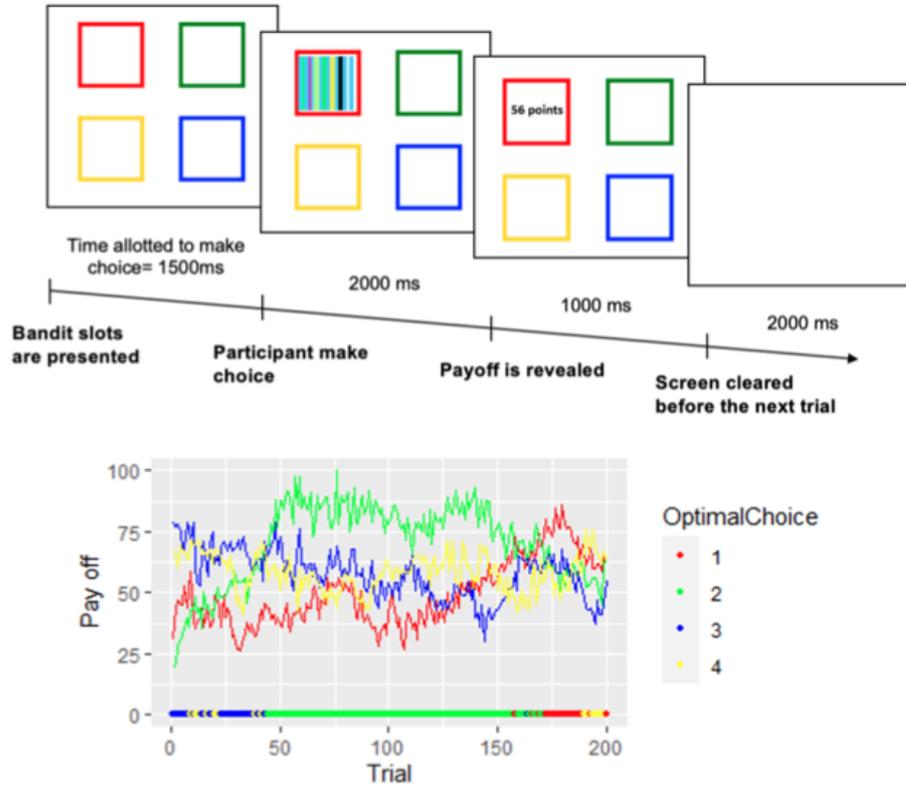
**Cognitive assessment.** The Montreal Cognitive Assessment<sup>66</sup> (MoCA) was administered to assess global cognitive functioning. Scores ranged from 0 to 30 with the higher score indicating better performance. In addition, as executive functions play a crucial role in problem-solving and decision-making as well as in apathy, and they have been related to the resolving of such task<sup>67,68</sup>, the several aspects of executive functions that include the working memory (also called "updating"), the cognitive flexibility and the inhibitory control<sup>69</sup> were assessed using specific tests. More specifically, the Corsi block-tapping test<sup>70</sup> was used to assess visuo-spatial short-term memory and working memory (i.e., capacity to retain information while performing mental operations on that information). A higher score indicated a higher performance. Cognitive flexibility (i.e., capacity to switch a course of thought or action in order to adapt to changes of situation) was assessed using part B of Trail making test<sup>71</sup> (TMT-B), and participants were classified in percentile using normative data. The Stroop test<sup>72</sup> assessed the inhibitory control (i.e., capacity to inhibit dominant responses to stimuli in order to select one more appropriate), and the z-score was used.

**Exploration-exploitation decision-making task.** To assess the exploration-exploitation decision-making, a modified version of the "four-armed bandit task" from Daw et al.<sup>59</sup> was performed on a touch-screen computer (Fig. 4) using the Inquisit software (Millisecond, United States). The task included 200 trials divided into two blocks of 100 trials and separated by a 60-s break. Each trial started with a presentation of four different colored squares representing the four choice options. The participants had a maximum of 1.5 s to choose one of the four squares by finger touching the screen. Then, the number of points earned was displayed in the chosen colored square. However, the payoff of the non-chosen was not displayed. The payoff for each trial ranged from 1 to 100 points, and the objective for the participant was to accumulate as many points as possible across trials. If no choice was made within the given time, a red cross was displayed in the center of the screen, meaning a missed trial with no point earned. Participants were informed during the instruction phase that the number of points paid off by the four squares gradually and independently changed from trial to trial.

The number of points paid off by the slot machine  $i$  on trial  $t$  was generated in a Gaussian distribution with a standard deviation of 4 and an approximate mean  $\mu_{i,t}$ , which changed from one trial to the next as below:

$$\mu_i, t + 1 = \lambda \mu_i, t + (1 - \lambda)\theta + v \quad (1)$$

The decay parameter  $\lambda$  was 0.9836, and the decay center  $\theta$  was 50. The diffusion noise  $v$  was zero-mean Gaussian with a standard deviation of 2.8. The values of rewards were displayed only by selecting the slot; thus, by selecting different alternatives, the participant can learn about the options and use this information to modify their decisions in order to improve gains. Each choice was classified as explorative if participants selected a slot that did not have the highest known payoff at this point and as exploitative if



**Fig. 4 Four-armed bandit task.** Experimental task used to assess the exploration–exploitation decision-making trade-off. Illustration of the timeline within a trial, and evolution of gain as a function of trial for each option (red, green, yellow, blue). At the bottom, for each trial, the best option (with the best pay off on the current trial) is represented (red, green, yellow or blue dot/option).

the selected slot was the one with the maximum payoff known at this point. The percentage of explorative choices was computed as well as the total score, as measured by the total number of points earned to the theoretical maximum gain ratio. The number of missing responses and time to choose was also recorded.

#### Reinforcement-learning model

Behavioral data was modeled using four reinforcement-learning models by combining two different learning rules ( $k$  constant vs. Kalman filter) with two different choice rules (SoftMax vs.  $\epsilon$ -greedy). The learning rules computed and updated the expected payoffs ( $\hat{\mu}_{i,t}$ ) of each option ( $i$ ) on each trial ( $t$ ) based on previous choices and obtained rewards and then, based on these estimations, the choice rules computed the probability of each bandit to getting selected ( $P_{i,t}$ ). These approaches were used as the  $\epsilon$ -greedy and  $k$  constant are considered as a basic rule in the reinforcement-learning model, and because the SoftMax is a major one it is largely used in studies, including in those involving older adults<sup>60</sup>.

With the first learning rule ( $k$  constant) tested, the estimated payoff of the chosen  $c$  bandit on trial  $t$  was updated by the obtained reward  $r$  as follows:

$$\hat{\mu}_{c,t}^{\text{post}} = \hat{\mu}_{c,t}^{\text{pre}} + \hat{\kappa}\delta_t \quad (2)$$

with  $\delta_t$  the prediction error on trial  $t$  corresponding to  $r_t - \hat{\mu}_{c,t}$  and  $\hat{\kappa}$  the learning rate parameter. For the unchosen bandit, the estimated payoffs do not change.

For the second learning rule tested, the Kalman filter as implemented by Daw et al. (2006)<sup>59</sup> was run. In this Bayesian model, in addition to tracking the mean payoff ( $\hat{\mu}_{i,t}$ ), the model computed the uncertainty ( $\hat{\sigma}_{i,t}^2$ ), which corresponded to the

variance of the distribution of the expected reward, and determined the learning rate from trial by trial ( $\hat{\kappa}_t$ ). When the participant chose a bandit  $c$  on trial  $t$ , the posterior estimated distribution with mean ( $\hat{\mu}_{c,t}^{\text{post}}$ ) and variance ( $\hat{\sigma}_{c,t}^{\text{post}}$ ) were updated as follows:

$$\hat{\mu}_{c,t}^{\text{post}} = \hat{\mu}_{c,t}^{\text{pre}} + \hat{\kappa}\delta_t \quad (3)$$

with  $\delta_t$  the prediction error on trial  $t$  corresponding to  $r_t - \hat{\mu}_{c,t}$

$$\hat{\sigma}_{c,t}^{\text{post}} = (1 - \hat{\kappa}_t)\hat{\sigma}_{c,t}^{\text{pre}} \quad (4)$$

with  $\hat{\kappa}_t$  the learning rate computed as  $\hat{\sigma}_{c,t}^{\text{pre}}/(\hat{\sigma}_{c,t}^{\text{pre}} + \hat{\sigma}_o^2)$  where  $\hat{\sigma}_o^2$  is the estimated observation variance.

For all bandits, the distribution of the expected payoffs (prior mean and variance) on the subsequent trial were updated as follows:

$$\hat{\mu}_{i,t+1}^{\text{pre}} = \hat{\lambda}\hat{\mu}_{i,t}^{\text{post}} + (1 - \hat{\lambda})\hat{\theta} \quad (5)$$

$$\hat{\sigma}_{i,t+1}^{\text{pre}} = \hat{\lambda}^2\hat{\sigma}_{i,t}^{\text{post}} + \hat{\sigma}_d^2 \quad (6)$$

Then, using the SoftMax choice rule, the resulting probabilities ( $P_{i,t}$ ) of choosing option ( $i$ ) on trial ( $t$ ) were computed according to:

$$P_{i,t} = \frac{\exp(\beta\hat{\mu}_{i,t}^{\text{pre}})}{\sum_j \exp(\beta\hat{\mu}_{j,t}^{\text{pre}})} \quad (7)$$

with  $\beta$  the parameter giving information about the explorative behavior of participant such that lower  $\beta$  indicate more exploration.

The second choice rule was the  $\epsilon$ -greedy, as used by Daw et al. (2006). With this model, the probabilities ( $P_{i,t}$ ) of choosing option

(i) on trial ( $t$ ) were computed according to:

$$P_{i,t} = \varepsilon + (1 - 4\varepsilon) \frac{\exp\left(\left(\frac{100}{\sqrt{\sum_k \mu_{j,k}}}\right) \mu_{i,t}\right)}{\sum_j \exp\left(\left(\frac{100}{\sqrt{\sum_k \mu_{j,k}}}\right) \mu_{j,t}\right)} \quad (8)$$

with  $\varepsilon$  giving information about the exploitative behavior of participant such that lower  $\varepsilon$  indicate more exploitation.

Thus, the  $\varepsilon$ -greedy rule considered that the greedy choice, the one with the largest anticipated pay-off, had a higher probability to be chosen, and the other, non-greedy, options were uniformly explored whereas, with the SoftMax rule, the decision to explore other options had different probability and were based on their previous payoff. While the percentage of exploration was based on the seen payoff (such that the choice of the bandit with the highest payoff seen at this time corresponded to exploitation), in the models, the classification was based on the estimated pay-off, as computed in the learning rule, (such that the choice of the bandit with the highest estimated pay-off correspond to exploitation). The free parameters of models ( $\beta$  or  $\varepsilon$ ) were computed to fit with the data of each participant in order to give information about the way each of them behaved.

In order to identify the best model, models' fits were compared using the negative log-likelihood, the Akaike Information Criterion (AIC), and the Bayesian Information Criterion (BIC).

### Statistical analysis

To examine behavioral performance on the bandit task and the associated efficiency in apathetic vs. non-apatetic participants with mild neurocognitive disorders, multivariate analyses of covariance (MANCOVA) with apathy status as a predictor factor were conducted. One was run with the percentage of exploration and the total number of points as dependent variables. The other one was conducted with the total number of points and the estimated parameter from the best reinforcement model ( $\beta$ ,  $\varepsilon$ ). All were adjusted by age, cognitive performance, and fatigue level. Effect sizes were computed using the partial eta squared ( $\eta^2$ ) where a value of 0.01, 0.06, and 0.14 corresponded, respectively, to a small, medium, and large effect size. For the number of missing responses and the chosen time, one-sided Student  $t$ -tests were performed, and Cohen's  $d$  was used to calculate the effect size. To examine the associations between cognitive performance and exploration behavior, linear regressions were conducted. For all tests, the alpha level was set at 0.05.

### Reporting summary

Further information on research design is available in the Nature Research Reporting Summary linked to this article.

### DATA AVAILABILITY

The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

Received: 18 April 2023; Accepted: 14 September 2023;

Published online: 30 October 2023

### REFERENCES

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
- Ismail, Z. et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement.* **12**, 195–202 (2016).
- Miller, D. S. et al. Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders. *Alzheimers Dement.* **17**, 1892–1904 (2021).
- Starkstein, S. E., Jorge, R. & Mizrahi, R. The prevalence, clinical correlates and treatment of apathy in Alzheimer's disease. *Eur. J. Psychiatry* **20**, 96–106 (2006).
- van Reekum, R., Stuss, D. T. & Ostrander, L. Apathy: why care. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **17**, 7–19 (2005).
- Chong, T. T. J. Definition: Apathy. *Cortex* **128**, 326–327 (2020).
- Daumas, L. et al. Associations, overlaps and dissociations between apathy and fatigue. *Sci. Rep.* **12**, 7387 (2022).
- Levy, R. Apathy: a pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Rev. Neurol. (Paris)* **168**, 585–597 (2012).
- Haber, S. N. & Behrens, T. E. J. The neural network underlying incentive-based learning: implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron.* **83**, 1019–1039 (2014).
- Padoa-Schioppa, C. Neurobiology of economic choice: a good-based model. *Annu. Rev. Neurosci.* **34**, 333–359 (2011).
- Levy, D. J. & Glimcher, P. W. The root of all value: a neural common currency for choice. *Curr. Opin. Neurobiol.* **22**, 1027–1038 (2012).
- Zwosta, K., Ruge, H. & Wolfensteller, U. Neural mechanisms of goal-directed behavior: outcome-based response selection is associated with increased functional coupling of the angular gyrus. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 180 (2023).
- Schultz, W. Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat. Rev. Neurosci.* **17**, 183–195 (2016).
- Bijleveld, E., Custers, R. & Aarts, H. Adaptive reward pursuit: How effort requirements affect unconscious reward responses and conscious reward decisions. *J. Exp. Psychol. Gen.* **141**, 728–742 (2012).
- Le Heron, C., Apps, M. A. J. & Husain, M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia* **118**, 54–67 (2018).
- Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J. & Husain, M. Brain mechanisms underlying apathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 302–312 (2019).
- Bonnelle, V., Veromann, K. R., Burnett Heyes, S., Lo Sterzo, E., Manohar, S. & Husain, M. Characterization of reward and effort mechanisms in apathy. *J. Physiol.-Paris* **109**, 16–26 (2015).
- Raimo, S., Santangelo, G., D'lorio, A., Trojano, L. & Grossi, D. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders: an activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Brain Imag. Behav.* **13**, 1815–1834 (2019).
- Kos, C., van Tol, M. J., Marsman, J. B. C., Knegtering, H. & Aleman, A. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **69**, 381–401 (2016).
- Starkstein, S. E. & Brockman, S. The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia* **118**, 48–53 (2018).
- Chong, T. T. J. & Husain, M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. *Prog. Brain Res.* **229**, 389–426 (2016).
- Le Bouc, R. et al. Computational Dissection of Dopamine Motor and Motivational Functions in Humans. *J. Neurosci.* **36**, 6623–6633 (2016).
- Adam, R. et al. Dopamine reverses reward insensitivity in apathy following globus pallidus lesions. *Cortex* **49**, 1292–1303 (2013).
- Jurgelis, M., Chong, W. B., Atkins, K. J., Cooper, P. S., Coxon, J. P. & Chong, T. T. J. Heightened effort discounting is a common feature of both apathy and fatigue. *Sci. Rep.* **11**, 22283 (2021).
- Cohen, J. D., McClure, S. M. & Yu, A. J. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* **362**, 933–942 (2007).
- Mehlhorn, K. et al. Unpacking the exploration–exploitation tradeoff: A synthesis of human and animal literatures. *Decision* **2**, 191–215 (2015).
- March, J. G. Exploration and Exploitation in Organizational Learning. *Organ. Sci.* **2**, 71–87 (1991).
- Domenech, P., Rheims, S. & Koehlin, E. Neural mechanisms resolving exploitation-exploration dilemmas in the medial prefrontal cortex. *Science* **369**, eabb0184 (2020).
- de Boer, L. et al. Attenuation of dopamine-modulated prefrontal value signals underlies probabilistic reward learning deficits in old age. *eLife* **6**, e26424 (2017).
- Badre, D., Doll, B. B., Long, N. M. & Frank, M. J. Rostrolateral Prefrontal Cortex and Individual Differences in Uncertainty-Driven Exploration. *Neuron* **73**, 595–607 (2012).
- Tomov, M. S., Truong, V. Q., Hundia, R. A. & Gershman, S. J. Dissociable neural correlates of uncertainty underlie different exploration strategies. *Nat. Commun.* **11**, 2371 (2020).
- Laureiro-Martinez, D., Brusoni, S. & Zollo, M. The neuroscientific foundations of the exploration–exploitation dilemma. *J. Neurosci. Psychol. Econ.* **3**, 95–115 (2010).
- Levinthal, D. A. & March, J. G. The myopia of learning. *Strat. Mgmt. J.* **14**, 95–112 (1993).

34. Cui, G. et al. Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature* **494**, 238–242 (2013).
35. Hamid, A. A. et al. Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nat. Neurosci.* **19**, 117–126 (2016).
36. Humphries, M. Dopaminergic control of the exploration-exploitation trade-off via the basal ganglia. *Front. Neurosci.* **6**, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00009> (2012).
37. Mizell, J. M. et al. *Differential Impacts of Healthy Cognitive Aging on Directed and Random Exploration*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/64jnk> (2022).
38. Mata, R., Wilke, A. & Czienskowski, U. Foraging across the life span: is there a reduction in exploration with aging? *Front. Neurosci.* **7**, 53 (2013).
39. Chowdhury, R. et al. Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat. Neurosci.* **16**, 648–653 (2013).
40. Spreng, R. N. & Turner, G. R. From exploration to exploitation: a shifting mental mode in late life development. *Trend. Cogn. Sci.* **25**, 1058–1071 (2021).
41. McPherson, S., Fairbanks, L., Tiken, S., Cummings, J. L. & Back-Madruga, C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **8**, 373–381 (2002).
42. Cathomas, F. et al. Increased random exploration in schizophrenia is associated with inflammation. *npj Schizophr.* **7**, 6 (2021).
43. Peterson, D. A., Elliott, C., Song, D. D., Makeig, S., Sejnowski, T. J. & Poizner, H. Probabilistic reversal learning is impaired in Parkinson's disease. *Neuroscience.* **163**, 1092–1101 (2009).
44. Wong, S. et al. Altered reward processing underpins emotional apathy in dementia. *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* Published online November 23 (2022). <https://doi.org/10.3758/s13415-022-01048-2>.
45. Scholl, J., Trier, H. A., Rushworth, M. F. S. & Kolling, N. The effect of apathy and compulsivity on planning and stopping in sequential decision-making. *Chambers CD*, ed. *PLoS Biol.* **20**, e3001566 (2022).
46. Addicott, M. A., Pearson, J. M., Schechter, J. C., Sapyta, J. J., Weiss, M. D. & Kollins, S. H. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the explore/exploit trade-off. *Neuropsychopharmacol.* **46**, 614–621 (2021).
47. Van den Driessche, C., Chevrier, F., Cleeremans, A. & Sackur, J. Lower Attentional Skills predict increased exploratory foraging patterns. *Sci. Rep.* **9**, 10948 (2019).
48. Chau, S. A., Chung, J., Herrmann, N., Eizenman, M. & Lanctôt, K. L. Apathy and Attentional Biases in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* **51**, 837–846 (2016).
49. Chakroun, K., Mathar, D., Wiehler, A., Ganzer, F. & Peters, J. Dopaminergic modulation of the exploration/exploitation trade-off in human decision-making. *eLife.* **9**, e51260 (2020).
50. Wilson, R. C., Bonawitz, E., Costa, V. D. & Ebitz, R. B. Balancing exploration and exploitation with information and randomization. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **38**, 49–56 (2021).
51. Manohar, S. G. & Husain, M. Human ventromedial prefrontal lesions alter incentivisation by reward. *Cortex* **76**, 104–120 (2016).
52. Martínez-Horta, S. et al. Apathy in Parkinson's Disease: Neurophysiological Evidence of Impaired Incentive Processing. *J. Neurosci.* **34**, 5918–5926 (2014).
53. Bayard, S., Jacus, J. P., Raffard, S. & Gely-Nargeot, M. C. Apathy and Emotion-Based Decision-Making in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Behav. Neurosci.* **2014**, 1–7 (2014).
54. Njomboro, P., Deb, S. & Humphreys, G. W. Apathy and executive functions: insights from brain damage involving the anterior cingulate cortex. *Case Rep.* **2012**, bcr0220125934 (2012).
55. Rangel, A., Camerer, C. & Montague, P. R. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* **9**, 545–56 (2008).
56. Robert, P. et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group. *Eur. Psychiatr.* **54**, 71–76 (2018).
57. Manera, V., Galperti, G. & Rovini, E. et al. Grasping Social Apathy: The Role of Reach-To-Grasp Action Kinematics for the Assessment of Social Apathy in Mild Neurocognitive Disorders. *J. Alzheimers Dis.* **81**, 569–582 (2021).
58. Tushman, M. L. & O'Reilly, C. A. Ambidextrous Organizations: Managing Evolutionary and Revolutionary Change. *Calif. Manag. Rev.* **38**, 8–29 (1996).
59. Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B. & Dolan, R. J. Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* **441**, 876–879 (2006).
60. Sutton, R. S. & Barto, A. G. Reinforcement Learning: An Introduction. *IEEE Trans. Neural Netw.* **9**, 1054 (1998).
61. Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J. & Le Bouc, R. Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain* **141**, 629–650 (2018).
62. Massar, S. A. A., Libedinsky, C., Weiyang, C., Huettel, S. A. & Chee, M. W. L. Separate and overlapping brain areas encode subjective value during delay and effort discounting. *Neuroimage* **120**, 104–113 (2015).
63. Bailey, M. R., Simpson, E. H. & Balsam, P. D. Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiol. Learn. Mem.* **133**, 233–256 (2016).
64. Robert, P. H. et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **17**, 1099–1105 (2002).
65. Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B. & De Haes, J. C. J. M. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosomat. Res.* **39**, 315–325 (1995).
66. Nasreddine, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* **53**, 695–699 (2005).
67. Lehto, J. E. & Elinorin, E. Gambling as an executive function task. *Appl. Neuropsychol.* **10**, 234–238 (2003).
68. Rmus, M., McDougale, S. D. & Collins, A. G. E. The Role of Executive Function in Shaping Reinforcement Learning. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **38**, 66–73 (2021).
69. Miyake, A., Friedman, N. P., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* **41**, 49–100 (2000).
70. Berch, D. B., Krikorian, R. & Huha, E. M. The Corsi Block-Tapping Task: Methodological and Theoretical Considerations. *Brain and Cognition.* **38**, 317–338 (1998).
71. Reitan, R. M. Trail making test. Manual for administration, scoring, and interpretation. *Indianapolis, IN: Indiana University Press.* Published online 1956.
72. Bench, C. et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* **31**, 907–922 (1993).

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study received funding from Neuromod, Université Côte d'Azur to acquire the Inquisit software, and a grant from the Graduate School of Health Science Ecosystems —HEALTHY of Université Côte d'Azur, funded by the Agence Nationale de la Recherche (ANR).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

L.D., R.Z., S.R. and V.M. designed the study. E.E., G.S., L.D. and M.F. included patients and carried out the protocol. I.J., L.D., R.Z., S.R. and V.M. analyzed the data. L.D., P.R., R.Z., S.R. and V.M. wrote the manuscript. S.R. and V.M. are co-last authors.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00121-5>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to Lyne Daumas.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

## **Synthèse de l'étude 4**

Apathie chez la personne âgée présentant un trouble neurocognitif : quelles répercussions sur la prise de décision d'exploration-exploitation ?

---

Quotidiennement, les individus sont amenés à prendre des décisions, et notamment, dans un environnement changeant et incertain, de choisir entre exploiter une option familière et explorer une option moins connue, mais potentiellement plus gratifiante. La littérature concernant cette prise de décision d'exploration-exploitation dans l'apathie est à ce jour très limitée malgré certaines preuves suggérant qu'elle pourrait être perturbée. L'étude 4 avait donc pour objectif d'évaluer la prise de décision d'exploration-exploitation chez des personnes âgées apathiques présentant un trouble neurocognitif mineur.

Dans la présente étude, en ligne avec nos hypothèses, les patients apathiques se comportèrent différemment sur la tâche expérimentale du bandit par rapport aux non apathiques. Plus précisément, (1) leurs temps pour répondre étaient plus importants, et (2) le nombre de choix exploratoires était plus élevé et associé à de moins bonnes performances, suggérant une prise de décision exploratoire excessive et inefficace. De plus, les hauts pourcentages d'exploration étaient associés à de moins bonnes capacités de flexibilité mentale, telles qu'évaluées par le TMT-B. Sur la base de ces résultats, nous avons émis l'hypothèse que l'exploration plus élevée, trouvée chez les patients apathiques, pouvait être expliquée, au moins en partie, par une flexibilité mentale réduite, et plus spécifiquement par un défaut dans la capacité à passer de l'exploration à l'exploitation qui est nécessaire pour prendre des décisions optimales sur cette tâche. En effet, au début, l'exploration est nécessaire pour obtenir des informations sur les valeurs des options disponibles, puis avec l'expérience, l'option la plus gratifiante doit être la plupart du temps exploitée, réduisant ainsi l'exploration.

Pris ensemble, ces résultats renforcent l'idée de prises de décision sous-optimales dans l'apathie et de défauts dans le fonctionnement exécutif. Face à une multitude d'informations changeantes, les patients apathiques présenteraient des difficultés à adapter de manière flexible leurs réponses. La prise de décision d'exploration-exploitation semble ainsi être un cadre intéressant.

## **PARTIE 3**

### **DISCUSSION GÉNÉRALE & CONCLUSION**

---

## DISCUSSION

---

Chez les personnes âgées présentant des troubles neurocognitifs, un enjeu majeur est celui de maintenir le plus longtemps possible les capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne. Dans cette perspective, la compréhension des facteurs favorisant la perte d'autonomie tels que l'apathie, qui est un syndrome omniprésent dès les premiers stades, apparaît comme primordial. L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer comment, de la prise de décision au comportement, l'apathie impacte la capacité à réaliser des activités physiques.

Plus spécifiquement, nous avons examiné les associations de l'apathie avec la fatigue, ses répercussions physiques ainsi que ses répercussions sur la capacité de prise de décision lors du dilemme exploration-exploitation. En effet, malgré l'importance des capacités physiques dans l'autonomie, la revue de la littérature nous a permis d'identifier un manque concernant l'évaluation de ces dernières chez les patients présentant un syndrome apathique. C'est pourquoi, celles-ci ont été évaluées à l'aide de tests objectifs de mobilité, couramment utilisés en clinique. De plus, au regard des liens existant entre l'apathie et la fatigue, confirmés dans l'étude 1, la fatigue et fatigabilité ont été évaluées. L'étude 1 visait en effet à mieux comprendre, dans un premier temps, la relation entre les différentes sous-dimensions de l'apathie et la fatigue, et d'examiner lesquelles d'entre elles pouvaient éventuellement les distinguer. Enfin, l'altération de la prise de décision basée sur la pondération effort-récompense qui est évoquée dans certains modèles de fatigue et très largement dans l'apathie, nous a conduit à examiner si le traitement des récompenses en contexte incertain, qui s'avère être, lui aussi, courant dans la vie quotidienne, était également perturbé.

Globalement, les résultats ont suggéré que l'apathie pouvait se distinguer par sa dimension sociale et émotionnelle, et à l'inverse, présenter des chevauchements avec la fatigue, dans la dimension exécutive/mentale et la dimension comportementale relative à la réduction des activités. De plus, l'apathie aurait, dans les troubles neurocognitifs, d'importants retentissements physiques et liens avec la fatigue. Les patients apathiques seraient plus fatigués et fatigables, et l'apathie comme la fatigue impacteraient, au niveau comportemental, les activités physiques quotidiennes et les capacités physiques. Enfin, l'apathie serait associée à une prise de décision sous-optimale d'exploration-exploitation. Dans un environnement où les valeurs des résultats changent, les patients apathiques présenteraient des difficultés à adapter de manière flexible leurs réponses.

Le chapitre précédent a présenté les études menées dans le cadre de ce projet doctoral. Ce dernier chapitre a désormais pour vocation de discuter des résultats, des limites et des perspectives issues de ces travaux. Nous tenterons, dans un premier temps, de réaliser une discussion avec une approche mécanistique, concernant les perturbations dans le traitement affectif des récompenses et les prises de décision, et les chevauchements entre l'apathie et la fatigue. Puis, une discussion autour des manifestations et répercussions comportementales de l'apathie, en lien avec la fatigue et le fonctionnement physique, sera réalisée. Pour finir, une mise en perspectives de l'ensemble des résultats sera réalisée.

### **1.1. Apathie : défaut dans le traitement affectif de la récompense et les prises de décision**

La perte d'intérêt et d'initiative pour les activités sociales et les autres ainsi que la réduction de réactivité émotionnelle sont donc caractéristiques de l'apathie ; l'étude 1 soulignait l'importance de ces dimensions sociale et émotionnelle. Dans le cadre expérimental, ces critères ont été explicités par une diminution de la volonté d'agir pour les autres, une diminution du biais attentionnel pour les stimuli sociaux, des expressions faciales émoussées ou encore des réponses physiologiques réduites face aux stimuli (Chau et al., 2016; Lockwood et al., 2017; Wong et al., 2022; Zeghari, König, et al., 2021). Notamment, des études mirent en évidence chez les individus apathiques, une diminution de la modulation pupillaire en réponse aux récompenses, une diminution de l'activation du SV lors de la phase d'anticipation ou encore une diminution de la modulation des potentiels évoqués en fonction de la valence des résultats (Martínez-Horta et al., 2014; Muhammed et al., 2016b; Simon et al., 2010). Les individus apathiques présenteraient ainsi des défauts dans le traitement des récompenses et seraient moins sensibles aux stimuli incitatifs. L'apathie serait associée à une inhabilité à évaluer les conséquences des actions en termes de résultats positifs et négatifs, et serait en partie liée à des perturbations dans les processus affectifs responsables de décoder le contexte et d'indiquer les valeurs motivationnelles des comportements en cours ou à venir, qui orientent les prises de décision quant à ces derniers (Levy & Dubois, 2006). Ces prises de décision basées sur la valeur, rencontrées quotidiennement, sont ainsi largement influencées par l'émotion, la motivation, et impliquent le traitement d'informations liées à la récompense. Elles dépendent notamment du potentiel aversif et gratifiant des résultats vers lesquels sont dirigés les comportements, ainsi que des efforts requis, mais cette pondération effort-récompense serait anormale dans l'apathie (Bonnelle, Veromann, et al., 2015; M. Hartmann-Riemer et al., 2018; Le Heron et al., 2019).

En outre, les résultats de l'étude 4 viennent renforcer l'idée selon laquelle les prises de décision sous-incertitude, lorsque les récompenses sont délivrées de manière probabiliste, sont, elles aussi, perturbées dans l'apathie. En accord avec nos hypothèses, les patients apathiques se comportèrent différemment par rapport aux patients non apathiques, sur la tâche expérimentale d'exploration-exploitation dont le but était de maximiser les gains alors que les valeurs des récompenses associées aux options changeaient au cours du temps. Plus précisément, les patients apathiques mirent plus de temps pour faire leur choix et échouèrent plus souvent à répondre dans le temps imparti. En accord avec les résultats précédents ayant rapporté des délais plus longs pour effectuer des tâches décisionnelles ou initier des actions motrices chez les individus apathiques (Manera et al., 2021; Martínez-Horta et al., 2014), ceci pourrait refléter les difficultés d'initiation à l'action et les difficultés à effectuer des choix qui caractérisent l'apathie et s'aligner ainsi avec les critères cliniques de l'apathie.

De plus, les patients apathiques effectuèrent plus de choix d'exploration par rapport aux patients non apathiques, et cette tendance était associée à des gains plus faibles, suggérant une prise de décision exploratoire excessive et sous-optimale. Ces résultats s'accordent avec ceux ayant montré, à l'aide de l'Iowa gambling task (IGT), une prise de décision sous-optimale en contexte incertain, chez des individus apathiques lorsque les contingences des récompenses sont initialement inconnues et ont besoin d'être apprises par essai-erreur. Par exemple, Bayard et al. (2014) mirent en évidence une association négative entre l'apathie et la performance à l'IGT. De même, Njomboro et al. (2012) rapportèrent, dans leur étude, que les patients apathiques choisissaient plus souvent les options dites « risquées » conduisant à des gains moins avantageux sur le long terme. Plus spécifiquement, alors que les sujets sains et non apathiques choisissaient de moins en moins les options « risquées » au cours des essais, se rendant compte des pertes nettes à long terme, les patients apathiques choisissaient, eux, à l'inverse, de plus en plus ces options.

À la différence de l'IGT, dans la Bandit task les probabilités des récompenses changent au cours du temps, mais de la même manière, dans l'étude 4, les apathiques persistaient dans des choix exploratoires. Cependant, alors que l'exploration est nécessaire pour obtenir de l'information sur les récompenses et suivre leurs changements, une exploration excessive est associée à un défaut d'utilisation des connaissances acquises. Sur ce type de tâche, les individus doivent être capables d'adapter de manière flexible leurs réponses. Or, il s'avère que dans l'étude 4, des performances plus pauvres aux tests de flexibilité mentale étaient associées à un taux plus important d'exploration. Sur la base de ces résultats, nous proposons le manque de flexibilité mentale comme hypothèse explicative. En effet, au début de la tâche, l'exploration est

nécessaire pour connaître les valeurs des options disponibles, mais ensuite, pour être optimal, les individus doivent être capables de passer à l'exploitation de l'option la plus gratifiante en utilisant les informations obtenues avec l'expérience. Un manque de flexibilité pour passer de l'exploration à l'exploitation pourrait alors expliquer l'exploration prolongée observée chez les patients apathiques. Face à la multitude des informations de l'environnement changeant, ces derniers seraient inefficaces et échoueraient à adapter leurs comportements de manière flexible. Ces résultats et cette hypothèse de flexibilité mentale réduite s'accordent avec le dysfonctionnement exécutif lié à l'apathie et convergent avec les résultats de l'étude de Scholl et al. (2022) menée en population générale, où l'apathie a été liée à une persistance accrue dans l'exploration qu'ils ont appelé « inertie décisionnelle ». Les participants présentant des traits apathiques continuaient à chercher de nouvelles offres sans considérer que la stratégie appropriée était d'arrêter la recherche. De même, nos résultats convergent avec la récente étude de Gilmour et al. (2023) menée chez des sujets parkinsoniens apathiques. De manière analogue, ces auteurs rapportèrent chez les sujets apathiques une proportion plus importante de choix exploratoires et des performances (i.e., gains) plus faibles : l'apathie était associée à une incapacité à faire des choix adaptatifs.

De manière complémentaire, nous proposons que l'exploration excessive observée chez les apathiques puisse également résulter d'un défaut de l'attention focalisée et sélective : les apathiques pourraient présenter des difficultés à maintenir leur attention sur la meilleure option et/ou ignorer les autres options. Nous proposons également qu'elle puisse résulter d'un déficit dans le traitement des récompenses lors de l'anticipation, la réception ou l'apprentissage (de Boer et al., 2017). Notamment, les décisions sous-optimales pourraient résulter d'un défaut dans la signalisation des erreurs de prédiction permettant la mise à jour des valeurs des résultats (Haber & Behrens, 2014 ; O'Doherty, 2004). En effet, pour résoudre efficacement le dilemme exploration-exploitation et éviter de passer trop de temps dans des explorations inefficaces, il est nécessaire de correctement utiliser les retours d'expérience et de mettre à jour les valeurs des récompenses (Levinthal & March, 1998), et nous savons que ce processus est principalement supporté par le système dopaminergique qui peut être perturbé dans l'apathie. Aussi, les décisions sous-optimales pourraient résulter d'un défaut dans l'encodage des valeurs lors de la réception de la récompense. C'est ce que Gilmour et al. (2023) rapportèrent dans leur étude : un émoussement du signal de codage des résultats au niveau du cortex préfrontal ventromédial chez les sujets apathiques par rapport aux sujets sains et non apathiques. Les résultats d'imagerie de Gilmour et al. (2023) et les nôtres offrent ainsi des éléments de réponses complémentaires quant aux mécanismes cognitifs et neuronaux responsables de prises de

décision sous-optimales dans l'apathie. Les difficultés rencontrées dans la résolution du dilemme d'exploration-exploitation pourraient être liées à une capacité réduite à passer de manière flexible de l'exploration à l'exploitation, et/ou un défaut dans l'encodage et l'utilisation des informations. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour tester l'ensemble des hypothèses explicatives évoquées ci-dessus.

Finalement, les présents résultats renforcent l'idée de dysfonctionnements dans la prise de décision basée sur la valeur, et le paradigme d'exploration-exploitation s'est avéré intéressant, car il a permis d'identifier un phénotype comportemental spécifique à l'apathie et offrent de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes perturbés. Il semblerait que ce type de tâche soit intéressant pour capturer, dans l'apathie, les difficultés exécutives analogues à la vie réelle qui implique un contexte socio-émotionnel, et qui ne ressortent pas nécessairement dans les tests classiques évaluant les fonctions exécutives. Ce type de tâche pourrait être intéressant pour saisir, plus globalement, la nature multidimensionnelle, affective, cognitive et comportementale de l'apathie.

## **1.2. Chevauchements entre apathie et fatigue : des mécanismes communs ?**

L'analyse factorielle exploratoire utilisée dans l'étude 1 a permis d'identifier des facteurs latents pour les dimensions comportementales et mentales de la fatigue et l'apathie. L'étude 1 rapporta des corrélations entre l'apathie et la fatigue, y compris dans leurs sous-dimensions. Plus spécifiquement, comme rapporté précédemment par Jurgelis et al. (2021), la corrélation la plus forte était celle entre la dimension exécutive de l'apathie et la dimension mentale de la fatigue. Selon l'analyse factorielle exploratoire, ces dernières étaient sous-tendues par un même facteur latent. De même, la réduction des activités et de la motivation dans la fatigue, et l'activation et l'initiation comportementale de l'apathie correspondant aux difficultés dans l'activation des pensées et l'initiation des actions, étaient sous-tendues par un même facteur latent.

Ces chevauchements s'accordent avec l'idée selon laquelle l'apathie et la fatigue pourraient posséder une base neurale commune et impliquer des mécanismes sous-jacents communs. Notamment, ces chevauchements pourraient être le reflet des dysfonctionnements communs dans les circuits fronto-striataux et les processus de prise de décision basée sur l'effort et la récompense sous-tendant la volonté de s'engager ou non dans les activités, dont les implications ont été suggérées pour l'apathie, mais également pour la fatigue (Chaudhuri & Behan, 2000; Le Heron et al., 2019; Robertson & Marino, 2016). En effet, pour rappel, plusieurs modèles de

fatigue incluent des aspects motivationnels et mettent en avant l'implication de la perception de l'effort. Celles-ci influenceraient directement la survenue de la fatigue et la décision quant à l'engagement, le maintien ou l'abandon des activités.

En particulier, dans le cadre de la fatigue mentale, plusieurs auteurs supportent l'idée selon laquelle le processus de pondération effort-récompense occupe une place centrale (Boksem & Tops, 2008). La fatigue ne résulterait pas simplement d'une déplétion énergétique, mais serait liée à un déséquilibre entre l'effort perçu et les potentiels retours gratifiants. En ligne avec cette idée, des études expérimentales ont montré que l'introduction de récompenses induisait des ajustements comportementaux caractérisés par un engagement accru dans la réalisation des tâches demandées (Boksem et al., 2006; Hopstaken et al., 2016). À l'inverse, une distractibilité accrue, un moindre investissement et des signes physiques tels qu'une augmentation des clignotements des yeux ou une diminution des saccades, sont observés lorsque les conditions sont moins motivantes (i.e., gratifiante) ou que la fatigue apparaît (Boksem et al., 2005; Herlambang et al., 2019). Selon ces modèles théorico-pratiques, la fatigue serait « un état adaptatif signalant un conflit dans la décision entre ce qui est fait et ce qui pourrait être fait », « un signal indiquant que la stratégie comportementale actuelle n'est peut-être plus appropriée » et notamment, dans certains cas, que du repos semble pertinent (Boksem & Tops, 2008; Hockey, 2013). Lorsque le compromis effort-récompense est défavorable, les individus auraient alors, d'un point de vue attentionnel, tendance à se désengager de la tâche dont il en résulterait une diminution de la performance. Les individus fatigués seraient de ce fait plus sensibles aux stimuli alternatifs. La fatigue induirait une réduction du contrôle cognitif et du suivi des actions, et les individus fatigués seraient moins capables de se préparer à répondre, corrigeraient moins souvent leurs réponses erronées, et rencontreraient des difficultés à maintenir leur attention et à ignorer les informations non pertinentes (i.e., distractibilité accrue) (Boksem et al., 2005, 2006; Lorist et al., 2005). Par ailleurs, cette fatigue a été liée à une réduction de l'activité des zones frontales, notamment au niveau du dlCPF, qui joue un rôle central dans le contrôle cognitif et les efforts mentaux (Blain et al., 2016; Cook et al., 2007; Tanaka et al., 2012). En communication avec d'autres régions telles que le CCA (jouant un rôle clé dans l'intégration des coûts et bénéfices), le dlCPF contribuerait aux prises de décision basée sur l'effort (Domenech et al., 2017). Son activation a été proposée comme un signal quant aux ressources mentales disponibles et la capacité à réaliser un effort avec succès. À l'inverse, la réduction de son activation serait associée à des ressources mentales perçues comme réduites, ce qui contribuerait directement à la réduction de la motivation à exercer un travail mental (Soutschek & Tobler, 2020). En somme, la fatigue mentale a été liée à des changements au

niveau du dICPF, et se caractérise par des difficultés attentionnelles ; son évaluation auto-rapportée repose sur des questions telles que « J'arrive facilement à me concentrer » ou « Je me laisse facilement distraire » (IMF). Or, il s'avère que l'apathie, en particulier sa dimension exécutive, a également été reliée à des dysfonctionnements au niveau du dICPF (Le Heron, Apps., et al., 2018; Levy & Dubois, 2006). Cette dimension exécutive a principalement été caractérisée par des difficultés dans la planification des actions, et nous avons vu dans l'étude 4 qu'elle pouvait également se manifester par des difficultés à adapter de manière flexible et optimale les choix d'actions lorsque ceux-ci sont multiples et changeants. Les deux, l'apathie et la fatigue, reposent donc sur des difficultés mentales qui affectent la réalisation optimale des comportements, et semblent avoir des corrélats neuronaux communs. Ces mécanismes partagés de prise de décision basée sur l'effort et la récompense pourraient alors en partie expliquer la fatigabilité accrue trouvée dans l'étude 2 chez les patients apathiques (renforçant l'idée selon laquelle la fatigabilité, le maintien ou l'arrêt à l'exercice sont influencés par une composante d'ordre motivationnel). En effet, la moindre capacité à maintenir le niveau de performance sur la tâche de force de préhension continue pourrait, au moins en partie, résulter d'un désengagement motivationnel issu d'un déséquilibre entre l'effort requis et les résultats en jeu.

Enfin, outre ces processus neurocognitifs, des facteurs psychologiques pourraient contribuer à expliquer les chevauchements existants entre l'apathie et la fatigue. En particulier, la réduction commune des activités, associée à l'apathie et la fatigue, pourrait en partie être liée à des facteurs psychologiques se rapportant aux croyances sur les capacités à accomplir des tâches particulières ou à avoir du contrôle sur ses actions (Bandura, 1997). En effet, les croyances en matière d'auto-efficacité, et l'estime de soi ont largement été liées à la motivation et aux comportements dirigés vers un but. Notamment, l'auto-efficacité, qui fait référence aux croyances que les individus ont concernant leurs capacités à réaliser un comportement particulier afin d'atteindre avec succès un certain objectif, influencerait les activités dans lesquelles les individus choisissent de s'engager et leur persévérance face aux difficultés. De même, l'estime de soi serait un puissant facteur de motivation en matière de comportement, notamment dans le choix et l'atteinte des objectifs.

En ligne avec cette idée, certaines études mirent en avant des relations négatives entre l'auto-efficacité, l'estime de soi et l'apathie (Arnould et al., 2018; Esposito et al., 2014). La réduction quantitative des activités pourrait donc être associée à une réticence concernant la participation ou l'initiation des comportements, en raison d'une conviction d'incapacité. De plus, similairement, des études ont rapporté qu'une faible auto-efficacité était associée à une fatigue

accrue, et que celle-ci pouvait également résulter d'un faible locus de contrôle interne (i.e., croyance faible quant à sa propre capacité à contrôler ses actions) (Ray et al., 1997; Schepers et al., 2006). Aussi, dans le même ordre d'idée, l'apathie et la fatigue pourraient être associées à des stratégies de coping défavorables. Par exemple, un manque de coping orienté vers l'approche (i.e., stratégies active pour contrer/gérer les conditions stressantes) a été associé à l'apathie alors que des stratégies de coping caractérisées par une concentration sur les émotions personnelles de culpabilité ont été associées à des niveaux plus importants de fatigue (Andersson, 2000; Wu et al., 2014).

Finalement, outre les liens corrélationnels, l'analyse factorielle exploratoire a permis d'identifier quelles sous-dimensions de l'apathie et la fatigue sont supportées par des mêmes facteurs latents. Ces résultats contribuent à mieux comprendre leur relation, et ont conduit à discuter des potentiels facteurs pouvant expliquer leurs chevauchements symptomatiques. En particulier, nous proposons des facteurs neurocognitifs et psychologiques. Cependant, d'autres types de facteurs pourraient également être impliqués et des études expérimentales supplémentaires sont nécessaires.

### **1.3. Manifestations et répercussions comportementale de l'apathie : associations avec la fatigue et impact sur le fonctionnement physique**

Dans les troubles neurocognitifs, les symptômes neuropsychiatriques sont très fréquents et représentent un sujet de recherche majeur. En effet, ces derniers impliquent une détérioration clinique accrue et les manifestations caractéristiques neuropsychiatriques représentent, de manière importante, les principaux symptômes qui doivent être pris en charge au cours de la maladie. Dans le cas de l'apathie, les présents résultats ont montré que celle-ci est souvent accompagnée de fatigue (étude 2). En accord avec les résultats des précédentes études rapportant des corrélations entre l'apathie et la fatigue dans la maladie de Parkinson, la sclérose en plaque et chez les individus en bonne santé, les patients apathiques présentant un trouble neurocognitif mineur rapportaient des niveaux plus élevés de fatigue subjective, par rapport aux non apathiques (Ang et al., 2017; Cochrane et al., 2015; Skorvanek et al., 2015). De plus, les résultats de l'étude 2 laissaient suggérer que les patients apathiques pouvaient être physiquement plus fatigables. Cependant, on peut se demander dans quelle mesure cela pouvait être lié aux capacités physiques des individus, et/ou à leur motivation à maintenir les actions en cours. En effet, la capacité réduite à maintenir un niveau de performance physique peut résulter d'altérations dans la capacité intrinsèque des muscles à produire de la force, d'une déplétion énergétique, d'une altération dans l'activation volontaire des muscles ou encore de capacités

cardiorespiratoires limitées, mais peut aussi, en accord avec les modèles de fatigue et d'apathie évoqués précédemment, être le reflet d'un désengagement motivationnel (Kluger et al., 2013). Plus précisément, les résultats montraient une réduction accrue du niveau de performance sur la tâche de force de préhension maximale soutenue, mais pas sur le 6MWT. Les patients apathiques ne semblaient donc pas plus fatigables sur la tâche sous-maximale du 6MWT. En revanche, leur distance de marche parcourue était moins importante. Il est alors possible, au regard de la durée prolongée du test, que certains participants aient eu recours à une stratégie de gestion de l'effort, en débutant le test avec une faible vitesse de marche ; il y avait alors moins de probabilité d'observer une chute de la performance entre le début et la fin du test. De plus, nous pouvons supposer que cela soit lié à la perception de l'effort. Les patients apathiques pourraient présenter des capacités réduites à maintenir des niveaux optimaux, uniquement sur des exercices auxquels sont associés des perceptions d'effort élevées, où l'équilibre effort-récompense est alors désavantageux. En effet, et de manière cohérente, sur le test maximal de force de préhension, la perception de l'effort était plus importante, et ceci s'accorderait avec les études expérimentales montrant dans l'apathie une réduction de l'engagement dans les activités demandant des hauts niveaux d'effort (Bonnelle, Veromann, et al., 2015).

À côté de cela, en accord avec les études ayant montré un déclin fonctionnel plus important chez les patients apathiques avec troubles neurocognitifs, mais qui s'étaient jusqu'à présent principalement limitées à l'utilisation d'échelles, les présents résultats rapportent des capacités physiques plus faibles (Mayo et al., 2009; Olazarán et al., 2013; Pedersen et al., 2009). Ces résultats de l'étude 3 supportent donc l'idée que la fatigabilité accrue chez les patients apathiques puisse également résulter de capacités physiques réduites. Plus précisément, l'apathie était associée à de moins bonnes performances aux tests fonctionnels TUG et 6MWT. D'une part, ceci pourrait être la conséquence de la réduction quantitative des activités qui caractérise l'apathie, notamment dans les activités physiques quotidiennes, que nous avons également montrée ici, en apportant des éléments supplémentaires quant aux types d'activités touchés (David et al., 2012; Zeitzer et al., 2013). En particulier, l'apathie était associée à des temps plus importants de sédentarité et des temps réduits d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse. Or, il est bien connu que la sédentarité et l'inactivité physique, dont on fait désormais la distinction, sont associées à de nombreux effets indésirables, y compris sur les capacités physiques. Aussi, il est possible que cela soit lié aux dysfonctionnements exécutifs associés à l'apathie. En effet, les dysfonctionnements cognitifs ont été transversalement et longitudinalement associés à des capacités physiques réduites (Demitz et al., 2016).

Notamment, en inhibant des réponses motrices inappropriées et adaptant les comportements moteurs aux changements de l'environnement, les fonctions exécutives ont largement été associées à la mobilité, et en particulier, au contrôle postural et à la marche (Yogev-Seligmann et al., 2008). Ainsi, de manière cohérente, l'apathie était associée au TUG qui s'avère être particulièrement exigeant en termes de contrôle postural, et par ailleurs largement utilisé pour évaluer les risques de chute. En revanche, contrairement à ce à quoi nous nous attendions, dans notre étude, l'apathie n'était pas associée à la vitesse de marche sur le 10MWT. Pourtant, certaines études nous avaient laissé supposer que l'apathie pouvait y être associée. Seulement, on sait également que la marche est une activité complexe et multidimensionnelle (Lord et al., 2013). Il est donc possible que la vitesse de marche à allure de confort ne soit pas affectée, mais que le pattern de marche soit tout de même différent chez les patients apathiques, et que d'autres paramètres spatio-temporels ou la vitesse de marche dans des conditions plus complexe (e.g., évitement d'obstacles, trajectoires non linéaires) soient, eux, affectés. En outre, nous savons que pour un même test, les résultats peuvent être différents en fonction des paramètres d'intérêt, sachant que certains d'entre eux peuvent être plus sensibles que d'autres à certains dysfonctionnements. Enfin, nous pouvons émettre l'hypothèse que les performances réduites mesurées ici puissent refléter, au moins en partie, la potentielle faible auto-efficacité associée à l'apathie, évoquée précédemment. Comme dans le cas du phénomène de « marche prudente » (*cautious gait*) où les personnes âgées adoptent un comportement moteur ralenti en raison d'une peur de chuter et d'une faible efficacité perçue quant à leur capacité à maintenir l'équilibre (Aizen, 2001), il est possible que les individus apathiques aient adopté des comportements prudents, ralentis, notamment sur les tâches comme le TUG, les plus « challenging » en termes de contrôle postural.

Ainsi, outre l'impact délétère de l'apathie sur le fonctionnement cognitif, ces résultats supportent l'idée de répercussions négatives dans la dimension physique. De plus, ils renforcent l'idée de liens et de points communs entre l'apathie et la fatigue. En particulier, les deux seraient associées à une réduction des activités, notamment physiques (étude 1 et 2), à des capacités physiques réduites (étude 2) ainsi qu'à des difficultés mentales (étude 1). Dans ce contexte, il semblerait de surcroît pertinent d'identifier les facteurs influençant les associations de l'apathie et la fatigue avec les capacités physiques. Jusqu'à présent, nous discutons de la possibilité que l'impact de l'apathie sur les capacités physiques soit médié par la réduction des activités physiques quotidiennes, des dysfonctionnements cognitifs et/ou des facteurs psychologiques tels que l'auto-efficacité. Aussi, des facteurs biologiques tels que des marqueurs inflammatoires

pourraient être examinés. En ligne avec cette idée, certains marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) et l'interleukin-6 (IL6) ont été associés à la fatigue, aux performances physiques des sujets âgés ainsi qu'à l'apathie (Azocar et al., 2022; Heitmann et al., 2022; Singh & Newman, 2011). Ceïde et al. (2022) montraient récemment que IL6 pouvait médier la relation entre l'apathie et la vitesse de marche chez des personnes âgées vivant en communauté. L'étude de l'ensemble de ces facteurs seraient également l'occasion d'identifier les potentielles différences entre l'apathie et la fatigue. Ici, nous n'apportons pas de réponses quant aux mécanismes sous-jacents qui pourraient les différencier, mais nous mettons en avant que l'apathie pourrait se distinguer de la fatigue par sa dimension émotionnelle et sociale (étude 1). Alors que les distinguer peut être compliqué et pose un défi de taille, les résultats de l'étude 1 apportent des éléments de réponse intéressants, en suggérant la perte de spontanéité et de réactivité émotionnelle ainsi que la perte d'intérêt et d'initiative pour les activités sociales et l'entourage comme étant propres à l'apathie. Ceci est d'autant plus important que le diagnostic différentiel des symptômes est primordial en clinique.

Enfin, les présents résultats ont apporté des éléments de réponse quant aux manifestations et répercussions associées à l'apathie, qui ont d'importantes implications cliniques. Premièrement, il semblerait qu'un intérêt particulier devrait être porté à la dimension émotionnelle et sociale de l'apathie et donc aux points sur la « diminution de l'expression et la réactivité émotionnelle », la « diminution de l'intérêt pour les amis et la famille » et le « manque de préoccupation quant à l'impact des actions sur les autres », dans les critères diagnostiques de l'apathie, lors de l'entretien clinique. Puis, secondement, malgré certains résultats équivoques, les présents résultats suggèrent tout de même un ralentissement physique chez les patients apathiques présentant un trouble neurocognitif mineur. Or, nous savons, en particulier à ce stade, que l'objectif est de ralentir le déclin fonctionnel. L'apathie et la fatigue et leurs répercussions sur le fonctionnement physique mériteraient donc d'être soigneusement évaluées et prises en charge, avec par exemple de l'actigraphie ambulatoire, des tests de mobilité et des programmes d'activités physiques.

## LIMITES

---

De manière importante, un certain nombre de limites doivent être soulignées. Tout d'abord, la méthode utilisée dans l'étude 1 a consisté à diffuser des questionnaires à grande échelle, en population générale, ce qui a permis d'obtenir un large échantillon. Cependant, il doit être noté la potentielle existence d'un biais d'échantillonnage ainsi que des limites liées à la subjectivité et l'interprétation des questionnaires. En effet, chaque individu peut avoir des interprétations différentes des questions posées et certains ont pu ne pas comprendre le sens de celles-ci. Or, ici, aucun interlocuteur n'était présent pour apporter d'éventuelles précisions. De plus, la récolte des données a été effectuée en ligne et ciblait l'ensemble des individus âgés de plus de 18 ans. La diffusion via un psychologue youtubeur a permis de toucher un large public. Néanmoins, pour une partie de l'échantillon, les modalités/stratégies de recrutement utilisées (i.e. réseau de diffusion) ont pu toucher, de manière préférentielle, des personnes vivant à Nice. Cette sélection a donc pu conduire à un échantillon non représentatif de la population étudiée et biaiser les résultats. En outre, cette étude a été conduite pendant une période particulière, à savoir celle de la pandémie Covid-19. Ceci a pu avoir un impact sur les réponses. Il pourrait alors être pertinent de vérifier si ce même pattern d'associations ressort, d'une part, dans des conditions hors pandémie, et d'autre part, dans les populations cliniques qui nous intéressent ici. En effet, nous avons pu examiner comment l'apathie et la fatigue interagissent, de manière générale, chez les individus. De même, l'apathie est multidimensionnelle et possède des répercussions sur le fonctionnement quotidien chez les individus en bonne santé. Cependant, l'apathie est souvent subclinique dans cette population, et on sait que des changements s'opèrent dans la motivation avec l'avancée en âge.

Ensuite, dans les études expérimentales 2,3 et 4, nous n'avons pas inclus de groupe contrôle avec sujets sains. Dans ces études, l'objectif était d'étudier les effets de l'apathie chez les patients avec troubles neurocognitifs, ce que nous avons pu faire en comparant des patients avec et sans apathie. Néanmoins, l'ajout d'un groupe contrôle sain aurait permis de comparer les performances par rapport à des sujets âgés en bonne santé et d'examiner l'interaction entre l'apathie et les troubles cognitifs. De plus, il aurait été pertinent pour ces derniers, de considérer l'étiologie. En effet, bien que nous ayons contrôlé le statut cognitif (i.e. groupes équivalents en termes d'altérations cognitives, scores cognitifs en tant que variable contrôle), ceci aurait été pertinent, notamment dans l'étude 3, car il a été montré que l'étiologie des troubles cognitifs et

les domaines spécifiques touchés (e.g., dominante amnésique, exécutive) pouvaient influencer la gravité et le type d'altérations physiques.

Dans l'étude 2 et 3, il est également important de noter que, pour évaluer les capacités physiques, les mesures se sont limitées à des tests de mobilité, et à la quantification de la réduction de la force maximale isométrique au niveau des membres supérieurs et la réduction de la vitesse de marche au cours d'un 6MWT pour la fatigabilité. Or, il existe d'autres façons de mesurer la fatigabilité et on sait que celle-ci peut dépendre de la tâche utilisée, notamment des muscles qu'elle sollicite, du type de contraction et de son intensité. D'autres tests et protocoles pourraient alors être envisagés pour les études futures, en impliquant par exemple des contractions maximales au niveau des membres inférieurs. Quant au 10MWT, TUG et 6MWT, ces tests présentent l'avantage d'être validés, faciles à mettre en place et d'être très appliqués aux activités du quotidien telles que marcher ou se lever d'une chaise. Le 6MWT est un test sous-maximal pour les capacités cardiorespiratoires, et le TUG et 10MWT ont permis de capturer indirectement la force et l'équilibre postural. Cependant, des tests plus spécifiques de force et d'équilibre auraient pu être utilisés. De plus, ici, seules les associations transversales ont été évaluées. Pour les études futures, la mise en place d'un suivi longitudinal pour examiner le déclin du fonctionnement physique au cours du temps, ainsi que le sens des associations, permettrait une interprétation plus approfondie des résultats.

Enfin, dans l'étude 4, nous avons utilisé des tests neuropsychologiques évaluant les fonctions cognitives globales et les fonctions exécutives, au regard de leurs implications dans les prises de décision et la résolution de problèmes. Notamment, la flexibilité mentale, le contrôle inhibiteur et la mémoire de travail ont été évalués. En revanche, les capacités attentionnelles n'ont, elles, pas été spécifiquement évaluées et donc leur effet n'a pas été contrôlé. On peut alors se demander dans quelle mesure le pattern décisionnel sous-optimal associé à l'apathie que nous avons trouvé ici, résulte ou pas de difficultés attentionnelles. Nous proposons le manque de flexibilité mentale comme hypothèse explicative à l'exploration excessive des patients apathiques, mais il est également possible que celle-ci résulte de dysfonctionnements dans l'attention focalisée et/ou sélective. Des tests évaluant ces pourraient alors être utiles dans les futurs protocoles. De plus, dans cette étude, bien que les participants présentaient un trouble neurocognitif mineur, et que leurs capacités de compréhension n'étaient pas altérées, nous n'étions pas en mesure de contrôler le fait qu'ils aient bien compris le fonctionnement et l'objectif de la tâche. On ne peut donc pas savoir dans quelle mesure les performances sur la tâche étaient, en réalité, liées à une non-compréhension des consignes.

## PERSPECTIVES

---

La discussion des résultats conduit à envisager plusieurs perspectives de recherche. Notamment, les mécanismes dysfonctionnels qui sous-tendent les perturbations dans la prise de décision d'exploration-exploitation chez les patients apathiques mériteraient d'être examinés par l'intermédiaire de mesures physiologiques. De plus, mieux comprendre les associations et dissociations entre l'apathie et la fatigue demeure nécessaire. En particulier, l'étude des patterns et mécanismes décisionnels et des facteurs psychologiques semble d'intérêt. Enfin, la mise en perspective des présents résultats avec la littérature existante ouvre des pistes intéressantes quant à la prise en charge de l'apathie.

### **1.1. Investiguer les mécanismes dysfonctionnels sous-tendant les perturbations de la prise de décision d'exploration-exploitation chez les patients apathiques à l'aide de mesures de neuroimagerie, neurophysiologie, neurostimulation et pupillométrie.**

Nos travaux ont souligné l'intérêt du paradigme d'exploration-exploitation dans le cadre de l'apathie, pour laquelle un pattern décisionnel sous-optimal caractérisé par une exploration excessive semble être caractéristique. Cependant, des études supplémentaires, utilisant des mesures objectives physiologiques, semblent nécessaires pour mieux comprendre les potentiels mécanismes perturbés qui sous-tendent ce phénomène.

Entre autres, nous notons la possibilité que cela soit lié à un dysfonctionnement dans le système dopaminergique, compte tenu des évidences suggérant son implication dans l'apprentissage probabilistique des récompenses. Dans ce contexte, il serait pertinent d'examiner si certains marqueurs de dysfonctionnements dopaminergiques (e.g., niveau de transporteurs dopaminergiques anormal, hypométabolisme dans l'aire tegmentale ventrale) liés à l'apathie sont associés à ce type de pattern décisionnel, ou si la manipulation pharmacologique de la dopamine chez des sujets apathiques (e.g., traitement dopaminergique ON/OFF chez sujets Parkinsoniens) a un effet sur la résolution du dilemme d'exploration-exploitation.

De plus, dans la continuité des travaux de Gilmour et al. (2023), des études de neuroimagerie et d'EEG pourraient être menées afin de mieux comprendre les potentielles anomalies dans le traitement des récompenses. Notamment, il pourrait être pertinent d'avoir recours à de l'IRMf afin d'examiner et comparer l'activation des structures cérébrales lors de la résolution du dilemme, chez des sujets apathiques, non apathiques et sains ; en particulier, lors de l'anticipation et la réception des récompenses, dans des régions telles que le vmCPF et le COF, identifiées comme des zones clés du traitement des récompenses, y compris dans les processus

d'anticipation et d'évaluation. De même, il pourrait être pertinent de mesurer et comparer les potentiels évoqués cérébraux induits par les stimuli de choix et les stimuli relatifs aux résultats. En outre, il pourrait être envisagé de tester si la neurostimulation via des outils tels que la tDCS ou la rTMS, induit une modulation des comportements d'exploration-exploitation chez les sujets apathiques. Enfin, la pupillométrie et le suivi du regard pourraient être utiles pour mesurer la sensibilité à la récompense et les biais attentionnels.

### ➤ **Perspectives applicatives**

Même si dans un premier temps, d'autres études doivent être menées pour mieux comprendre le lien entre l'apathie et le dilemme d'exploration-exploitation, il pourrait être envisagé d'utiliser ce paradigme dans le développement d'outils objectifs d'évaluation comme proposé par Zeghari et al. (2021). Reprenant le paradigme de prise de décision basée sur l'effort et la récompense, l'application (« TaPiscine ») développée par cette équipe de recherche propose une tâche de prise de décision impliquant différents niveaux d'effort et de récompense. Sur le même modèle, il pourrait être intéressant de développer des outils d'aide au diagnostic utilisant des tâches décisionnelles se basant sur le paradigme d'exploration-exploitation, pour lesquelles il aurait été identifié un pattern comportemental spécifique à l'apathie. En utilisant les sciences computationnelles, on pourrait même envisager pour le futur, comme proposé par Pessiglione et al. (Pessiglione et al., 2018), d'avoir des cartes biunivoques entre les composants neuronaux et les processus décisionnels, qui permettraient d'identifier, sur la base du pattern comportemental de l'individu, les mécanismes dysfonctionnels cognitifs (e.g., hyposensibilité à la récompense) et neuronaux (e.g., manque de dopamine). Pour cela, une combinaison de tâches décisionnelles basées sur ces différents paradigmes, manipulant les récompenses, l'effort, l'incertitude et la proximité temporelle, pourrait être utilisée.

## **1.2. Investiguer les mécanismes décisionnels et psychologiques communs et différentiels de l'apathie et la fatigue**

Nous avons rapporté, dans ce manuscrit, la littérature reliant l'apathie et la fatigue à la prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Notamment, Jurgelis et al. (2021) considéra les deux dans son étude et montrèrent une volonté commune réduite à s'engager dans les activités requérant de l'effort. Toutefois, il pourrait être pertinent de plus précisément examiner si d'éventuelles différences existent au sein de ces mécanismes décisionnels ; par exemple, dans quelle mesure l'apathie et la fatigue sont liées à une hypersensibilité à l'effort et à une insensibilité à la récompense. Notamment, dans la continuité de ce qui a été proposé au-dessus, ceci pourrait être investigué en utilisant des mesures IRMf et EEG afin d'examiner si

d'éventuelles différences apparaissent en termes d'activations cérébrales, lors du traitement des récompenses et des prises de décision. La mise en place des comportements dirigés vers un but et les prises de décisions comportent plusieurs étapes, et il pourrait alors être intéressant d'observer comment l'apathie et la fatigue se caractérisent à ces différents niveaux de traitement. Cette analyse multiniveau a par exemple été proposée pour étudier la relation entre l'apathie et l'impulsivité (Sinha et al., 2013). En outre, la relation de l'apathie et la fatigue avec les prises de décision impliquant les facteurs de proximité temporelle et probabilité des récompenses (e.g., dilemme exploration-exploitation) pourrait être examinée. De plus, comme nous avons relevé que l'apathie pouvait se distinguer par sa dimension sociale, il pourrait être pertinent de comparer les comportements décisionnels sur des tâches pro sociales comme utilisées par Lockwood et al. (2017) qui montraient, chez les individus apathiques, un moindre engagement dans les activités d'effort profitant aux autres.

A côté de cela, la discussion des résultats quant aux mécanismes pouvant expliquer les chevauchements entre l'apathie et la fatigue a soulevé la possibilité que cela soit lié à des facteurs psychologiques tels que l'auto-efficacité, l'estime de soi ou encore les stratégies de coping. Cependant, on remarque que la littérature à ce sujet reste limitée, en particulier dans les troubles neurocognitifs chez la personne âgée. Il semblerait donc pertinent d'examiner dans quelle mesure et comment ces facteurs psychologiques sont associés à l'apathie et la fatigue dans les troubles neurocognitifs. Des questionnaires tels que l'échelle d'auto-efficacité générale, l'échelle d'auto-efficacité pour la marche, l'échelle d'auto-efficacité pour les activités de la vie quotidienne ou encore l'échelle d'estime de soi de Rosenberg pourraient être utilisés. Ceci pourrait, de surcroît, fournir d'intéressantes pistes d'intervention. En effet, si les études futures confirment que les comportements apathiques et la fatigue sont associés à des niveaux faibles d'estime de soi et d'auto-efficacité ou en d'autres termes, résultent de croyances d'incapacités, celles-ci pourraient alors être spécifiquement ciblées lors de la prise en charge.

### **1.3.Perspective applicative : une prise en charge multidimensionnelle et individualisée, comprenant de l'activité physique pour l'apathie ?**

Ainsi, l'apathie peut se manifester et avoir des répercussions dans plusieurs dimensions, au niveau cognitif, émotionnel, social, comportemental et physique ; une prise en charge multidimensionnelle apparaît alors comme idéale. À cet effet, différents types de thérapies non médicamenteuses ont été proposées, y compris l'art thérapie, les interventions cognitives, les stimulations multisensorielles, la stimulation magnétique transcrânienne ou encore la musicothérapie (Manera et al., 2020). Également, l'activité physique a été proposée, et au

regard des présents résultats montrant un ralentissement moteur dans l'apathie, celle-ci mériterait d'autant plus d'attention. En effet, il est désormais largement reconnu que l'activité physique permet de maintenir, voire d'améliorer les capacités physiques (Taylor, 2014). De surcroît, il a été suggéré qu'elle pouvait avoir des effets neuroprotecteurs dans les maladies neurodégénératives (De la Rosa et al., 2020; Mahalakshmi et al., 2020). Elle pourrait alors induire des phénomènes physiologiques au niveau central tels que des adaptations vasculaires, qui pourraient améliorer le fonctionnement dans le réseau des comportements dirigés vers un but. De plus, il est reconnu qu'outre ses bénéfices sur la dimension physique, l'activité physique a des effets bénéfiques cognitifs et psycho-sociaux, notamment lorsqu'elle est pratiquée en groupe et où elle est donc vectrice d'échanges sociaux. Certaines études ont, par ailleurs, d'ores et déjà rapporté que l'activité physique pouvait avoir des effets positifs sur l'apathie (Mele et al., 2021; Telenius et al., 2015). Cependant, les résultats restent hétérogènes et les preuves limitées, en particulier concernant les effets sur les corrélats de l'apathie. D'autres études sont donc nécessaires et devraient identifier les modalités optimales d'activités, concernant notamment, l'intensité, le volume, le type ou encore le support.

À côté de cela, comme « chaque individu est unique » et force est de constater que ce qui fonctionne pour une personne ne fonctionne pas nécessairement pour une autre, un intérêt croissant est porté, ces derniers temps, à la personnalisation de la prise en charge. L'idée est de positionner le patient au centre de sa prise en charge, et de prendre en compte ses besoins spécifiques et ses caractéristiques individuelles (Schols, 2019). En particulier, des études soulignent l'importance de considérer les facteurs psycho-motivationnels qui vont favoriser ou freiner l'engagement des patients dans le processus de prise en charge (Lee et al., 2020). En effet, un problème couramment rencontré est que les patients sont faiblement, voire aucunement motivés pour suivre les interventions proposées et il en résulte des résultats sanitaires non satisfaisants. Cette considération fait alors particulièrement sens dans le cadre de l'apathie.

Dans le cas des programmes d'activités physiques, la personnalisation passe par des évaluations approfondies des capacités du patient afin d'identifier ses faiblesses et d'optimiser le contenu au regard de ses besoins. De plus, ceci devrait passer par l'identification des freins et leviers à la pratique, et la mise en place d'actions pour agir sur ces derniers. Par exemple, à l'échelle individuelle (Bryant et al., 2012; Chen et al., 2020), alors qu'une attitude positive envers le vieillissement est associée à une meilleure satisfaction de vie et santé mentale, on sait qu'une attitude négative envers l'activité physique et le vieillissement est associée à une pratique réduite d'activité physique (Robertson et al., 2015). De même, on sait que le support social et les environnements positifs sont particulièrement importants (Booth et al., 2000), ou encore que

l'auto-efficacité constitue un fort déterminant de la pratique, et que réciproquement, l'activité physique contribue à améliorer l'auto-efficacité et l'estime de soi (McAuley et al., 2005). On notait d'ailleurs, précédemment, que selon la théorie de Bandura (1997), l'auto-efficacité pouvait influencer les activités dans lesquelles les individus choisissent de s'engager et leur persévérance. Dans le cadre des troubles neurocognitifs mineur, plus largement, il fût montré que l'auto-efficacité et les connaissances concernant la maladie influençaient la participation aux activités de prévention vers les stades plus avancés (Choi & Seo, 2022; Kinsella et al., 2009).

Dans ce contexte, il semble important d'intégrer dans les programmes d'activité physique une phase de découverte qui va, de manière importante, faire prendre conscience au patient que celui-ci est capable, puis d'augmenter progressivement l'intensité afin d'améliorer son auto-efficacité et potentiellement, à terme, son engagement. Aussi, il pourrait être intéressant d'agir sur ces déterminants en réalisant des ateliers d'informations et d'éducation thérapeutiques (e.g., atelier de prévention primaire et secondaire de la maladie, définition, recommandations et bienfaits de l'activité physique pour la personne âgée) afin notamment d'améliorer l'attitude des patients envers le vieillissement et les activités physiques, de montrer qu'ils ont du contrôle sur leur santé et plus globalement de leur donner des compétences pour agir dessus. De plus, il faudrait, dans la mesure du possible, impliquer la famille, créer des environnements positifs et proposer des activités d'intérêt.

Cependant, alors qu'il a été suggéré que l'apathie pouvait en partie résulter d'une faible auto-efficacité, on ne sait pas si les actions menées sur celle-ci, et ces autres facteurs psychologiques, sont efficaces pour réduire l'apathie et quels types d'interventions pourraient être les plus appropriés. Le manque de motivation pour participer aux actions de santé, chez les patients apathiques, et le manque de solutions concrètes et adaptées pour y remédier, restent un problème majeur et donc une problématique de recherche centrale. Cela dit, il s'agit de manière générale d'une problématique majeure chez la personne âgée. Un réel besoin est celui de proposer des interventions optimales répondant aux besoins spécifiques des patients, qui favorisent l'engagement et « l'empowerment ». Ainsi, l'identification des facteurs sur lesquels il est possible d'agir et le développement d'interventions et d'outils capables de répondre au mieux à ces besoins, constituent une importante perspective de recherche.

## CONCLUSION

---

Au cours de ce travail doctoral, nous nous sommes intéressés, sur le plan comportemental, aux répercussions physiques de l'apathie dans les troubles neurocognitifs et ses associations avec la fatigue ; puis un intérêt particulier a été porté aux mécanismes de prise de décision qui pouvaient être perturbés. Dans un premier temps, l'objectif était de clarifier la relation entre l'apathie et la fatigue, et notamment d'identifier ce qui les distinguait. Dans ce contexte, nos résultats ont apporté quelques éléments de réponse. Alors que l'apathie pourrait se distinguer par sa dimension sociale et émotionnelle, celle-ci présenterait des chevauchements avec la fatigue, dans la dimension exécutive/mentale et la dimension comportementale relative à la réduction des activités.

Par la suite, ces travaux visaient à évaluer dans quelle mesure les capacités physiques et la fatigue-fatigabilité des personnes âgées apathiques, présentant un trouble neurocognitif mineur, étaient affectées. En effet, l'apathie constitue, dans les troubles neurocognitifs, l'un des symptômes neuropsychiatriques les plus présents, et la meilleure compréhension des troubles qui lui sont associés apparaît comme primordiale, car ils représentent, de manière importante, ce qui doit être pris en charge au cours de la maladie. Nos résultats mirent en avant chez ces derniers un ralentissement physique, avec des niveaux plus importants de fatigue physique, une moindre capacité à maintenir des niveaux de force optimale sur une période prolongée, une quantité réduite d'activité physique quotidienne et des capacités physiques plus faibles. Ceci souleva donc l'importance d'évaluer et prendre en charge le fonctionnement physique dans l'apathie.

Enfin, alors que l'apathie reposerait, en partie, sur des dysfonctionnements dans le traitement des récompenses et les prises de décisions qui posent la question de savoir si l'ensemble des actions planifiées et dirigées vers un but valent ou non la peine d'être réalisées, et que ce mécanisme de prise de décision basée sur l'effort et la récompense pourrait, par ailleurs, également être impliqué dans la fatigue, nos résultats suggéraient de surcroît une relation entre l'apathie et des dysfonctionnements dans les prises de décision impliquant un contexte incertain. Face à un environnement changeant, il semblerait que les patients apathiques présentent des difficultés à adapter de manière flexible leurs réponses, ce qui conduirait à des prises de décision sous-optimales.

De cette manière, les résultats de ce travail de thèse ont apporté des éléments de réponses supplémentaires quant aux manifestations et répercussions de l'apathie, concernant ses associations et distinctions avec la fatigue, ainsi que ses répercussions sur le fonctionnement physique et la capacité à adapter ses décisions. Ils offrent ainsi des perspectives cliniques intéressantes quant à l'évaluation et la prise en charge de l'apathie.

## **PARTIE 4**

### **BIBLIOGRAPHIE**

---

- Aalami, O. O., Fang, T. D., Song, H. M., & Nacamuli, R. P. (2003). Physiological Features of Aging Persons. *Archives of Surgery*, *138*(10), 1068-1076. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.10.1068>
- Aaronson, L. S., Teel, C. S., Cassmeyer, V., Neuberger, G. B., Pallikkathayil, L., Pierce, J., Press, A. N., Williams, P. D., & Wingate, A. (1999). Defining and Measuring Fatigue. *Image: The Journal of Nursing Scholarship*, *31*(1), 45-50. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1999.tb00420.x>
- Addicott, M. A., Pearson, J. M., Sweitzer, M. M., Barack, D. L., & Platt, M. L. (2017). A Primer on Foraging and the Explore/Exploit Trade-Off for Psychiatry Research. *Neuropsychopharmacology*, *42*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.108>
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2008). Age-Related Changes in the Episodic Simulation of Future Events. *Psychological Science*, *19*(1), 33-41. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2008.02043.x>
- Aizen, E. (2001). [Cautious gait and fear of falling in the elderly]. *Harefuah*, *140*(11), 1091-1094, 1115.
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357-381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Alexander, N. B., Taffet, G. E., Horne, F. M., Eldadah, B. A., Ferrucci, L., Nayfield, S., & Studenski, S. (2010). Bedside-to-Bench Conference: Research Agenda for Idiopathic Fatigue and Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(5), 967-975. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02811.x>
- Allali, G., Launay, C. P., Blumen, H. M., Callisaya, M. L., De Cock, A.-M., Kressig, R. W., Srikanth, V., Steinmetz, J.-P., Verghese, J., & Beauchet, O. (2017). Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results From the GOOD Initiative. *Journal of the American Medical Directors Association*, *18*(4), 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.008>
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *935*, 107-117.
- Amboni, M., Barone, P., & Hausdorff, J. M. (2013). Cognitive contributions to gait and falls: Evidence and implications. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *28*(11), 1520-1533. <https://doi.org/10.1002/mds.25674>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Andersson, A. F., Stein. (2000). Coping strategies in patients with acquired brain injury: Relationships between coping, apathy, depression and lesion location. *Brain Injury*, *14*(10), 887-905. <https://doi.org/10.1080/026990500445718>

- Andrade, C. (2022). Methylphenidate and Other Pharmacologic Treatments for Apathy in Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1). <https://doi.org/10.4088/JCP.22f14398>
- Ang, Y.-S., Lockwood, P., Apps, M. A. J., Muhammed, K., & Husain, M. (2017). Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index. *PLoS ONE*, 12(1), e0169938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169938>
- Arnould, A., Rochat, L., Azouvi, P., & Van Der Linden, M. (2018). Self-appraisals and episodic memory : Different psychological factors related to patient versus informant reports of apathy in severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(7), 650-662. <https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1411468>
- Atkinson, J. W. (1957). Motivational determinants of risk-taking behavior. *Psychological Review*, 64(6, Pt.1), 359-372. <https://doi.org/10.1037/h0043445>
- Avlund, K. (2010). Fatigue in older adults : An early indicator of the aging process? *Aging Clinical and Experimental Research*, 22(2), 100-115. <https://doi.org/10.1007/BF03324782>
- Avlund, K., Damsgaard, M. T., Sakari-Rantala, R., Laukkanen, P., & Schroll, M. (2002). Tiredness in daily activities among nondisabled old people as determinant of onset of disability. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(10), 965-973. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00463-8)
- Avlund, K., Sakari-Rantala, R., Rantanen, T., Pedersen, A. N., Frändin, K., & Schroll, M. (2004). Tiredness and Onset of Walking Limitations in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1963-1965. [https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52529\\_2.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52529_2.x)
- Ayers, E., Shapiro, M., Holtzer, R., Barzilai, N., Milman, S., & Verghese, J. (2017). Symptoms of Apathy Independently Predict Incident Frailty and Disability in Community-Dwelling Older Adults. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(5), e529-e536. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10113>
- Ayyappa, E. (1997). Normal Human Locomotion, Part 1 : Basic Concepts and Terminology. *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, 9(1), 10.
- Azocar, I., Rapaport, P., Burton, A., Meisel, G., & Orgeta, V. (2022). Risk factors for apathy in Alzheimer's disease : A systematic review of longitudinal evidence. *Ageing Research Reviews*, 79, 101672. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101672>
- Badre, D., Doll, B. B., Long, N. M., & Frank, M. J. (2012). Rostrolateral Prefrontal Cortex and Individual Differences in Uncertainty-Driven Exploration. *Neuron*, 73(3), 595-607. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.025>
- Baggio, H. C., Segura, B., Garrido-Millan, J. L., Marti, M.-J., Compta, Y., Valldeoriola, F., Tolosa, E., & Junque, C. (2015). Resting-state frontostriatal functional connectivity in Parkinson's disease-related apathy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(5), 671-679. <https://doi.org/10.1002/mds.26137>
- Bailey, M. R., Simpson, E. H., & Balsam, P. D. (2016). Neural substrates underlying effort, time, and risk-based decision making in motivated behavior. *Neurobiology of Learning and Memory*, 133, 233-256. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.07.015>
- Bandura, A. (1997). *Self-efficacy : The exercise of control* (p. ix, 604). W H Freeman/Times Books/ Henry Holt & Co.
- Barch, D. M., Treadway, M. T., & Schoen, N. (2014). Effort, anhedonia, and function in schizophrenia : Reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment.

*Journal of Abnormal Psychology*, 123(2), 387-397. <https://doi.org/10.1037/a0036299>

Barnes, D. E., Yaffe, K., Satariano, W. A., & Tager, I. B. (2003). A Longitudinal Study of Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(4), 459-465. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51153.x>

Barrett, L. F., & Bliss-Moreau, E. (2009). Chapter 4 Affect as a Psychological Primitive. In *Advances in Experimental Social Psychology* (Vol. 41, p. 167-218). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0065-2601\(08\)00404-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2601(08)00404-8)

Basten, U., Biele, G., Heekeren, H. R., & Fiebach, C. J. (2010). How the brain integrates costs and benefits during decision making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(50), 21767-21772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908104107>

Bayard, S., Jacus, J.-P., Raffard, S., & Gely-Nargeot, M.-C. (2014). Apathy and Emotion-Based Decision-Making in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Behavioural Neurology*, 2014, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2014/231469>

Bean, J. F., Kiely, D. K., Herman, S., Leveille, S. G., Mizer, K., Frontera, W. R., & Fielding, R. A. (2002). The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 461-467. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50111.x>

Bean, J. F., Leveille, S. G., Kiely, D. K., Bandinelli, S., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2003). A Comparison of Leg Power and Leg Strength Within the InCHIANTI Study: Which Influences Mobility More? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(8), M728-M733. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.8.M728>

Beauchet, O., Annweiler, C., Dubost, V., Allali, G., Kressig, R. W., Bridenbaugh, S., Berrut, G., Assal, F., & Herrmann, F. R. (2009). Stops walking when talking: A predictor of falls in older adults?: Dual task and prediction of falls. *European Journal of Neurology*, 16(7), 786-795. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02612.x>

Beauchet, O., Blumen, H. M., Callisaya, M. L., De Cock, A.-M., Kressig, R. W., Srikanth, V., Steinmetz, J.-P., Verghese, J., & Allali, G. (2018). Spatiotemporal Gait Characteristics Associated with Cognitive Impairment: A Multicenter Cross-Sectional Study, the Intercontinental « Gait, cOgnitiOn & Decline » Initiative. *Current Alzheimer Research*, 15(3), 273-282. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170725125621>

Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)

Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(11), 2189-2202. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>

Benoit, M., Clairet, S., Koulibaly, P. M., Darcourt, J., & Robert, P. H. (2004). Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(9), 864-869. <https://doi.org/10.1002/gps.1163>

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8)

Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)

- Bertoux, M., Volle, E., Funkiewiez, A., de Souza, L. C., Leclercq, D., & Dubois, B. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment (SEA) is a marker of medial and orbital frontal functions: A voxel-based morphometry study in behavioral variant of frontotemporal degeneration. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(6), 972-985. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001300>
- Bhatia, K. P., & Marsden, C. D. (1994). The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 ( Pt 4), 859-876. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.859>
- Bigland-Ritchie, B., Jones, D. A., Hosking, G. P., & Edwards, R. H. T. (1978). Central and Peripheral Fatigue in Sustained Maximum Voluntary Contractions of Human Quadriceps Muscle. *Clinical Science*, 54(6), 609-614. <https://doi.org/10.1042/cs0540609>
- Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve*, 7(9), 691-699. <https://doi.org/10.1002/mus.880070902>
- Bijleveld, E., Custers, R., & Aarts, H. (2012). Adaptive reward pursuit: How effort requirements affect unconscious reward responses and conscious reward decisions. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141, 728-742. <https://doi.org/10.1037/a0027615>
- Binotto, M. A., Lenardt, M. H., & Rodríguez-Martínez, M. D. C. (2018). Physical frailty and gait speed in community elderly: A systematic review. *Revista Da Escola De Enfermagem Da U S P*, 52, e03392. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017028703392>
- 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*, 113(25), 6967-6972. <https://doi.org/10.1073/pnas.1520527113>
- Blanco, N. J., Otto, A. R., Maddox, W. T., Beevers, C. G., & Love, B. C. (2013). The influence of depression symptoms on exploratory decision-making. *Cognition*, 129(3), 563-568. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2013.08.018>
- Blankevoort, C. G., Scherder, E. J. A., Wieling, M. B., Hortobágyi, T., Brouwer, W. H., Geuze, R. H., & Van Heuvelen, M. J. G. (2013). Physical Predictors of Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Cross-Sectional Analysis. *PLoS ONE*, 8(7), e70799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070799>
- Bodi, N., Keri, S., Nagy, H., Moustafa, A., Myers, C. E., Daw, N., Dibo, G., Takats, A., Bereczki, D., & Gluck, M. A. (2009). Reward-learning and the novelty-seeking personality: A between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. *Brain*, 132(9), 2385-2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awp094>
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2005). Effects of mental fatigue on attention: An ERP study. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.04.011>
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2006). Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, 72(2), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.007>
- Boksem, M. A. S., & Tops, M. (2008). Mental fatigue: Costs and benefits. *Brain Research Reviews*, 59(1), 125-139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>
- Bonnelle, V., Manohar, S., Behrens, T., & Husain, M. (2015). Individual Differences in Premotor Brain Systems Underlie Behavioral Apathy. *Cerebral Cortex*, bhv247. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv247>

- Bonnelle, V., Veromann, K.-R., Burnett Heyes, S., Lo Sterzo, E., Manohar, S., & Husain, M. (2015). Characterization of reward and effort mechanisms in apathy. *Journal of Physiology-Paris*, *109*(1-3), 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.04.002>
- Booth, M. L., Owen, N., Bauman, A., Clavisi, O., & Leslie, E. (2000). Social–Cognitive and Perceived Environment Influences Associated with Physical Activity in Older Australians. *Preventive Medicine*, *31*(1), 15-22. <https://doi.org/10.1006/pmed.2000.0661>
- Botvinick, M. M., Huffstetler, S., & McGuire, J. T. (2009). Effort discounting in human nucleus accumbens. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *9*(1), 16-27. <https://doi.org/10.3758/CABN.9.1.16>
- Boyer, K. A., Johnson, R. T., Banks, J. J., Jewell, C., & Hafer, J. F. (2017). Systematic review and meta-analysis of gait mechanics in young and older adults. *Experimental Gerontology*, *95*, 63-70. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.005>
- Brown, R. G., & Pluck, G. (2000). Negative symptoms : The ‘pathology’ of motivation and goal-directed behaviour. *Trends in Neurosciences*, *23*(9), 412-417. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01626-X](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01626-X)
- Browning, M., Behrens, T. E., Jocham, G., O’Reilly, J. X., & Bishop, S. J. (2015). Anxious individuals have difficulty learning the causal statistics of aversive environments. *Nature Neuroscience*, *18*(4), 590-596. <https://doi.org/10.1038/nn.3961>
- Bruen, P. D., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2008). Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 9), 2455-2463. <https://doi.org/10.1093/brain/awn151>
- Bryant, C., Bei, B., Gilson, K., Komiti, A., Jackson, H., & Judd, F. (2012). The relationship between attitudes to aging and physical and mental health in older adults. *International Psychogeriatrics*, *24*(10), 1674-1683. <https://doi.org/10.1017/S1041610212000774>
- Buelow, M. T., & Suhr, J. A. (2009). Construct Validity of the Iowa Gambling Task. *Neuropsychology Review*, *19*(1), 102-114. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9083-4>
- Buracchio, T., Dodge, H. H., Howieson, D., Wasserman, D., & Kaye, J. (2010). The Trajectory of Gait Speed Preceding Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, *67*(8). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.159>
- Calabrese, M., Rinaldi, F., Grossi, P., Mattisi, I., Bernardi, V., Favaretto, A., Perini, P., & Gallo, P. (2010). Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *16*(10), 1220-1228. <https://doi.org/10.1177/1352458510376405>
- Camille, N., Coricelli, G., Sallet, J., Pradat-Diehl, P., Duhamel, J.-R., & Sirigu, A. (2004). The Involvement of the Orbitofrontal Cortex in the Experience of Regret. *Science*, *304*(5674), 1167-1170. <https://doi.org/10.1126/science.1094550>
- Ceïde, M. E., Eguchi, D., Ayers, E. I., Lounsbury, D. W., & Verghese, J. (2022). Mediation Analyses of the Role of Apathy on Motoric Cognitive Outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(12), 7376. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127376>
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W. H. J., Nicklas, B. J., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Tylavsky, F. A., Brach, J. S., Satterfield, S., Bauer, D. C., Visser, M., Rubin, S. M., Harris, T. B., & Pahor, M. (2005). Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(10), 1675-1680. <https://doi.org/10.1111/j.1532->

5415.2005.53501.x

- Chakroun, K., Mathar, D., Wiehler, A., Ganzer, F., & Peters, J. (2020). Dopaminergic modulation of the exploration/exploitation trade-off in human decision-making. *eLife*, 9, e51260. <https://doi.org/10.7554/eLife.51260>
- Chau, S. A., Chung, J., Herrmann, N., Eizenman, M., & Lanctôt, K. L. (2016). Apathy and Attentional Biases in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51(3), 837-846. <https://doi.org/10.3233/JAD-151026>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2000). Fatigue and basal ganglia. *Journal of the Neurological Sciences*, 179(1-2), 34-42. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00411-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00411-1)
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The 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)
- Chen, W.-W., Zhang, X., & Huang, W.-J. (2016). Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*, 4(4), 403-407. <https://doi.org/10.3892/br.2016.607>
- Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: An overview. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 433-441. <https://doi.org/10.2147/CIA.S45300>
- Chen, Y., Holahan, C., & Holahan, C. (2020). Attitudes Toward Aging, Physical Activity, and Functional Limitations Ten Years Later in Middle and Older Adults. *Innovation in Aging*, 4(Supplement\_1), 913-913. <https://doi.org/10.1093/geroni/igaa057.3356>
- Choi, W.-H., & Seo, Y.-M. (2022). Determinants of Intention Toward Dementia-Preventive Behaviors Among Middle-Aged Korean Adults. *The International Journal of Aging and Human Development*, 95(1), 57-71. <https://doi.org/10.1177/00914150211024180>
- Chong, T. T.-J. (2018). Updating the role of dopamine in human motivation and apathy. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.010>
- Chong, T. T.-J. (2020). Definition : Apathy. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 128, 326-327. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.001>
- Chowdhury, R., Guitart-Masip, M., Lambert, C., Dayan, P., Huys, Q., Düzel, E., & Dolan, R. J. (2013). Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nature Neuroscience*, 16(5), 648-653. <https://doi.org/10.1038/nn.3364>
- Cochrane, G. D., Rizvi, S., Abrantes, A. M., Crabtree, B., Cahill, J., & Friedman, J. H. (2015). The association between fatigue and apathy in patients with either Parkinson's disease or multiple sclerosis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(9), 1093-1095. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.07.007>
- Cohen, J. D., McClure, S. M., & Yu, A. J. (2007). Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362(1481), 933-942. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2098>
- 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>
- Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2013).

- Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494(7436), 238-242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
- Cummings, J. L. (1997). The Neuropsychiatric Inventory : Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*, 48(Issue 5, Supplement 6), 10S-16S. [https://doi.org/10.1212/WNL.48.5\\_Suppl\\_6.10S](https://doi.org/10.1212/WNL.48.5_Suppl_6.10S)
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308-2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
- Dalton, B. H., Power, G. A., Vandervoort, A. A., & Rice, C. L. (2012). The age-related slowing of voluntary shortening velocity exacerbates power loss during repeated fast knee extensions. *Experimental Gerontology*, 47(1), 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.10.010>
- Damasceno, A., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2016). Atrophy of reward-related striatal structures in fatigued MS patients is independent of physical disability. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 22(6), 822-829. <https://doi.org/10.1177/1352458515599451>
- Dantzer, R., Heijnen, C. J., Kavelaars, A., Laye, S., & Capuron, L. (2014). The neuroimmune basis of fatigue. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.003>
- Darweesh, S. K. L., Licher, S., Wolters, F. J., Koudstaal, P. J., Ikram, M. K., & Ikram, M. A. (2019). Quantitative gait, cognitive decline, and incident dementia : The Rotterdam Study. *Alzheimer's & Dementia*, 15(10), 1264-1273. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.013>
- David, R., Mulin, E., Friedman, L., Le Duff, F., Cygankiewicz, E., Deschaux, O., Garcia, R., Yesavage, J. A., Robert, P. H., & Zeitzer, J. M. (2012). Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease : An actigraphic study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(9), 806-814. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823038af>
- David, R., Rivet, A., Robert, P. H., Mailland, V., Friedman, L., Zeitzer, J. M., & Yesavage, J. (2010). Ambulatory actigraphy correlates with apathy in mild Alzheimer's disease. *Dementia*, 9(4), 509-516. <https://doi.org/10.1177/1471301210381678>
- Daw, N. D., O'Doherty, J. P., Dayan, P., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441(7095), 876-879. <https://doi.org/10.1038/nature04766>
- De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., Blasco-Lafarga, C., Garcia-Dominguez, E., Carretero, A., Correas, A. G., Viña, J., & Gomez-Cabrera, M. C. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*, 9(5), 394-404. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
- de Boer, L., Axelsson, J., Riklund, K., Nyberg, L., Dayan, P., Bäckman, L., & Guitart-Masip, M. (2017). Attenuation of dopamine-modulated prefrontal value signals underlies probabilistic reward learning deficits in old age. *eLife*, 6, e26424. <https://doi.org/10.7554/eLife.26424>
- Dehn, M. M., & Bruce, R. A. (1972). Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *Journal of Applied Physiology*, 33(6), 805-807. <https://doi.org/10.1152/jappl.1972.33.6.805>
- Demnitz, N., Esser, P., Dawes, H., Valkanova, V., Johansen-Berg, H., Ebmeier, K. P., & Sexton, C. (2016). A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining

- the relationship between mobility and cognition in healthy older adults. *Gait & Posture*, 50, 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.028>
- Demnitz, N., Hogan, D. B., Dawes, H., Johansen-Berg, H., Ebmeier, K. P., Poulin, M. J., & Sexton, C. E. (2018). Cognition and mobility show a global association in middle- and late-adulthood : Analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Gait & Posture*, 64, 238-243. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.06.116>
- de Rezende, L. F. M., Rey-López, J. P., Matsudo, V. K. R., & do Carmo Luiz, O. (2014). Sedentary behavior and health outcomes among older adults : A systematic review. *BMC Public Health*, 14, 333. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-333>
- Ditroilo, M., Forte, R., Benelli, P., Gambarara, D., & De Vito, G. (2010). Effects of age and limb dominance on upper and lower limb muscle function in healthy males and females aged 40–80 years. *Journal of Sports Sciences*, 28(6), 667-677. <https://doi.org/10.1080/02640411003642098>
- Djernes, J. K. (2006). Prevalence and predictors of depression in populations of elderly : A review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113(5), 372-387. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00770.x>
- Dobryakova, E., Genova, H. M., DeLuca, J., & Wylie, G. R. (2015). The Dopamine Imbalance Hypothesis of Fatigue in Multiple Sclerosis and Other Neurological Disorders. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>
- Dobryakova, E., Hulst, H. E., Spirou, A., Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., Wylie, G. R., & DeLuca, J. (2018). Fronto-striatal network activation leads to less fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(9), 1174-1182. <https://doi.org/10.1177/1352458517717087>
- Domenech, P., Redouté, J., Koechlin, E., & Dreher, J.-C. (2017). The Neuro-Computational Architecture of Value-Based Selection in the Human Brain. *Cerebral Cortex*, cercor;bhv396v1. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv396>
- Domenech, P., Rheims, S., & Koechlin, E. (2020). Neural mechanisms resolving exploitation-exploration dilemmas in the medial prefrontal cortex. *Science*, 369(6507), eabb0184. <https://doi.org/10.1126/science.abb0184>
- Douven, E., Köhler, S., Rodriguez, M. M. F., Staals, J., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2017). Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 27(3), 202-219. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9356-2>
- Duncan, S., & Barrett, L. F. (2007). Affect is a form of cognition : A neurobiological analysis. *Cognition & emotion*, 21(6), 1184-1211. <https://doi.org/10.1080/02699930701437931>
- Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age : Bio-psycho-social aspects of human aging. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 21(4), 835-838. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>
- Elbers, R. G., Rietberg, M. B., Van Wegen, E. E. H., Verhoef, J., Kramer, S. F., Terwee, C. B., & Kwakkel, G. (2012). Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke : A systematic review of measurement properties. *Quality of Life Research*, 21(6), 925-944. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0009-2>
- Eldadah, B. A. (2010). Fatigue and Fatigability in Older Adults. *PM&R*, 2(5), 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.022>

- Eliassen, S., Jørgensen, C., Mangel, M., & Giske, J. (2007). Exploration or exploitation : Life expectancy changes the value of learning in foraging strategies. *Oikos*, *116*(3), 513-523. <https://doi.org/10.1111/j.2006.0030-1299.15462.x>
- Eppinger, B., Hämmerer, D., & Li, S. (2011). Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1235*(1), 1-17. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06230.x>
- Eppinger, B., Heekeren, H. R., & Li, S.-C. (2015). Age-related prefrontal impairments implicate deficient prediction of future reward in older adults. *Neurobiology of Aging*, *36*(8), 2380-2390. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.010>
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M., & Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, *43*(8), 615-621. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008>
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology*, *35*(12), 1731-1731. <https://doi.org/10.1212/WNL.35.12.1731>
- Esposito, F., Gendolla, G. H. E., & Van Der Linden, M. (2014). Are self-efficacy beliefs and subjective task demand related to apathy in aging? *Aging & Mental Health*, *18*(4), 521-530. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.856865>
- Evans, W. J. (1995). What is sarcopenia? *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *50 Spec No*, 5-8. [https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special\\_issue.5](https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special_issue.5)
- Evans, W. J., & Lexell, J. (1995). Human Aging, Muscle Mass, and Fiber Type Composition. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *50A*(Special), 11-16. [https://doi.org/10.1093/gerona/50A.Special\\_Issue.11](https://doi.org/10.1093/gerona/50A.Special_Issue.11)
- Finke, C., Schlichting, J., Papazoglou, S., Scheel, M., Freing, A., Soemmer, C., Pech, L., Pajkert, A., Pfüller, C., Wuerfel, J., Ploner, C., Paul, F., & Brandt, A. (2015). Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*, *21*(7), 925-934. <https://doi.org/10.1177/1352458514555784>
- Fitts, R. H. (1994). Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiological Reviews*, *74*(1), 49-94. <https://doi.org/10.1152/physrev.1994.74.1.49>
- Fleg, J. L., Morrell, C. H., Bos, A. G., Brant, L. J., Talbot, L. A., Wright, J. G., & Lakatta, E. G. (2005). Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*, *112*(5), 674-682. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults : Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(3), M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Galganski, M. E., Fuglevand, A. J., & Enoka, R. M. (1993). Reduced control of motor output in a human hand muscle of elderly subjects during submaximal contractions. *Journal of Neurophysiology*, *69*(6), 2108-2115. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.6.2108>
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and Supraspinal Factors in Human Muscle Fatigue. *Physiological Reviews*, *81*(4), 1725-1789. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1725>
- García-Martín, V., De Hoyos-Alonso, M. C., Ariza-Cardiel, G., Delgado-Puebla, R., García-Domingo, P., Hernández-Melo, E., De Haro-de Torres, J. L., & Del Cura-González, I. (2022).

- Neuropsychiatric symptoms and subsyndromes in patients with different stages of dementia in primary care follow-up (NeDEM project) : A cross-sectional study. *BMC Geriatrics*, 22(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02762-9>
- Gilbertson, T., & Steele, D. (2021). Tonic dopamine, uncertainty and basal ganglia action selection. *Neuroscience*, 466, 109-124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.05.010>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., & Han, L. (2006). Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, 166(4), 418. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.418>
- Gilmour, W., Mackenzie, G., Feile, M., Tayler-Grint, L., Suveges, S., Macfarlane, J. A., Macleod, A. D., Marshall, V., Grunwald, I. Q., Steele, J. D., & Gilbertson, T. (2023). *Impaired value-based decision-making in Parkinson's Disease Apathy* [Preprint]. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1101/2023.07.27.550708>
- Gittins, J. C. (1979). Bandit Processes and Dynamic Allocation Indices. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 41(2), 148-164. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1979.tb01068.x>
- Gold, J. M. (2012). Negative Symptoms and the Failure to Represent the Expected Reward Value of Actions : Behavioral and Computational Modeling Evidence. *Archives of General Psychiatry*, 69(2), 129. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1269>
- Gold, J. M., Strauss, G. P., Waltz, J. A., Robinson, B. M., Brown, J. K., & Frank, M. J. (2013). Negative Symptoms of Schizophrenia Are Associated with Abnormal Effort-Cost Computations. *Biological Psychiatry*, 74(2), 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.022>
- Grabenhorst, F., & Rolls, E. T. (2011). Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.004>
- Haber, S. N. (2011). Neuroanatomy of Reward : A View from the Ventral Striatum. In J. A. Gottfried (Éd.), *Neurobiology of Sensation and Reward*. CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92777/>
- Haber, S. N., & Behrens, T. E. J. (2014). The neural network underlying incentive-based learning : Implications for interpreting circuit disruptions in psychiatric disorders. *Neuron*, 83(5), 1019-1039. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.031>
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit : Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4-26. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease : A systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3-11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>
- Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality : A prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet. Public Health*, 3(7), e323-e332. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30091-4)
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Hardy, S. E., & Studenski, S. A. (2008). Fatigue and Function Over 3 Years Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*,

63(12), 1389-1392. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.12.1389>

Harman, D. (1981). The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(11), 7124-7128. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.7124>

Hartmann, M. N., Hager, O. M., Reimann, A. V., Chumbley, J. R., Kirschner, M., Seifritz, E., Tobler, P. N., & Kaiser, S. (2015). Apathy But Not Diminished Expression in Schizophrenia Is Associated With Discounting of Monetary Rewards by Physical Effort. *Schizophrenia Bulletin*, 41(2), 503-512. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu102>

Hartmann-Riemer, M., Kirschner, M., & Kaiser, S. (2018). Effort-based decision-making paradigms as objective measures of apathy in schizophrenia? *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 70-75. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.01.009>

Hartmann-Riemer, M. N., Aschenbrenner, S., Bossert, M., Westermann, C., Seifritz, E., Tobler, P. N., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2017). Deficits in reinforcement learning but no link to apathy in patients with schizophrenia. *Scientific Reports*, 7, 40352. <https://doi.org/10.1038/srep40352>

Hauber, W., & Sommer, S. (2009). Prefrontostriatal Circuitry Regulates Effort-Related Decision Making. *Cerebral Cortex*, 19(10), 2240-2247. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn241>

Hausdorff, J. M. (2005). Gait variability: Methods, modeling and meaning. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 2, 19. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-2-19>

Hausdorff, J. M., Rios, D. A., & Edelberg, H. K. (2001). Gait variability and fall risk in community-living older adults: A 1-year prospective study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(8), 1050-1056. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.24893>

Heaw, Y. C., Singh, D. K. A., Tan, M. P., & Kumar, S. (2022). Bidirectional association between executive and physical functions among older adults: A systematic review. *Australasian Journal on Ageing*, 41(1), 20-41. <https://doi.org/10.1111/ajag.13008>

Heitmann, H., Andlauer, T. F. M., Korn, T., Mühlau, M., Henningsen, P., Hemmer, B., & Ploner, M. (2022). Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28(7), 1020-1027. <https://doi.org/10.1177/1352458520972279>

Henstra, M. J., Feenstra, T. C., van der Velde, N., van der Mast, R. C., Comijs, H., Stek, M. L., & Rhebergen, D. (2019). Apathy Is Associated With Greater Decline in Subjective, but not in Objective Measures of Physical Functioning in Older People Without Dementia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 74(2), 254-260. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly014>

Henstra, M. J., Rhebergen, D., Stek, M. L., Swart, K. M. A., van Dijk, S. C., Zillikens, M. C., Oliari Araghi, S., de Groot, L. C. M. G. M., van Schoor, N. M., & van der Velde, N. (2019). The association between apathy, decline in physical performance, and falls in older persons. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(10), 1491-1499. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1096-5>

Herlambang, M. B., Taatgen, N. A., & Cnossen, F. (2019). The Role of Motivation as a Factor in Mental Fatigue. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 61(7), 1171-1185. <https://doi.org/10.1177/0018720819828569>

Hesseberg, K., Bergland, A., Rydwick, E., & Brovold, T. (2016). Physical Fitness in Older People Recently Diagnosed with Cognitive Impairment Compared to Older People Recently Discharged from Hospital. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA*, 6(3), 396-406.

<https://doi.org/10.1159/000447534>

Hill, A. V., & Lupton, H. (1923). Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. *QJM, os-16*(62), 135-171. <https://doi.org/10.1093/qjmed/os-16.62.135>

Hockey, R. (2013). *The Psychology of Fatigue : Work, Effort and Control* (1<sup>re</sup> éd.). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139015394>

Hollman, J. H., McDade, E. M., & Petersen, R. C. (2011). Normative spatiotemporal gait parameters in older adults. *Gait & Posture, 34*(1), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.03.024>

Holthoff, V. A., Beuthien-Baumann, B., Kalbe, E., Lüdecke, S., Lenz, O., Zündorf, G., Spirling, S., Schierz, K., Winiecki, P., Sorbi, S., & Herholz, K. (2005). Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biological Psychiatry, 57*(4), 412-421. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.035>

Holtzman, R. E., Rebok, G. W., Saczynski, J. S., Kouzis, A. C., Wilcox Doyle, K., & Eaton, W. W. (2004). Social Network Characteristics and Cognition in Middle-Aged and Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B, 59*(6), P278-P284. <https://doi.org/10.1093/geronb/59.6.P278>

Hopstaken, J. F., van der Linden, D., Bakker, A. B., Kompier, M. A. J., & Leung, Y. K. (2016). Shifts in attention during mental fatigue : Evidence from subjective, behavioral, physiological, and eye-tracking data. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance, 42*(6), 878-889. <https://doi.org/10.1037/xhp0000189>

Huang, C., Ravdin, L. D., Nirenberg, M. J., Piboolnurak, P., Severt, L., Maniscalco, J. S., Solnes, L., Dorfman, B. J., & Henchcliffe, C. (2013). Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease : An 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 35*(3-4), 183-196. <https://doi.org/10.1159/000345987>

Humphries, M. (2012). Dopaminergic control of the exploration-exploitation trade-off via the basal ganglia. *Frontiers in Neuroscience, 6*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00009>

Husain, M., & Roiser, J. P. (2018a). Neuroscience of apathy and anhedonia : A transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience, 19*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>

Husain, M., & Roiser, J. P. (2018b). Neuroscience of apathy and anhedonia : A transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience, 19*(8), 470-484. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0029-9>

Jackson, A. S., Beard, E. F., Wier, L. T., Ross, R. M., Stuteville, J. E., & Blair, S. N. (1995). Changes in aerobic power of men, ages 25-70 yr: *Medicine & Science in Sports & Exercise, 27*(1), 113-120. <https://doi.org/10.1249/00005768-199501000-00020>

Jaeger, S., Paul, F., Scheel, M., Brandt, A., Heine, J., Pach, D., Witt, C. M., Bellmann-Strobl, J., & Finke, C. (2019). Multiple sclerosis-related fatigue : Altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 25*(4), 554-564. <https://doi.org/10.1177/1352458518758911>

John, A., Patel, U., Rusted, J., Richards, M., & Gaysina, D. (2019). Affective problems and decline in cognitive state in older adults : A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine, 49*(3), 353-365. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001137>

- Jones, D. M., Song, X., & Rockwood, K. (2004). Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1929-1933. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52521.x>
- Jurgelis, M., Chong, W. B., Atkins, K. J., Cooper, P. S., Coxon, J. P., & Chong, T. T.-J. (2021). Heightened effort discounting is a common feature of both apathy and fatigue. *Scientific Reports*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01287-2>
- Kalis, A., Mojzisch, A., Schweizer, T. S., & Kaiser, S. (2008). Weakness of will, akrasia, and the neuropsychiatry of decision making : An interdisciplinary perspective. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 8(4), 402-417. <https://doi.org/10.3758/CABN.8.4.402>
- Kalman, R. E. (1960). A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems. *Journal of Basic Engineering*, 82(1), 35-45. <https://doi.org/10.1115/1.3662552>
- Kang, S. Y., & Kim, J. S. (2008). Anterior cerebral artery infarction : Stroke mechanism and clinical-imaging study in 100 patients. *Neurology*, 70(24 Pt 2), 2386-2393. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000314686.94007.d0>
- Kelaiditi, E., Cesari, M., Canevelli, M., Abellan Van Kan, G., Ousset, P.-J., Gillette-Guyonnet, S., Ritz, P., Duveau, F., Soto, M. E., Provencher, V., Nourhashemi, F., Salva, A., Robert, P., Andrieu, S., Rolland, Y., Touchon, J., Fitten, J. L., & Vellas, B. (2013). Cognitive frailty : Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(9), 726-734. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0367-2>
- Kharb, A., Saini, V., Jain, Y., Dhiman, S., Tech, M., & Scholar. (2011). A review of gait cycle and its parameters. *IJCEM Int J Comput Eng Manag*, 13.
- Kim, S. (2013). Neuroscientific Model of Motivational Process. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00098>
- Kinsella, G. J., Mullaly, E., Rand, E., Ong, B., Burton, C., Price, S., Phillips, M., & Storey, E. (2009). Early intervention for mild cognitive impairment : A randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(7), 730-736. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.148346>
- Klass, M., Baudry, S., & Duchateau, J. (2008). Age-related decline in rate of torque development is accompanied by lower maximal motor unit discharge frequency during fast contractions. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 739-746. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00550.2007>
- Kleinginna, P. R., & Kleinginna, A. M. (1981). A categorized list of motivation definitions, with a suggestion for a consensual definition. *Motivation and Emotion*, 5(3), 263-291. <https://doi.org/10.1007/BF00993889>
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses : Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409-416. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>
- Kolling, N., Wittmann, M. K., Behrens, T. E. J., Boorman, E. D., Mars, R. B., & Rushworth, M. F. S. (2016). Value, search, persistence and model updating in anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, 19(10), 1280-1285. <https://doi.org/10.1038/nn.4382>
- König, A., Aalten, P., Verhey, F., Bensadoun, G., Petit, P., Robert, P., & David, R. (2014). A review of current information and communication technologies : Can they be used to assess apathy? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(4), 345-358. <https://doi.org/10.1002/gps.4017>

- König, A., Linz, N., Zeghari, R., Klinge, X., Tröger, J., Alexandersson, J., & Robert, P. (2019). Detecting Apathy in Older Adults with Cognitive Disorders Using Automatic Speech Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *69*(4), 1183-1193. <https://doi.org/10.3233/JAD-181033>
- Kos, C., van Tol, M.-J., Marsman, J.-B. C., Knegtering, H., & Aleman, A. (2016). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *69*, 381-401. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.012>
- Krawczyk, D. C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(6), 631-664. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00021-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00021-0)
- Kueper, J. K., Speechley, M., Lingum, N. R., & Montero-Odasso, M. (2017). Motor function and incident dementia: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, *46*(5), 729-738. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx084>
- Kuppuswamy, A. (2017). The fatigue conundrum. *Brain: A Journal of Neurology*, *140*(8), 2240-2245. <https://doi.org/10.1093/brain/awx153>
- Lanctôt, K. L., Ismail, Z., Bawa, K. K., Cummings, J. L., Husain, M., Mortby, M. E., & Robert, P. (2023). Distinguishing apathy from depression: A review differentiating the behavioral, neuroanatomic, and treatment-related aspects of apathy from depression in neurocognitive disorders. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *38*(2), e5882. <https://doi.org/10.1002/gps.5882>
- Landers, M. R., Oscar, S., Sasaoka, J., & Vaughn, K. (2016). Balance Confidence and Fear of Falling Avoidance Behavior Are Most Predictive of Falling in Older Adults: Prospective Analysis. *Physical Therapy*, *96*(4), 433-442. <https://doi.org/10.2522/ptj.20150184>
- Laplane, D., Degos, J. D., Baulac, M., & Gray, F. (1981). Bilateral infarction of the anterior cingulate gyri and of the fornices. Report of a case. *Journal of the Neurological Sciences*, *51*(2), 289-300. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(81\)90107-6](https://doi.org/10.1016/0022-510x(81)90107-6)
- Laureiro-Martínez, D., Brusoni, S., Canessa, N., & Zollo, M. (2015). Understanding the exploration–exploitation dilemma: An fMRI study of attention control and decision-making performance. *Strategic Management Journal*, *36*(3), 319-338. <https://doi.org/10.1002/smj.2221>
- Lawrence, A. D., Goerendt, I. K., & Brooks, D. J. (2011). Apathy blunts neural response to money in Parkinson's disease. *Social Neuroscience*, *6*(5-6), 653-662. <https://doi.org/10.1080/17470919.2011.556821>
- Le Heron, C., Apps, M. A. J., & Husain, M. (2018). The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia*, *118*, 54-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.003>
- Le Heron, C., Holroyd, C. B., Salamone, J., & Husain, M. (2019). Brain mechanisms underlying apathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *90*(3), 302-312. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318265>
- Le Heron, C., Plant, O., Manohar, S., Ang, Y.-S., Jackson, M., Lennox, G., Hu, M. T., & Husain, M. (2018). Distinct effects of apathy and dopamine on effort-based decision-making in Parkinson's disease. *Brain*, *141*(5), 1455-1469. <https://doi.org/10.1093/brain/awy110>
- Lechowski, L., Benoit, M., Chassagne, P., Vedel, I., Tortrat, D., Teillet, L., & Vellas, B. (2009). Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: The REAL longitudinal cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(4), 341-346. <https://doi.org/10.1002/gps.2125>

- Lee, J. (2018). The Relationship Between Physical Activity and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Gerontological Nursing*, 44(10), 22-29. <https://doi.org/10.3928/00989134-20180814-01>
- Lee, S., Lee, C., & An, J. (2020). Psycho-social correlates of leisure-time physical activity (LTPA) among older adults: A multivariate analysis. *European Review of Aging and Physical Activity*, 17(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s11556-020-00238-6>
- Lerner, I., Sojitra, R., & Gluck, M. (2018). How age affects reinforcement learning. *Aging*, 10(12), 3630-3631. <https://doi.org/10.18632/aging.101649>
- Levinthal, D. A., & March, J. G. (1993). The myopia of learning. *Strategic Management Journal*, 14(S2), 95-112. <https://doi.org/10.1002/smj.4250141009>
- Levy, R. (2012). Apathy: A pathology of goal-directed behaviour: a new concept of the clinic and pathophysiology of apathy. *Revue Neurologique*, 168(8-9), 585-597. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.003>
- Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916-928. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj043>
- Lexell, J. (1995). Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 50 Spec No, 11-16. [https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special\\_issue.11](https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special_issue.11)
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lin, Y.-H., Chen, Y.-C., Tseng, Y.-C., Tsai, S.-T., & Tseng, Y.-H. (2020). Physical activity and successful aging among middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Aging*, 12(9), 7704-7716. <https://doi.org/10.18632/aging.103057>
- Linde, R. M., Matthews, F. E., Denning, T., & Brayne, C. (2017). Patterns and persistence of behavioural and psychological symptoms in those with cognitive impairment: The importance of apathy. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(3), 306-315. <https://doi.org/10.1002/gps.4464>
- Lindle, R. S., Metter, E. J., Lynch, N. A., Fleg, J. L., Fozard, J. L., Tobin, J., Roy, T. A., & Hurley, B. F. (1997). Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20–93 yr. *Journal of Applied Physiology*, 83(5), 1581-1587. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.83.5.1581>
- Liu, R., Sui, X., Laditka, J. N., Church, T. S., Colabianchi, N., Hussey, J., & Blair, S. N. (2012). Cardiorespiratory Fitness as a Predictor of Dementia Mortality in Men and Women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(2), 253-259. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822cf717>
- Lockwood, P. L., Hamonet, M., Zhang, S. H., Ratnavel, A., Salmony, F. U., Husain, M., & Apps, M. A. J. (2017). Prosocial apathy for helping others when effort is required. *Nature Human Behaviour*, 1(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0131>
- Loe, H., Rognum, Ø., Saltin, B., & Wisløff, U. (2013). Aerobic capacity reference data in 3816 healthy men and women 20-90 years. *PloS One*, 8(5), e64319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064319>
- Lord, S., Galna, B., Verghese, J., Coleman, S., Burn, D., & Rochester, L. (2013). Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: Validation of a factor analysis approach. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and*

*Medical Sciences*, 68(7), 820-827. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls255>

Lorist, M. M., Boksem, M. A. S., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research*, 24(2), 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018>

Lundin-Olsson, L., Nyberg, L., & Gustafson, Y. (1997). « Stops walking when talking » as a predictor of falls in elderly people. *Lancet (London, England)*, 349(9052), 617. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)24009-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24009-2)

Maeda, K., Idehara, R., & Shiraishi, T. (2012). Micrographia and abulia due to frontal subcortical infarction. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 51(14), 1953-1954. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7721>

Mahalakshmi, B., Maurya, N., Lee, S.-D., & Bharath Kumar, V. (2020). Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), Article 16. <https://doi.org/10.3390/ijms21165895>

Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 52-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>

Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E., & Jaber, W. (2018). Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Network Open*, 1(6), e183605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>

Manera, V., Abrahams, S., Agüera-Ortiz, L., Bremond, F., David, R., Fairchild, K., Gros, A., Hanon, C., Husain, M., König, A., Lockwood, P. L., Pino, M., Radakovic, R., Robert, G., Slachevsky, A., Stella, F., Tribouillard, A., Trimarchi, P. D., Verhey, F., ... Robert, P. (2020). Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(4), 410-420. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.07.014>

Manera, V., Fabre, R., Daumas, L., Zeghari, R., Derreumaux, A., Payne, M., Lemaire, J., Sacco, G., Gros, A., & Robert, P. (2023). Cutoff scores for the “Interest game”, an application for the assessment of diminished interest in neurocognitive disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1126479. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1126479>

Manera, V., Fabre, R., Stella, F., Loureiro, J. C., Agüera-Ortiz, L., López-Álvarez, J., Hanon, C., Hoertel, N., Aalten, P., Ramakers, I., Zeghari, R., & Robert, P. (2019). A survey on the prevalence of apathy in elderly people referred to specialized memory centers. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(10), 1369-1377. <https://doi.org/10.1002/gps.5125>

Manera, V., Galperti, G., Rovini, E., Zeghari, R., Mancioffi, G., Fiorini, L., Gros, A., Mouton, A., Robert, P., & Cavallo, F. (2021). Grasping Social Apathy : The Role of Reach-To-Grasp Action Kinematics for the Assessment of Social Apathy in Mild Neurocognitive Disorders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(2), 569-582. <https://doi.org/10.3233/JAD-200966>

Manjaly, Z.-M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., Lutterotti, A., Müller, A., & Stephan, K. E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90(6), 642-651. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320050>

Manty, M., Mendes de Leon, C. F., Rantanen, T., Era, P., Pedersen, A. N., Ekman, A., Schroll, M., & Avlund, K. (2012). Mobility-Related Fatigue, Walking Speed, and Muscle Strength in Older People. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical*

*Sciences*, 67A(5), 523-529. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr183>

Marcora, S. M. (2008). Do we really need a central governor to explain brain regulation of exercise performance? *European Journal of Applied Physiology*, 104(5), 929-931. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0818-3>

Marin, R. S. (1991). Apathy : A neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243-254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>

Marschner, A., Mell, T., Wartenburger, I., Villringer, A., Reischies, F. M., & Heekeren, H. R. (2005). Reward-based decision-making and aging. *Brain Research Bulletin*, 67(5), 382-390. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.06.010>

Marshall, G. A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J. L., & Sultzer, D. L. (2007). Positron emission tomography metabolic correlates of apathy in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64(7), 1015-1020. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.7.1015>

Martin, E., & Velayudhan, L. (2020). Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment : A Literature Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(2), 146-155. <https://doi.org/10.1159/000507078>

Martínez-Horta, S., Riba, J., de Bobadilla, R. F., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Antonijoan, R. M., Romero, S., Mañanas, M. À., García-Sánchez, C., & Kulisevsky, J. (2014). Apathy in Parkinson's Disease : Neurophysiological Evidence of Impaired Incentive Processing. *The Journal of Neuroscience*, 34(17), 5918-5926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0251-14.2014>

Maruta, M., Shimokihara, S., Makizako, H., Ikeda, Y., Han, G., Akasaki, Y., Hidaka, Y., Kamasaki, T., Kubozono, T., Ohishi, M., & Tabira, T. (2022). Associations between apathy and comprehensive frailty as assessed by the Kihon Checklist among community-dwelling Japanese older adults. *Psychogeriatrics*, 22(5), 651-658. <https://doi.org/10.1111/psyg.12867>

Mata, R., & von Helversen, B. (2015). Search and the Aging Mind : The Promise and Limits of the Cognitive Control Hypothesis of Age Differences in Search. *Topics in Cognitive Science*, 7(3), 416-427. <https://doi.org/10.1111/tops.12139>

Mata, R., Wilke, A., & Czienskowski, U. (2009). Cognitive Aging and Adaptive Foraging Behavior. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 64B(4), 474-481. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbp035>

Mata, R., Wilke, A., & Czienskowski, U. (2013). Foraging across the life span : Is there a reduction in exploration with aging? *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00053>

Mather, M. (2006). A Review of Decision-Making Processes : Weighing the Risks and Benefits of Aging. In *When I'm 64* (p. 145-173). The National Academies Press.

Matmati, J., Verny, C., & Allain, P. (2022). Apathy and Huntington's Disease : A Literature Review Based on PRISMA. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 34(2), 100-112. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21060154>

Mayo, N. E., Fellows, L. K., Scott, S. C., Cameron, J., & Wood-Dauphinee, S. (2009). A Longitudinal View of Apathy and Its Impact After Stroke. *Stroke*, 40(10), 3299-3307. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.554410>

McAuley, E., Elavsky, S., Motl, R. W., Konopack, J. F., Hu, L., & Marquez, D. X. (2005). Physical Activity, Self-Efficacy, and Self-Esteem : Longitudinal Relationships in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(5),

P268-P275. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.5.P268>

McDonald, W. M. (2017). Overview of Neurocognitive Disorders. *Focus: Journal of Life Long Learning in Psychiatry*, 15(1), 4-12. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160030>

McMorris, T., Barwood, M., & Corbett, J. (2018). Central fatigue theory and endurance exercise : Toward an interoceptive model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 93, 93-107. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.024>

McPhee, J. S., Cameron, J., Maden-Wilkinson, T., Piasecki, M., Yap, M. H., Jones, D. A., & Degens, H. (2018). The Contributions of Fiber Atrophy, Fiber Loss, In Situ Specific Force, and Voluntary Activation to Weakness in Sarcopenia. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(10), 1287-1294. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly040>

Meeusen, R., & Roelands, B. (2018). Fatigue : Is it all neurochemistry? *European Journal of Sport Science*, 18(1), 37-46. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1296890>

Mehlhorn, K., Newell, B. R., Todd, P. M., Lee, M. D., Morgan, K., Braithwaite, V. A., Hausmann, D., Fiedler, K., & Gonzalez, C. (2015). Unpacking the exploration–exploitation tradeoff: A synthesis of human and animal literatures. *Decision*, 2, 191-215. <https://doi.org/10.1037/dec0000033>

Mele, B., Ismail, Z., Goodarzi, Z., Pringsheim, T., Lew, G., & Holroyd–Leduc, J. (2021). Non-pharmacologic interventions to treat apathy in Parkinson’s disease : A realist review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 4, 100096. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2021.100096>

Mell, T., Heekeren, H. R., Marschner, A., Wartenburger, I., Villringer, A., & Reischies, F. M. (2005). Effect of aging on stimulus-reward association learning. *Neuropsychologia*, 43(4), 554-563. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.010>

Meyniel, F., Sergent, C., Rigoux, L., Daunizeau, J., & Pessiglione, M. (2013). Neurocomputational account of how the human brain decides when to have a break. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(7), 2641-2646. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211925110>

Migneco, O., Benoit, M., Koulibaly, P. M., Dygai, I., Bertogliati, C., Desvignes, P., Robert, P. H., Malandain, G., Bussiere, F., & Darcourt, J. (2001). Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome : A study in Alzheimer’s disease and nondemented patients. *NeuroImage*, 13(5), 896-902. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0741>

Mihalov, J., Mikula, P., Budiš, J., & Valkovič, P. (2016). Frontal Cortical Atrophy as a Predictor of Poststroke Apathy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(4), 171-176. <https://doi.org/10.1177/08919887166641248>

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>

Millet, G. Y. (2011). Can Neuromuscular Fatigue Explain Running Strategies and Performance in Ultra-Marathons? : The Flush Model. *Sports Medicine*, 41(6), 489-506. <https://doi.org/10.2165/11588760-000000000-00000>

Millet, G. Y., Bertrand, M. F., Lapole, T., Féasson, L., Rozand, V., & Hupin, D. (2023). Measuring objective fatigability and autonomic dysfunction in clinical populations : How and why? *Frontiers in Sports and Active Living*, 5, 1140833. <https://doi.org/10.3389/fspor.2023.1140833>

- Mintzer, J., Lanctôt, K. L., Scherer, R. W., Rosenberg, P. B., Herrmann, N., Van Dyck, C. H., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., Porsteinsson, A. P., Lerner, A. J., Craft, S., Levey, A. I., Burke, W., Perin, J., Shade, D., ADMET 2 Research Group, Kominek, V., Michalak, H., Ni, G., ... Babani, P. (2021). Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(11), 1324. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3356>
- Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2012). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology*, 3, 260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>
- Montero-Odasso, M., Pieruccini-Faria, F., Ismail, Z., Li, K., Lim, A., Phillips, N., Kamkar, N., Sarquis-Adamson, Y., Speechley, M., Theou, O., Verghese, J., Wallace, L., & Camicioli, R. (2020). CCCDTD5 recommendations on early non cognitive markers of dementia: A Canadian consensus. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 6(1), e12068. <https://doi.org/10.1002/trc2.12068>
- Montero-Odasso, M., Schapira, M., Soriano, E. R., Varela, M., Kaplan, R., Camera, L. A., & Mayorga, L. M. (2005). Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(10), 1304-1309. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.10.1304>
- Montero-Odasso, M., Verghese, J., Beauchet, O., & Hausdorff, J. M. (2012). Gait and cognition: A complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(11), 2127-2136. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04209.x>
- Moon, Y., Sung, J., An, R., Hernandez, M. E., & Sosnoff, J. J. (2016). Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Movement Science*, 47, 197-208. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2016.03.010>
- Mora, F. (2013). Successful brain aging: Plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 45-52. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2013.15.1/fmora>
- Moretti, R., & Signori, R. (2016). Neural Correlates for Apathy: Frontal-Prefrontal and Parietal Cortical-Subcortical Circuits. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00289>
- Morris, R., Lord, S., Bunce, J., Burn, D., & Rochester, L. (2016). Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 326-345. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.012>
- Mortaza, N., Abu Osman, N. A., & Mehdikhani, N. (2014). Are the spatio-temporal parameters of gait capable of distinguishing a faller from a non-faller elderly? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 50(6), 677-691.
- Muhammed, K., Manohar, S., Ben Yehuda, M., Chong, T. T.-J., Tofaris, G., Lennox, G., Bogdanovic, M., Hu, M., & Husain, M. (2016a). Reward sensitivity deficits modulated by dopamine are associated with apathy in Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 139(Pt 10), 2706-2721. <https://doi.org/10.1093/brain/aww188>
- Muhammed, K., Manohar, S., Ben Yehuda, M., Chong, T. T.-J., Tofaris, G., Lennox, G., Bogdanovic, M., Hu, M., & Husain, M. (2016b). Reward sensitivity deficits modulated by dopamine are associated with apathy in Parkinson's disease. *Brain*, 139(10), 2706-2721.

<https://doi.org/10.1093/brain/aww188>

Muir, S. W., Gopaul, K., & Montero Odasso, M. M. (2012). The role of cognitive impairment in fall risk among older adults : A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, *41*(3), 299-308. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs012>

Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111-121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>

Njomboro, P., Deb, S., & Humphreys, G. W. (2012). Apathy symptoms modulate motivational decision making on the Iowa gambling task. *Behavioral and Brain Functions*, *8*(1), 63. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-63>

Noakes, T. D., St Clair Gibson, A., & Lambert, E. V. (2004). From catastrophe to complexity : A novel model of integrative central neural regulation of effort and fatigue during exercise in humans. *British Journal of Sports Medicine*, *38*(4), 511-514. <https://doi.org/10.1136/bjism.2003.009860>

Nobis, L., & Husain, M. (2018). Apathy in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *22*, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.007>

Nyberg, L., Maitland, S. B., Rönnlund, M., Bäckman, L., Dixon, R. A., Wahlin, A., & Nilsson, L.-G. (2003). Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychology and Aging*, *18*(1), 149-160. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.1.149>

O'Doherty, J. P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain : Insights from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, *14*(6), 769-776. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.10.016>

Okura, T., Plassman, B. L., Steffens, D. C., Llewellyn, D. J., Potter, G. G., & Langa, K. M. (2011). Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Institutionalization and Death : The Aging, Demographics, and Memory Study: NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS, INSTITUTIONALIZATION, AND DEATH. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(3), 473-481. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03314.x>

Olazarán, J., Hernández-Tamames, J. A., Molina, E., García-Polo, P., Dobato, J. L., Álvarez-Linera, J., Martínez-Martín, P., & AD Research Unit Investigators. (2013). Clinical and anatomical correlates of gait dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *33*(2), 495-505. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121207>

Osoba, M. Y., Rao, A. K., Agrawal, S. K., & Lalwani, A. K. (2019). Balance and gait in the elderly : A contemporary review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *4*(1), 143-153. <https://doi.org/10.1002/lio2.252>

Palotai, M., Cavallari, M., Koubiyr, I., Morales Pinzon, A., Nazeri, A., Healy, B. C., Glanz, B., Weiner, H. L., Chitnis, T., & Guttmann, C. R. (2020). Microstructural fronto-striatal and temporo-insular alterations are associated with fatigue in patients with multiple sclerosis independent of white matter lesion load and depression. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *26*(13), 1708-1718. <https://doi.org/10.1177/1352458519869185>

Pardini, M., Bonzano, L., Mancardi, G. L., & Roccatagliata, L. (2010). Frontal networks play a role in fatigue perception in multiple sclerosis. *Behavioral Neuroscience*, *124*(3), 329-336. <https://doi.org/10.1037/a0019585>

Passamonti, L., Lansdall, C., & Rowe, J. (2018). The neuroanatomical and neurochemical basis of apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *22*, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.015>

- Patel, H. P., Clift, E., Lewis, L., & Cooper, C. (2017). Epidemiology of Sarcopenia and Frailty. In Y. Dionyssiotis (Éd.), *Frailty and Sarcopenia—Onset, Development and Clinical Challenges*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69771>
- Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Alves, G., & Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: A community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*(4), 295-299. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.07.006>
- Pedersen, M. M., Holt, N. E., Grande, L., Kurlinski, L. A., Beauchamp, M. K., Kiely, D. K., Petersen, J., Leveille, S., & Bean, J. F. (2014). Mild cognitive impairment status and mobility performance: An analysis from the Boston RISE study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(12), 1511-1518. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu063>
- Pentikäinen, H., Savonen, K., Ngandu, T., Solomon, A., Komulainen, P., Paajanen, T., Antikainen, R., Kivipelto, M., Soininen, H., & Rauramaa, R. (2019). Cardiorespiratory Fitness and Cognition: Longitudinal Associations in the FINGER Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *68*(3), 961-968. <https://doi.org/10.3233/JAD-180897>
- Perera, S., Mody, S. H., Woodman, R. C., & Studenski, S. A. (2006). Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(5), 743-749. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x>
- Perry, D. C., & Kramer, J. H. (2015). Reward processing in neurodegenerative disease. *Neurocase*, *21*(1), 120-133. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.873063>
- 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*, *141*(3), 629-650. <https://doi.org/10.1093/brain/awx278>
- Pessoa, L. (2009). How do emotion and motivation direct executive control? *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(4), 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.006>
- Peters, L. L., Boter, H., Buskens, E., & Slaets, J. P. J. (2012). Measurement properties of the Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. *Journal of the American Medical Directors Association*, *13*(6), 546-551. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.007>
- Pieruccini-Faria, F., Montero-Odasso, M., & Hausdorff, J. M. (2020). Gait Variability and Fall Risk in Older Adults: The Role of Cognitive Function. In M. Montero-Odasso & R. Camicioli (Éds.), *Falls and Cognition in Older Persons* (p. 107-138). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-24233-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-24233-6_7)
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*.
- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2014). Developing a new apathy measurement scale: Dimensional Apathy Scale. *Psychiatry Research*, *219*(3), 658-663. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.010>
- Raimo, S., Santangelo, G., D'Iorio, A., Trojano, L., & Grossi, D. (2019). Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders: An activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Brain Imaging and Behavior*, *13*(6), 1815-1834. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9959-0>
- Raj, I. S., Bird, S. R., & Shield, A. J. (2010). Aging and the force-velocity relationship of

- muscles. *Experimental Gerontology*, 45(2), 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.10.013>
- Raja Beharelle, A., Polanía, R., Hare, T. A., & Ruff, C. C. (2015). Transcranial Stimulation over Frontopolar Cortex Elucidates the Choice Attributes and Neural Mechanisms Used to Resolve Exploration–Exploitation Trade-Offs. *The Journal of Neuroscience*, 35(43), 14544-14556. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2322-15.2015>
- Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(7), 545-556. <https://doi.org/10.1038/nrn2357>
- Ray, C., Jefferies, S., & Weir, W. R. C. (1997). Coping and other predictors of outcome in chronic fatigue syndrome : A 1-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research*, 43(4), 405-415. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00111-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00111-6)
- Ream, E., & Richardson, A. (1996). Fatigue : A concept analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 33(5), 519-529. [https://doi.org/10.1016/0020-7489\(96\)00004-1](https://doi.org/10.1016/0020-7489(96)00004-1)
- Reddy, L. F., Horan, W. P., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Dunayevich, E., Gold, J. M., Lyons, N., Marder, S. R., Treadway, M. T., Wynn, J. K., Young, J. W., & Green, M. F. (2015). Effort-Based Decision-Making Paradigms for Clinical Trials in Schizophrenia : Part 1— Psychometric Characteristics of 5 Paradigms. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1045-1054. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv089>
- Reid, K. F., & Fielding, R. A. (2012). Skeletal Muscle Power : A Critical Determinant of Physical Functioning In Older Adults. *Exercise and sport sciences reviews*, 40(1), 4-12. <https://doi.org/10.1097/JES.0b013e31823b5f13>
- Richardson, C. A., Glynn, N. W., Ferrucci, L. G., & Mackey, D. C. (2015). Walking Energetics, Fatigability, and Fatigue in Older Adults : The Study of Energy and Aging Pilot. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 70(4), 487-494. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu146>
- Robert, G. H., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Dondaine, T., Péron, J., Houvenaghel, J.-F., Travers, D., Sauleau, P., Millet, B., Vérin, M., & Drapier, D. (2014). Preoperative factors of apathy in subthalamic stimulated Parkinson disease : A PET study. *Neurology*, 83(18), 1620-1626. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000941>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., & Bedoucha, P. (2002). The Apathy Inventory : Assessment of apathy and awareness in Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(12), 1099-1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., Verhey, F. R. J., Yessavage, J., Clement, J. P., Drapier, D., Bayle, F., Benoit, M., Boyer, P., Lorca, P. M., Thibaut, F., Gauthier, S., Grossberg, G., Vellas, B., & Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer’s disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Robertson, C. V., & Marino, F. E. (2016). A role for the prefrontal cortex in exercise tolerance and termination. *Journal of Applied Physiology*, 120(4), 464-466. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00363.2015>
- Robertson, D. A., Savva, G. M., King-Kallimanis, B. L., & Kenny, R. A. (2015). Negative Perceptions of Aging and Decline in Walking Speed : A Self-Fulfilling Prophecy. *PLOS ONE*, 10(4), e0123260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123260>

- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., Plohmann, A., Dellas, S., Maguire, R. P., Missimer, J., Radü, E. W., Steck, A., & Leenders, K. L. (1997). Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*, *48*(6), 1566-1571. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1566>
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3-18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 11), 2612-2625. <https://doi.org/10.1093/brain/awh628>
- Rosen, H. J., Hartikainen, K. M., Jagust, W., Kramer, J. H., Reed, B. R., Cummings, J. L., Boone, K., Ellis, W., Miller, C., & Miller, B. L. (2002). Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, *58*(11), 1608-1615. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1608>
- Rosenberg, P. B., Lanctôt, K. L., Drye, L. T., Herrmann, N., Scherer, R. W., Bachman, D. L., Mintzer, J. E., & ADMET investigators. (2013). Safety and Efficacy of Methylphenidate for Apathy in Alzheimer's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(08), 810-816. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08099>
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful Aging. *The Gerontologist*, *37*(4), 433-440. <https://doi.org/10.1093/geront/37.4.433>
- Rutledge, R. B., Lazzaro, S. C., Lau, B., Myers, C. E., Gluck, M. A., & Glimcher, P. W. (2009). Dopaminergic Drugs Modulate Learning Rates and Perseveration in Parkinson's Patients in a Dynamic Foraging Task. *The Journal of Neuroscience*, *29*(48), 15104-15114. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3524-09.2009>
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nature Reviews. Neurology*, *10*(11), 634-642. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2014.181>
- Sáez-Francàs, N., Hernández-Vara, J., Corominas Roso, M., Alegre Martín, J., & Casas Brugué, M. (2013). The association of apathy with central fatigue perception in patients with Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience*, *127*(2), 237-244. <https://doi.org/10.1037/a0031531>
- Salamone, J. D., Yohn, S. E., López-Cruz, L., San Miguel, N., & Correa, M. (2016). Activational and effort-related aspects of motivation: Neural mechanisms and implications for psychopathology. *Brain: A Journal of Neurology*, *139*(Pt 5), 1325-1347. <https://doi.org/10.1093/brain/aww050>
- Saleh, Y., Le Heron, C., Petitet, P., Veldsman, M., Drew, D., Plant, O., Schulz, U., Sen, A., Rothwell, P. M., Manohar, S., & Husain, M. (2021). Apathy in small vessel cerebrovascular disease is associated with deficits in effort-based decision making. *Brain*, *144*(4), 1247-1262. <https://doi.org/10.1093/brain/awab013>
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Rashid, M. H. A., & Nitsche, M. A. (2021). Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*, *5*, 239821282110077. <https://doi.org/10.1177/23982128211007769>
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of*

*Psychology*, 63, 201-226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>

Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention : Does the ability to divide decline? *Memory & Cognition*, 23(1), 59-71. <https://doi.org/10.3758/bf03210557>

Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., & Kimura, M. (2005). Representation of Action-Specific Reward Values in the Striatum. *Science*, 310(5752), 1337-1340. <https://doi.org/10.1126/science.1115270>

Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., Mota, J., Marques, E., & Carvalho, J. (2020). Physical fitness in institutionalized older adults with dementia : Association with cognition, functional capacity and quality of life. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(11), 2329-2338. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01445-7>

Schepers, V. P., Visser-Meily, A. M., Ketelaar, M., & Lindeman, E. (2006). Poststroke Fatigue : Course and Its Relation to Personal and Stroke-Related Factors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(2), 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.10.005>

Schnelle, J. F., Buchowski, M. S., Iking, T. A., Durkin, D. W., Beuscher, L., & Simmons, S. F. (2012). Evaluation of Two Fatigability Severity Measures in Elderly Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1527-1533. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04062.x>

Scholl, J., Trier, H. A., Rushworth, M. F. S., & Kolling, N. (2022). The effect of apathy and compulsivity on planning and stopping in sequential decision-making. *PLOS Biology*, 20(3), e3001566. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001566>

Schols, J. M. G. A. (2019). Towards proactive and personalised care for the elderly. *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde*, 126(12), 647-652. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2019.12.19059>

Schultz, W. (2004). Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.03.017>

Schultz, W. (2016a). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(1), 23-32. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>

Schultz, W. (2016b). Dopamine reward prediction-error signalling : A two-component response. *Nature Reviews. Neuroscience*, 17(3), 183-195. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.26>

Schultz-Larsen, K., & Avlund, K. (2007). Tiredness in daily activities : A subjective measure for the identification of frailty among non-disabled community-living older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 44(1), 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2006.03.005>

Selbæk, G., Engedal, K., & Bergh, S. (2013). The Prevalence and Course of Neuropsychiatric Symptoms in Nursing Home Patients With Dementia : A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(3), 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.09.027>

Sep, Y. C. P., Leeuwis, A. E., Exalto, L. G., Boomsma, J. M., Prins, N. D., Verwer, J. H., Scheltens, P., van der Flier, W. M., Biessels, G. J., & TRACE-VCI study group. (2022). Neuropsychiatric Symptoms as Predictor of Poor Clinical Outcome in Patients With Vascular Cognitive Impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 30(7), 813-824. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.12.014>

Simon, J. J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., & Kaiser, S.

- (2010). Neural correlates of reward processing in schizophrenia—Relationship to apathy and depression. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.11.007>
- Simpkins, C., & Yang, F. (2022). Muscle power is more important than strength in preventing falls in community-dwelling older adults. *Journal of Biomechanics*, 134, 111018. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2022.111018>
- Simpson, E. H., & Balsam, P. D. (2015). The Behavioral Neuroscience of Motivation : An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. In E. H. Simpson & P. D. Balsam (Éds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation* (Vol. 27, p. 1-12). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2015\\_402](https://doi.org/10.1007/7854_2015_402)
- Singh, T., & Newman, A. B. (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Research Reviews*, 10(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>
- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., Ferrie, J. E., & Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline : Results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, 344(jan04 4), d7622-d7622. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7622>
- Sinha, N., Manohar, S., & Husain, M. (2013). Impulsivity and apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 255-283. <https://doi.org/10.1111/jnp.12013>
- Sivertsen, H., Bjørkløf, G. H., Engedal, K., Selbæk, G., & Helvik, A.-S. (2015). Depression and Quality of Life in Older Persons : A Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40(5-6), 311-339. <https://doi.org/10.1159/000437299>
- Skidmore, F. M., Yang, M., Baxter, L., von Deneen, K., Collingwood, J., He, G., Tandon, R., Korenkevych, D., Savenkov, A., Heilman, K. M., Gold, M., & Liu, Y. (2013). Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease. *NeuroImage*, 81, 484-495. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.012>
- Skorvanek, M., Gdovinova, Z., Rosenberger, J., Ghorbani Saeedian, R., Nagyova, I., Groothoff, J. W., & van Dijk, J. P. (2015). The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(2), 80-87. <https://doi.org/10.1111/ane.12282>
- Snijders, A. H., Verstappen, C. C., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2007). Assessing the interplay between cognition and gait in the clinical setting. *Journal of Neural Transmission*, 114(10), 1315-1321. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0781-x>
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy : Validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579-584. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>
- Soutschek, A., & Tobler, P. N. (2020). Causal role of lateral prefrontal cortex in mental effort and fatigue. *Human Brain Mapping*, 41(16), 4630-4640. <https://doi.org/10.1002/hbm.25146>
- Speechley, M., & Tinetti, M. (1991). Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(1), 46-52. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb05905.x>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2021). From exploration to exploitation : A shifting mental mode in late life development. *Trends in Cognitive Sciences*, 25(12), 1058-1071. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.09.001>

- Starkstein, S. E. (2000). Apathy and Withdrawal. *International Psychogeriatrics*, 12(S1), 135-137. <https://doi.org/10.1017/S1041610200006918>
- Starkstein, S. E. (2006). A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(1), 8-11. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069575>
- Starkstein, S. E., & Brockman, S. (2018). The neuroimaging basis of apathy : Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia*, 118(Pt B), 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.042>
- Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. G. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1088-1092. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.136895>
- Steffens, D. C., Fahed, M., Manning, K. J., & Wang, L. (2022). The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults : A review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Translational Psychiatry*, 12(1), 525. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02292-3>
- Strauss, G. P., Frank, M. J., Waltz, J. A., Kasanova, Z., Herbener, E. S., & Gold, J. M. (2011). Deficits in Positive Reinforcement Learning and Uncertainty-Driven Exploration Are Associated with Distinct Aspects of Negative Symptoms in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 69(5), 424-431. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.015>
- Strauss, G. P., Whearty, K. M., Morra, L. F., Sullivan, S. K., Ossenfort, K. L., & Frost, K. H. (2016). Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophrenia Research*, 170(1), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.12.006>
- Studenski, S., Hayes, R. P., Leibowitz, R. Q., Bode, R., Lavery, L., Walston, J., Duncan, P., & Perera, S. (2004). Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty : Development of a measure based on clinical judgment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(9), 1560-1566. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52423.x>
- Sui, X., LaMonte, M. J., Laditka, J. N., Hardin, J. W., Chase, N., Hooker, S. P., & Blair, S. N. (2007). Cardiorespiratory Fitness and Adiposity as Mortality Predictors in Older Adults. *JAMA*, 298(21), 2507. <https://doi.org/10.1001/jama.298.21.2507>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (1998). *Reinforcement Learning : An Introduction*.
- Tanaka, M., Shigihara, Y., Ishii, A., Funakura, M., Kanai, E., & Watanabe, Y. (2012). Effect of mental fatigue on the central nervous system : An electroencephalography study. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 48. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-48>
- Tari, A. R., Nauman, J., Zisko, N., Skjellegrind, H. K., Bosnes, I., Bergh, S., Stensvold, D., Selbæk, G., & Wisløff, U. (2019). Temporal changes in cardiorespiratory fitness and risk of dementia incidence and mortality : A population-based prospective cohort study. *The Lancet. Public Health*, 4(11), e565-e574. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30183-5)
- Tay, J., Lisiecka-Ford, D. M., Hollocks, M. J., Tuladhar, A. M., Barrick, T. R., Forster, A., O'Sullivan, M. J., Husain, M., de Leeuw, F.-E., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2020). Network neuroscience of apathy in cerebrovascular disease. *Progress in Neurobiology*, 188, 101785. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101785>
- Tay, J., Tuladhar, A. M., Hollocks, M. J., Brookes, R. L., Tozer, D. J., Barrick, T. R., Husain, M., De Leeuw, F.-E., & Markus, H. S. (2019). Apathy is associated with large-scale white matter network disruption in small vessel disease. *Neurology*,

10.1212/WNL.0000000000007095. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007095>

Taylor, D. (2014). Physical activity is medicine for older adults. *Postgraduate Medical Journal*, *90*(1059), 26-32. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2012-131366>

Taylor, M. E., Toots, A., Lord, S. R., Payne, N., & Close, J. C. T. (2021). Cognitive Domain Associations with Balance Performance in Community-Dwelling Older People with Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *81*(2), 833-841. <https://doi.org/10.3233/JAD-201325>

Telenius, E. W., Engedal, K., & Bergland, A. (2015). Effect of a High-Intensity Exercise Program on Physical Function and Mental Health in Nursing Home Residents with Dementia : An Assessor Blinded Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, *10*(5), e0126102. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126102>

Theleritis, C., Politis, A., Siarkos, K., & Lyketsos, C. G. (2014). A review of neuroimaging findings of apathy in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, *26*(2), 195-207. <https://doi.org/10.1017/S1041610213001725>

Tian, Q., An, Y., Resnick, S. M., & Studenski, S. (2016). The relative temporal sequence of decline in mobility and cognition among initially unimpaired older adults : Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Age and Ageing*, *ageing;afw185v1*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw185>

Tian, Q., Chastan, N., Bair, W.-N., Resnick, S. M., Ferrucci, L., & Studenski, S. A. (2017). The brain map of gait variability in aging, cognitive impairment and dementia—A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *74*, 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.020>

Tolea, M. I., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2015). Longitudinal Associations between Physical and Cognitive Performance among Community-Dwelling Older Adults. *PLoS ONE*, *10*(4), e0122878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122878>

Tolea, M. I., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2016). Trajectory of Mobility Decline by Type of Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *30*(1), 60-66. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000091>

Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E., & Zald, D. H. (2009). Worth the 'EEfRT'? The Effort Expenditure for Rewards Task as an Objective Measure of Motivation and Anhedonia. *PLoS ONE*, *4*(8), e6598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006598>

Tremblay, L., & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, *398*(6729), 704-708. <https://doi.org/10.1038/19525>

Tung, J. Y., Rose, R. V., Gammada, E., Lam, I., Roy, E. A., Black, S. E., & Poupart, P. (2014). Measuring life space in older adults with mild-to-moderate Alzheimer's disease using mobile phone GPS. *Gerontology*, *60*(2), 154-162. <https://doi.org/10.1159/000355669>

Tunnard, C., Whitehead, D., Hurt, C., Wahlund, L. O., Mecocci, P., Tsolaki, M., Vellas, B., Spenger, C., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., & AddNeuroMed Consortium. (2011). Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(7), 741-748. <https://doi.org/10.1002/gps.2603>

Tushman, M. L., & O'Reilly, C. A. (1996). Ambidextrous Organizations : Managing Evolutionary and Revolutionary Change. *California Management Review*, *38*(4), 8-29. <https://doi.org/10.2307/41165852>

- Valembois, L., Oasi, C., Pariel, S., Jarzebowski, W., Lafuente-Lafuente, C., & Belmin, J. (2015). Wrist actigraphy : A simple way to record motor activity in elderly patients with dementia and apathy or aberrant motor behavior. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(7), 759-764. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0530-z>
- Vallerand, R. J., & Thill, E. E. (. (1993). Vallerand, R. J. et Thill, E. E. (1993). Introduction à la psychologie de la motivation. Laval : Éditions Études Vivantes. *Revue des sciences de l'éducation*, 20(2), 411. <https://doi.org/10.7202/031733ar>
- Van Dyck, C. H., Arnsten, A. F. T., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., Lerner, A. J., Porsteinsson, A. P., Scherer, R. W., Levey, A. I., Herrmann, N., Jamil, N., Mintzer, J. E., Lanctôt, K. L., & Rosenberg, P. B. (2021). Neurobiologic Rationale for Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease With Methylphenidate. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(1), 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.026>
- Van Geel, F., Moundjian, L., Lamers, I., Bielen, H., & Feys, P. (2020). Measuring walking-related performance fatigability in clinical practice : A systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(1). <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05878-7>
- van Dalen, J. W., van Wanrooij, L. L., Moll van Charante, E. P., Brayne, C., van Gool, W. A., & Richard, E. (2018). Association of Apathy With Risk of Incident Dementia : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(10), 1012. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1877>
- Vandervoort, A. A., & McComas, A. J. (1986). Contractile changes in opposing muscles of the human ankle joint with aging. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 61(1), 361-367. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.61.1.361>
- Vassena, E., Holroyd, C. B., & Alexander, W. H. (2017). Computational Models of Anterior Cingulate Cortex : At the Crossroads between Prediction and Effort. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 316. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00316>
- Vergheze, J., Annweiler, C., Ayers, E., Barzilai, N., Beauchet, O., Bennett, D. A., Bridenbaugh, S. A., Buchman, A. S., Callisaya, M. L., Camicioli, R., Capistrant, B., Chatterji, S., De Cock, A.-M., Ferrucci, L., Giladi, N., Guralnik, J. M., Hausdorff, J. M., Holtzer, R., Kim, K. W., ... Wang, C. (2014). Motoric cognitive risk syndrome : Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, 83(8), 718-726. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000717>
- Veronese, N., Honvo, G., Amuthavalli Thiyagarajan, J., Rizzoli, R., Cooper, C., Bruyère, O., Mikton, C., Sumi, Y., Diaz, T., Reginster, J.-Y., Banerjee, A., Nasser, A.-D., Sandrine, A., Cédric, A., Mylène, A.-L., Ivan, B., Charlotte, B., Clemens, B., Olivier, B., ... the members of the WHO Collaborating Center Working Group on Locomotor Capacity. (2022). Attributes and definitions of locomotor capacity in older people : A World Health Organisation (WHO) locomotor capacity working group meeting report. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(3), 481-483. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02080-5>
- Veronese, N., Stubbs, B., Trevisan, C., Bolzetta, F., De Rui, M., Solmi, M., Sartori, L., Musacchio, E., Zambon, S., Perissinotto, E., Crepaldi, G., Manzato, E., & Sergi, G. (2016). What physical performance measures predict incident cognitive decline among intact older adults? A 4.4year follow up study. *Experimental Gerontology*, 81, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.008>
- Vijayaraghavan, L., Krishnamoorthy, E. S., Brown, R. G., & Trimble, M. R. (2002). Abulia : A delphi survey of British neurologists and psychiatrists. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 1052-1057. <https://doi.org/10.1002/mds.10194>

- Volpi, E., Nazemi, R., & Fujita, S. (2004). Muscle tissue changes with aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 7(4), 405-410.
- Waltz, J. A., Frank, M. J., Wiecki, T. V., & Gold, J. M. (2011). Altered probabilistic learning and response biases in schizophrenia : Behavioral evidence and neurocomputational modeling. *Neuropsychology*, 25(1), 86-97. <https://doi.org/10.1037/a0020882>
- Waltz, J. A., Wilson, R. C., Albrecht, M. A., Frank, M. J., & Gold, J. M. (2020). Differential Effects of Psychotic Illness on Directed and Random Exploration. *Computational Psychiatry*, 4(0), 18. [https://doi.org/10.1162/CPSY\\_a\\_00027](https://doi.org/10.1162/CPSY_a_00027)
- Watson, N. L., Rosano, C., Boudreau, R. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Sutton-Tyrrell, K., Hardy, S. E., Atkinson, H. H., Yaffe, K., Satterfield, S., Harris, T. B., Newman, A. B., & for the Health ABC Study. (2010). Executive Function, Memory, and Gait Speed Decline in Well-Functioning Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65A(10), 1093-1100. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq111>
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility : Age effects on switching. *Neuropsychology*, 19(3), 345-352. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345>
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Wisniewski, A., Delis, D. C., & Kaplan, E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*, 14(3), 409-414. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.14.3.409>
- Weiler, J. A., Bellebaum, C., & Daum, I. (2008). Aging affects acquisition and reversal of reward-based associative learning. *Learning & Memory*, 15(4), 190-197. <https://doi.org/10.1101/lm.890408>
- White, D. K., Neogi, T., Nevitt, M. C., Peloquin, C. E., Zhu, Y., Boudreau, R. M., Cauley, J. A., Ferrucci, L., Harris, T. B., Satterfield, S. M., Simonsick, E. M., Strotmeyer, E. S., & Zhang, Y. (2013). Trajectories of Gait Speed Predict Mortality in Well-Functioning Older Adults : The Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 456-464. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls197>
- Wiencke, K., Horstmann, A., Mathar, D., Villringer, A., & Neumann, J. (2020). Dopamine release, diffusion and uptake : A computational model for synaptic and volume transmission. *PLOS Computational Biology*, 16(11), e1008410. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008410>
- Wong, S., Wei, G., Husain, M., Hodges, J. R., Piguet, O., Irish, M., & Kumfor, F. (2022). Altered reward processing underpins emotional apathy in dementia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3758/s13415-022-01048-2>
- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait : A review of an emerging area of research. *Gait & Posture*, 16(1), 1-14. [https://doi.org/10.1016/s0966-6362\(01\)00156-4](https://doi.org/10.1016/s0966-6362(01)00156-4)
- Wouts, L., Van Kessel, M., Beekman, A. T. F., Marijnissen, R. M., & Oude Voshaar, R. C. (2020). Empirical support for the vascular apathy hypothesis: A structured review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(1), 3-11. <https://doi.org/10.1002/gps.5217>
- Wu, R., Ditroilo, M., Delahunt, E., & De Vito, G. (2021). Age Related Changes in Motor Function (II). Decline in Motor Performance Outcomes. *International Journal of Sports Medicine*, 42(03), 215-226. <https://doi.org/10.1055/a-1265-7073>
- Wu, S., Barugh, A., Macleod, M., & Mead, G. (2014). Psychological Associations of Poststroke Fatigue : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 45(6), 1778-1783.

<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004584>

Yao, H., Takashima, Y., Araki, Y., Uchino, A., Yuzuriha, T., & Hashimoto, M. (2015). Leisure-Time Physical Inactivity Associated with Vascular Depression or Apathy in Community-Dwelling Elderly Subjects : The Sefuri Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(11), 2625-2631. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.07.018>

Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait: EF and Gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342. <https://doi.org/10.1002/mds.21720>

Zahodne, L. B. (2021). Psychosocial Protective Factors in Cognitive Aging : A Targeted Review. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 36(7), 1266-1273. <https://doi.org/10.1093/arclin/acab051>

Zahodne, L. B., Manly, J. J., MacKay-Brandt, A., & Stern, Y. (2013). Cognitive Declines Precede and Predict Functional Declines in Aging and Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 8(9), e73645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073645>

Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia : Insights into their neural correlates. *Neurology*, 71(10), 736-742. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95>

Zeghari, R., König, A., Guerchouche, R., Sharma, G., Joshi, J., Fabre, R., Robert, P., & Manera, V. (2021). Correlations Between Facial Expressivity and Apathy in Elderly People With Neurocognitive Disorders : Exploratory Study. *JMIR Formative Research*, 5(3), e24727. <https://doi.org/10.2196/24727>

Zeghari, R., Lockwood, P. L., L'Yvonnet, T., Jo, C., Robert, P., & Manera, V. (2021). TaPiscine : An effort-based decision-making task for apathy assessment in people with neurocognitive disorders. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S6), e057746. <https://doi.org/10.1002/alz.057746>

Zeitzer, J. M., David, R., Friedman, L., Mulin, E., Garcia, R., Wang, J., Yesavage, J. A., Robert, P. H., & Shannon, W. (2013). Phenotyping apathy in individuals with Alzheimer disease using functional principal component analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 21(4), 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2012.12.012>

Zhao, Q.-F., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Tan, M.-S., Tan, L., Xu, W., Li, J.-Q., Wang, J., Lai, T.-J., & Yu, J.-T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 190, 264-271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>

**PARTIE 5**  
**ANNEXES**

---

## Annexe 1.

Critères diagnostiques de l'apathie de Starkstein & Leentjens (2008)

---

**Box 1 Diagnostic criteria for apathy (Starkstein 2000<sup>7</sup>, adapted from Marin 1991<sup>32</sup>) (adaptations proposed by the authors are indicated in bold type)**

(A) Lack of motivation relative to the patient's previous level of functioning or the standards of his or her age and culture as indicated either by subjective account or observation by others.

(B) Presence **for at least 4 weeks during most of the day**, of at least 1 symptom belonging to each of the following three domains:

**Diminished goal directed behaviour**

1. Lack of effort or energy to perform everyday activities.
2. Dependency on prompts from others to structure everyday activities.

**Diminished goal directed cognition**

1. Lack of interest in learning new things, or in new experiences.
2. Lack of concern about one's personal problems.

**Diminished concomitants of goal directed behaviour**

1. Unchanging or flat affect
2. Lack of emotional responsivity to positive or negative events.

(C) The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning.

(D) The symptoms are not due to diminished level of consciousness or the direct physiological effects of a substance.

## Annexe 2.

### Critères diagnostiques de l'apathie de Robert et al., (2008)

#### Diagnostic Criteria for Apathy

For a diagnosis of Apathy the patient should fulfil the criteria **A, B, C** and **D**

	YES	NO	NA*
<b>A - Loss of or diminished motivation in comparison to the patient's previous level of functioning and which is not consistent with his age or culture. These changes in motivation may be reported by the patient himself or by the observations of others.</b>			
<b>B - Presence of at least one symptom in at least two of the three following domains for a period of at least four weeks and present most of the time</b>			
<b>Domain B1:</b> Loss of, or diminished, goal-directed behaviour as evidenced by at least one of the following:			
- Loss of self-initiated behaviour (for example: starting conversation, doing basic tasks of day-to-day living, seeking social activities, communicating choices)			
- Loss of environment-stimulated behaviour (for example: responding to conversation, participating in social activities)			
<b>Domain B2:</b> Loss of, or diminished, goal-directed cognitive activity as evidenced by at least one of the following:			
- Loss of spontaneous ideas and curiosity for routine and new events (i.e, challenging tasks, recent news, social opportunities, personal/family and social affairs)			
- Loss of environment-stimulated ideas and curiosity for routine and new events (i.e, in the persons residence, neighborhood or community)			
<b>Domain B3:</b> Loss of, or diminished, emotion as evidenced by at least one of the following:			
- Loss of spontaneous emotion, observed or self-reported (for example, subjective feeling of weak or absent emotions, or observation by others of a blunted affect)			
- Loss of emotional responsiveness to positive or negative stimuli or events (for example, observer-reports of unchanging affect, or of little emotional reaction to exciting events, personal loss, serious illness, emotional-laden news)			
<b>C - These symptoms (A - B) cause clinically significant impairment in personal, social, occupational, or other important areas of functioning.</b>			
<b>D. - The symptoms (A - B) are not exclusively explained or due to physical disabilities (e.g. blindness and loss of hearing), to motor disabilities, to diminished level of consciousness or to the direct physiological effects of a substance (e.g. drug of abuse, a medication).</b>			
<b>APATHY DIAGNOSTIC (according to A, B, C, D)</b>			

\* NA = not applicable

## Annexe 3.

### Critères diagnostiques de l'apathie de Robert et al., (2018)

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

CRITÈRE B		
<b>B1. COMPORTEMENT &amp; COGNITION</b>		
Perte ou diminution des comportements dirigés vers un but et de l'activité cognitive mis en évidence par la présence d'un des aspects suivants :	Oui	Non
<b>Niveau d'activité général</b> : Le patient présente une réduction du niveau d'activité à la maison soit au domicile ou au travail, fournit moins d'efforts pour initier ou accomplir des tâches de manière spontanée, ou a besoin d'être incité pour les réaliser.		
<b>Persistance des activités</b> : Il/Elle persiste moins dans le maintien d'une activité ou d'une conversation, dans la recherche de solutions à un problèmes ou dans l'élaboration de voies alternatives pour les résoudre lorsqu'elles ils deviennent difficiles.		
<b>Prendre des décisions</b> : Il/Elle a moins d'intérêt et prend plus de temps pour prendre des décisions quand différentes alternatives existent. (par ex pour choisir des programmes tv, préparer des repas, choisir un menu, etc.)		
<b>Intérêt pour des enjeux externes</b> : Il/Elle a moins d'intérêt, réagit moins aux nouvelles quelles soit bonnes ou mauvaises ou à moins d'intérêt pour faire de nouvelles activités		
<b>Bien-être personnel</b> : Il/Elle s'intéresse moins à sa santé et son bien-être ou à son image (apparence générale, toilette, habits, etc.)		

<b>B2. EMOTION</b>		
Perte ou diminution des émotions mises en évidence par au moins un des aspects suivants :	Oui	Non
<b>Emotions spontanées</b> : Il/Elle montre moins d'émotions spontanées (auto-générée) pour ses propres affaires, ou semble moins intéressé par des événements qui devraient l'affecter ou affecter ses proches.		
<b>Réactions émotionnelles face à l'environnement</b> : Il/Elle exprime moins de réactions en réponse à des événements positifs ou négatifs dans son environnement qui le/la touchent directement ou les personnes qu'Il/Elle connaît bien (répond à une blague, à des informations à la TV ou aux scènes d'un film, ou quand Il/Elle est perturbé ou incité à effectuer des tâches déplaisantes).		
<b>Impact sur autrui</b> : Il/Elle est moins concerné par l'impact de ses actions ou de ses sentiments ou de ses sentiments envers les personnes qui l'entourent.		
<b>Empathie</b> : Il/Elle a moins d'empathie envers les émotions ou sentiments de l'autre (être heureux ou triste quand l'autre est heureux ou triste ou inversement, triste quand l'autre est triste, ou être touché émotionnellement quand une personne a besoin d'aide)		
<b>Expression verbales ou physiques</b> : Il/Elle montre moins de réactions verbales ou physiques qui indiquent son ressenti émotionnel.		

<b>B3. INTERACTIONS SOCIALES</b>	Oui	Non
Perte ou diminution de l'engagement dans des interactions sociales mises en évidence par au moins un des aspects suivants :		
<b>Initiatives sociales spontanées</b> : Le patient prend spontanément moins d'initiatives pour proposer des activités sociales ou de loisir à sa famille ou autres.		
<b>Interactions sociales stimulées par l'environnement</b> : Il/Elle participe moins ou est moins à l'aise ou plus ou est indifférent aux activités, sociales ou de loisirs, proposées par son entourage.		
<b>Relations avec les proches</b> : Il/Elle s'intéresse moins aux membre de la famille ( par ex savoir ce qu'il leur arrive, les voir ou les contacter)		
<b>Interactions verbales</b> : Il/Elle initie moins ou n'initie plus de conversation, ou l'interrompt précocement.		
<b>Domicile</b> : Il/Elle préfère rester chez lui/elle plus fréquemment ou plus longuement que d'habitude et s'intéresse moins à sortir pour voir ses proches ou ses amis.		

<b>CRITERE B - Résumé</b>	Yes	No
La présence d'au moins 2 de ces 3 dimensions( <b>B1, B2, B3</b> ) la plupart du temps durant les 4 dernières semaines		

<b>CRITÈRE C</b>	Oui	Non
Les critères A et B causent une altération cliniquement significative des occupations personnelles et sociales, ou d'autres aspects importants du fonctionnement.		

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

<b>DIAGNOSTIC DE L'APATHIE</b>	Oui	Non
Positif si les critères A, B, C and D sont présent present.		

## Annexe 4.

Inventaire Apathie – Version clinicien (Robert et al., 2002)

---

<p><b>Emoussement affectif :</b> Le patient se montre-t-il affectueux ? manifeste-t-il des émotions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	<b>Score / 4</b>
<p><b>Perte d'initiative:</b> Le patient engage-t-il une conversation de manière spontanée ? Prends-il des décisions ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	
<p><b>Perte d'intérêt :</b> Le patient a-t-il des intérêts ? S'intéresse-t-il aux activités et aux projets de autres ? Manifeste de l'intérêt pour ses amis et membres de sa famille ? 0 : Absence de trouble 1 - 2 : Trouble modéré 3 - 4 : trouble majeur</p>	

## Annexe 5.

### Apathy Motivation Index (Ang et al., 2017)

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'affirmations. Réfléchissez à votre vie au cours des deux dernières semaines et pour chaque affirmation, sélectionnez la réponse qui correspond le mieux à votre vie actuelle. Sélectionnez « complètement vrai » si cette affirmation vous décrit parfaitement, « complètement faux » si cela ne correspond pas du tout à votre vie au cours des deux dernières semaines ou les réponses intermédiaires selon le cas.

Items			Complètement vrai	Plutôt vrai	Ni vrai ni faux	Faux la plupart du temps	Complètement faux
1	ES	Je me sens triste ou bouleversé(e) quand j'apprends des mauvaises nouvelles.					
2	SM	J'engage facilement la conversation avec n'importe qui.					
3	SM	J'aime bien faire des activités avec des personnes que je connais depuis peu					
4	SM	Je propose à mes amis des activités à faire ensemble					
5	BA	Je prends des décisions avec détermination et sans hésitation					
6	ES	Après avoir pris une décision, je me demande si j'ai fait le mauvais choix					
7	ES	Au cours des deux dernières semaines, je dirais que je me préoccupe beaucoup de ce que mes proches pensent de moi					
8	SM	Je sors avec des amis toutes les semaines					
9	BA	Quand je décide de faire quelque chose, je m'y mets facilement					
10	BA	Je n'aime pas paresser					
11	BA	Je fais les tâches quand elles doivent être faites, sans que l'on me le rappelle					
12	BA	Quand je décide de faire quelque chose, je suis motivé(e) à le terminer					
13	ES	Je me sens vraiment mal si je dis quelque chose de blessant					
14	SM	J'initie la conversation spontanément					
15	BA	Si je dois faire quelque chose, je le fais immédiatement afin que ça soit réglé					
16	ES	J'ai de la peine lorsque j'apprends qu'une connaissance a eu un accident ou est tombé malade					
17	SM	J'aime avoir le choix parmi plusieurs activités					
18	ES	Si je me rends compte que j'ai été désagréable avec quelqu'un, je me sens terriblement coupable					

## Annexe 6.

### Dimensional Apathy Scale (Radakovic et al., 2014)

---

#### **f-DAS (auto-administrée)**

(French Dimensional Apathy Scale)

M'barek, Radakovic, Noquet, Laurent, et Allain (2018).

Patient : .....

Date : .....

Choisissez la réponse correspondant le mieux à ce que vous avez **ressenti, fait ou pensé** durant le dernier mois : (Entourez la réponse qui convient)

- |  |  |
|--|--|
| <p>1. J'ai besoin d'encouragements pour débiter une activité</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>2. Je suis à l'initiative des contacts avec mes ami(e)s</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>3. J'exprime mes émotions</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>4. Je pense à de nouvelles choses à faire pendant ma journée</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>5. Je me sens concerné(e) par ce que les membres de ma famille ressentent</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>6. Il m'arrive de regarder dans le vide</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> | <p>7. Avant de commencer quelque chose je réfléchis à ce que les autres pourraient ressentir à propos de cela</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>8. Je prévois mes activités de la journée par avance</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>9. Je me sens mal quand je reçois de mauvaises nouvelles</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>10. Je suis capable de me concentrer sur une tâche jusqu'à ce qu'elle soit terminée</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>11. Je manque de motivation dans ce que je fais</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>12. J'ai du mal à comprendre ce que les autres ressentent</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> |
|--|--|

## f-DAS (auto-administrée)

(French Dimensional Apathy Scale)

M'barek, Radakovic, Noquet, Laurent, et Allain (2018).

- |  |   |
|--|---|
| <p>13. Je me fixe des objectifs</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>14. J'essaie de nouvelles choses</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>15. Ce que mon comportement induit comme émotion chez les autres m'indiffère</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>16. J'agis en fonction de ce que j'ai pensé durant la journée</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>17. Quand je suis face à une tâche compliquée, j'ai du mal à organiser ce que j'ai à faire</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>18. Je sais me trouver des occupations</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> | <p>19. J'éprouve des difficultés lorsque je dois faire plusieurs choses à la fois</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>20. Je suis facilement ému(e) en regardant quelque chose de joyeux ou triste à la télévision</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>21. Je trouve difficile de rester concentré(e)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>22. Je suis plutôt spontané(e)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>23. Je suis facilement distrait(e)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> <p>24. Ce qui se passe autour de moi me laisse indifférent(e)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>◇ Presque toujours</li><li>◇ Souvent</li><li>◇ Parfois</li><li>◇ Presque jamais</li></ul> |
|--|---|



## Annexe 7.

### Inventaire Multidimensionnel de la Fatigue (Smets et al., 1995)

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentiez récemment.

Voici un exemple d'énoncé : **Je me sens reposé(e).**

Si vous pensez que cet énoncé est entièrement vrai, c'est-à-dire que vous êtes tout à fait d'accord avec celui-ci, encerclez le chiffre 5 à droite de l'énoncé, comme ceci : **Je me sens reposé(e).**

Répondez à toutes les questions en encerclant le chiffre approprié selon l'échelle suivante :

<< PAS DU TOUT D'ACCORD 3 4 TOUT À FAIT D'ACCORD >>

	VOTRE RÉPONSE					POUR LA CORRECTION*				
						GÉN	PHY	MEN	ACT	MOT
1. Je me sens en forme.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	6-rép				
2. Physiquement, je n'ai pas la force de faire grand-chose.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
3. Je me sens très actif.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>				6-rép	
4. J'ai envie de faire plein de choses agréables.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					6-rép
5. Je me sens fatigué(e).	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
6. Je crois que j'en fais beaucoup dans une journée.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>				6-rép	
7. Je suis capable de me concentrer sur ce que j'entreprends.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>			6-rép		
8. J'ai une bonne résistance physique.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>		6-rép			
9. Je suis stressé(e) à l'idée d'avoir quelque chose à faire.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
10. Je crois que je fais très peu dans une journée.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
11. J'arrive facilement à me concentrer.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>			6-rép		
12. Je me sens reposé(e).	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>	6-rép				
13. Il me faut beaucoup d'efforts pour me concentrer.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
14. Physiquement, je me sens en mauvaise condition.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
15. J'ai beaucoup de projets.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					6-rép
16. Je me fatigue facilement.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
17. Je n'achève que très peu de choses.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
18. J'ai envie de ne rien faire.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
19. Je me laisse facilement distraire.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>					
20. Physiquement, je me sens en excellente forme.	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="4"/>	<input type="text" value="5"/>		6-rép			
	<b>TOTAUX</b>									

\*Retranscrire les réponses encerclées dans les cases vides. Pour les items 1, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 12, 15 et 20 (case de correction identifiée « 6-rép »), il faut inverser le score: calculer « 6 - réponse encerclée », et inscrire le résultat dans la case. En bas de page, calculer les totaux des cinq sous-échelles en additionnant les chiffres inscrits dans les cases de correction.

## Annexe 8.

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

---

- 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
- 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.

*« Durant la semaine passée j'ai trouvé que... »*

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