



HAL
open science

**Améliorer la prise en charge des troubles des fonctions
exécutives chez le patient cérébro-lésé : apports de la
remédiation pseudo-écologique et de la stimulation
électrique transcrânienne sur la performance
comportementale et l'activité électrophysiologique**

Claire Lebely

► **To cite this version:**

Claire Lebely. Améliorer la prise en charge des troubles des fonctions exécutives chez le patient cérébro-lésé : apports de la remédiation pseudo-écologique et de la stimulation électrique transcrânienne sur la performance comportementale et l'activité électrophysiologique. Neurosciences. Université de Toulouse, 2024. Français. NNT : 2024TLSES116 . tel-04770143

HAL Id: tel-04770143

<https://theses.hal.science/tel-04770143v1>

Submitted on 6 Nov 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.

Doctorat de l'Université de Toulouse

préparé à l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Améliorer la prise en charge des troubles des fonctions
exécutives chez le patient cérébro-lésé. Apports de la
remédiation pseudo-écologique et de la stimulation électrique
transcrânienne sur la performance comportementale et
l'activité électrophysiologique

Thèse présentée et soutenue, le 25 juillet 2024 par

CLAIRE LEBELY

École doctorale

CLESCO - Comportement, Langage, Éducation, Socialisation, Cognition

Spécialité

Neurosciences, comportement et cognition

Unité de recherche

ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)

Thèse dirigée par

Xavier DE BOISSEZON et Sébastien SCANNELLA

Composition du jury

M. PHILIPPE AZOUVI, Rapporteur, AP-HP, Garches

Mme MATHILDE CHEVIGNARD, Rapporteur, Hôpitaux de Saint-Maurice

M. ERIC SORITA, Examineur, Institut Universitaire des Sciences de la Réadaptation, Université de Bordeaux

M. PHILIPPE MARQUE, Examineur, Université Toulouse III - Paul Sabatier- CHU TOULOUSE

M. Xavier DE BOISSEZON, Directeur de thèse, Université Toulouse III - Paul Sabatier-CHU TOULOUSE

M. Sébastien SCANNELLA, Co-directeur de thèse, ISAE SUPAERO

“L'entraînement cognitif fournit un ensemble de méthodes cruciales pour guider ou sculpter la plasticité afin d'obtenir des réseaux fonctionnellement intégrés et des résultats comportementaux cohérents. »
Chen and D'Esposito 2010

Résumé

Les lésions cérébrales acquises, qu'elles soient traumatiques ou vasculaires, sont à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et cognitives. Les troubles des fonctions exécutives contribuent à l'altération de l'accomplissement des tâches en vie quotidienne, et ont un impact majeur sur la qualité de vie et de l'autonomie des patients. Pour compenser ces déficits et améliorer leur autonomie, les patients atteints d'un syndrome dysexécutif nécessitent une prise en charge adaptée et spécifique.

Actuellement, les batteries de rééducation et les techniques disponibles présentent souvent une faible validité écologique ce qui limite les possibilités de transfert d'apprentissage vers la vie quotidienne. Afin de favoriser ce transfert, il semble crucial de proposer des interventions impliquant des activités fonctionnelles représentatives de la vie quotidienne.

Dans cette perspective, nous avons proposé un entraînement cognitif informatisé (Covirtua Cognition®) simulant des situations réelles dans un environnement virtuel. Le premier objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer l'efficacité de ce programme de rééducation sur les performances dans la réalisation des activités de la vie quotidienne en situation réelle (transfert d'apprentissage). Pour cela, deux études en multiples cas uniques (SCED) ont été menées, utilisant comme mesure répétée une échelle d'atteinte d'objectifs individualisés, la Goal Attainment Scale. Ce type d'étude permet d'évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive avec un échantillon restreint de patients, en recueillant un grand nombre de mesures répétées tout au long de l'étude.

Dans la seconde étude, afin de potentialiser les effets de la rééducation, des stimulations cérébrales ont été appliquées pendant l'entraînement cognitif. L'objectif de cette étude a été d'explorer l'efficacité de cet entraînement cognitif « pseudo-écologique », couplé à des stimulations électriques transcrâniennes de type tRNS (*transcranial Random Noise Stimulation*), appliqué sur le cortex préfrontal droit, chez des patients cérébro-lésés ayant des troubles des fonctions exécutives.

Dans cette seconde étude, deux grands axes de recherche ont été définis pour évaluer l'impact de ce programme sur les performances comportementales d'une part et les modifications de l'activité cérébrale mesurée en EEG d'autre part. D'un point de vue comportemental, nous avons évalué les performances, en situation de vie quotidienne, grâce à la Goal Attainment Scale. De plus, le fonctionnement exécutif a été évalué par la batterie de tests informatisés « Test Attentional Performance » avant et après l'intervention.

Un dernier article, sous la forme d'une « scoping review », répertorie l'ensemble des critères de jugement principaux, utilisés comme mesures répétées en SCED, pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive à l'échelle individuelle.

Nos résultats mettent en évidence des effets modérés de l'intervention visibles principalement à long terme, tant au niveau comportemental qu'électrophysiologique. De plus, il semble que la stimulation n'ait pas renforcé les effets de l'intervention puisque nous avons retrouvé des résultats similaires dans nos 2 études menées en SCED à savoir une atteinte d'au moins 1 des 3 objectifs fixés pour 8 patients.

Enfin, les conclusions de la « scoping review » mettent en évidence l'importance du choix de la mesure répétée dans les études SCED, tout en proposant un outil visuel pour aider dans ce choix.

Cette thèse contribue à l'avancée des connaissances de la réadaptation du syndrome dysexécutif, permettant d'affiner le profil de patients répondeurs et non répondeurs afin d'optimiser leurs prises en charge. Par ailleurs, ce travail permet de mieux comprendre l'impact d'un programme cognitif sur l'activité cérébrale.

De futures investigations sont nécessaires pour identifier des marqueurs neurofonctionnels, plus objectifs, en EEG, prédicteurs d'une rééducation efficace.

Mots clés : Remédiation cognitive, tâches écologiques, syndrome dysexécutif, lésion cérébrale acquise, étude en multiple cas unique ; fonctions exécutives

Abstract

Acquired brain injury, whether traumatic or vascular, lead to motor, sensory and cognitive impairments. Executive function disorders contribute to the impairment of daily tasks, significantly impacting patients' quality of life and autonomy. To compensate for these deficits and improve their independence, patients with dysexecutive syndrome require tailored, specific treatment.

Currently, available rehabilitation batteries and techniques often lack ecological validity, limiting the transfer of learning to daily life. To facilitate this transfer, it is crucial to propose more "ecological" interventions involving functional activities representative of daily life. In this perspective, we proposed a computerized cognitive training (Covirtua Cognition®) simulating real-life situations in a virtual environment. The first objective of this thesis work was to evaluate the effectiveness of this rehabilitation program on performance in carrying out activities of daily living in real-life situations (transfer of learning). For this purpose, two single-case experimental design studies (SCED) were conducted, using as a repeated measure an individualized goal attainment scale, the Goal Attainment Scale. This type of study allows evaluating the effectiveness of a cognitive intervention with a small sample of patients by collecting a large number of repeated measures throughout the study.

In the second study, to enhance the effects of rehabilitation, brain stimulations were applied during cognitive training. The objective of this study was to explore the effectiveness of this "pseudo-ecological" cognitive training, coupled with transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) applied to the right prefrontal cortex, in patients with acquired brain injuries with executive function disorders.

In this second study, two main research axes were defined to evaluate the impact of this program on behavioral performances on one hand, and changes in brain activity measured by EEG on the other hand. Behaviorally, we assessed performances in daily life situations using the Goal Attainment Scale. Additionally, executive functioning was evaluated using the computerized Test Attentional Performance battery before and after the intervention.

A final article, in the form of a scoping review, lists all the main outcome criteria used as repeated measures in SCED studies to evaluate the effectiveness of cognitive intervention at the individual level.

Our results highlight moderate effects of the intervention, mainly visible in the long term, on both behavior and electrophysiology. Furthermore, it seems that stimulation did not enhance the effects of the intervention since we found similar results in our two studies conducted using SCED, with at least one of the three objectives achieved for 8 patients.

Finally, the conclusions of the scoping review highlight the importance of choosing the repeated measure in SCED studies, while providing a visual tool to aid in this choice. This thesis contributes to advancing knowledge on the rehabilitation of dysexecutive syndrome, allowing for the refinement of profiles of responder and non-responder patients to optimize

their management. Furthermore, this work helps to better understand the impact of a cognitive program on brain activity.

Future investigations are needed to identify more objective neurofunctional markers in EEG, predictors of effective rehabilitation.

Keywords: Cognitive remediation, ecological tasks, dysexecutive syndrome, acquired brain injury, Single Case Experimental Design study, executive functions.

Liste des publications et présentations spécifiques de la thèse

Articles scientifiques

C.Lebely, E.Lepron, C.Hamery, E.Montane, I.Bigarre, A.Lelièvre, M.Martin, M.Eymard, P.Peran, C.Bidou, E.Catella, B.Gentilhomme^a, R.Besse-Armise, S.Scannella, X.De Boissezon. Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.

C.Lebely, E.Lepron, A.Lelièvre, C.Hamery, X.De Boissezon, S.Scannella: Assessing the impact of cognitive intervention on EEG spectral power changes: results from a study of dysexecutive patients with brain injury. *Brain and Behavior*

C.Lebely, E.Lepron, C.Villepinte, S.Scannella, X.De Boissezon
Assessment of executive function (EF) impairments in adults with acquired brain injury across single case experimental design (SCED): a scoping review of primary outcomes. *Neuropsychological Rehabilitation*

Communications orales

Pr X. de Boissezon & **C. Lebely**, S.Scannella & E. Lepron (2023).

Results of an executive function-training program coupled with transcranial stimulation in chronic brain-injured patients: a single-case experimental design. ECNR 2023 (European Congress of NeuroRehabilitation), Aout 2023 - Lyon.

C.Lebely, E.Lepron, S.Scannella, X.De Boissezon (2022).

Results of an executive function training program associated with transcranial stimulation in brain-injured patients: a single-case experimental design (SCED). 37^{ième} congrès de la SOFMER (SOciété Française de MEdecine Physique et Réadaptation), Décembre 2022 - Rennes.

X.De Boissezon, **C.Lebely**, E.Lepron, S.Scannella (2022).

Premiers résultats d'un programme d'entraînement des fonctions exécutives couplé à une stimulation transcrânienne chez des patients cérébro-lésés : une étude en multiples cas uniques (SCED). 1ère journée traumatisme crânien Occitanie, Octobre 2022 - Toulouse.

X.De Boissezon, **C.Lebely**, E.Lepron, S.Scannella (2022).

Preliminary results of an executive function training program coupled with transcranial stimulation in brain-injured patients: a single-case experimental design. International Society Congress (ISPRM) and the European Society Congress (ESPRM), Juillet 2022 - Lisbonne.

Pr X. de Boissezon & **C. Lebely** (2022).

Which are the quality criteria for a publication using Single Case Experimental Design? International Society Congress (ISPRM) and the European Society Congress (ESPRM), Juillet 2022 - Lisbonne.

C.Lebely, E.Lepron, A.Lelièvre, S.Scannella, X.De Boissezon (2022).

Premiers résultats d'un programme d'entraînement des fonctions exécutives couplé à une stimulation transcrânienne chez des patients cérébro-lésés : une étude en multiples cas uniques

(SCED). JSDoC (Journée Scientifique des Doctorant·e·s), Mars 2022 - Toulouse.
Prix de la meilleure communication orale.

C.Lebely, E.Lepron, A.Lelièvre, S.Scannella, X.De Boissezon (2021).

Premiers résultats d'un programme d'entraînement des fonctions exécutives couplé à une stimulation transcrânienne chez des patients cérébro-lésés : une étude en multiples cas uniques (SCED), 36^{ième} congrès de la SOFMER (SOciété Française de MEdecine Physique et Réadaptation), Octobre 2021 - Lille.

Posters

C.Lebely, E.Lepron, C.Villepinte, S.Scannella, X.De Boissezon (2023).

Évaluation de l'efficacité de remédiations cognitives chez des patients cérébro-lésés à travers des études en multiples cas unique (SCED): « scoping review ». 38^{ième} congrès de la SOFMER (SOciété Française de MEdecine Physique et Réadaptation), octobre 2023 - Le Havre.

I.Bigarre, **C.Lebely**, E.Lepron, C.Hamery, E.Montane, A.Lelièvre, M.Martin, M.Eymard, P.Peran, C.Bidou, E.Catella, B.Gentilhomme, R.Besse-Armise, S.Scannella, X.De Boissezon (2023).

Evaluation de l'efficacité d'un programme d'entraînement des fonctions exécutives couplée à des stimulations électriques transcrânienne: résultats d'une étude en multiples cas uniques (SCED). 38^{ème} congrès de la SOFMER (SOciété Française de MEdecine Physique et Réadaptation) octobre 2023 - Le Havre.

C.Lebely, E.Lepron, A.Lelièvre, S.Scannella, X.De Boissezon (2022).

Evaluation of the effectiveness of an executive function training program coupled with transcranial stimulation in brain-injured patients: Preliminary results of a Single Case Experimental Design. Forum international du FENS (Federation of European Neuroscience Societies), Juillet 2022- Paris.

Liste des autres publications

Articles scientifiques

Villepinte C, Cormier C, Couderc M, **Lebely C**, Chih H, de Boissezon X, Ranka J, Gasq D. Task and ecologically based assessment of upper-limb passive function before and after botulinum injections in adults with stroke using the Upper-Limb Performance Assessment: French cross-cultural adaptation and feasibility pilot study. *Disabil Rehabil.* 2023 Mar;45(6):1087-1096. doi: 10.1080/09638288.2022.2055164. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35701095.

Charles PY, Vallet M, De La Faille R, Merville P, Lagarde S, Grenier N, **Lebely C**, Lepage B, Allard J, Kamar N, Tack I. Impact of menopausal status on kidney adaptation after unilateral nephrectomy for kidney donation in women. *J Nephrol.* 2021 Oct;34(5):1651-1657. doi: 10.1007/s40620-021-01067-1. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34061335.

Grellier J, Jaafar A, Martin A, El Alaoui M, **Lebely C**, Tack I, Vallet M. Syndrome of inappropriate anti-diuresis induces volume-dependent hypercalciuria. *Osteoporos Int.* 2017 Nov;28(11):3161-3168. doi: 10.1007/s00198-017-4186-x. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28812111.

Villepinte, C., Catella, E., Martin, M., Hidalgo, S., Téchené, S., **Lebely, C.**, Castel-Lacanal, E., de Boissezon, X., Chih, H., & Gasq, D. (2019). Validation of French upper limb Erasmus modified Nottingham Sensory Assessment in stroke. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.03.004>

Table des matières

Préambule	16
Liste des figures	18
Liste des tableaux	21
Liste des abréviations	22
INTRODUCTION GENERALE	23
1. PREMIERE PARTIE: CADRE THEORIQUE	25
1.1 Lésions cérébrales acquises	25
1.1.1 Traumatisme crânien	25
1.1.1.1 Définition du TC	25
1.1.1.2 Épidémiologie	26
1.1.2 Accident Vasculaire Cérébral.....	27
1.1.2.1 Définition de l'AVC	27
1.1.2.2 Épidémiologie	28
1.1.3 Conséquences des lésions cérébrales acquises.....	29
1.1.3.1 Symptômes et atteintes cognitives.....	29
1.1.3.2 Diagnostic et facteurs pronostics.....	30
1.1.3.3 Récupération après une LCA	32
1.2 Anatomie et plasticité cérébrale	34
1.2.1 Bases neuroanatomiques	34
1.2.2 Plasticité cérébrale	34
1.2.2.1 Définition de la plasticité cérébrale	34
1.2.2.2 Mécanismes de la plasticité cérébrale synaptique	35
1.2.2.3 Types de plasticité cérébrale	36
1.2.2.3.1 La plasticité induite par l'activité et l'apprentissage	36
1.2.2.3.2 La plasticité induite par une lésion cérébrale.....	37
1.3 Approches théoriques des fonctions exécutives	38
1.3.1 Historique.....	38
1.3.2 Définition des fonctions exécutives	39
1.3.3 Premier modèle neuroanatomique.....	39
1.3.4 Modélisations cognitives.....	41
1.3.5 Structures cérébrales des fonctions exécutives	48
1.4 Syndrome dysexécutif post lésion cérébrale	51
1.4.1 Définition et prévalence du SD	51
1.4.1.1 Les manifestations comportementales : versant « chaud ».....	52
1.4.1.2 Les manifestations cognitives : versant « froid »	53
1.4.1.3 Prévalence	53
1.4.2 Diagnostic et outils d'évaluation des fonctions exécutives.....	54
1.4.2.1 Approche analytique	55
1.4.2.1.1 GRéFEx (Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives)	55
1.4.2.1.2 Batterie de tests informatisés (TAP).....	56
1.4.2.2 Approche écologique.....	58
1.4.2.2.1 Évaluation des capacités dans un environnement choisi par le thérapeute	58
1.4.2.2.2 Évaluation des capacités dans l'environnement du patient.....	58
1.4.2.2.3 Évaluation en milieu de réalité virtuelle (RV).....	59
1.4.3 Impact des déficiences et classification selon le modèle de la CIF.....	60
1.5 Approche rééducative des troubles des fonctions exécutives	62
1.5.1 Définition de la rééducation cognitive	62
1.5.2 Différentes approches théoriques et stratégies de rééducation cognitive.....	63
1.5.2.1 Approches théoriques.....	63
1.5.2.1.1 Approche analytique.....	63
1.5.2.1.2 Approche fonctionnelle	63
1.5.2.1.3 Approche holistique.....	64

1.5.2.2	Stratégies de rééducation.....	65
1.5.2.2.1	Compensatrice : Aménagement de l'environnement et l'utilisation d'aides externes	65
1.5.2.2.2	Neurofonctionnelle : Entraînement d'habiletés spécifiques et fonctionnelles	66
1.5.2.2.3	Stratégie restauratrice	67
1.5.3	Les outils innovants.....	67
1.5.3.1	La Réalité Virtuelle (RV).....	68
1.5.3.1.1	Concept et application de la RV en rééducation cognitive	68
1.5.3.1.2	Intérêt de la RV en rééducation cognitive	69
1.5.3.1.3	Limites et hétérogénéité des études	70
1.5.3.2	La Stimulation cérébrale non invasive	72
1.5.3.2.1	Principe des stimulations cérébrales non invasives	73
1.5.3.2.2	Mécanisme d'action de la tRNS	74
1.5.3.2.3	L'utilisation de la tRNS dans la littérature	76
1.5.3.2.4	Intérêt de la tRNS en rééducation cognitive	76
1.6	Outils de neuroimagerie.....	77
1.6.1	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	78
1.6.2	Électroencéphalographie (EEG).....	78
1.6.2.1	Historique et origine du signal	78
1.6.2.2	Principe	81
1.6.2.3	Analyse des données	82
1.6.2.3.1	Domaine temporel	82
1.6.2.3.2	Domaine fréquentiel	83
1.6.2.3.3	Analyse temps-fréquence	84
1.7	Évaluation de l'efficacité d'une intervention en recherche clinique : designs expérimentaux.....	85
1.7.1	Essai Clinique Randomisé (ECR)	86
1.7.2	Single Case Experimental Design (SCED)	86
1.7.2.1	Généralités méthodologiques	86
1.7.2.2	Différents types de design	87
1.7.2.3	Recommandations et outils d'analyse de la qualité des SCED	91
1.7.2.3.1	Echelle de risques de biais RoBiNT (15-items R isk of B ias in N -of-1 T rials)	91
1.7.2.3.2	Les directives de publication: Single-Case Reporting guideline In BEhavioural interventions (SCRIBE).....	92
2.	OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	95
3.	SECONDE PARTIE: CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES.....	99
3.1	Matériel et Méthodes.....	99
3.1.1	Design expérimental : SCED en lignes de base multiples	99
3.1.1.1	Évaluation des critères de qualité du design.....	99
3.1.2	Entraînement cognitif « pseudo-écologique » : Logiciel Covirtua Cognition®	100
3.1.3	Évaluations comportementales.....	103
3.1.3.1	Goal Attainment Scaling (GAS).....	103
3.1.3.1.1	Méthodologie pour définir les objectifs.....	103
3.1.3.1.2	Evaluation des objectifs de la GAS	105
3.1.3.1.3	Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé	105
3.1.3.1.4	Analyse des résultats de la mesure répétée en SCED	107
3.1.3.2	Batterie de tests informatisés : TAP	109
3.1.4	Outils d'investigation cérébrale	112
3.1.4.1	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	112
3.1.4.2	Electroencéphalographie (EEG).....	113
3.1.4.2.1	Acquisition et montage.....	113
3.1.4.2.2	Traitement du signal	114
3.1.4.2.3	Analyse des données.....	116
3.1.4.3	Stimulation électrique en bruit aléatoire (tRNS)	117
3.2	Contribution 1: Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-stroke (RÉFEx): a single-case experimental design (SCED)	119
3.2.1	Contexte et objectifs.....	119

Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-Stroke (ReFEx): Single-Case Experimental Design (SCED)	120
3.3 Contribution 2: Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals.....	137
3.3.1 Contexte et objectifs.....	137
3.4 Contribution 3: EEG Spectral Power Changes in Patients with Dysexecutive Syndrome Following Cognitive Intervention.....	155
3.4.1 Contexte et objectifs.....	155
3.5 Contribution 4: Assessment of executive function (EF) impairments in adults with acquired brain injury across single case experimental design (SCED): a scoping review of primary outcomes	175
3.5.1 Contexte et objectif	175
4. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	209
4.1 Synthèse des principaux résultats	209
4.2 Apport de ce travail.....	212
4.2.1 Design de l'étude : le SCED	212
4.2.2 Interventions.....	214
4.2.2.1 Covirtua Cognition®.....	214
4.2.2.2 tRNS.....	216
4.2.3 Évaluation comportementale : GAS.....	218
4.2.4 Évaluation électrophysiologiques (EEG)	222
4.3 Perspectives de recherches.....	225
4.4 Conclusion générale.....	234
5. ANNEXES	279

Préambule

Nous proposons ci-dessous quelques définitions de termes propres à notre domaine de travail.

Attention : capacité à sélectionner une information et à la maintenir dans la conscience. Elle comprend plusieurs degrés d'intensité (l'alerte, la vigilance et l'attention soutenue) et de sélectivité (attention « sélective » et attention « divisée »).

« *L'attention permet à l'individu de diriger ses actions sur des objets spécifiques en des endroits sélectionnés, et de maintenir certaines informations ou certains objets à un haut niveau de traitement, dans la mémoire de travail, ou encore dans la conscience* » (Sieroff, 2008).

Activités de la vie quotidienne (AVQ) : sont des activités communes à l'ensemble de la population, indispensables à une vie autonome, au domicile ou à l'hôpital (Pradat-Diehl & Peskine, 2006).

Rééducation cognitive : processus qui permet d'accroître ou d'améliorer la capacité d'un individu à traiter et utiliser l'information entrante de façon à permettre un fonctionnement amélioré dans les AVQ (Sohlberg & Mateer, 1989). Elle comporte diagnostic, évaluation et intervention (souvent appelée rééducation ou réadaptation).

Fonctions exécutives (FE) : processus de contrôle permettant d'aborder les situations complexes, nouvelles ou non routinières, celles pour lesquelles il n'y a pas de solution toute faite (Godefroy, 2003).

Définitions des composantes des FE

- **Mémoire de travail** : capacité de maintenir temporairement et de manipuler mentalement des informations pour effectuer des tâches cognitives complexes.
- **Inhibition** : capacité à inhiber ou à supprimer une réponse ou une action automatique ou prédominante, afin de privilégier une réponse plus appropriée à une situation donnée.
- **Flexibilité cognitive** : Il s'agit de la capacité à changer de perspective, à s'adapter à de nouvelles situations ou à passer d'une tâche à une autre.
 - => La **flexibilité réactive** correspond à la capacité d'alterner entre des « sets » (états) cognitifs différents, lorsque les contraintes de la tâche exigent un changement pour une conduite adaptée. Elle permet donc un déplacement du focus attentionnel, lorsque l'environnement change et que les contraintes de la tâche exigent une modification de la réponse, en vue d'une conduite adaptée.
 - => La **flexibilité spontanée** concernerait la production d'un flux d'idées ou de réponses suite à une question simple. Elle se manifeste quand le sujet produit des réponses variées dans un environnement stable qui ne contraint pas nécessairement au changement.
- **Planification** : capacité à élaborer et à organiser mentalement des étapes ou des actions afin d'atteindre un objectif spécifique.

- **Résolution de problèmes** : capacité à identifier, à analyser et à trouver des solutions efficaces à des problèmes complexes.
- **Raisonnement** : capacité à tirer des conclusions logiques, à évaluer les informations, à détecter les schémas et les relations, et à formuler des arguments solides.

Évaluation écologique est une évaluation dans les AVQ (Le Thiec et al., 1999).

Environnement écologique est un environnement dans lequel on réalise des activités de la vie quotidienne, (p.ex., supermarché).

Tâche écologique correspond à une mise en situation réelle ou à une simulation d'activités de la vie quotidienne.

Activités : se réfèrent aux capacités lors de l'exécution de la tâche ne tenant pas compte de l'environnement ou des facteurs personnels.

Participation : fait référence aux performances et désigne l'implication d'une personne dans une situation de vie réelle.

Test : « *on appelle un test mental, une situation expérimentale standardisée servant de stimulus à un comportement. Ce comportement est évalué par une comparaison statistique avec celui d'autres individus placés dans la même situation, permettant ainsi de classer le sujet examiné soit quantitativement, soit typologiquement* ». Définition de Pichot en 1949.

Réalité virtuelle (RV) : « *monde artificiel créé numériquement, imaginaire ou représentatif du monde réel où la (les) utilisateur(s) peut(en)t réaliser une activité sensori-motrice et cognitive* » (Fuchs P, Richir S, 2003).

Liste des figures

PREMIÈRE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Figure 1: Représentation schématique des deux types d'AVC	28
Figure 2 : Modèle du contrôle attentionnel d'après le modèle de Norman et Shallice (1986)	42
Figure 3. Nouveau modèle de la mémoire de travail de Baddeley (2000)	44
Figure 4. Modèle du fonctionnement exécutif adapté de Miyake et al., (Miyake et al., 2000)	46
Figure 5. Modèle intégratif hiérarchisé de la structure des fonctions exécutives et des relations existantes entre chacune des composantes de Diamond (2013).....	47
Figure 6. Les 3 régions anatomo-fonctionnelles des lobes frontaux	48
Figure 7. Vue médiale du cortex préfrontal	49
Figure 8. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, Organisation mondiale de la santé, 2001.	61
Figure 9. Schéma d'analyse des études portant sur l'utilisation d'activités de vie quotidienne	71
Figure 10. Les trois modalités de stimulation électrique transcrânienne (Saiote et al., 2013) 74	
Figure 11. Les six couches du cerveau.	79
Figure 12. Cellule pyramidale du cortex en tant que dipôle électrique, d'après (Campagne, A, 2010)	80
Figure 13. Illustration de la formation du dipôle électromagnétique généré par les différences de potentiels au niveau d'un neurone pyramidal. Principe de l'enregistrement EEG (Bear et al., 2007).....	80
Figure 14. Système standard international de placement des électrodes. A. vue de la gauche. B. vue de dessus. C. Localisation en nomenclature des électrodes selon la société américaine l'électroencéphalographie.....	81
Figure 15. Illustration des différents rythmes EEG	84
Figure 16. Différents types de design SCED	87

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Les figures des articles ont été renumérotées afin de suivre l'ordre de la thèse.

Figure 17. Capture de l'écran « patient » lors des 4 activités fonctionnelles proposées par le logiciel COVIRTUA Cognition®	101
Figure 18. Captures de l'écran « thérapeute » lors de l'activité « les courses » proposées par le logiciel COVIRTUA Cognition®	102
Figure 19. Captures d'écran d'exemples de distracteurs lors de l'activité « les courses » et « GPS/Roadbook »).....	102
Figure 20. Exemple d'un objectif GAS	105
Figure 21. Capture d'écran de l'ordinateur affichant un test de la batterie TAP, ainsi que le bouton de réponse utilisé lors des épreuves.	109

Figure 22. Instructions à l'écran du sous test Go-No-Go de la batterie du Test de Performance Attentionnelle	110
Figure 23. Instructions à l'écran du sous test Flexibilité de la batterie du Test de Performance Attentionnelle	110
Figure 24. Instructions à l'écran du sous test Mémoire de travail de la batterie du Test de Performance Attentionnelle	111
Figure 25. Instructions à l'écran du sous test Attention divisée de la batterie du Test de Performance Attentionnelle	111
Figure 26. Montage 10-20.....	113
Figure 27. Capture d'écran d'EEGlab de l'ICA correspondant a) à des mouvements oculaires et b) à une électrode bruitée, c) capture d'écran du tracé du signal avec une epoch bruitée rejetée	115
Figure 28. Stimulation électrique en bruit aléatoire (tRNS)	117
Figure 29. Montage de stimulation H-D tRNS. Extrait du logiciel NIC2 v.2.0.10 (Neuroelectrics).....	118
Figure 30. Design RéFeX. Multiple baseline model across 3 participants with 3 successive phases.	122
Figure 31. Example of Covirtua functionals tasks. The list (top left), shopping in a supermarket (top right), following an itinerary (bottom left) and the city map (bottom right).	123
Figure 32. Evolution of Goal Attainment Scale (GAS) scores for all participants across the different phases: baseline (A), intervention (B) and follow-up (FU).....	130
Figure 33. Multiple Baseline Design across 3 participants with 3 successive phases.	140
Figure 34. Evolution of Goal Attainment Scale (GAS) scores for all participants across the different phases.	143
Figure 35. Number of agreements, possible reasons for low IOA and advice IOA for goals that showed an effect of an intervention. Green refers to an IOA>80% and orange to an IOA<80%.	153
Figure 36. Graphical Abstract Image.....	157
Figure 37. Multiple Baseline Design across 3 participants with 3 successive phases.	161
Figure 38. Screen shot of Covirtua functionals tasks. Shopping in a supermarket (left) and following an itinerary (right).....	162
Figure 39. HD-tRNS montage with theoretical influence map over the white matter of the right DLPFC.....	162
Figure 40. Results of the 4 subtests of the TAP battery in terms of correct responses (a) and reaction times (b) between T0 and TF+1.	169
Figure 41. Topographical maps of the power spectrum of across the participants for each frequency band of interest during the cognitive task between T0 and TF+1. a. slow wave frequency activities. b. fast wave frequency activities.....	170
Figure 42. PRISMA flow diagram showing the study selection process	186
Figure 43. Number of Publications presented by study type, description and example.....	192

Figure 44. Repartition of measure types (A) and ecological levels (B) of the 38 identified outcomes across the 21 studies	193
Figure 45. Mapping of ICF codes assigned for each primary outcome.....	194
Figure 46. Bias sources observed across outcome categories.....	195
Figure 47. Decision tree for each type of measures by type of intervention, ecological level, possible biases, advantages and disadvantages	202
Figure 48. Fonctions exécutives ciblées par les objectifs montrant un effet de l'intervention de l'étude RéFEx et Modex.....	215
Figure 49. Représentation de l'évolution des ondes alpha et thêta après une LCA, tel que décrit dans la littérature, et post intervention	223
Figure 50. Microstates (MS) pour 3 groupes et 1 patient en individuel.	231
Figure 51. IRM des 14 patients (cohorte 1 à 5) inclus dans l'étude Modex. En rouge, l'étendue des lésions d'un point de vue coronal (gauche), sagittal (milieu) et axial (droite).	279
Figure 52. PRPP System of Task Analysis	283

Liste des tableaux

PREMIÈRE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Tableau 1. Récapitulatif des avantages des SCED vs. Inconvénients des ECR.	90
---	----

DEUXIEME PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Les tableaux des articles ont été renumérotés afin de suivre l'ordre de la thèse.

Table 1. Participants characteristics (n=12).....	125
Table 2. Descriptive data for each objective with ICF and results of statistical analyses for all patients	128
Table 3. Number of Inter-Rater Reliability for each goal and for all goals per patient.....	131
Table 4. Scores on the Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale.....	135
Table 5. Descriptive data for each objective and results of statistical analyses for all patients	144
Table 6. Participants characteristics (n=14).....	148
Table 7. Number of IOA for each goal and for all goals per participant.....	151
Table 8. Scores on the Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale.....	154
Table 9. Participants characteristics (n=14).....	165
Table 10. Summary of spectral power evolutions for each frequency band between T0 and TF+1	170
Table 11. Aims, design, sample, and primary outcomes of included studies	187
Table 12. Scoring of biases observed in the outcome categories	207

Liste des abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral
AVQ: Activité de la Vie Quotidienne
AMPS: Assessment of Motor and Process Skills
CIF : Classification International du Handicap et du Fonctionnement
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials
CPF: Cortex PréFrontal
CPFDL: Cortex PréFrontal Dorsolatéral
ECR: Essai Clinique Randomisé
EEG : Electroencéphalographie
FE: Fonction Exécutive
FENS: Federation of European Neuroscience Societies
GAS: Goal Attainment Scaling
GRÉFEx : Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives
HD: High Definition
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
LCA : Lésion Cérébrale Acquise
LTD : Dépression à Long Terme
LTP: Potentialisation à Long Terme
MBD : Ligne de Base Multiple
MPR: Médecine Physique et de Réadaptation
NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale
PA : Potentiel d'Action
PPSE : Potentiels Post-Synaptiques Excitateurs
RoBiNT: Risk of Bias in N-of-1 Trials
SAS : Système Attentionnel de Supervision
SCED: Single Case Experimental Design
SCRIBE: Single-Case Reporting Guideline In BEhavioural Interventions
SMART : Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste dans le Temps
SD: Syndrome Dyséxecutif
TAP: Test of Attentional Performance
TC: Traumatisme crânien
TEA : Test d'Évaluation de l'Attention
tACS: Stimulation transcrânienne à Courant Alternatif
tDCS: Stimulation transcrânienne à Courant Continu
tES: Stimulation Électrique Transcrânienne
tRNS: Stimulation transcrânienne par bruit aléatoire
TMS: Stimulation Magnétique Transcrânienne
VQ: Vie Quotidienne

INTRODUCTION GENERALE

Les traumatismes crâniens (TC) touchent chaque année près de 120 000 personnes en France et près de 2.5 millions dans l'Union européenne (Tagliaferri et al., 2006). À l'échelle mondiale, les TC représentent la principale cause de décès et d'invalidité (Maas et al., 2017).

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est à lui seul la 2ème cause de mortalité dans le monde (Feigin et al., 2013), la première cause de mortalité chez les Femmes (HAS, 2012) et la 1ère cause de handicap acquis chez l'adulte (Cudennec, 2019) avec une incidence annuelle de 140 000 nouveaux cas (Accident vasculaire cérébral (AVC), s. d.).

Les TC et AVC peuvent entraîner des séquelles motrices, sensitives ou cognitives parmi lesquelles les dysfonctionnements exécutifs restent fréquents et invalidants (Martínez-Molina et al., 2022). Sur le plan cognitif, la majorité des déficits affectent les fonctions cognitives de haut niveau, telles que l'attention, la mémoire, et les fonctions exécutives (FE) (Godefroy et al., 2010; Stuss, 2011). Ces déficits ont des répercussions importantes sur la vie quotidienne des patients avec une perte significative de l'autonomie ainsi qu'une altération de la qualité de vie. De plus, ils sont également associés à des modifications de l'activité cérébrale (Sutcliffe et al., 2022). Les troubles cognitifs représentent ainsi un enjeu de santé publique confrontant notre société à un réel défi de prise en charge.

Quelle que soit l'origine de la lésion, une remédiation basée sur des méthodes d'entraînement cognitif est proposée aux patients qui présentent des troubles dysexécutifs. La remédiation cognitive se définit comme « une intervention thérapeutique impliquant un entraînement qui vise à améliorer les processus cognitifs de telle manière que les bénéfices se maintiennent dans la durée et se généralisent» (Barlati et al., 2013; Péneau & Franck, 2015).

Actuellement, les batteries et techniques de rééducation disponibles pour les patients cérébro-lésés sont, pour la plupart, basées sur des tests cognitifs peu écologiques qui limitent les possibilités de transfert d'apprentissage en vie quotidienne. Dans ce projet, nous avons souhaité faire évoluer la prise en charge des patients cérébro-lésés en proposant une rééducation plus écologique, proche des activités de la vie quotidienne et en adoptant une approche centrée sur le patient (Togher et al., 2014).

Nous avons également souhaité évaluer l'apport d'une stimulation électrique transcrânienne, type tRNS (transcranial Random Noise Stimulation) (Bieck et al., 2018), appliquée pendant la réalisation de cet entraînement cognitif, d'un point de vue comportemental c'est-à-dire sur les performances en situations écologiques, mais également neurophysiologique c'est-à-dire sur les paramètres de l'activité cérébrale.

Afin d'évaluer l'efficacité de l'intervention seule et combinée à la tRNS, deux études expérimentales en cas unique (R. Tate & Perdices, 2019), répliquées, en lignes de base multiples, à travers les participants (Single Case Experimental Design, SCED) ont été menées.

Ce travail de thèse s'intéresse donc aux effets d'une nouvelle approche rééducationnelle, associée ou non à la tRNS, sur l'amélioration des performances en situation écologique, sur le

fonctionnement exécutif ainsi que sur les variations de l'activité cérébrale. La dernière partie de ce travail de thèse s'intéresse aux outils de mesures permettant d'évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive utilisée dans les études en multiples cas uniques (SCED).

Organisation de la thèse

La première partie de ce manuscrit aborde les données théoriques concernant les lésions cérébrales acquises (LCA), le concept des FE et l'impact de leurs troubles, ainsi que les approches rééducationnelles visant à améliorer le fonctionnement global des personnes cérébro-lésées. Les outils de neuroimagerie et les designs expérimentaux permettant d'évaluer l'efficacité d'intervention cognitive sont ensuite détaillés.

La seconde partie développe les objectifs de recherche de la thèse.

La troisième, qui est une vue d'ensemble des principales contributions expérimentales de ce travail, est d'abord présentée, avec une partie « matériels & méthodes » puis à travers 4 articles publiés ou soumis. Les trois premiers articles portent sur l'impact de l'intervention cognitive, seule ou associée à la tRNS, sur les performances comportementales et sur l'activité cérébrale en électroencéphalographie chez des patients cérébro-lésés. La dernière est une revue de la littérature consacrée aux designs expérimentaux et aux critères de jugement utilisés pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive.

Le résumé, la longueur de l'article, la présentation répondent aux exigences de chacune des revues et ne sont pas uniformes d'une partie à l'autre. Dans un souci de lisibilité, les références bibliographiques n'apparaissent qu'à la fin du manuscrit de thèse afin d'en faciliter la lecture.

Enfin, une discussion générale de la thèse synthétise l'ensemble des résultats obtenus, présente les limites et aborde des perspectives de recherches futures.

1. PREMIERE PARTIE: CADRE THEORIQUE

1.1 Lésions cérébrales acquises

Les lésions cérébrales acquises (LCA) font référence à toute lésion ou dommage subi par le cerveau après la naissance. Ces lésions peuvent être causées par divers facteurs, tels que des traumatismes crâniens (TC), des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des tumeurs cérébrales, des infections, des crises d'épilepsie ou des maladies dégénératives. Elles représentent la première cause de handicap acquis de l'adulte et constituent une cause majeure de perte d'autonomie (Feigin et al., 2013). Dans cette partie, en adéquation avec le contenu expérimental de la thèse, seuls les TC et les AVC sont détaillés.

1.1.1 Traumatisme crânien

1.1.1.1 Définition du TC

Le terme « traumatisme crânien ou cranio-cérébral » recouvre l'ensemble des traumatismes du crâne et du cerveau. Il se définit comme un processus de type lésionnel qui perturbe le fonctionnement normal du cerveau. Il s'agit d'agressions mécaniques externes responsables d'une atteinte cérébrale entraînant une altération permanente ou temporaire des fonctions cognitives, physiques et psychosociales, associée à une diminution ou altération de l'état de conscience. Selon l'Institut national américain des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux, *un traumatisme crânien* (TC) est « une altération de la fonction cérébrale ou une autre preuve d'une pathologie cérébrale causée par une force externe » (Menon et al., 2010).

Un TC peut être dû à 2 types de lésions : une lésion évidente primaire directe, occasionnée par un choc direct sur la boîte crânienne, ou indirect, causée par un mécanisme d'accélération/décélération brutale (Santé publique France 2019; Bruns, Hauser 2003; Hyder et al. 2007).

Ce type de traumatisme peut être également causé par une fracture ouverte ou un objet pénétrant. Le TC peut entraîner une altération de l'état de conscience ou une amnésie due au traumatisme, et/ou des manifestations neurologiques ou neuropsychologiques ou un diagnostic de fracture du crâne ou de lésions intracrâniennes ou encore la survenue du décès consécutif au TC (Santé publique France 2019).

Les lésions primaires, liées au traumatisme lui-même, peuvent être focales ou diffuses selon le mécanisme en cause (Povlishock & Katz, 2005). Dans les cas d'atteintes focales, liées au choc direct, des dommages cellulaires se forment autour d'une zone où les tissus sont détruits, présentant des caractéristiques ischémiques ou œdémateuses. Dans les situations de lésions diffuses, dues à des phénomènes d'accélération et/ou décélération, l'origine des dommages est une atteinte de la membrane axonale, entraînant des altérations dans la transmission des signaux nerveux et des dysfonctionnements neurologiques qui peuvent s'étendre jusqu'à un état de coma. Ce sont les lésions de cisaillement. La réversibilité de ces lésions membranaires peut varier.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Des lésions secondaires peuvent survenir quelques minutes à quelques heures après la blessure initiale et aggraver le pronostic. Par exemple, un TC peut entraîner un œdème cérébral, qui en exerçant une pression sur les tissus cérébraux adjacents peut aggraver les symptômes, ou encore perturber l'apport en oxygène et en nutriments au cerveau due à la réduction du flux sanguin (ischémie) (Azouvi, Philippe; Vallat-Azouvi, Claire; Aubin, Ghislaine, 2014).

Au stade initial, la gravité du TC est définie par l'échelle de coma de Glasgow, qui est la plus largement utilisée dans le monde (Teasdale & Jennett, 1974) pour décrire et suivre l'évolution de l'état de conscience. Cette échelle évalue trois paramètres cliniques : l'ouverture des yeux (O), la réponse verbale (V) et la réponse motrice (M). Cette échelle permet ainsi de définir les patients traumatisés crâniens légers (entre 13 et 15), modérés (entre 9 et 12) et graves (inférieur à 8) (Azouvi, Philippe; Vallat-Azouvi, Claire; Aubin, Ghislaine, 2014; Bruns & Hauser, 2003; Dikmen et al., 2009). Selon cette échelle, la répartition des TC suivant la sévérité est la suivante : 70 à 80 % des patients sont victimes de TC léger, 10 % des patients de TC modéré et 10 % de TC sévère (Bruns & Hauser, 2003; Tagliaferri et al., 2006).

1.1.1.2 Épidémiologie

À l'échelle mondiale, les TC représentent la principale cause de décès et d'invalidité (Maas et al., 2017). En France, environ 150 000 personnes victimes d'un TC étaient hospitalisées par an (Bayen et al., 2012), dont 20% pour traumatisme crânien grave (Mathé et al., 2005). Selon ce même auteur, le nombre de patients vivant avec des séquelles sévères de TC est estimé à 30 000, soit environ 0,5 % de la population française (Mathé et al., 2005). Plus récemment, une enquête *Handicap Santé des ménages et Handicap Santé en institution* a révélé que la prévalence des patients présentant des séquelles était estimée à 0,7 % de la population générale (Jourdan C, Azouvi P, Genet F, Selly N, Josseran L, Schnitzler A., 2015). Dans le monde, l'incidence des TC dans la population adulte est de l'ordre de 150 à 300 pour 100 000 personnes par an, toutes sévérités confondues (Bruns & Hauser, 2003; Bryant et al., 2010; Masson, 2010; Peeters et al., 2015; Tagliaferri et al., 2006).

Dans la littérature, le taux d'incidence des TC peut varier selon les pays dû notamment aux différences dans les critères utilisés pour définir et identifier un TC ou les patients (Peeters et al., 2015; Tagliaferri et al., 2006) mais aussi dû à l'hétérogénéité des parcours de prise en charge qui diffèrent selon la gravité du TC. La population des patients traumatisés crâniens est certainement sous-estimée en raison du faible nombre d'études épidémiologiques et du peu de données chiffrées à ce sujet (Bayen et al., 2012) mais des rapports estiment qu'il y aurait entre 50 et 60 millions de personnes atteintes d'un traumatisme crânien par an dans le monde (Feigin et al., 2013). Dans l'Union européenne, l'estimation annuelle des traumatismes crâniens approche les 2,5 millions de nouveaux cas (Majdan et al., 2016; Peeters et al., 2015; Tagliaferri et al., 2006).

Le TC fait partie des trois principales affections neurologiques responsables du handicap à l'échelle mondiale, actuellement et dans les projections jusqu'en 2030 (Neurological Disorders: Public Health Challenges 2006¹).

Les principales causes de ces traumatismes sont variées et peuvent concerner des accidents de la voie publique (50-60%), des chutes mécaniques (20-30%), accidents de sport et de loisirs

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563369>

(10-20%) ou encore des agressions (10%) (Bruns & Hauser, 2003; Langlois et al., 2006; Tagliaferri et al., 2006). La population la plus touchée est celle des jeunes adultes entre 15 et 25 ans, avec un sexe-ratio de 3 hommes pour 1 femme, ainsi que les jeunes enfants (de 0 à 4 ans) et les personnes âgées de plus de 65 ans. Les résultats issus de la prise en charge des TC graves retrouvent un taux de mortalité entre 30 et 40%, un état végétatif entre 1 et 3 %, une atteinte sévère entre 10 et 20%, une atteinte modérée entre 20 à 25 % et enfin des bons résultats dans 20 à 25% (Marshall et al., 1991).

1.1.2 Accident Vasculaire Cérébral

1.1.2.1 Définition de l'AVC

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) correspond à l'interruption brutale de la circulation sanguine vers une partie du cerveau, ce qui entraîne une privation d'oxygène et de nutriments essentiels pour les cellules cérébrales.

Selon l'OMS, l'accident vasculaire cérébral est défini comme "le développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire".

Il s'agit d'un déficit neurologique brutal, soudain et focal d'origine vasculaire. La lésion peut être causée par une ischémie (80% des cas) ou par une hémorragie (20% des cas) (Runchey & McGee, 2010) (Figure 1).

L'atteinte ischémique résulte d'une obstruction d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. Elle est due à un infarctus cérébral qui peut se présenter sous deux formes : spontanément résolutive (accident ischémique transitoire, AIT) où les déficits durent moins de 24 heures, soit fixée (AVC). Les causes sont principalement cardiovasculaires telles que l'athérosclérose qui représente 1/3 des cas, les maladies des petits vaisseaux (1/4 des cas), ou encore des embolies d'origine cardiaque (1/4 des cas).

Le cerveau est irrigué par deux artères carotides ainsi que par deux artères vertébrales qui s'unissent pour donner le tronc basilaire. Les deux carotides donnent naissance à l'artère cérébrale antérieure, l'artère cérébrale moyenne, l'artère cérébrale choroïdienne antérieure et l'artère communicante postérieure. Le tronc basilaire, quant à lui, se divise en deux artères cérébrales postérieures. Lorsque le débit sanguin est interrompu, les neurones ne reçoivent plus d'oxygène et ni de nutriments ce qui entraîne l'arrêt du fonctionnement des synapses et un déficit neurologique dépendant de la zone touchée. Si cette diminution n'est pas rapidement corrigée, la nécrose des tissus constituant le territoire cérébral s'ensuit. La zone nécrosée est alors entourée d'un œdème péri-lésionnel qui peut majorer transitoirement les troubles observés. Trois grands types d'infarctus ischémiques peuvent être observés : territoriaux (liés à l'occlusion de l'artère porteuse), lacunaires (qui concernent les petits AVC de petites tailles, situés dans les territoires profonds) et fonctionnels (situés à la jonction entre 2 territoires artériels) (Roussel et Godefroy, GRÉFEx).

L'atteinte hémorragique correspond à la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. 15% sont d'origine intracérébrale et 5% d'origine méningée. Dans les hémorragies intracérébrales, on distingue les hémorragies lobaires, qui concernent tout ou une partie d'un lobe et les hémorragies profondes qui concernent les structures sous corticales. Les hémorragies

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

méningées correspondent à l'interruption d'apport sanguin dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Qu'elle soit intracérébrale ou méningée, la rupture entraîne une accumulation de sang et de pression dans la zone touchée, comprimant ainsi les tissus cérébraux environnants. Elle peut être due à une augmentation brutale de la pression artérielle ou encore à une rupture d'un anévrisme dans 80% des cas ou à une malformation artérioveineuse ou à un cavernome correspondant à des anomalies de certains vaisseaux sanguins.

Dans les deux cas, les cellules cérébrales peuvent subir des lésions irréversibles en raison de la privation d'oxygène et de nutriments, ce qui peut entraîner une invalidité permanente ou la mort si l'AVC n'est pas traité rapidement et de manière adéquate

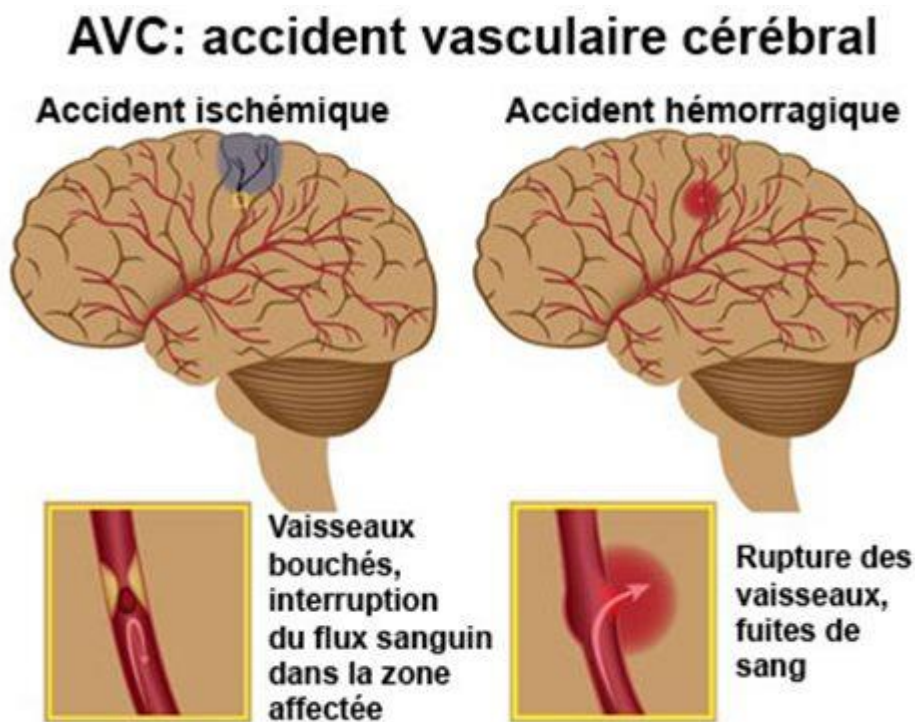


Figure 1: Représentation schématique des deux types d'AVC

L'âge, l'hypertension artérielle, le tabac, le diabète ou encore l'hypercholestérolémie sont des facteurs qui peuvent augmenter le risque d'AVC.

1.1.2.2 Épidémiologie

Les AVC constituent la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme et la première chez la femme (de Peretti, 2012; Lecoffre et al, 2017) avec une incidence annuelle de 140 000 nouveaux cas (HAS, 2012 ; Société Française Neurovasculaire, s. d.) et jusqu'à 40 000 décès en France. Ils représentent la principale cause de handicap acquis sévère chez les adultes dans les pays développés (Benjamin et al., 2019; Lecoffre et al, 2017; Mendis, 2013; Schnitzler et al., 2014) et la deuxième cause de démence acquise chez les seniors (Société Française Neuro-

Vasculaire (SFNV), 2022). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 15 millions de personnes dans le monde sont touchées par un AVC chaque année, 5 millions en meurent et environ un tiers des personnes qui survivent à un AVC sont susceptibles de souffrir d'une invalidité à long terme. Selon l'article de Kwakell et al. (2015), 16,9 millions de personnes sont victimes d'un AVC chaque année dans le monde. Environ 80% des patients survivent à un AVC et 40 à 60% garderont des séquelles qu'elles soient motrices, cognitives ou psychiques.

L'incidence de l'AVC augmente avec l'âge (HAS, 2007), en effet, environ 75% des patients ont plus de 65 ans, 25% ont moins de 65 ans et 5% moins de 45 ans. Avec le vieillissement de la population, l'augmentation de l'incidence chez les moins de 65 ans représente un véritable enjeu de santé publique (Santé Publique France, 2019). De plus, cette pathologie est associée à un fort taux de récurrence, 10 % la première année post-AVC et de 20 % à 30 % à 5 ans. Si ces tendances se maintiennent et en raison du vieillissement de la population (même si l'incidence des AVC est stable), leurs nombres devraient augmenter de 50% d'ici 2030 en France selon Béjot et al. (2016). D'un point de vue mondial, les projections épidémiologiques à l'horizon 2030 indiquent une augmentation annuelle de 16 millions en 2005 à 23 millions en 2030 (Bejot et al., 2008; Béjot et al., 2016). Il s'agit donc d'une priorité mondiale de santé publique confrontant notre société à un réel défi de prise en charge.

1.1.3 Conséquences des lésions cérébrales acquises

1.1.3.1 Symptômes et atteintes cognitives

Symptômes généraux

Qu'elles soient traumatiques ou vasculaires, les LCA peuvent entraîner des déficiences physiques avec atteinte de la commande motrice volontaire (hémiplégie, syndrome cérébelleux, troubles de l'équilibre, etc), des troubles sensitifs (anesthésie ou hypoesthésie de certains territoires), des déficiences cognitives (Stuss, 2011). Les troubles cognitifs peuvent concerner la mémoire, la sphère attentionnelle, les FEs, et entraîner des difficultés d'apprentissage, des troubles praxiques (c'est-à-dire des difficultés pour produire ou reproduire certaines séquences motrices en lien avec des objets ou des actions symboliques, etc), ainsi que des troubles d'ordre psychologiques, émotionnels et/ou comportementaux (apathie, aboulie, désinhibition, etc.) (Dan Hoofien, Assaf Gilboa, Eli Vaki, 2001; Dikmen et al., 2009).

Les troubles du langage sont également assez courants avec plus de 30% d'atteintes avec des étiologies variées, parfois consécutives à la lésion, mais aussi relatives à la prise en charge en réanimation (dysarthrie, dysphasie ou encore dysphonie). Au décours de l'AVC, plus de 90% des patients présentent un déficit moteur ou cognitif (Jaillard et al., 2009) et plus de 40% des patients conserveront des séquelles et une dépendance physique et/ou cognitive importante en fin de séjour de Soins de Suite et de Réadaptation (HAS, 2009).

Le déficit moteur reste fréquent et concerne plus de 60% des sujets avec une atteinte souvent plus sévère et persistante du membre supérieur (5-25% des cas) ; (Daviet et al., 2006). Concernant les TC, les données issues de certaines études montrent que globalement la moitié des personnes ayant subi un TC vont conserver un handicap modéré à sévère (Thornhill et al., 2000). Ces atteintes peuvent être responsables de limitations d'activités, de restrictions de

participation, d'une diminution de l'autonomie entraînant ainsi une dépendance du patient dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) (Broussy et al., 2019) et une altération de la qualité de vie. Il a été montré que seulement 50 à 60% des patients conserveront une indépendance dans les actes domestiques et moins de la moitié dans les actes plus complexes de la vie sociale (Alaoui et al., 1998; Quintard et al., 2002). Ces répercussions fonctionnelles sont hétérogènes (Cohadon F., 2008) et restent lourdes sur la gestion de la vie quotidienne mais également sur le fonctionnement familial et sur la santé (Mazaux et al., 2011) pour la plupart des patients.

Les atteintes cognitives

En dehors des séquelles « visibles », principalement d'ordre moteur, les LCA peuvent entraîner un handicap dit « invisible » englobant notamment des troubles cognitifs, ou encore des troubles du comportement (agressivité, impulsivité, désinhibition, etc). Les troubles de l'attention et des fonctions exécutives, les troubles du comportement, le ralentissement dans le traitement de l'information, les troubles de la mémoire de travail et de la mémoire à long terme et l'anosognosie font partie des principaux troubles cognitifs pouvant survenir à la suite d'une LCA. L'ensemble de ces troubles peut se manifester de façon associée ou isolée.

Bien que la fréquence de ces troubles soit mal dépistée et serait donc sous-estimée comparativement aux autres éventuels déficits (Jacova et al., 2012), ils représenteraient la majorité des séquelles observées suite à un TC (van Zomeren & van den Burg, 1985). De même, à la suite d'un AVC, les troubles cognitifs toucheraient entre 40 et 70 % de ces patients (Barbay et al., 2018; Godefroy et al., 2010; Godefroy & Stuss, 2007; Tatemichi et al., 1994) et une symptomatologie cognitive persisterait dans 38 à 73 % des cas après AVC (Leśniak et al., 2008; Patel et al., 2003).

Quelle que soit leur sévérité, les troubles cognitifs peuvent avoir un impact sur la récupération fonctionnelle et par conséquent venir majorer la perte d'autonomie, ce qui accentuera les répercussions sur la participation sociale et la qualité de vie (Hofgren et al., 2007; Linden et al., 2005). Les séquelles neuropsychologiques et comportementales entraînent également des difficultés de réinsertion au long cours (Mazaux et al., 2011; McCrimmon & Oddy, 2006; Quintard et al., 2002). Ces symptômes augmentent avec l'âge, le taux de récurrence éventuel et, à un moindre degré, avec le délai post-AVC.

La prévalence des troubles cognitifs post-AVC, et notamment les troubles légers, reste encore mal connue, et ceci pourrait être principalement dû aux différences méthodologiques de critères de diagnostics, ou encore de standardisation et validation d'évaluation des performances cognitives (Jacquin et al., 2014). Les troubles des FE sont détaillés dans la partie 1.4 Syndrome dysexécutif post lésion cérébrale.

1.1.3.2 Diagnostic et facteurs pronostics

Le diagnostic d'une lésion cérébrale repose sur une combinaison d'exams cliniques, neurologiques et d'exams radiologiques. Les AVC et TC nécessitent des modalités de diagnostic et de prises en charge spécifiques, avec des contraintes notamment liées au risque de létalité et de morbidité, et des particularités concernant la temporalité d'intervention.

Dans le cas des AVC, les signes cliniques apparaissent brutalement et s'installent très rapidement. Ils permettent le diagnostic rapide de l'AVC. L'évolution rapide de l'AVC peut

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Dans le cas des TC, déterminer dans quelles circonstances le traumatisme crânien a été causé est essentiel. La force de l'impact, la hauteur de la chute ou la nature de l'accident peuvent aider à évaluer la gravité potentielle de la lésion.

Des outils de neuroimagerie permettent de confirmer le diagnostic et, dans le cas des AVC, permettent la distinction entre une atteinte ischémique et hémorragique. Ils permettent de visualiser les dommages et les anomalies structurelles tels que les fractures, les hématomes et les contusions cérébrales dans le cas des TC. Parmi ces outils, il existe le scanner ou encore l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Dans la phase aiguë après un TC, le scanner est l'examen de choix pour identifier et quantifier la présence et l'étendue des dommages structurels. La présence d'anomalies structurelles visualisées par imagerie cérébrale constitue un intérêt pronostique majeur.

Outre les outils de neuroimagerie, un examen neurologique va permettre de détecter des signes de dysfonctionnement cérébral, tels que la faiblesse musculaire, la paralysie, la perte de sensation, la désorientation ou encore les troubles de la coordination.

Il existe des échelles spécifiques permettant d'affiner le diagnostic mais également d'établir un premier pronostic quant à la gravité des séquelles consécutives à la lésion.

Dans le cas des AVC, l'échelle du Rankin modifiée est l'échelle de référence validée et recommandées par l'HAS dans le domaine de l'évaluation globale du handicap². C'est une échelle simple qui comporte des grades correspondant à différents niveaux de handicap allant de 0 : pas de symptômes à 6 : décès. Elle est utilisée pour évaluer la gravité des conséquences d'un AVC sur la vie quotidienne et les activités du patient. Il existe également le NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) qui est le score de référence de la Société Française Neuro-Vasculaire (SFNV). Ce test permet d'évaluer rapidement et de manière standardisée les principales déficiences motrices, sensitives et cognitives à la suite d'un AVC. Le score peut varier entre 0 (pas de déficit) à 42 (déficit très sévère). Cette évaluation initiale aide à déterminer la gravité de l'AVC, à guider les options de traitement et à prédire le pronostic du patient.

Concernant les TC, l'échelle de coma Glasgow : GCS (Teasdale & Jennett, 1974) permet d'évaluer la sévérité des TC (léger, modéré ou grave) ainsi que l'état de conscience du patient. Pour suivre l'évolution du patient, il existe l'échelle de suivi de Glasgow (Glasgow outcome scale : GOS) (Jennett & Bond, 1975). Elle permet de déterminer la gravité séquellaire du traumatisme et repose sur une classification en 5 catégories. Un score égal à 1 correspond à indépendance du patient avec ou sans déficit neurologique léger ; un score de 2 à correspond déficit neurologique ou intellectuel mais le patient est indépendant. Lorsque le score est égal à 3, le patient est conscient mais totalement dépendant dans les AVQ. Enfin, un score égal à 4 se réfère à un état végétatif persistant ou pauci-relationnel (état de conscience minimale) et un

²https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/avc_param_351dical_recommandations_version_2006.pdf

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

score de 5 correspond au décès. La GOS et le Rankin modifiée sont deux échelles très simples, rapides et faciles à utiliser mais grossières en termes de résultat.

La durée de l'Amnésie Post Traumatique (APT) correspond au délai entre le TC et la récupération de l'orientation spatio-temporelle et de la mémoire (Schacter & Crovitz, 1977). Cette échelle permet de diagnostiquer la sévérité du TC: plus la période de l'APT est longue, plus le TC est grave et les séquelles seront importantes (et moins bon sera le pronostic). On considère qu'un TC est léger lorsque la durée de l'APT < 5 minutes et qu'il est extrêmement sévère lorsque cette durée dépasse 4 semaines. La durée de cette APT est donc un bon indice diagnostique, permettant d'évaluer la sévérité du traumatisme (Teasdale & Jennett, 1974).

Les facteurs du pronostic de la récupération cognitive sont nombreux tels que la rapidité de l'intervention (par exemple, un médicament thrombolytique pour dissoudre un caillot sanguin dans le cas d'un AVC ischémique), l'état de santé générale, ou encore l'âge du patient qui est considéré comme un élément de meilleur pronostic (Dikmen et al., 2009). En effet, les déficits neurologiques tendent à régresser avec le temps mais cette régression dépend de l'âge : les patients plus jeunes tendent à avoir de meilleures perspectives de récupération. L'étiologie et le type de lésion cérébrale est également un facteur important à prendre en compte. En effet, les AVC hémorragiques seraient plus graves à la phase aiguë mais semblent moins invalidants à long terme (Hemphill et al., 2015).

Dans le cas des TC, les lésions focales ont un meilleur pronostic que les lésions diffuses. Les lésions de l'hémisphère gauche et les lésions frontales ont un moins bon pronostic. La durée du coma et la durée de l'amnésie post-traumatique (APT) sont de bons indicateurs du risque de séquelles cognitives (Mazaux JM, Joseph PA. Seron X., Van Der Linden., 2000). Plus la durée du coma est longue, moins bonnes sont les chances de récupération.

Il a été montré que les troubles cognitifs tels que les troubles des FE ou encore les troubles attentionnels sont de mauvais pronostics sur la récupération fonctionnelle (Nys et al., 2005). Il est important de diagnostiquer et de prendre en charge les troubles cognitifs à la suite d'une LCA puisqu'ils conditionnent en grande partie le pronostic fonctionnel du patient, notamment sa réinsertion familiale, sociale et professionnelle.

1.1.3.3 Récupération après une LCA

Selon la British Society of Rehabilitation Medicine, la récupération est « *un processus de changement actif par lequel une personne handicapée acquiert les connaissances et les compétences (aptitudes) requises pour assurer des fonctions physiques, psychologiques et sociales optimales* » (WHO. International classification of functioning disability Health ICF. Geneva : WHO ; 2001).

Prédire le niveau de récupération des patients victimes d'un AVC ou d'un TC est un enjeu majeur de santé publique. En effet, selon l'étiologie, l'étendue et la localisation de la lésion, le pronostic de récupération pourra être complètement différent. La variabilité interindividuelle, et notamment les caractéristiques du patient, telles que l'âge, l'état neuropsychiatrique avant la blessure et probablement aussi le génotype (Rabinowitz & Levin, 2014) joue également un rôle important dans ce pronostic. Il a été montré que réduire la durée entre le moment de la lésion

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

et le début de la rééducation entraîne une amélioration de la récupération fonctionnelle (Maulden et al., 2005).

Des études épidémiologiques ont montré que la récupération fonctionnelle a lieu en grande partie dans les 6 premiers mois suivant l'AVC (Cramer, 2008; Jongbloed, 1986; Jørgensen et al., 1995a, 1995) et reste possible durant les 2 ans suivant la lésion. En effet, Patel et al. (2003) ont rapporté que dans les 3 ans suivant un premier AVC, jusqu'à 39 % des patients présentent une atteinte cognitive.

Concernant la récupération motrice chez des patients victimes d'un AVC, il a été montré que près de 80% récupèrent une fonction des membres inférieurs permettant la marche et environ 20% des patients récupèrent un membre supérieur fonctionnel (Kwah et al., 2013).

La récupération motrice chez les patients souffrant de TC est également variable. Le type lésionnel se révèle être un facteur prédictif du temps de récupération de la fonction motrice du membre supérieur. En effet, les lésions axonales diffuses permettent une récupération plus progressive, généralement en 6 mois, que les lésions focales qui est de 3 mois en moyenne.

En ce qui concerne la déambulation, une étude a révélé que 73 % de patients souffrant d'un TC étaient capables de se déplacer de façon autonome après 5 mois (Katz et al., 2004).

Les déficiences cognitives, quant à elles, restent plus invalidantes que les déficiences somatiques malgré une amélioration possible. Dans la littérature, il a pu être montré que les déficits cognitifs associés aux TC légers disparaissent complètement dans les trois à six mois chez environ 80 à 85 % des patients. Chez les patients traumatisés crâniens graves, jusqu'à 65 % rapportent des déficits cognitifs à long terme. Ces déficits cognitifs sont plus sévères et persistants et peuvent limiter la reprise d'une activité professionnelle, les relations sociales, les loisirs et les AVQ.

Concernant les AVC, il a été montré que les atteintes cognitives diminuent dans les 3 mois après la lésion puis ont tendance à rester stables sur le long terme, et perdureront chez environ 20% à 50% des patients, plusieurs années après l'AVC (Douiri et al., 2013).

Une récupération complète est possible et concerne environ 20% des patients avec un délai de récupération variable, qui peut être compris entre 1 et 6 mois (Rasquin et al., 2005). La même équipe a montré qu'environ 10% des patients récupèrent complètement 1 an après l'AVC. Cependant, l'équipe de Engstad et al, (2003) a observé une persistance des déficits cognitifs jusqu'à 8 ans après l'AVC.

En raison de la variabilité de récupération, établir un pronostic totalement fiable n'est pas possible. Néanmoins, l'intérêt du pronostic est d'aider les professionnels de santé à proposer une rééducation plus adaptée et adopter une stratégie spécifique pour atteindre une récupération optimale en engageant les ressources humaines et économiques adéquates. De nombreux mécanismes cérébraux, tels que des phénomènes de plasticité cérébrale, vont sous-tendre la récupération fonctionnelle pendant la première année après un AVC.

1.2 Anatomie et plasticité cérébrale

1.2.1 Bases neuroanatomiques

Les principales cellules du cerveau sont les neurones. Fondamentalement, un neurone est constitué de trois structures principales :

- corps cellulaire qui abrite le noyau et contient le matériel génétique nécessaire à la régulation cellulaire
- dendrites qui correspondent à des extensions ramifiées du corps cellulaire. Ils reçoivent les signaux électriques et chimiques provenant d'autres neurones
- l'axone, qui est une longue projection, transmet ces signaux à d'autres cellules.

La plupart des neurones sont localisés dans la substance grise qui est constituée de six couches. Cette substance grise forme le néocortex du cerveau, qui présente plusieurs circonvolutions et sillons. Les axones neuronaux se répandent dans le reste du cerveau pour former la substance blanche. La substance blanche est constituée de plusieurs voies majeures d'axones qui forment le connectome. Les nombreuses ramifications, formées par les dendrites et les axones, permettent la connexion entre différentes régions cérébrales. Les synapses, points de connexion entre les neurones, permettent la transmission d'impulsions électriques ou de signaux chimiques. La communication électrique se fait par la propagation des potentiels d'action générés dans le cône d'implantation de l'axone, et la communication chimique par l'utilisation de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (entre les neurones pré- et post-synaptiques). L'interaction de ces composantes forme des réseaux complexes de communication neuronale, qui sous-tendent les processus cognitifs, moteurs et sensoriels du cerveau.

1.2.2 Plasticité cérébrale

1.2.2.1 Définition de la plasticité cérébrale

Issu du grec ancien *plastikos*, le terme plasticité renvoie à la notion de modelage ainsi qu'à un ensemble de processus dynamiques de réorganisation structurelles et fonctionnelles du cerveau. Appelée également **plasticité neuronale** ou **neuroplasticité**, la **plasticité cérébrale** correspond à la capacité des structures cérébrales à se modifier en fonction de l'environnement et de l'expérience afin de répondre à une situation nouvelle tout au long de la vie. Selon Donoghue (1990), la plasticité cérébrale implique « tout changement durable des propriétés corticales morphologiques ou fonctionnelles ». Elle renvoie donc à l'ensemble des processus neurophysiologiques qui aboutissent à la réorganisation des propriétés anatomiques et fonctionnelles de connectivité du tissu nerveux.

Comme précisé dans l'ouvrage de Norman Doidge (Norman Doidge, MD, s. d.), la neuroplasticité permet d'acquérir de nouveaux savoirs, de nouvelles aptitudes motrices et l'émergence de nouveaux comportements (Kolb et al., 2017). Elle peut être induite par différents mécanismes anatomiques et fonctionnels.

D'un point de vue anatomique, la plasticité regroupe des changements morphologiques pouvant être induits par des processus de croissance des axones, l'augmentation du nombre de dendrites, ou encore par l'expansion de l'arborescence dendritique (Bayona et al., 2005;

Dunlop, 2008; Shaw & McEachern, 2001). D'un point de vue fonctionnel, la plasticité cérébrale peut être observée à plusieurs niveaux :

- plasticité corticale qui correspond à un changement fonctionnel du cerveau lié aux modifications des représentations corticales que ce soit au cours du développement, d'un changement d'environnement, d'un apprentissage ou d'une lésion. Il s'agit de la capacité du cortex à se réorganiser fonctionnellement et de manière dynamique en réponse à une expérience.

- plasticité synaptique qui correspond à une modification fonctionnelle des propriétés synaptiques, comme la vitesse de conduction de l'influx nerveux ou des modifications de la transmission synaptique (Dunlop, 2008). Elle correspond à l'ensemble des modifications structurelles et fonctionnelles qui vont concerner la synapse. Ces mécanismes, et plus particulièrement les phénomènes de modification de l'efficacité synaptique, sont détaillés dans le paragraphe suivant.

1.2.2.2 Mécanismes de la plasticité cérébrale synaptique

La plasticité synaptique correspond à l'ensemble des modifications structurelles et fonctionnelles qui s'opèrent au niveau de la synapse. Les mécanismes de la plasticité cérébrale ont été décrits à partir des années 1940 et ont été étudiés majoritairement à partir des travaux de Donald Olding Hebb. En 1949, ce neuropsychologue canadien va proposer une hypothèse pour expliquer les processus d'apprentissage. Son postulat, que l'on appellera par la suite la théorie de Hebb, stipule que lorsque deux neurones ou groupes de neurones sont régulièrement activés simultanément, ils auront tendance à former une association plus forte et, par conséquent, l'activité de l'un sera facilitée par celle de l'autre. Autrement dit, quand des neurones déchargent simultanément, la force de leur connexion entre eux serait renforcée. Cette théorie a permis de décrire et de mieux comprendre les mécanismes de potentialisation à long terme (LTP) et/ou de dépression à long terme (LTD) qui sous-tendent la mémorisation, l'apprentissage chez le sujet sain ou le réapprentissage chez le sujet cérébro-lésé (Hölscher, 1997; Neves et al., 2008).

La LTP a été mise en évidence en 1973 par Bliss à partir de tranches d'hippocampe de rat (Bliss & Cooke, 2011). Ces chercheurs ont stimulé électriquement certaines cellules hippocampiques et ont enregistré la réponse provoquée par un stimulus unique (potentiel de membrane post synaptique) sur d'autres cellules hippocampiques. Ils ont montré qu'une stimulation des 1^{ères} cellules entraîne une réponse d'amplitude plus importante que celle des secondes cellules. Ce processus se traduit par une augmentation de l'amplitude des potentiels post-synaptique excitateurs (PPSE) à la suite d'une stimulation brève et répétée à haute fréquence (>100Hz). Ce phénomène a été découvert dans l'hippocampe mais il est présent dans diverses structures corticales et sous corticales (Fedlman DE., 2009)

Le rôle des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et AMPA (Amino-Méthyl-Phosphonic Acid) et les canaux calciques avec l'entrée massive de Ca^{2+} a été mis en évidence pour déclencher ce phénomène. Le glutamate est un neurotransmetteur qui joue également un rôle important sur la plasticité synaptique.

Le processus de LTP est un mécanisme spécifique de plasticité synaptique qui permet l'augmentation de l'efficacité synaptique sur de longues périodes. Il s'agit de l'hypothèse la

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

plus probable du phénomène synaptique responsable de la plasticité synaptique. On parle de potentialisation si la durée de l'effet est supérieure à 30 minutes.

La LTD est un phénomène inverse à la LTP. Elle correspond à une diminution de l'efficacité synaptique, et est considérée comme un mécanisme de régulation.

Des expériences réalisées sur des préparations d'hippocampe montrent qu'après une stimulation prolongée et répétée à basse fréquence (1 à 5 Hz), la transmission synaptique va diminuer comme en atteste la diminution de l'amplitude des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE). La LTD peut conduire à la mise sous silence de la synapse ; la connexion synaptique est alors affaiblie. Elle peut être médiée par le système de neurotransmission GABAergique (inhibitory γ -aminobutyric acid GABAergic system) (Nishiyama et al., 2010). La LTD a été découverte dans le cervelet dans les années 1980 mais elle est présente dans d'autres structures telles que le cortex, hippocampe ou striatum. Ce phénomène serait impliqué dans les processus de mémoire même si le rôle exact n'est pas établi.

A court terme, ces processus entraînent des modifications de l'efficacité synaptique.

A long terme, ces processus de LTP et LTD peuvent induire des changements morphologiques des synapses voire la création de nouvelles, mettant ainsi en évidence un lien étroit entre des processus anatomiques et fonctionnels lors des phénomènes de plasticité cérébrale.

1.2.2.3 Types de plasticité cérébrale

Dans cette partie, deux contextes particuliers où la plasticité cérébrale joue un rôle majeur sont abordés : d'une part les modifications cérébrales induites par l'apprentissage et d'autre part, la plasticité post-lésionnelle.

1.2.2.3.1 La plasticité induite par l'activité et l'apprentissage

Elle correspond à l'ensemble des changements cérébraux fonctionnels et structurels induits par l'activité ou par l'expérience. Elle peut être induite par la stimulation régulière et fréquente du système nerveux central, par exemple par des tâches comportementales exigeantes ou lors d'apprentissage d'habiletés spécifiques, mais également dans un environnement enrichi, c'est à dire multisensoriel qui stimulent plusieurs fonctions, et entraîne des changements des représentations corticales. Les effets d'un entraînement ont notamment été observés au niveau de l'anatomie cérébrale. La célèbre étude de Maguire (2000) a montré que les conducteurs de taxi londoniens avaient un hippocampe plus volumineux que les sujets contrôles et que ce volume était fortement corrélé à l'expérience. Le recrutement régulier des compétences spatiales par les conducteurs a donc la capacité de modifier les structures cérébrales recrutées par ces mêmes compétences. Sham et al, 2008 ont pu mettre en évidence qu'un environnement enrichi avait un impact positif sur la plasticité cérébrale.

Des méta-analyses ont également montré que des entraînements aux jeux-vidéos ou à la musique, pouvaient induire des modifications cérébrales, aussi bien fonctionnelles qu'anatomiques (Bavelier et al., 2012; Moreno & Bidelman, 2014).

Un entraînement ou l'apprentissage d'une activité nouvelle permet la création de nouvelles connexions synaptiques (Npochinto Moumeni et al., 2021) qui peuvent s'accompagner

d'amélioration des performances. Dans le cas des patients cérébro-lésés, cette notion est particulièrement importante dans le choix des interventions qui, pour être optimales, doivent induire un réapprentissage des habiletés (Nudo, 2006).

1.2.2.3.2 La plasticité induite par une lésion cérébrale

Lorsqu'une lésion affecte une zone cérébrale, des changements étendus d'activité et d'organisation des réseaux corticaux se produisent et sont à l'origine de la récupération fonctionnelle. Cette récupération est alors due à des ajustements cellulaires parmi lesquels trois types distincts de phénomènes ont été identifiés :

- phénomènes de « compensation ou « réorganisation » qui reposent sur la notion de *vicariance*, à savoir que la prise en charge de la fonction perdue est alors assurée par une zone cérébrale initialement non-impliquée dans la fonction ou située à distance. Ce processus implique le recrutement d'aires neuronales saines jusque-là spécialisées dans d'autres fonctions, et serait le plus efficace (Npochinto Moumeni et al., 2021).

- phénomènes de « restitution », qui impliquent la réparation et la redondance, à savoir la prise en charge de la fonction perdue par une zone cérébrale initialement impliquée dans cette fonction (Loubinoux et al., 2017), grâce à une croissance locale ou par extension plus longue des axones et des dendrites au niveau de la lésion (Npochinto Moumeni et al., 2021).

- phénomènes de « régénération » qui correspondent à des phénomènes de neurogénèse, bien que ces mécanismes restent controversés (Npochinto Moumeni et al., 2021).

À la suite d'une LCA, la plasticité cérébrale va permettre aux patients de récupérer une partie (ou parfois la totalité) des capacités impactées par la lésion (Di Pino et al., 2014).

D'un point de vue comportemental, la plasticité cérébrale se réfère à la capacité d'interagir avec l'environnement et de s'adapter à celui-ci à travers l'apprentissage chez le sujet sain, voire le réapprentissage des fonctions chez les personnes ayant subi des lésions cérébrales.

- Les TC et AVC sont les sources principales de handicap pour la population active
- Qu'elle soit traumatique ou vasculaire, une lésion cérébrale peut entraîner des troubles des fonctions exécutives
- Le cerveau a un important potentiel de réorganisation

1.3 Approches théoriques des fonctions exécutives

1.3.1 Historique

Le cas de Phineas Gage, décrit par Harlow en 1868, marque un point de départ de l'étude des fonctions exécutives. Le 13 décembre 1848, ce jeune patient alors âgé de 25 ans, est gravement blessé lors d'une explosion accidentelle où une barre de fer est venue transpercer sa joue gauche, son crâne et l'avant de son cerveau, traversant notamment son cortex préfrontal. Les observations du docteur Harlow, qui suit Mr Gage, n'ont pas révélé de déficit neurologique, cependant, ses proches ont rapidement remarqué une transformation de sa personnalité et de son caractère (García-Molina, 2012). En effet, Mr Gage était devenu grossier, inconstant, capricieux et d'humeur changeante alors qu'avant l'accident, Gage était décrit comme un homme calme, respectueux et compétent. Il présentait également des difficultés à planifier, à prendre des décisions et à respecter les normes sociales, et ce, malgré des performances cognitives et motrices préservées. Après sa mort en 1861, les investigations tentant d'évaluer l'étendue de la lésion se sont poursuivies. En 1994, l'étude de Damasio et al., (Damasio, 1994) conclut à une lésion bilatérale ventro-médiane des lobes frontaux. Les changements observés ont pu être attribués à la lésion de son cortex préfrontal, une région cérébrale impliquée dans le contrôle des impulsions, la planification et la régulation des émotions.

Ces observations ont corroboré celles issues des travaux du neuropsychologue Luria (1961) qui ont répertorié l'ensemble des comportements de patients souffrants de lésions frontales face à des tâches de résolution de problème. Il a noté que ces patients étaient incapables de mettre en place un plan précis, adoptaient un comportement impulsif et rencontraient des difficultés à prendre en compte les contraintes liées au problème.

L'ensemble de ces études et leur poursuite auprès de plusieurs patients ont permis d'établir des liens entre ces atteintes frontales et les troubles comportementaux (Freeman, 1991; Kurt Goldstein, 1944). D'autres cas de patients étudiés ont contribué à approfondir le diagnostic des troubles comportementaux consécutifs à une atteinte frontale tels que des difficultés attentionnelles, la fatigabilité et l'apathie, une indifférence face aux troubles ou encore une impulsivité s'accompagnant de conduites inappropriées (Zacher, 1901 ; Quensel ; 1914, Schuster, 1902, cités par (Allain P, Le Gall D, 2008). En 1923, Feuchtwanger a pu conclure que les lésions frontales pouvaient entraîner une « altération de la vie affective » avec des difficultés d'organisation ou de contrôle comportemental malgré des capacités cognitives préservées (Jetter et al., 1986). C'est en 1973 que Karl Pribram (Pribram, 1973) a inventé le terme "exécutif" en déclarant que "le cortex frontal est impliqué de manière critique dans la mise en œuvre de programmes exécutifs lorsque ceux-ci sont nécessaires pour maintenir l'organisation du cerveau face à une redondance insuffisante dans le traitement des données et dans les résultats du comportement" (Bilder, 2012). Le terme de « fonctions exécutives » a été utilisé par Lezak en 1982 (Lezak, 1982) pour décrire un ensemble de processus mentaux impliqués dans le contrôle et la régulation des comportements cognitifs et des actions

L'ensemble de ces travaux a permis de développer les connaissances théoriques sur les troubles cognitifs consécutifs à des lésions cérébrales permettant la description des processus frontaux spécifiques. Une définition du terme « fonctions exécutives » s'est progressivement élaborée au fil des années et des recherches.

1.3.2 Définition des fonctions exécutives

De manière générale, « *la cognition regroupe l'ensemble des processus mentaux par lesquels un organisme acquiert des informations sur son environnement et les traite pour ajuster son comportement* », (François Bresson).

Le système cognitif est donc un système complexe qui regroupe à la fois les processus de traitement de l'information dits de « haut niveau » tels que le raisonnement, la mémoire, la prise de décision et les fonctions exécutives, mais également des processus plus élémentaires que sont la perception, la motricité ainsi que les émotions.

Dans la littérature, les FEs revêtent différentes définitions selon les auteurs et les disciplines. De manière générale, elles sont définies comme un ensemble hétérogène de compétences cognitives de haut niveau impliquées dans l'exécution d'actions dirigées vers un but (Cristofori et al., 2019; Diamond, 2013). Elles interviennent dans l'adaptation de situations nouvelles et non routinières (Logan, 1985) correspondant à des comportements complexes ne pouvant pas être gérés en engageant uniquement des schémas routiniers.

Chan et al. (2008) considère le terme de FE comme un mot « parapluie » regroupant diverses capacités cognitives telles que « la planification, la mémoire de travail, l'inhibition, la flexibilité mentale, ainsi que l'initiation et le contrôle de l'action ». Ces FE dites « froides » n'impliquent pas d'états affectifs et émotionnels, mais font appel à des processus relativement « mécaniques » et « logiques » (Cassotti et al., 2012) lors de problèmes abstraits ou décontextualisés. En revanche, les FEs dites « chaudes » s'appliquent à des situations avec enjeux émotionnels ou motivationnels (Zelazo et al., 2010) telles que l'expérience de la récompense ou de sanction ou des prises de décision impliquant une interprétation personnelle ou sociale (cognition sociale).

Les fonctions exécutives correspondent donc à des « fonctions de direction » élaborées, qui auraient un rôle dans les comportements orientés vers un but, permettant l'abolition de schémas routiniers inappropriés et favorisant l'émergence de nouveaux comportements par des processus contrôlés.

Pour tenter de mieux comprendre les processus exécutifs, plusieurs auteurs ont proposé des modèles basés sur des approches neuroanatomiques ou cognitives.

1.3.3 Premier modèle neuroanatomique

L'approche de **Luria** est un modèle psychologique proposé par le neuropsychologue russe Alexander Luria en 1966. Ce modèle vise à expliquer la façon dont les différentes parties du cerveau travaillent ensemble pour réaliser des tâches mentales complexes. Pour Luria, c'est au niveau du cortex préfrontal que s'élabore la programmation des actions les plus complexes, c'est-à-dire non automatisées, ainsi que le contrôle de leurs réalisations (Seron, 2009). Concernant le contrôle de l'action, deux cas de figure peuvent se présenter : l'action est réalisée selon les attentes du plan initial, le processus de comparaison et l'action prennent fin. Dans le cas contraire, l'action réalisée ne répond pas aux attentes initiales, le processus se poursuit jusqu'à ce que le résultat désiré soit obtenu.

Il avance que les patients dits « frontaux » ont des performances déficitaires dans les situations nécessitant de définir un but, de planifier les étapes avant exécution, d'exécuter l'action et de vérifier l'action. Les perturbations peuvent survenir à ces différentes étapes.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Dans les années 1960, il propose un premier modèle du fonctionnement des lobes frontaux qui se compose en 3 sous unités fonctionnelles qui sont associées à différentes zones du cerveau :

- **Région pré-motrice** : correspond à la partie postérieure du cortex frontal latéral, responsable de l'organisation et de l'exécution de mouvements ou d'actions spécifiques. Une lésion dans cette zone affecte la dynamique de l'action mais pas son plan. La dynamique de l'action apparaît entravée par des hésitations ou des erreurs instantanément corrigées.
- **Région dorso-latérale**, qui correspond à la partie antérieure du cortex latéral, est responsable de la régulation de l'activité de l'organisme. En effet, cette région serait un lieu de confrontation entre des informations internes et externes, permettant la décision d'actions à entreprendre en fonction d'un but, sa planification et son contrôle. Une lésion entraîne donc une désorganisation de l'action, une altération des tâches complexes nécessitant une planification, telles que la résolution de problème tandis que les fonctions de base sont préservées. Un déficit du contrôle de l'action peut également être observé.
- **Région médio-basale** : structure inféro-internes du lobe frontal. Cette région est responsable du traitement des informations sensorielles c'est-à-dire en provenance du milieu interne, et des stimuli environnementaux. Elle peut être considérée comme une plateforme essentielle pour la mémoire, l'attention et l'apprentissage, où toutes les activités conscientes se déroulent. Une lésion entraîne d'une part, un déficit d'inhibition où l'activité est perturbée par des stimuli externes et d'autre part, des troubles de la sphère affective.

Selon le modèle de Luria, ces trois sous-unités fonctionnelles travaillent ensemble pour accomplir des tâches mentales complexes. Les différentes zones du cerveau sont donc interconnectées et travaillent en étroite collaboration pour permettre des fonctions mentales complexes.

Dans ce modèle, il existerait donc une élaboration successive en 4 phases:

- **L'anticipation** avec formulation d'un besoin ou d'un but avec l'intention d'agir (volition) et analyse des données initiales
- **Planification** et organisation des étapes nécessaires à la réalisation du but
- **Exécution** du programme correspondant aux actions dirigées vers un but
- **Confrontation** et vérification de l'atteinte du but avec les données initiales

Les avancées de Luria, bien que prometteuses, ne sont pas sans limites. En effet, les données provenaient principalement d'observations issues de cas unique, avec des informations sur la localisation et l'étendue de la lésion insuffisante et des procédures expérimentales peu détaillées. De plus, le déficit des performances des patients n'a pas été établi statistiquement et la justification de l'interprétation des résultats était peu claire rendant la reproductibilité de ses observations difficiles.

En dehors du modèle neuro-anatomique de Luria, il existe le modèle de Goldman-Rakic, (1987) et de Fuster et al., (1997) qui s'appuient sur des travaux réalisés chez l'animal et s'intéressent principalement aux fonctions du cortex préfrontal. Ces deux modèles ont en

commun l'utilisation du concept de mémoire de travail. Cependant, ils ne proposent qu'une approche partielle des lobes frontaux et de leur fonctionnement.

À partir des travaux fondateurs de Luria, différents modèles cognitifs du fonctionnement frontal ont été élaborés permettant de rendre compte de la complexité des fonctions exécutives.

1.3.4 Modélisations cognitives

L'objectif de cette partie n'est pas de proposer une revue complète des différents modèles des FE mais de guider le lecteur sur la complexité de ces modèles. Dans un premier temps, nous présentons les modèles théoriques caractérisés par un système de contrôle central, tels que ceux proposés par Norman et Shallice ou Baddeley. Puis, nous abordons les modèles alternatifs qui adoptent une approche fractionnée, en présentant notamment les travaux de Grafman, Stuss, Damasio, Miyake et Diamond (Damasio, 1994; Diamond, 2013; Grafman, 1989; Miyake et al., 2000).

Norman et Shallice (1982)

Ces auteurs ont cherché à comprendre le rôle de l'attention dans l'action en postulant qu'un contrôle attentionnel est indispensable pour faire face à des situations non routinières ou nouvelles contrairement aux actions routinières qui sont réalisées de façon automatique. Ils ont donc proposé un modèle du contrôle attentionnel de l'action dans le but de rendre compte des différents niveaux de contrôle de l'action.

Ce modèle est divisé en 3 composantes distinctes (Figure 2):

- **Schéma d'action** : Il s'agit de structures de connaissances qui sélectionnent et déclenchent automatiquement les séquences d'actions nécessaires pour faire face aux situations routinières, ne nécessitant qu'un contrôle attentionnel minimal. Ces structures sont hiérarchisées en schémas de bas ou de haut niveau. Un schéma de bas niveau correspond à une routine comportementale comme que le maintien du regard lorsqu'on regarde le rétroviseur pendant un trajet automobile, tandis qu'un schéma de haut niveau fait référence à toutes les actions nécessaires pour s'arrêter à l'approche d'un feu de circulation (Seron, 2009). La mise en œuvre de ces schémas peut se faire de manière inconsciente, sous l'impulsion d'informations perspectives par des stimuli externes et/ou induites par des messages internes provenant du sujet (intentions). Dans certaines situations, plusieurs schémas peuvent être activés en même temps, dans ce cas, le gestionnaire de conflit intervient.
- **Gestionnaire de conflit** : Il s'agit d'un système semi-automatique de résolution de conflit lorsque des schémas sont activés simultanément. Il priorise l'ordre dans lequel les schémas les plus pertinents vont être déclenchés en fonction du but à atteindre. Son action se déroule par des mécanismes d'inhibition. Ce processus rapide concerne uniquement les situations familières (Seron, 1999) pour lesquelles les procédures permettant une réponse adaptée sont connues. Dans les situations non familières qui nécessitent de mettre en place de nouvelles stratégies pour planifier une action, un second système intervient :
- **Système Attentionnel de Supervision (SAS)** : ce système est impliqué lors d'une situation nouvelle ou non routinière, nécessitant la création de nouveaux schémas

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

d'action ou pour réorganiser un ancien plan. Les auteurs ont identifié 5 situations dans lesquelles le SAS intervient :

- Processus de planification ou de prises de décision ;
- Corrections d'erreurs ;
- Nouveaux apprentissages (absence de schémas pré établis);
- Situations techniquement difficiles où un danger doit être anticipé ;
- Les situations nécessitant l'inhibition de schémas de comportements renforcés ou inadaptés.

Les nouveaux schémas d'action sont générés grâce à la mise en œuvre de nouvelles stratégies et de nouveaux plans d'action. Pour faire face à ces situations, le SAS peut utiliser des connaissances antérieures, élaborer des stratégies, planifier les différentes étapes d'une action ou encore inhiber les réponses non pertinentes. Le SAS serait impliqué dans de nombreuses activités de la vie quotidienne telles que la planification ou l'organisation de tâches nécessitant de retenir et de manipuler en même temps de l'information. Il serait sous tendu par le cortex préfrontal.

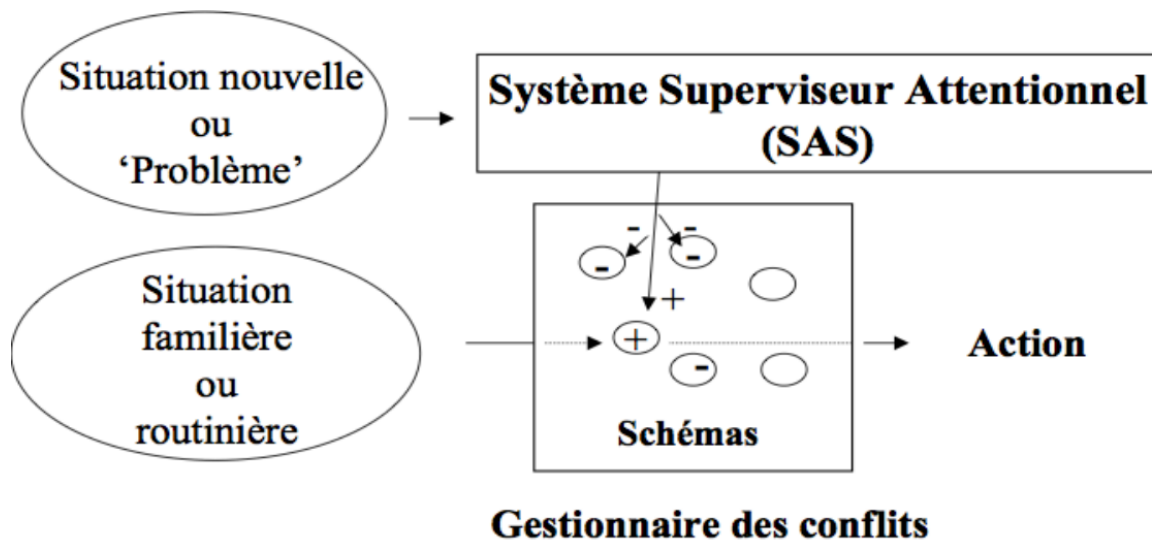


Figure 2 : Modèle du contrôle attentionnel d'après le modèle de Norman et Shallice (1986)

À la fin des années 1990, Shallice & Burgess (1991), proposent 8 processus sous-tendus nécessaires au SAS pour gérer les situations nouvelles qui se déroulent en 3 étapes, dont la première correspond à la construction d'un nouveau schéma temporaire, la deuxième correspond à la mise en œuvre de ce nouveau schéma et la dernière permet son évaluation et la vérification de sa pertinence.

Le modèle englobe donc le fonctionnement exécutif et est sous tendu par l'idée fondamentale selon laquelle nous sommes capables de réaliser un grand nombre d'actions quotidiennes sans y prêter attention, c'est-à-dire de manière automatique. En revanche, un contrôle attentionnel volontaire s'avère nécessaire lorsqu'une composante de planification ou d'inhibition d'un comportement est requise. Il possède différents rôles tels que l'analyse de la situation, la

définition de buts, la création d'un schéma temporaire, l'exécution de l'action avec un contrôle direct et la vérification de l'atteinte d'objectifs (Burgess & Shallice, 1996).

Modèle de la mémoire de travail de Baddeley (1986)

Ce modèle a été publié en 1986 (Baddeley, 1986) puis révisé en 2000 (Baddeley, 2000) (Figure 3). Baddeley y intègre la notion de « contrôle cognitif » dans le fonctionnement des processus mnésiques par le biais d'un exécutif central. Ce modèle est centré sur la mémoire de travail dont la composante principale est l'administrateur central. Selon lui, la mémoire de travail n'est pas seulement un registre de stockage de l'information, mais un système cognitif général, à capacité limitée, de stockage provisoire et de traitement de l'information. Elle assure le maintien des informations en mémoire à court terme et la manipulation cognitive de l'information. Ce modèle est au carrefour entre la mémoire, l'attention et les FEs.

Ce modèle dissocie 4 composantes dans la mémoire de travail :

- **Boucle phonologique** : spécialisée dans le stockage temporaire de l'information verbale
 - **Calepin visuo-spatial** : correspond au stockage à court terme et au traitement de l'information visuelle et spatiale mais également dans la génération et la manipulation des images mentales
 - **Buffer épisodique** : Le terme « *buffer* » est utilisé car il sert d'interface entre plusieurs systèmes. Son rôle est le stockage temporaire et le traitement d'informations provenant des 2 autres systèmes dits « esclaves » et de la mémoire épisodique. Pour Baddeley, ce buffer joue un rôle important dans l'encodage et la récupération en mémoire épisodique. Il est contrôlé par l'administrateur central.
- Administrateur central** : Il est décrit comme un « système de supervision » dont l'objectif est de manipuler et contrôler les informations provenant des autres systèmes. C'est l'administrateur central qui décide quelles informations sont stockées, détruites ou bien manipulées en mémoire. Il assure le contrôle attentionnel de l'action notamment dans les activités non automatisées complexes. Il est également impliqué dans la sélection des stratégies cognitives.

Selon Baddeley, l'administrateur central est comparable au Système Superviseur Attentionnel (SAS) de Norman et Shallice (Baddeley, 2000).

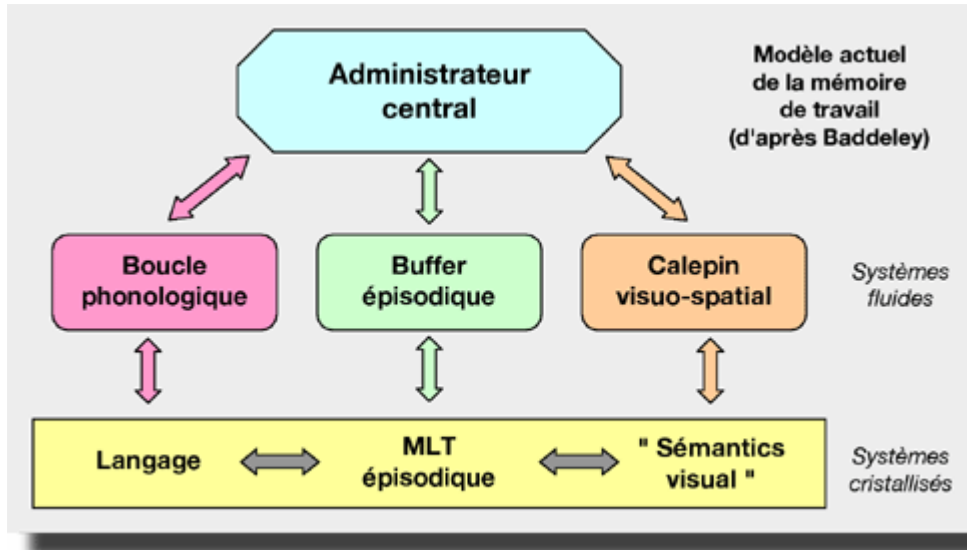


Figure 3. Nouveau modèle de la mémoire de travail de Baddeley (2000)

Baddeley intègre la notion de « contrôle cognitif » par le biais de cet « exécutif central » avec l'idée que les fonctions cognitives interagissent les unes avec les autres et selon une organisation hiérarchique (c'est-à-dire que certains processus de haut niveau peuvent contrôler des processus de niveau inférieur).

D'un point de vue neuro-anatomique, les régions préfrontales, cingulaires et pariétales seraient impliquées dans l'administrateur central (Brogard, H & Allain, P., Aubin, G., Le Gall, D, 2007).

Stuss & Benson (1986)

Selon ce modèle, les FE sont considérées comme une « superstructure » et sont impliquées dans la réalisation de tâches complexes qui nécessitent la collaboration et la coordination de plusieurs fonctions cognitives, sous le contrôle du lobe frontal.

Il fractionne le contrôle frontal en 3 niveaux :

- « Systèmes fonctionnels postérieurs » : automatisés et indispensables à une bonne adaptation dans la vie quotidienne. Ce sont les fonctions cognitives les plus basses qui sont recrutées pour effectuer des réponses automatiques en séquençant et en exécutant des actions motrices (ex : attention, émotions, vigilance, etc).
- « Systèmes de supervision intermédiaires » dont le rôle est de sélectionner un objectif, de planifier et d'anticiper les actions motrices. Les FE sollicitent et coordonnent les fonctions cognitives nécessaires à l'accomplissement de tout acte finalisé. Ce système est particulièrement impliqué dans les nouveaux apprentissages et devient de moins en moins important au fil de l'apprentissage, puis devient inutile lorsque l'acte est automatisé.
- « Système métacognitif » : comprend l'autorégulation émotionnelle et la régulation des fonctions cognitives susmentionnées par la conscience de soi. Il s'agit de la fonction mentale la plus évoluée et abstraite qui constitue la conscience intégrée de soi en interaction avec l'environnement.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Ce modèle présente l'avantage de prendre en compte les aspects « froids » (cognitifs) et « chauds » (comportementaux) du fonctionnement exécutif (Stuss, 2011).

Modèle de Grafman (1989)

Grafman, quant à lui, propose un modèle basé sur des représentations mentales dans lequel les structures cérébrales contiennent des unités de connaissance (Grafman, 1989). Selon cet auteur, toutes les régions cérébrales sont concernées par la construction des unités de connaissance. Les structures cérébrales antérieures sont responsables du stockage d'unités de connaissance plus complexes que les structures postérieures. Il suggère donc une complexification des unités de connaissance selon un gradient postérieur-antérieur. Les unités de connaissance complexes, représentant des séries d'évènements, sont appelées « *Structured Event Complexes* » (SECs). Les « *Managerial Knowledge Unit* » (MKU) sont un type particulier de SECs et sont en charge de nos comportements complexes tels que la planification de l'action, les comportements sociaux ou la gestion des connaissances. Ce modèle a pour intérêt d'expliquer la distinction entre les actions routinières qui font appel à des événements simples et habituels, et les actions complexes qui nécessitent des ressources attentionnelles plus importantes.

Modèle de Damasio (1995)

Cet auteur a étudié des troubles de comportements chez des patients souffrants de lésions frontales ventro-médianes (Damasio, 1994). Certains de ces patients présentaient des comportements inadaptés entraînant des erreurs dans la vie quotidienne, alors que leurs performances cognitives étaient préservées. C'est ce que l'on appelle la perturbation de l'adaptation sociale (absence de réaction à des informations à forte valence émotionnelle, choix non conformes aux intérêts personnels ou principes moraux).

Damasio considère l'élément affectif comme facteur déterminant dans la prise de décision. Il propose la théorie des **marqueurs somatiques** selon laquelle certaines structures du cortex frontal joueraient un rôle dans l'établissement des liens associatifs entre les situations rationnelles et les états émotionnels habituellement associés à ces situations. Les marqueurs somatiques sont des informations neurovégétatives et émotionnelles acquises lors d'expériences antérieures, qui sont réactivées dans certaines situations pour orienter le comportement du sujet de manière favorable. Selon cette théorie, les marqueurs somatiques jouent un rôle crucial incitant ou contraignant l'individu à prendre en considération les éventuelles conséquences (bénéfiques ou néfastes), vécues lors d'expériences antérieures comparables, dans son raisonnement et sa prise de décision. Ainsi, les lésions ventro-médianes peuvent entraîner des déficits dans les mécanismes d'attribution de valeurs positives ou négatives aux processus décisionnels. Pour Damasio, la trace émotionnelle des souvenirs est altérée.

Modèle de Miyake (2000)

Le but du modèle élaboré par Miyake (2000) était de mieux comprendre l'organisation et le fonctionnement des FE en se limitant à 3 composantes. Ce modèle s'inscrit dans la logique d'un fractionnement des FE. L'objectif de ces auteurs était de déterminer le caractère unitaire des processus exécutifs, c'est-à-dire sous-tendus par un mécanisme sous-jacent unique, ou non unitaire.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Les auteurs ont décrit 3 composantes distinctes des FE :

- La **flexibilité** : cette composante concerne la capacité à désengager son attention d'une tâche ou de stratégie mentale afin de l'orienter volontairement vers un autre. Elle permet au sujet de pouvoir modifier le cours de sa pensée, son comportement face à des changements environnementaux dans un but d'adaptation. Elle est généralement sollicitée lors de la réalisation de plusieurs tâches simultanées.
- La **mise à jour** : correspond à un processus permettant de stocker en mémoire de travail des informations, et de pouvoir les manipuler selon leurs pertinences. Elle permet la modification rapide du contenu de la mémoire de travail en rapport avec le but déterminé, ce qui joue un rôle dans l'élaboration de nouveaux plans, la réflexion ou le raisonnement.
- L'**inhibition** : cette composante concerne la capacité à intentionnellement inhiber ou supprimer les réponses comportementales automatiques ou dominantes qui sont inappropriées dans une situation donnée. En d'autres termes, cette capacité permet de contrôler nos comportements, nos pensées, notre attention et nos émotions en réponse à des stimuli. En effet, certains stimuli génèrent une forte prédisposition interne, ou un automatisme, que nous devons surmonter afin d'agir de la manière la plus appropriée ou nécessaire (Diamond, 2013).

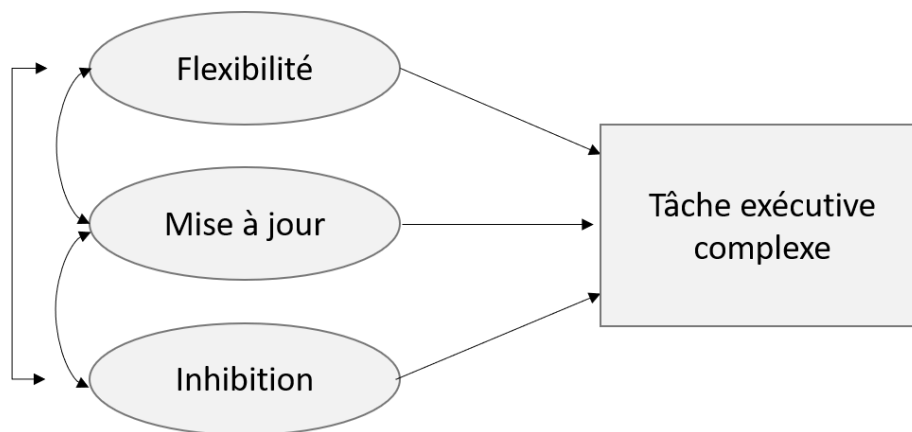


Figure 4. Modèle du fonctionnement exécutif adapté de Miyake et al., (Miyake et al., 2000)

Selon le modèle de Miyake (

Figure 4), il existe une corrélation entre ces 3 fonctions qui ne sont pas complètement indépendantes (une tâche de flexibilité nécessite forcément de l'inhibition). Les auteurs considèrent qu'elles sont modérément corrélées les unes aux autres (unicité), mais sont clairement séparables (diversité), traduisant ainsi « l'unité dans la diversité des FE ». En effet, ce modèle suggère que ces trois composantes des FE sont bien distinctes mais qu'elles travaillent ensemble pour soutenir des comportements cognitifs complexes (bien qu'elles y contribuent différemment). Le lien qui unit ces 3 FE pourrait résider dans la nécessité de maintenir en mémoire de travail des informations à propos du but, ou dans le fait qu'elles engagent toutes les 3 des processus d'inhibition (Meulemans, 2006). Le modèle de Miyake tend vers une approche plus fractionnée du fonctionnement exécutif, et rend compte de la diversité des FE et de leurs contributions dans la performance de tâches exécutives complexes.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Les travaux de Miyake ont permis de clarifier le cadre théorique des fonctions exécutives en rejetant la position d'une totale indépendance des fonctions.

Le modèle de Diamond (2013)

Dans ce modèle, l'auteur décrit les composantes des FE telles que la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité cognitive mais il intègre de nouveaux éléments, notamment le développement des fonctions exécutives de niveau supérieur et la flexibilité cognitive (Diamond, 2013). Les "fonctions exécutives de niveau supérieur" font référence au raisonnement, à la résolution de problèmes et à la planification, qui sont liées à l'intelligence fluide.

Un autre aspect central de ce modèle est la flexibilité cognitive, définie comme la capacité de changer de perspective ou de voir les choses sous un angle différent. La flexibilité cognitive est particulièrement sollicitée lorsqu'une personne est confrontée à un problème et doit trouver une nouvelle approche pour le résoudre. Diamond soutient qu'elle repose sur le fonctionnement efficace de l'inhibition et de la mémoire de travail. En effet, pour changer de perspective, il est nécessaire d'inhiber la perspective actuelle et d'élaborer une nouvelle perspective grâce au raisonnement dans la mémoire de travail. Cette vision est étayée par des études développementales montrant que cette capacité à changer de perspective, ou à effectuer un changement de tâche, apparaît juste après le développement de l'inhibition et de la mémoire de travail chez les jeunes. Diamond suggère que les composantes des FE, décrites dans son modèle, sont interdépendantes et qu'elles travaillent ensemble pour soutenir des comportements cognitifs complexes. Ce modèle traduit le fait que les fonctions exécutives ont un développement différencié et hiérarchisé (Figure 5).

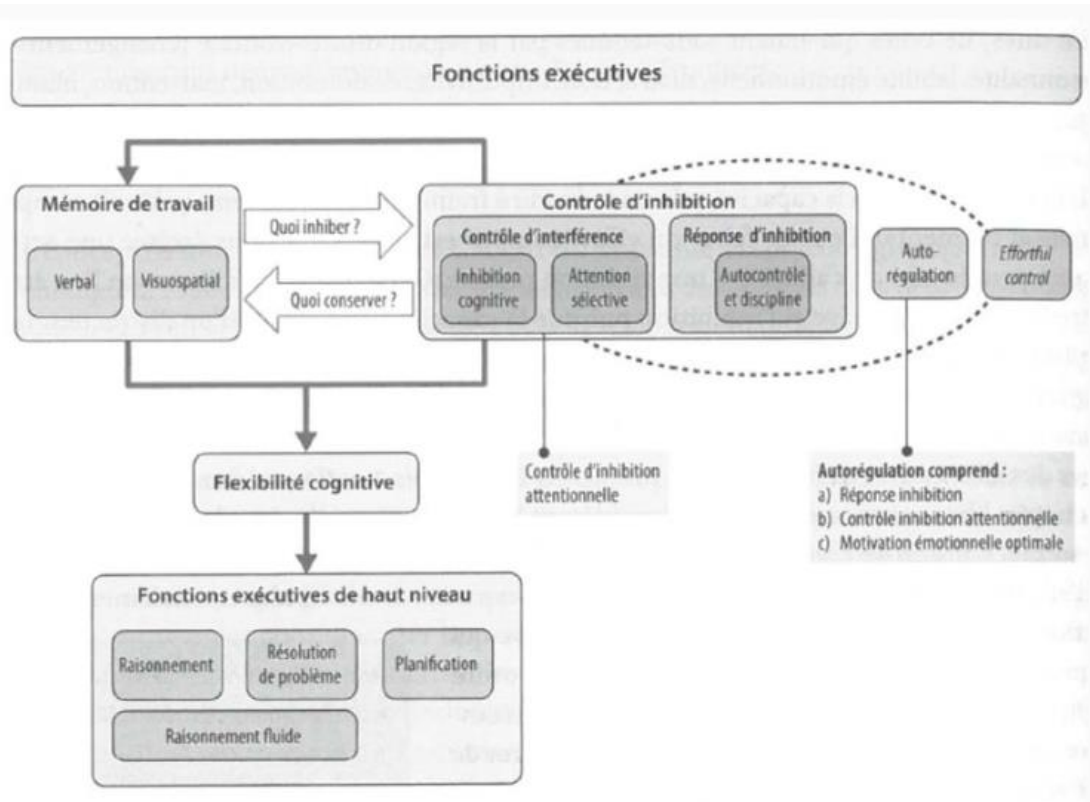


Figure 5. Modèle intégratif hiérarchisé de la structure des fonctions exécutives et des relations existantes entre chacune des composantes de Diamond (2013)

1.3.5 Structures cérébrales des fonctions exécutives

Au niveau cérébral, les structures impliquées dans les différentes fonctions cognitives ont pu être étudiées grâce à la neuropsychologie, l'étude de cas et l'imagerie cérébrale. Historiquement, le fonctionnement exécutif était considéré comme étant sous-tendu par les régions préfrontales (Luria, 1966) situées dans le lobe frontal.

Dans cette section, nous présenterons d'abord une description basique de l'anatomie du lobe frontal. Ensuite, nous décrivons la littérature qui a étudié les régions cérébrales qui sous-tendent les FEs.

Les lobes frontaux désignent les structures situées en avant de la scissure de Rolando (sillon central) et au-dessus de la scissure de Sylvius (Figure 6). Ils représentent environ un tiers de la masse des hémisphères cérébraux chez l'adulte.

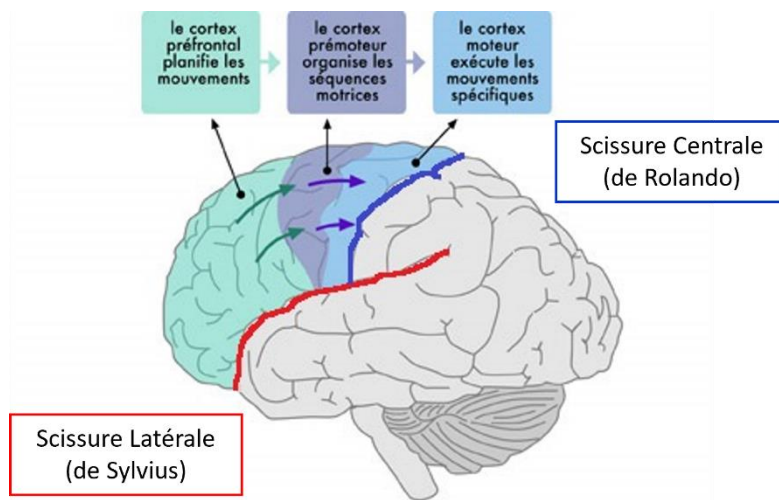


Figure 6. Les 3 régions anatomo-fonctionnelles des lobes frontaux

Le cortex frontal est composé de trois régions anatomo-fonctionnelles distinctes : le cortex moteur situé dans le sillon central, le cortex prémoteur correspondant en grande partie au gyrus précentral et le cortex préfrontal (CPF) situé en avant du sillon précentral.

Le cortex moteur est impliqué dans la commande motrice tandis que le cortex prémoteur est impliqué dans l'initiation, l'organisation et le contrôle des mouvements fins et séquentiels. Les cortex moteur et prémoteur sont considérés comme des unités fonctionnelles puisqu'ils sont en charge de l'application motrice des différentes stratégies/décisions choisies sur le plan cognitif, et sont nécessaires pour interagir avec l'environnement.

Le CPF est la structure la plus antérieure du cerveau, mais aussi la plus grande, puisqu'il occupe plus d'un tiers de la surface corticale totale, et gouverne les aspects les plus élaborés du comportement. Il peut être subdivisé en plusieurs sous-régions : le cortex préfrontal médian (cingulaire antérieur/cortex médian ou partie limbique) et le cortex orbitofrontal et le cortex préfrontal dorsolatéral, qui interviennent dans différents processus cognitifs.

Le **cortex fronto-médian** ou **cingulaire antérieur** intervient dans la surveillance et la distribution adaptée des ressources cognitives face à la demande de l'environnement (par

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

exemple, lors du multitâche) (Mansouri et al., 2017; Ridderinkhof, 2004). Il est également impliqué dans la détection d'erreurs, la sélection de la réponse, l'initiation du comportement (motivation) et la gestion du conflit cognitif. Il est probablement associé aux fonctions cognitives impliquant le traitement émotionnel de l'information (Allain, 2013; Schachter & Singer, 1962). Son dysfonctionnement peut provoquer la perte d'auto-activation psychique, qui se traduit par une diminution sévère de l'activité spontanée. Son atteinte entraîne donc une réduction des activités auto-initiées et une indifférence affective.

Le **cortex orbitofrontal** correspondant à la partie ventrale, semble jouer un rôle dans l'inhibition de l'interférence et les aspects affectifs ainsi que dans l'autonomie personnelle (fonctions exécutives « chaudes »), dont l'atteinte entraîne des troubles de la sphère émotionnelle avec des modifications de la personnalité (impulsivité, manque d'empathie, absence de but, jugement social altéré, désinhibition, irritabilité, labilité de l'humeur, modification des conduites alimentaires, comportements d'utilisation et d'imitation). Le cortex orbitofrontal, en connexion avec des régions sous corticales telles que l'amygdale et le système limbique, sous-tend les FEs chaudes (Cassotti et al., 2012).

Enfin, le **cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)** (Figure 7) est impliqué dans un grand nombre de fonctions cognitives de haut niveau indispensables à la mise en place d'une bonne flexibilité mentale telles que le déplacement attentionnel, l'inhibition, la mémoire de travail, le raisonnement, la planification et la prise de décision (Alvarez & Emory, 2006). Il est donc associé aux fonctions exécutives dite « froides », et son atteinte perturbe la flexibilité cognitive et entraîne des phénomènes de persévération, de rigidité cognitive, d'impulsivité, d'échec de la planification, de l'intention et de l'attention, de manque d'empathie, de troubles attentionnels et aussi de la mémoire de travail. Lorsque l'intégrité bilatérale du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) est endommagée à la suite d'une LCA, les patients présentent de nombreux troubles cognitifs tels que des déficits d'inhibition, de l'attention divisée, de maintien de règle et de mémoire épisodique (Clark & Manes, 2004; Godefroy et al., 2010).

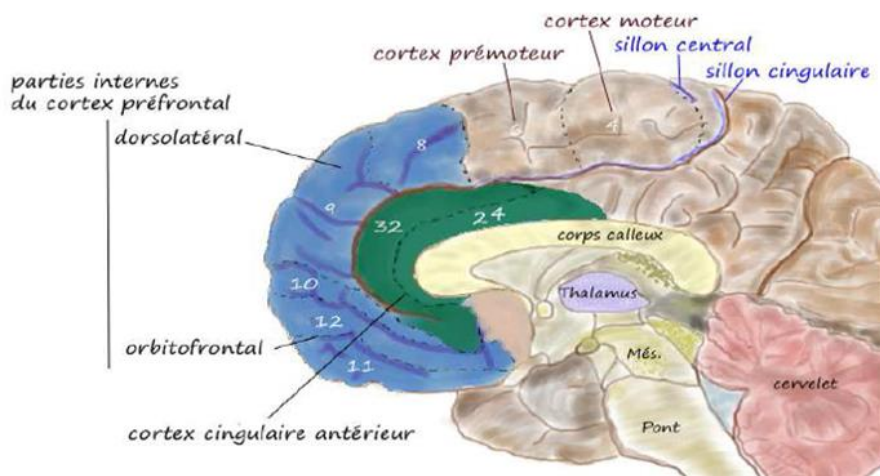


Figure 7. Vue médiale du cortex préfrontal

Ces structures interagissent de manière complexe pour permettre un contrôle exécutif efficace. Selon Ramnani et Owen (2004), le CPF serait activé chaque fois que plusieurs processus cognitifs sont nécessaires pour arriver à un but. À partir d'une étude en IRM, Collins &

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Koechlin (2012) proposaient que le cortex préfrontal aurait un fonctionnement organisé en cascade de processus exécutifs, partant des régions les plus postérieures (prémotrices) vers les régions les plus antérieures du cortex préfrontal. Le contrôle cognitif découlerait du maintien de patterns d'activité dans le CPF jusqu'à ce que l'objectif soit atteint, et ce même en présence de distracteurs (Miller & Cohen, 2001).

Le CPF est en effet considéré comme le sommet de la hiérarchie cérébrale : système superviseur (Shallice & Burgess, 1996), administrateur central de la mémoire de travail (Baddeley, 1986), système de commande attentionnelle permettant la prise de conscience et la prise de décision. Cependant, il est important de souligner que les processus cognitifs ne dépendent pas exclusivement du cortex préfrontal mais exigent la contribution d'un large réseau cérébral (Collette et al., 2005). Le CPF établit de nombreuses connexions avec les structures corticales, sous-corticales et limbiques telles que le thalamus, le système limbique, les aires prémotrices, les aires sensorielles associatives et le cervelet. Il est en effet le siège d'un nombre important de projections vers des structures corticales et sous-corticales, qui en font un carrefour vers lequel convergent les informations, et où s'organisent les plans d'action. Il envoie des signaux aux autres structures cérébrales qui prennent en compte les données internes et externes nécessaires pour accomplir la tâche (Miller & Cohen, 2001). Le CPF a un rôle d'intégration et de contrôle à la fois des comportements et des fonctions cognitives.

Selon Luria, il est un lieu de confrontation entre les messages internes et externes. De cette confrontation, naissent la décision d'action, sa planification et son contrôle.

Selon le modèle de Miyake et Friedman (Friedman & Miyake, 2017), décrit dans le précédent paragraphe, la plus grande partie des fonctions exécutives de base peuvent être regroupées au sein de trois grandes fonctions : l'inhibition, la flexibilité et enfin la mise à jour et le contrôle de l'information. Pour chacune de ses fonctions, une région particulière du cortex préfrontal est impliquée. Collette et al. (2005) ont examiné les aires cérébrales associées aux trois composantes de ce modèle et ont montré que chaque processus était sous-tendu par une région spécifique, notamment par l'activation de certaines zones frontales et pariétales.

Plus précisément, des études ont montré que les mécanismes cérébraux en lien avec l'inhibition seraient issus de l'implication de nombreuses régions cérébrales dont les aires pré-motrices, le CPFDL, le gyrus frontal moyen et le lobule pariétal inférieur (Ridderinkhof, 2004; Simmonds et al., 2008). Les tâches d'inhibition s'accompagnent donc d'une activation de deux réseaux cérébraux, à savoir le réseau d'attention ventral et le réseau fronto-pariétal (Cieslik et al., 2015; R. Zhang et al., 2017).

En ce qui concerne la flexibilité, des études en neuroimagerie ont montré que le lobe préfrontal était la région cérébrale la plus sollicitée dans des tâches requérant une bonne flexibilité mentale (Alvarez & Emory, 2006).

Ces résultats corroborent les méta-analyses qui ont mis en évidence une activation commune dans les régions frontales et pariétales et notamment le cortex préfrontal médian et le CPFDL (C. Kim et al., 2012; N. Y. Kim et al., 2017; Wager et al., 2004).

Rottschy et al., (2012) ont mis en évidence l'existence d'un "réseau central" impliquant des régions fronto-pariétales qui sous-tend les fonctions cognitives de mise à jour et de mémoire de travail. Celles-ci comprennent les gyri frontaux supérieur et inférieur postérieurs, le CPFDL et l'aire motrice supplémentaire. Dans les régions pariétales, une activation bilatérale a également été trouvée dans le sillon intrapariétal et le lobule pariétal supérieur.

L'exécution de différentes tâches exécutives, impliquant des capacités d'inhibition, de flexibilité ou de mise à jour, entraîne l'activation d'un ensemble de régions cérébrales fronto-pariétales (Collette et al., 2005; Derrfuss et al., 2004; Nee et al., 2013; Niendam et al., 2012; Sylvester et al., 2003). Il a été montré que les régions pariétales (Niendam et al., 2012) et cérébelleuses (Schmahmann & Caplan, 2006) peuvent s'activer en parallèle de l'activité frontale lors de tâches cognitives. Ces résultats suggèrent que des zones cérébrales distinctes peuvent être associées à chacune de ces fonctions exécutives.

Le support anatomique des différentes fonctions cognitives implique de multiples réseaux cérébraux (Sporns et al., 2004), à grande échelle, pourvus d'intersections à la fois corticales et sous-corticales. Chacune de ces intersections appartient à plusieurs réseaux à la fois. Cette architecture computationnelle est parfaitement adaptée à l'accomplissement de tâches cognitives, telles que reconstituer un souvenir complexe. De ce fait, une fonction cognitive pourra être affectée par des lésions de différentes topographies, et une lésion unique pourra retentir sur plusieurs processus cognitifs à la fois.

Les fonctions cognitives émergent donc de l'interaction de multiples régions distribuées à travers les différents réseaux « neurocognitifs » fonctionnels du cerveau (il existe, en réalité, un vaste **réseau fronto-pariétal** avec les régions **préfrontales et sous corticales**).

- Les FEss occupent une place primordiale dans notre quotidien, tant dans l'élaboration cognitive dans les tâches orientées vers un but (versant froid), que dans l'adaptation comportementale dans les relations sociales (versant chaud)
- Un modèle précis des FEs est difficile à établir, car les fonctions cognitives impliquées sont imbriquées, étant à la fois "unifiées et distinctes"
- Les données neuro-anatomiques ont permis de déterminer le cortex préfrontal comme la région cérébrale qui sous-tend principalement le fonctionnement exécutif
- Les FEss sont associées au fonctionnement des lobes frontaux mais reposent sur un réseau cortical et sous cortical au sein duquel le **CPFDL** est crucial

1.4 Syndrome dysexécutif post lésion cérébrale

Une LCA peut entraîner une atteinte de ces FEs appelé « syndrome dysexécutif » (SD).

1.4.1 Définition et prévalence du SD

Le syndrome dysexécutif « SD » est un ensemble de déficits cognitifs liés à des altérations des fonctions exécutives. En raison de la diversité des localisations des atteintes lésionnelles, les déficits cognitifs sont hétérogènes (Godefroy & GRÉFEX, 2008). La nature de l'altération des fonctions cognitives dépend de la localisation hémisphérique droite ou gauche de la lésion, ainsi que de sa taille. Bien que les troubles des FE surviennent généralement comme conséquence d'une atteinte des lobes frontaux, le terme « syndrome frontal » ne doit pas être confondu avec celui de « syndrome dysexécutif ». L'approfondissement des recherches quant à la localisation des « fonctions frontales » a permis

d'identifier d'autres zones cérébrales pouvant sous-tendre les processus dits « frontaux ». En effet, même si les régions frontales participent largement au fonctionnement exécutif, il arrive que certains patients présentent des troubles exécutifs sans lésions frontales. De plus, une lésion frontale n'a pas pour seule conséquence un trouble exécutif (Godefroy, O., Roussel-Pierronne, M., Routier, A., & Tourbier, V., 2006). Le terme de « syndrome dyséxécutif » (SD) est privilégié par rapport à celui de « syndrome frontal » (Baddeley & Wilson, 1988).

Le SD fait référence à des difficultés dans le fonctionnement exécutif telles que la résolution de problèmes, la planification ou la réalisation d'activité, alors que le « syndrome frontal » renvoie à une localisation anatomique. Sur le plan fonctionnel, les deux ne sont pas complètement juxtaposables. Le syndrome frontal englobe un ensemble de manifestations comportementales qui dépassent le trouble des FE, tels que la désinhibition, l'apathie, ou encore l'impulsivité.

Le SD peut être dissocié en SD « comportementaux » correspondants aux troubles de FE dites « chaudes », et un SD dit « cognitif » correspondants à des FE dites « froides » (Godefroy et al., 2018).

1.4.1.1 Les manifestations comportementales : versant « chaud »

Les FEs « chaudes » font plutôt référence au domaine affectif et socio-émotionnel (Zelazo et al., 2010) et sont sollicitées dans des contextes où les aspects affectifs et motivationnels sont prépondérants (Bechara et al., 2000; Cassotti, M., Salvia, E., & Aïte, A. & A. Roy, N. Fournet, D. Le Gall et J. L. Roulin Salvia, E., & Aïte, A., 2021). Les troubles tels que la désinhibition, la perte d'empathie, le jugement social altéré, l'irritabilité ou les comportements persévératifs font partie de ces manifestations comportementales. Les FEs « chaudes » incluent également les capacités de prise de décision affective (correspondant à la capacité d'analyser une situation impliquant des enjeux émotionnels et d'ajuster le comportement, de contrôle des émotions ou du comportement (Roy, A., Roulin, J. L., Fournet, N., Le Gall, D., Krasny-Pacini, A., & Chevignard, M. & S. Majerus, M. Poncelet, M. Van der Linden, I. Jambaqué et L. Mottron, 2020). De ce fait, elles entretiennent des liens étroits avec les habiletés sociales et rejoignent le périmètre conceptuel de la cognition sociale.

Les observations anatomo-cliniques induisent des interprétations et approches diverses des signes comportementaux dans le syndrome dyséxécutif.

Toutefois, un groupe coopératif francophone a proposé une classification des principaux troubles comportementaux dyséxécutifs (Godefroy & GRÉFEX, 2008 ; Godefroy, 2003).

- Hypoactivité globale avec aboulie, et/ ou apathie et/ ou aspontanéité caractérisée notamment par une baisse de la motivation et un émoussement affectif.
- Hyperactivité globale avec distractibilité, impulsivité et désinhibition.
- Persévérations de règles et stéréotypies comportementales caractérisées par des comportements rigides, peu flexibles.
- Syndrome de dépendance à l'environnement (comportement d'imitation ou de préhension non adapté).

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

1.4.1.2 Les manifestations cognitives : versant « froid »

Les FE « froides », quant à elles, font référence aux capacités purement cognitives (Salehinejad et al., 2021). Elles regroupent habituellement divers processus tels que l'inhibition, la flexibilité mentale, la mémoire de travail, la planification, ou encore la résolution de problème, la prise d'initiative ou le monitoring (Diamond, 2013; Gioia et al., 2002). Les personnes souffrant d'un syndrome dysexécutif « cognitif » ont généralement des difficultés à organiser leurs activités quotidiennes, à planifier des tâches complexes, à maintenir leur attention sur une tâche donnée, à changer de stratégie en fonction des circonstances changeantes et à contrôler leurs comportements impulsifs. Dans une revue de littérature Godefroy et al., (2018), ont énuméré les troubles cognitifs les plus fréquemment décrits, faisant partie du syndrome dysexécutif. On distingue 1) des difficultés de génération d'informations nouvelles ; 2) des difficultés de division de l'attention et de coordination entre deux tâches, des difficultés pour la réalisation d'activités en double-tâches ; 3) ou encore des difficultés pour la résolution de problèmes, la déduction de règles. Dans la même idée, le groupe du GRÉFEx (Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives) considère que les troubles « d'inhibition de réponse et d'attention focalisée ; de déduction et génération de règle ; de maintien et shifting de règles mais également de stratégie de recherche rapide lexicosémantique » sont spécifiques du SD cognitif.

Ces déficits cognitifs engendrent des difficultés au quotidien à s'adapter à l'environnement (social, familial) mais également à gérer des situations complexes/nouvelles.

1.4.1.3 Prévalence

Malgré les nombreux modèles du fonctionnement exécutif, détaillés dans la section précédente, permettant de mieux intégrer les différents niveaux de déficits observés chez les patients dysexécutifs, ces troubles peuvent s'avérer complexes à évaluer étant donné que les difficultés peuvent n'apparaître que dans des situations complexes.

Les données relatives à la prévalence du SD post LCA peuvent varier en fonction de la différence entre les pays, de l'âge, des critères de diagnostic (Sun et al., 2014) mais également des caractéristiques sociodémographiques (Douiri et al., 2013) ou de la définition même de l'altération cognitive (Jacquin et al., 2014).

À la suite d'une LCA, le syndrome dysexécutif est une conséquence fréquente. La prévalence varie entre 20% et 80% (Sun et al., 2014). Riepe et al., (2004) ont montré que 75% des patients ayant subi un AVC présentaient des déficits des fonctions exécutives (Riepe et al., 2004). Angelelli P et al., (2004) ont montré que 20% à 40% des patients sont susceptibles de développer une dysfonction exécutive.

Douiri et al., 1995-2000 quant à eux, ont relevé une prévalence relativement stable des altérations cognitives au cours du temps qui perdurent chez environ 20% à 50% des patients, plusieurs années après l'AVC (Douiri et al., 2013). Selon Barbey et al., (2013) et Mellon et al., (2015), la moitié des patients survivants après un AVC présente des troubles cognitifs plusieurs mois après l'événement.

Dans les 3 ans suivant un premier AVC, jusqu'à 39 % des patients présentent une atteinte cognitive (Patel et al., 2003). Ces altérations cognitives peuvent s'accompagner d'une

diminution de l'indépendance des patients dans les AVQ (Patel et al., 2003; Zinn et al., 2004). D'autre part, Pohjasvaara et al., (2002) ont observé que 41% des patients post AVC présentaient un déficit de leurs performances lors d'épreuves évaluant les FE tels que la flexibilité, et/ou l'inhibition.

Concernant les TC, Rabinowitz et al., (2014) ont estimé que 65% des patients ayant subi un TC modéré à sévère présentaient des difficultés cognitives à long-terme, et 43% avaient un handicap dû à une dysfonction cognitive. Parmi les plaintes cognitives, les troubles de l'attention et de la mémoire de travail et des fonctions exécutives ainsi qu'un ralentissement du traitement de l'information sont les plus fréquents puisqu'ils représentent entre 30 à 50% des TC graves (Azouvi et al., 2017). Il a été montré par ailleurs que les patients présentant un syndrome dysexécutif rencontrent fréquemment des difficultés importantes dans la vie courante, d'autant plus que ces déficits cognitifs s'associent, dans 50 à 70 % des cas, à des modifications du comportement, du caractère et de la personnalité (Godefroy, O., Roussel-Pierronne, M., Routier, A., & Tourbier, V., 2006) (Vallat-Azouvi, 2017).

Les déficits cognitifs associés à un TC léger peuvent disparaître complètement dans les trois à six mois chez environ 80 à 85 % des patients. Les TC modérés et graves sont associés à des déficits cognitifs plus sévères et persistants. Les séquelles cognitives d'un TC sont associées à un certain nombre de composantes telles que la gravité du TC ou encore les caractéristiques du patient (Jourdan et al., 2013).

L'avancée des travaux en neuropsychologie a permis de développer des tests (Allain P, Le Gall D, 2008) permettant de mieux diagnostiquer ce syndrome.

1.4.2 Diagnostic et outils d'évaluation des fonctions exécutives

Le diagnostic du syndrome dysexécutif cognitif et/ou comportemental peut-être complexe et nécessite souvent une approche multidisciplinaire impliquant des médecins (neurologues, MPR, psychiatres) et des thérapeutes (neuropsychologues, orthophonistes, ergothérapeutes).

Des tests pouvant être réalisés lors d'un bilan neuropsychologique permettent d'estimer et d'évaluer la sévérité des troubles cognitifs suite à une lésion cérébrale et ainsi de contribuer au diagnostic du SD.

Ces évaluations sont généralement complétées par des entretiens cliniques, des questionnaires, des observations et des évaluations comportementales pour obtenir une évaluation globale du syndrome. Qu'il s'agisse de l'entretien ou de la réalisation de la tâche, le thérapeute doit être vigilant à certains comportements du patient, tels qu'une familiarité, des jeux de mots niais, des ruptures de règles ou encore une passivité généralisée face à l'épreuve ; tous ces éléments viendront compléter le diagnostic initial.

Lors de l'entretien initial, il est important de prendre en compte le contexte, le niveau antérieur, les atteintes éventuelles associées des fonctions non exécutives et le fonctionnement habituel du patient dans la vie quotidienne pour établir le diagnostic.

Des outils d'imagerie cérébrale tels que l'IRM peuvent également être utilisés pour identifier les anomalies structurelles ou fonctionnelles dans les zones cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives.

L'ensemble des épreuves à la disposition des thérapeutes permettent d'évaluer le versant « froid » des FE les telles que l'attention et la planification ainsi que le versant « chaud » permettant d'estimer les troubles émotionnels. Le but de cette évaluation clinique est d'évaluer les troubles des FE des patients mais également l'impact de ces déficiences en vie quotidienne. Il s'agit fréquemment de tests analytiques présentés sur un support « papier-crayon » ou de tests informatisés normés et standardisés, permettant de situer le patient en fonction de l'âge, du sexe et du niveau socio-culturel. Dans cette partie, nous présenterons principalement les tests proposés par le groupe GRÉFEX ainsi que certains tests analytiques issus de batterie informatisée (*Test Attentional Performance* : TAP (Zimmerman & Fimm, 2009)). Puis, nous aborderons différents tests s'inscrivant dans une démarche dite « écologique ».

1.4.2.1 Approche analytique

1.4.2.1.1 GRÉFEX (Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives)

Le manque d'outils spécifiques et de critères de diagnostic du SD a conduit ce groupe à répertorier les bilans les plus fréquemment utilisés et a défini une batterie de tests pour évaluer le SD. De plus, ce groupe propose des critères diagnostiques du SD qu'il soit cognitif ou comportemental. Ainsi, il a conduit à la mise au point d'une batterie de 7 tests cognitifs, visant à évaluer le versant « froid » des FE c'est à dire le SD cognitif, et 1 questionnaire comportemental pour le versant « chaud » des FE ; le SD comportemental. Il convient de noter que cette batterie ne fournit pas une exploration approfondie des troubles exécutifs, d'autres outils peuvent donc s'avérer nécessaires pour compléter le bilan.

Selon la batterie GRÉFEX (Godefroy & GRÉFEX, 2008), les critères du SD cognitif sont définis par un déficit significatif d'indicateur de performance spécifique des FE, non expliqué par d'autres troubles.

Parmi eux, nous retrouvons des tests suivants :

- Evaluation des troubles des FE « froides » : SD cognitif

Evaluation de la flexibilité

Trail-Making Test (TMT) : composé de 2 parties. La partie A évalue la rapidité percepto-cognitive-motrice et la partie B évalue la flexibilité réactive (c'est-à-dire la capacité d'adapter rapidement son comportement en fonction des exigences changeantes de l'environnement). Dans cette épreuve, le patient doit relier des chiffres ou des lettres dans un ordre spécifique.

Test de la **fluence verbale** : évalue la capacité à générer rapidement des mots selon des critères spécifiques, tels que la catégorie sémantique ou la lettre initiale.

Evaluation de l'inhibition

Test de **Stroop** : mesure la capacité à inhiber les réponses automatiques et à gérer les interférences en demandant au patient de nommer la couleur de l'encre dans laquelle sont écrites des mots avec des couleurs contradictoires.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Evaluation de la mémoire de travail et attention divisée

Double tâche de Baddeley : évalue la capacité à maintenir et à manipuler activement les informations en mémoire de travail tout en étant capable de se concentrer sur une autre tâche.

Evaluation de la capacité de déduire des règles

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) : évalue la flexibilité, la capacité à changer de stratégie mentale et à s'adapter à des règles changeantes. Dans cette épreuve, le patient doit classer des cartes selon 3 critères : nombre, forme, et couleur.

Test de **Brixton** : évalue la capacité de déduction de règles opératoires. Il a été proposé par Burgess et Shallice, en 1996. Il est composé de 56 planches sur lesquelles se trouve 10 cercles disposés en 2 lignes de 5 cercles et dont l'un est noir. Sur chaque planche, la position du cercle noir varie, en obéissant à quatre règles logiques simples. Le sujet doit prédire la position du cercle noir de la fiche suivante.

Evaluation des capacités de planification

Test des 6 éléments : évalue la façon dont le patient organise son activité pour réaliser successivement 6 tâches (telles que des dénominations d'images, épreuve de calcul, et dicter un trajet).

- Evaluation des troubles des FE « chaudes » : SD comportemental

Inventaire du syndrome dysexécutif comportemental (ISCD). Il permet d'évaluer les troubles comportementaux et les changements depuis la lésion cérébrale. Cette évaluation repose sur l'interrogatoire d'un proche du patient concernant 12 domaines du comportement tel que la réduction des activités, les troubles d'anticipation-organisation-initiation ou encore de l'irritabilité-agressivité.

Les modifications comportementales peuvent également être évaluées à l'aide d'un questionnaire dysexécutif : le DEX qui appartient à la batterie d'évaluation « Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome » (B.A.D.S) (Wilson et al., 1997). Les 20 questions proposées couvrent 4 domaines principaux de changement : changements émotionnels ou de personnalité ; changements motivationnels ; changements comportementaux et les changements cognitifs. Une version est remplie par le patient et l'autre par un proche.

Ce questionnaire permet de rendre compte de la variabilité des problèmes associés au SD. L'évaluation complétée par des questionnaires comportementaux permet d'améliorer la sensibilité des tests et donc de mieux comprendre les difficultés en vie quotidienne (Azouvi, Philippe; Vallat-Azouvi, Claire, 2019).

Toujours selon la batterie GRÉFEX, les critères du SD comportemental sont définis par la modification par rapport au comportement antérieur et par un retentissement sur les activités du sujet. Ces modifications ne sont pas expliquées par d'autres troubles tels qu'un trouble perceptif, moteur, physique ou psychiatrique.

1.4.2.1.2 Batterie de tests informatisés (TAP)

Les évaluations informatisées représentent une modalité émergente d'évaluation cognitive. Parmi les tests informatisés, les plus utilisés sont issus de la batterie TAP pour « Test of

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Attentional Performance », aussi appelée TEA pour « Test d'Evaluation de l'Attention » (Zimmerman & Fimm, 2009). Les différentes tâches proposées par cette batterie permettent d'évaluer des aspects spécifiques des déficits liés aux processus attentionnels consécutifs à des lésions cérébrales tels que la flexibilité, la mémoire de travail, l'inhibition, l'alerte, l'attention divisée, la vigilance ou encore le déplacement du foyer attentionnel. Ces tâches consistent en des stimuli simples et facilement reconnaissables et mesurent le temps de réaction et/ou le pourcentage de réponses correctes. Les réponses sont des réactions motrices élémentaires à ces stimuli. Chacune d'entre-elles sont normalisées et bénéficie d'une reproductibilité satisfaisante.

Les tests informatiques présentent l'avantage d'être précis dans la mesure de tâches chronométrées ou de temps de réaction, d'exporter facilement les données dans un but de recherche (Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D., & Allain, P., 2018), avec des qualités psychométriques n'étant pas inférieures à celles des tests classiques « papier-crayon » (Parsons TD., 2016). De plus, ils pourraient améliorer la reproductibilité inter-observateur en homogénéisant notamment les caractéristiques de passation des tests et de calcul des scores, ce qui est plus difficile avec les tests papier-crayon.

Selon Zimmerman et al., l'évaluation neuropsychologique informatisée pourrait détecter des difficultés cognitives qui seraient non perçues lors des tests traditionnels "papier-crayon", conduisant ainsi à un diagnostic plus précis et détaillé des différents aspects des processus cognitifs et attentionnels (Zimmermann P, 2001).

Bien que ces avantages rendent les évaluations analytiques informatisées intéressantes pour l'évaluation cognitive, il convient de noter qu'elles ne permettent pas une évaluation écologique du patient (Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D., & Allain, P., 2018).

Les tests analytiques type « papier-crayon » ou « informatisés » se contentent d'explorer les habiletés qui sous-tendent le fonctionnement exécutif (Allain P, Le Gall D, 2008). De plus, ils sont réalisés dans un environnement contrôlé et normé, ce qui ne permet pas l'évaluation complète du SD (Chevignard et al., 2006), et ne reflète pas toujours les réelles difficultés que le patient rencontre en vie quotidienne. Eslinger et Damasio décrivent une dissociation entre performances normales en situation d'examen et incapacité en milieu écologique (Eslinger & Damasio, 1985). Pour Shallice et Burgess (1991), dans la majorité des épreuves neuropsychologiques les patients ont à traiter un problème explicite, singulier, sur une période de travail très courte, l'initiation de la tâche est fortement impulsée par l'examineur et le but à atteindre souvent trop évident. La dissociation qu'il peut exister entre des performances préservées en situation de tests et des capacités exécutives altérées au quotidien souligne l'importance d'utiliser, en plus des épreuves traditionnelles, des outils plus écologiques.

Par conséquent, ces évaluations peuvent être complétées et approfondies par des tests plus « écologiques » (Poncet et al., 2009), au proche de l'environnement du patient, permettant ainsi une approche davantage centrée sur le retentissement des déficiences cognitives dans la vie quotidienne du patient (Chevignard et al., 2000).

1.4.2.2 Approche écologique

L'évaluation des troubles cognitifs peut également se faire « en situation réelle », à l'aide de test dit « écologiques » qui proposent des activités proches de la vie quotidienne des patients telles que préparer un repas ou faire des courses (Pradat-Diehl & Peskine, 2006; Shallice & Burgess, 1991). Cette approche permet d'évaluer plus précisément et de manière plus pertinente l'impact réel des déficiences dans les AVQ du patient.

La répercussion des déficiences cognitives en situation réelle peut être évaluée à l'aide d'outils validés dans différents contextes tel qu'un environnement choisi par le thérapeute (ex : cuisine d'ergothérapie), dans l'environnement de la personne ou encore dans un environnement en réalité virtuel. Dans cette partie, il ne s'agit pas d'établir une liste exhaustive des évaluations existantes mais plutôt d'illustrer, par quelques exemples, cette approche plus écologique.

1.4.2.2.1 Évaluation des capacités dans un environnement choisi par le thérapeute

La Cooking Task ou **Evaluation des Fonctions Exécutives en Ergothérapie (EF2E)** a pour but d'évaluer la performance lors d'une activité de cuisine (réaliser un gâteau au chocolat en suivant une recette et une omelette sans recette). L'environnement dans lequel le patient est évalué est standardisé, par exemple des ingrédients et des distracteurs non utiles à la réalisation de la tâche sont placés dans la cuisine d'ergothérapie lors de la réalisation de la tâche.

L'analyse repose sur le nombre d'erreurs commises telles que des omissions ou additions, la « neuropsychologie » de ces erreurs, c'est-à-dire la vérification, ou la non prise en compte du contexte, et enfin sur la qualité de la tâche notamment : « l'atteinte de l'objectif ; les comportements dangereux, l'initiation spontanée des recettes et la nécessité d'une intervention du thérapeute » (Chevignard et al., 2008; Poncet et al., 2009, 2015).

Le **Test des commissions multiples** (MET : « multiple errands tests ») a pour objectif d'évaluer les FE dans un quartier commerçant, non connu du patient, dans lequel il doit réaliser une série d'achat et de recueil d'informations en respectant des règles précises. La performance est cotée en fonction du nombre d'erreurs, de rupture de règles et d'erreurs d'interprétation des tâches effectuées.

1.4.2.2.2 Évaluation des capacités dans l'environnement du patient

Concernant les tests utilisés dans l'environnement du patient, nous pouvons citer le **AMPS (Assessment of Motor and Process Skills)** qui évalue la qualité des performances et les difficultés rencontrées par le patient lors de l'exécution de la tâche choisie parmi les 120 activités standardisées proposées. Cet outil d'évaluation permet de préciser comment les déficiences cognitives et motrices affectent la réalisation de la tâche de la vie quotidienne.

Profil des activités de la vie quotidienne (PAVQ) qui évalue les capacités du patient dans les principaux aspects de l'autonomie et l'indépendance dans les AVQ tel que les soins personnels, les activités domiciliaires (environnement familial) et activités sociales (environnement communautaire). L'indépendance dans les AVQ réfère à la compétence de l'individu à s'occuper de lui-même, en fonction des exigences de l'environnement dans lequel il évolue. Cette évaluation est basée sur un entretien semi-dirigé avec le patient et son aidant lors d'une mise en situation comprenant 17 activités. Pour chaque tâche effectuée, la performance est

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

analysée selon 4 composantes du modèle de Lezak (1982) à savoir, la formulation d'un objectif, la planification, l'exécution et la vérification de la tâche. Cette épreuve permet d'évaluer la nature et l'importance des difficultés dans les activités, la perception et le degré de satisfaction du patient de son rendement dans ses AVQ, ainsi que le besoin en aide humaine.

Dans ces épreuves, le comportement du patient est observé et évalué dans des situations de la vie quotidienne permettant ainsi de mieux comprendre comment les FEs sont utilisées dans des contextes réels.

Globalement, les évaluations situationnelles présentent l'avantage de pouvoir diversifier les tâches, les rendant moins sensibles aux effets test re-test, et ont de bonnes qualités métrologiques (Poncet et al., 2017). Cependant, l'évaluation dans la vie réelle peut comporter certaines limites. Par exemple, lors d'une séance de cuisine thérapeutique, les observations issues des travaux Xue CAO dans son travail de thèse, ont permis de révéler que l'évaluation est souvent subjective avec le seul point de vue de l'ergothérapeute, l'utilisation de grilles d'évaluation différentes en fonction des établissements mais également des comportements pouvant être dangereux de la part du patient.

1.4.2.2.3 Évaluation en milieu de réalité virtuelle (RV)

Ce terme est issu de l'anglais « Virtual Reality », le concept de Réalité Virtuelle (RV) émerge dans les années 1980 aux Etats-Unis avec les travaux de Scott Fisher et Jaron Lanier. Cette technologie permet de simuler un monde réel, imaginaire et interactif dans lequel une personne est immergée dans un environnement en 2D ou 3D créé numériquement (Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D., & Allain, P., 2018). Cette technologie peut être utilisée en tant qu'outil diagnostique mais également d'évaluation permettant d'objectiver plus précisément les troubles qui font l'objet de plaintes de la part du patient ou de son entourage en vie quotidienne (VQ). Au fil des années, les avantages de la RV dans le domaine de l'évaluation sont cités (Klinger, 2006; A. A. Rizzo & Buckwalter, 1997; Rose et al., 2005). Les études de Zhang et al, (2021) ont permis de valider l'utilisation de la RV pour évaluer les fonctions cognitives et les compétences dans les AVQ chez les patients victimes d'un TC.

Par exemple, une version virtuelle du MET (**V Multiple Errands Met**) a été conçue en 2002 (Rand et al., 2009) permettant un environnement plus contrôlé, valide, fonctionnel et écologique. Cette épreuve est la première évaluation virtuelle qui simule une évaluation en situation réelle déjà existante.

Aujourd'hui, plusieurs logiciels en RV proposent des simulations d'AVQ, se rapprochant de situations concrètes pour évaluer les processus exécutifs tels que préparer un bol de soupe, un café ou un petit-déjeuner dans une cuisine virtuelle ou encore faire les courses dans un supermarché virtuel. La performance de la réalisation de la tâche est alors analysée en termes de nombre de réponses correctes et du temps nécessaire pour la réaliser.

L'ensemble des tâches proposées en RV semble avoir une meilleure sensibilité à l'implication des FE que les tests « papier-crayon » grâce notamment à la possibilité de contrôler l'environnement (p.ex.,; ajout de distracteurs sonores permettent d'évaluer les capacités d'inhibition (Klinger, 2006). Si la réalité virtuelle offre certains avantages, il est toutefois

nécessaire de noter qu'elle présente d'autres limites telles que les distractions qui peuvent être moins fréquentes en RV que dans des situations réelles, pouvant entraîner une sollicitation moins importante des FE. Ce dernier point soulève une limite à l'évaluation des FE qui interviennent essentiellement dans les tâches nouvelles et complexes. Les 4 composantes du modèle de Lezak, à savoir, la volition, la planification, l'exécution de la tâche et sa vérification, ne peuvent peut-être pas être toutes évaluées. D'autre part, la validité écologique, la fiabilité inter-évaluateur ainsi que la fidélité test-retest ont été peu analysées et ces tests ne sont pas normés, condition pourtant indispensable pour situer les capacités du patient par rapport à la population. Selon Burgess et al.,(2006), la validité écologique peut se définir par deux sous-concepts, (*representativeness* et la *generalisability*) qui prennent en compte la fidélité du contexte d'une tâche clinique par rapport à la situation réelle ainsi qu'à la capacité d'un test à prédire adéquatement le rendement dans la tâche selon le contexte d'exécution de l'individu (c'est à dire si des difficultés auraient également observées dans l'environnement de l'individu, en dehors du contexte contrôlé de l'évaluation)

Actuellement, les évaluations en RV sont utilisées majoritairement en recherche et pas en soins courants.

Une des limitations majeures des tests "écologiques" est leur difficulté à être validés en raison de leur nature souvent peu structurée et multifactorielle. De plus, leur administration peut s'avérer très coûteuse en temps, notamment lorsqu'ils sont réalisés en « grandeur nature » ou en « vie quotidienne » (Chevignard et al., 2006).

1.4.3 Impact des déficiences et classification selon le modèle de la CIF

Une LCA peut entraîner des pertes de fonctions organiques (ex : difficultés attentionnelles) conduisant parfois à des limitations d'activités (ex : difficulté pour établir une liste de courses) et des restrictions de la participation (ex : difficulté à organiser les repas en milieu écologique). Ces déficiences dépendent d'une compréhension multifactorielle de la santé et de la fonction en interaction avec des facteurs individuels et environnementaux (Organisation mondiale de la santé, 2001). La Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF) est un modèle conceptuel, développé en 2001 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pour décrire les états de santé et du fonctionnement humain. Conformément à la définition de la CIF, le fonctionnement d'un individu découle de l'interaction entre son état de santé et les facteurs environnementaux et personnels.

Cette classification vise à fournir un cadre compréhensif et standardisé pour décrire les limitations de fonctionnement, les handicaps et les facteurs contextuels qui influencent la santé et la participation des individus. Elle permet de rendre compte de l'impact des déficiences dans l'environnement du patient en utilisant un langage universel.

En effet, ce modèle aide à évaluer les conséquences d'une LCA en ce qui concerne : 1) la maladie ou la pathologie ; 2) les déficiences ; 3) les limitations d'activité ; et 4) la participation. Dans ce modèle, l'activité désigne l'exécution d'une tâche par une personne dans un environnement « uniforme » ou « normalisé » et s'évalue en termes de capacité, tandis que la participation désigne l'implication de la personne dans une situation de vie réelle (*Occupational therapy for people experiencing illness, injury or impairment*, 2017; Langhorne et al., 2011). La CIF repose sur la distinction de deux notions : la capacité et la performance. La capacité est définie comme l'aptitude d'un individu à effectuer une tâche ou mener une

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

action, soit l'étendue des possibilités, tandis que la performance décrit ce que cet individu réalise dans son environnement ordinaire. La différence entre la capacité et la performance permet donc de refléter l'impact de l'environnement sur les activités et la participation d'un individu (Organisation mondiale de la santé : OMS, 2001).

De plus, le modèle met en évidence les facteurs personnels et environnementaux et leurs influences sur la performance dans des situations de la vie réelle (Stamm et al., 2006). Ainsi, les limitations d'activités et les restrictions de participation sociale résultent de l'interaction entre l'ensemble des composantes, sur lesquelles il sera possible d'agir pour rendre une tâche réalisable ou l'adapter en conséquence, et que la personne puisse s'impliquer dans la situation selon son choix.

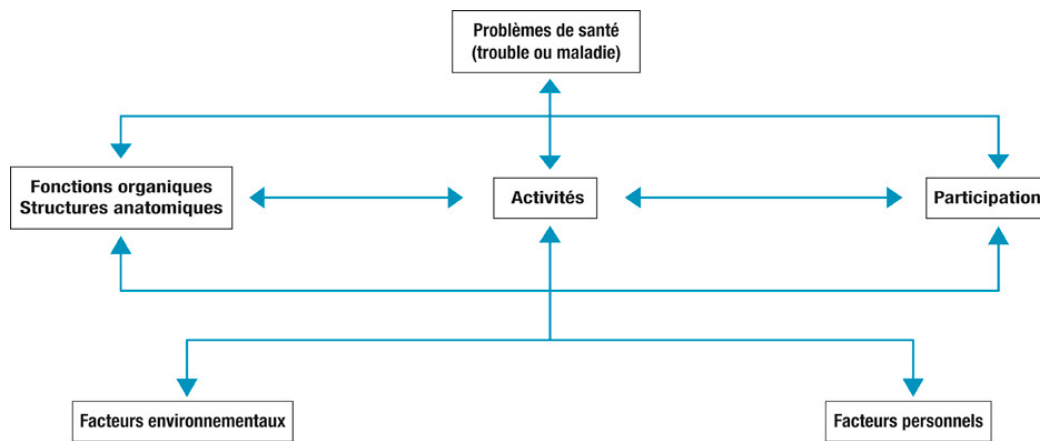


Figure 8. Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, Organisation mondiale de la santé, 2001.

Le modèle de la CIF (

Figure 8) permet de mieux comprendre les interactions entre ses différentes composantes.

La CIF contribue à une terminologie systématique parmi les professionnels de la santé multidisciplinaires (Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D., & Allain, P., 2018; Stamm et al., 2006). Elle offre une approche holistique, bio-psycho-sociale et contextuelle à la réadaptation et à la recherche clinique (Stamm et al., 2006).

- Les outils d'évaluation des FE permettent d'identifier les processus altérés et préservés consécutifs à une lésion cérébrale
- Les tests analytiques ne sont pas toujours prédictifs des limitations d'activités et peuvent révéler des performances préservées alors que les capacités exécutives en VQ sont altérées
- **L'approche écologique** semble indispensable pour rendre compte de l'impact des FE et des difficultés en environnement réel. En complément des épreuves traditionnelles, cette approche permet également d'orienter les thérapeutes vers des stratégies de rééducation plus adaptées, personnalisées et efficaces.
- La classification proposée par la **CIF** permet de préciser des objectifs de prise en charge visant l'amélioration fonctionnelle dans les domaines d'activités spécifiques pour le patient

Les déficits liés au SD peuvent varier en fonction de la gravité et de la localisation de la lésion cérébrale, et ils peuvent avoir un impact significatif sur la vie quotidienne, y compris les relations sociales, la capacité professionnelle et l'autonomie personnelle. Les interventions de rééducation et de réadaptation peuvent être utilisées pour aider à atténuer les symptômes du syndrome dysexécutif et à améliorer la qualité de vie des individus affectés.

1.5 Contexte scientifique Approche rééducative des troubles des fonctions exécutives

Comme vu précédemment, après la survenue d'une LCA, le cerveau est capable de modifications, de restructurations, grâce à la plasticité cérébrale.

Une rééducation cognitive peut être proposée aux patients dans le but de récupérer leurs capacités cognitives perdues ou de les aider à les compenser en développant des stratégies (Cristofori et al., 2019). Un des objectifs majeurs lors de la rééducation est de limiter l'impact fonctionnel des troubles cognitifs dans la VQ. Une relation a été mise en évidence entre capacités cognitives et performance fonctionnelle (Cramer et al., 2023) et il a été montré que l'atteinte cognitive pouvait ainsi réduire l'indépendance des patients dans les activités de base de la vie quotidienne (manger, se laver, s'habiller) comme dans les activités instrumentales (activités domestiques domiciliaires, interactions sociales) Patel et al. (2003). L'approche rééducative est basée sur ce phénomène dans le but de faire progresser le patient (Gressens P, 2015). Ainsi, la prise en charge des troubles des FE repose avant tout sur une rééducation cognitive ayant fait ses preuves tels que l'amélioration de l'autonomie, de la dépendance et de la qualité de vie (Azouvi P, 2011), comme le montre notamment la méta-analyse de Cicerone et al. (2011).

1.5.1 Définition de la rééducation cognitive

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la rééducation cognitive fait référence à la réhabilitation ou à la rééducation des fonctions cognitives altérées chez une personne suite à une LCA, une maladie neurologique, ou d'autres affections qui ont entraîné des difficultés cognitives. Elle est définie comme une prise en charge qui vise à améliorer les troubles cognitifs et comportementaux liés à la lésion.

L'objectif de la rééducation cognitive est donc d'améliorer les fonctions exécutives altérées permettant ainsi au patient de récupérer un maximum d'autonomie et de qualité de vie malgré les déficits cognitifs causés par la lésion. La notion d'autonomie occupe une place centrale dans la rééducation cognitive pour tenter de rétablir la participation de la personne dans son quotidien.

Le programme de rééducation peut impliquer une variété d'interventions, de stratégies d'apprentissage et d'approches thérapeutiques spécifiques au processus cognitif altéré et adaptées aux besoins individuels du patient. Cette rééducation peut être menée en ambulatoire ou en hospitalisation, et implique souvent une prise en charge multidisciplinaire impliquant des professionnels de santé tels que des neuropsychologues, des orthophonistes, des ergothérapeutes et des kinésithérapeutes.

Dans la mesure où les FEs englobent un ensemble de compétences cognitives nécessaires à l'exécution d'actions dirigées vers un but, il est important que l'intervention cible le processus cognitif déficitaire nuisant à la réalisation d'une activité. En effet, planifier une activité exige, entre autres, d'être capable de prendre des initiatives, de se représenter mentalement l'activité et d'avoir une mémoire de travail efficiente.

Grâce aux modèles théoriques du fonctionnement des FE (paragraphe 1.3.4), il est devenu possible d'identifier les fonctions déficitaires chez un patient cérébro-lésé, permettant ainsi d'élaborer des programmes de rééducation spécifiques. Il existe plusieurs approches et stratégies de rééducation qui ont toutes pour objectif de diminuer les difficultés exécutives ou, tout au moins d'en diminuer l'impact sur le fonctionnement du patient dans la VQ (Seron, 2009). Elles sont présentées dans la section suivante.

1.5.2 Différentes approches théoriques et stratégies de rééducation cognitive

1.5.2.1 Approches théoriques

Tout comme l'évaluation diagnostique des troubles des FE, la prise en charge rééducationnelle peut se baser sur des approches théoriques distinctes.

1.5.2.1.1 Approche analytique

Cette approche, centrée sur les déficiences, a été conceptualisée par Luria, suivie par Derouesné et al., 1975 et prolongée par Shallice et Burgess (1996). Pour ces auteurs, l'existence d'un modèle théorique du fonctionnement normal des fonctions exécutives va permettre l'identification des fonctions déficitaires et donc la mise en place d'un programme de rééducation spécifique. Elle vise à identifier et à traiter spécifiquement les déficits cognitifs d'une personne en se concentrant sur l'identification et l'entraînement spécifique des fonctions cognitives altérées.

Un reproche pouvant être fait à ce type d'approche est qu'il ne permet pas de prendre en compte le patient dans sa globalité (Allain P, Aubin G, Le Gall D., 2001; Derouesné et al., 1975; Shallice & Burgess, 1991). De plus, malgré le bénéfice thérapeutique de cette approche, la généralisation des acquis du patient peut s'avérer plus difficile à mettre en œuvre dans les AVQ.

1.5.2.1.2 Approche fonctionnelle

L'approche fonctionnelle, centrée sur les limitations d'activités, se veut plus « écologique » puisqu'elle tient compte de l'environnement du patient pour favoriser le transfert des acquis. Elle vise à intégrer les capacités cognitives restaurées ou préservées dans des activités concrètes de la vie quotidienne. L'objectif est de rendre les compétences cognitives utiles et fonctionnelles pour le patient, en l'aidant à mieux s'adapter à son environnement.

Par exemple, dans le cadre d'une rééducation attentionnelle, plutôt que de se concentrer uniquement sur des exercices d'attention pure, le thérapeute peut proposer des activités dans lesquelles le patient doit maintenir son attention tout en accomplissant des tâches concrètes, tel que résoudre un puzzle tout en écoutant des informations importantes.

En adoptant l'approche fonctionnelle, le patient peut voir des améliorations directes dans sa capacité à gérer ses activités, à s'adapter à son environnement et à retrouver une plus grande autonomie. Cette approche met donc l'accent sur l'intégration des capacités cognitives dans des tâches significatives de la vie quotidienne.

1.5.2.1.3 Approche holistique

Cicerone et al., 2006 soulignent la nécessité de mettre en œuvre des interventions plus globales pour rétablir le rôle social des individus atteints de lésions cérébrales. Ils préconisent que la réadaptation cognitive devrait se concentrer sur l'application de la résolution de problèmes aux activités de la vie quotidienne (K. D. Cicerone et al., 2000). Ainsi, en parallèle des approches détaillées précédemment, certains auteurs ont proposé une approche dite « holistique », centrée sur la personne, l'activité et la participation (Ben-Yishay & Gold, 1990; Prigatano & Wong, 1999). Le terme d'holistique est relatif à l'holisme (du grecque *holos*, c.-à-d. entier), il fait référence à la globalité de l'individu.

Cette approche aborde donc les FE dans leur globalité en prenant en compte leurs interactions et leurs liens avec d'autres aspects cognitifs et comportementaux. Plutôt que de considérer chaque fonction exécutive de façon isolée, l'approche holistique cherche à appréhender comment ces différentes fonctions interagissent et se combinent pour influencer le comportement global et les capacités cognitives d'une personne.

Elle considère donc le patient dans son ensemble, en prenant en compte les aspects émotionnels, sociaux et environnementaux de la rééducation cognitive. Les répercussions psychologiques, sociales, économiques et familiales sont également prises en compte (Allain P, Aubin G, Le Gall D., 2001; Allain P., Aubin G., Le Gall D., 2006; Jokic C, Enot-Joyeux F, Le Thiec F, 1997).

L'objectif de cette approche n'est pas l'amélioration des processus cognitifs en situations thérapeutiques mais en situations de vie quotidienne. Deux orientations sont alors possibles : inclure des situations de vie quotidienne aux séances de rééducation ou déplacer le contexte de rééducation au contexte environnemental afin de favoriser un transfert des acquis en situations écologiques. Elle cherche donc à optimiser la fonction cognitive en harmonisant tous les aspects de la vie du patient et s'inscrit dans une démarche de rééducation personnalisée.

Les interventions holistiques peuvent s'appuyer sur une ou plusieurs approches et peuvent viser autant des fonctions choisies (p.ex., planification) que des activités (Poncet F, Pradat-Diehl P & Xavier de Boissezon, Philippe Azouvi, Pascale Pradat-Diehl, Claire Jourdan, Vincent Brun -, 2019). En effet, cette approche multidisciplinaire peut combiner différents types d'intervention et maximiser l'efficacité de la rééducation en adaptant la prise en charge en fonction des capacités et des déficits spécifiques du patient. Les interventions holistiques s'intègrent naturellement dans le cadre de la Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé, car elles soulignent l'importance des fonctions organiques mais également des facteurs personnels et environnementaux en mettant souvent en position centrale l'activité et la participation. En pratique, la plupart des programmes de rééducation peuvent associer à la fois l'approche holistique et l'entraînement cognitif (Azouvi et al., 2009).

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Chacune de ces approches présente des avantages et des limites, et le choix dépendra des besoins individuels du patient et des objectifs de rééducation spécifiques visés. L'élaboration d'un programme de rééducation des troubles exécutifs reste complexe compte tenu de l'hétérogénéité de la sémiologie des déficits exécutifs.

De plus, nous avons vu que le transfert des acquis n'est pas systématique. S'il faut rester prudent quant aux attentes d'une telle prise en charge, il reste essentiel et nécessaire d'engager une prise en charge structurée des fonctions déficitaires.

1.5.2.2 Stratégies de rééducation

Dans la ligne directe des travaux de Luria, trois stratégies différentes de rééducation ont été élaborées (Sohlberg et al., 1993; Van Der Linden M, Seron X, Coyette F., 2000): compensatrice, neurofonctionnelle et enfin restauratrice des FE. Chacune des stratégies de rééducation peuvent être communes aux différentes approches détaillées dans la section précédente.

1.5.2.2.1 Compensatrice : Aménagement de l'environnement et l'utilisation d'aides externes

Cette démarche rééducative est basée sur l'adaptation de l'environnement et sur l'intervention d'aide extérieure, qu'elle soit physique (p.ex., supports matériels) ou humaine, afin de compenser les fonctions déficitaires. Elle inclut également l'apprentissage de stratégies d'autorégulation ou métacognitives, utiles dans de multiples situations et permettant, par exemple, d'interrompre une action en cours, au profit d'une autre plus en adéquation avec une intention. Ces techniques tentent d'amener le patient à utiliser des situations nouvelles en s'appuyant sur les niveaux préservés du fonctionnement cognitif. Elles nécessitent donc une certaine conscience des troubles afin d'exploiter au mieux les ressources résiduelles. En général, ce sont les niveaux cognitifs inférieurs, présents dans les situations de routine qui sont préservés (Aubin, G., Allain, P. & Rousseau, T., Gatignol, P., Topouzkhanian, S., 2013).

Ce type de rééducation vise l'optimisation du fonctionnement du patient dans la sphère privée comme professionnelle (Azouvi et al., 2009).

Les stratégies compensatoires peuvent donc comprendre :

- la modification de l'environnement du patient qui peut correspondre à l'adaptation de son domicile ou de son lieu de travail aux difficultés en vue de diminuer le coût cognitif de certaines activités.

- l'utilisation de dispositifs externes tels que des agendas électroniques (Pitel et al., 2006), *check-list* ou encore des sms qui peuvent aider à mémoriser des activités programmées ou des tâches à effectuer. Les aides externes peuvent également impliquer l'assistance d'une tierce personne qui peut fournir des incitations verbales ou directement une aide pour planifier ou réaliser la tâche. La tierce personne et les supports matériels vont permettre un guidage extérieur qui va faciliter la prise d'initiative du patient et la réalisation de la tâche. L'objectif de cette approche consiste à aider le patient à acquérir de nouvelles stratégies cognitives pour compenser ses difficultés attentionnelles, de mémoire ou encore de planification. Il peut s'agir de trouver des moyens alternatifs pour accomplir des tâches lorsque les capacités cognitives antérieures ne peuvent être restaurées.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

La mise en place de ces stratégies compensatoires requiert une évaluation minutieuse du thérapeute en charge du patient afin d'identifier comment les fonctions déficitaires interfèrent avec la réalisation de la tâche. Cette analyse fonctionnelle, réalisée au préalable, permet ainsi de proposer des aides externes adéquates (Sohlberg et al., 1993) et/ou un aménagement approprié de l'environnement.

L'objectif de ce type d'approche est d'assurer l'exécution de la tâche, de réduire les interférences et de garantir une aide externe (Allain P., Aubin G., Le Gall D., 2006; Jokic C, Enot-Joyeux F, Le Thiec F, 1997; Van Der Linden M, Seron X, Coyette F., 2000).

Cette méthode se concentre davantage sur l'adaptation que sur la restauration des fonctions altérées, et ce grâce, à des stratégies mises en place pour contourner et minimiser l'impact des difficultés cognitives en vie quotidienne.

1.5.2.2 Neurofonctionnelle : Entraînement d'habiletés spécifiques et fonctionnelles

Cette approche est basée sur l'entraînement de FE déficitaires visant à renforcer les capacités cognitives et améliorer les performances. Elle consiste à amener le patient à utiliser des solutions nouvelles en s'appuyant sur des processus préservés. Clark-Wilson et al., (2014) ont appelé cette approche « neurofonctionnelle ». Il existe différents types d'entraînement d'habiletés spécifiques et fonctionnelles :

- l'apprentissage ou le réapprentissage de routines (schéma d'actions) impliquées dans la réalisation d'activités à haute valeur fonctionnelle. Cette approche consiste à segmenter et répéter les différentes étapes de la tâche à apprendre, puis à guider le patient dans la réalisation de ces étapes en diminuant progressivement l'assistance jusqu'à ce qu'il soit capable d'effectuer l'activité de manière autonome et automatique (Sohlberg & Turkstra, 2011).

Cet entraînement peut s'appliquer aussi bien pour l'apprentissage ou le réapprentissage des activités de base de la VQ (p.ex., se laver, cuisiner), que des activités instrumentales (p.ex., gérer un budget) ou encore des activités professionnelles ou de loisirs.

- Développement et acquisition d'habiletés nécessaires à l'utilisation de système compensatoire tel qu'un téléphone portable ou un carnet de mémoire (Sohlberg & Mateer, 1989).

- Amélioration de certaines habiletés pragmatiques ou sociales perturbées comme par exemple le respect des tours de parole, la réduction de la désinhibition (Seron, X., Van Der Linden, M., 2016).

- Entraînement d'habiletés métacognitives grâce à l'apprentissage de stratégies d'autocontrôles ou d'auto-instructions (Van Der Linden M, Seron X, Coyette F., 2000) pour réaliser une tâche.

Cependant, ce type d'approche se focalise sur une habileté spécifique et ne favorise pas toujours le transfert des acquis aux habiletés non entraînées. En effet, Bickerton, Humphreys, Riddoch ont publié en 2006, (Bickerton et al., 2006; Ferracci et al., 2009), le cas d'un patient de 34 ans présentant un syndrome de désorganisation de l'action à la suite d'une anoxie cérébrale. L'aide par la verbalisation proposée à ce patient, a montré une amélioration du plan, du contrôle et de la correction des erreurs après chaque séance d'entraînement mais sans aucun transfert de stratégie au domicile du patient.

1.5.2.2.3 Stratégie restauratrice

Cette approche consiste à entraîner intensément les fonctions exécutives déficitaires par le biais d'exercices et de tâches conçus spécifiquement pour cibler les domaines cognitifs perturbés. Cette stratégie consiste à répéter des tâches hiérarchisées en vue de renforcer ou restaurer des fonctions altérées et d'améliorer une habileté spécifique. Largement inspirée des programmes de rééducation neurocognitive pour les patients cérébro-lésés, cette rééducation a pour fondement théorique la plasticité neuronale, et vise à augmenter le nombre de neurones activés pour une fonction cognitive donnée chez le patient. En effet, la pratique intensive de tâches répétitives de difficulté graduée permet l'activation de ces neurones (Bazin et al., 2010). Selon Clark et-Wilson et al (2014), il est possible de distinguer deux types d'interventions basées sur cette approche. La première est focalisée sur la restauration des processus exécutifs spécifiques tels que la mémoire de travail. Le second type d'intervention vise à réapprendre des stratégies cognitives de haut niveau telles que les stratégies de planification ou de résolution de problème. En 1975, Derouesné et ses collaborateurs sont les premiers en France à tenter ce type de stratégie pour améliorer les capacités de résolution de problèmes et ont pu constater une bonne utilisation des procédures entraînées en situation connue mais un échec d'application en situation nouvelle (Derouesné et al., 1975). Cependant, quelques années plus tard, certains auteurs ont pu constater un impact et une généralisation des progrès du patient aux actes de la vie quotidienne d'une rééducation basée sur cette approche (Allain P., Aubin G., Le Gall D., 2006; K. D. Cicerone & Wood, 1987; von Cramon et al., 1991). L'objectif de cette rééducation est que le patient soit capable de transférer ses acquis sur des tâches plus ou moins similaires et de les maintenir à distance de la prise en charge.

Il est intéressant de mentionner que la principale distinction entre l'approche de l'entraînement des habiletés spécifiques et l'approche restauratrice réside dans la notion de transfert des acquis. En effet, en plus de restaurer des processus exécutifs déficitaires, l'objectif de cette approche restauratrice vise également à améliorer une habileté cognitive, permettant ainsi un transfert à d'autres situations (Seron, X., Van Der Linden, M., 2016).

L'environnement dans lequel se déroule la rééducation joue un rôle important notamment dans la généralisation et de transfert des acquis en VQ.

Afin de proposer des stratégies de rééducation novatrices, chercheurs et thérapeutes se sont intéressés à de nouvelles technologies telles que les outils numériques ou encore les techniques de stimulation cérébrale.

1.5.3 Les outils innovants

Les technologies numériques sont porteuses de changements majeurs dans l'organisation et le fonctionnement de notre système de santé ; elles permettent la modernisation des pratiques médicales et participent à l'amélioration de l'efficacité du système de santé. Le développement croissant des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) offre notamment la possibilité d'utiliser un programme de réadaptation en réalité virtuelle (RV) chez des patients cérébro-lésés, notamment après une LCA. Dans cette partie, la RV et les techniques de stimulation, en rapport avec ce travail de thèse, sont détaillées.

1.5.3.1 La Réalité Virtuelle (RV)

Introduite en 1986 par Jaron Lanier, la RV est un domaine pluridisciplinaire qui se trouve à la croisée des chemins des sciences et techniques et des sciences humaines. Outre son utilisation pour évaluer les FE, la littérature a montré que les outils virtuels peuvent être utilisés également comme outils de rééducation (Klinger, 2006; A. A. Rizzo & Buckwalter, 1997; Rose et al., 2005; J.-H. Shin et al., 2015). L'utilisation de la RV a augmenté significativement ces 10 dernières années et a démontré son impact positif de sur les processus cognitifs réduqués (Seron, 2009). En effet, depuis une trentaine d'années, un nombre croissant d'études se sont intéressées à la RV dans de nombreux domaines parmi lesquels l'art, l'industrie, l'expérimentation sociale (Shelstad et al., 2017) mais aussi la santé avec la rééducation neurologique (Laver et al., 2017; Perez-Marcos et al., 2018) et plus précisément en post-AVC (Amini Gougeh & Falk, 2022).

1.5.3.1.1 Concept et application de la RV en rééducation cognitive

Ces technologies permettent de travailler les capacités motrices et cognitives dans leur ensemble, utilisant des environnements virtuels en 3D (réels ou imaginaires) dans lesquels le patient est immergé (Jollivet et al., 2018). La RV recrée un environnement réel, et permet également de favoriser un contexte motivant, interactif et multi-sensoriel autour d'activités personnalisées de la vie quotidienne qui diffère des interventions conventionnelles (Alashram et al., 2019). Comme pour les évaluations, ces approches innovantes permettent de pallier aux limites des remédiations analytiques ou fonctionnelles auxquelles peuvent faire face les services de rééducation.

On distingue 3 types d'immersion selon le support informatique proposé : *non immersif*, lorsqu'il s'agit d'un simple écran d'ordinateur ; *semi-immersif*, lorsque la surface de visualisation est plus importante (écran large, incurvé, casque audio) et qu'il dispose d'une meilleure qualité graphique et *immersive*, lorsque l'affichage est sur la totalité du champ de vision, suivi de mouvement, visiocasque où les images sont affichées en 3D et dispositifs d'interaction développés. Par ailleurs, le système de RV peut être composé d'équipements permettant d'interagir avec l'environnement virtuel tels que des souris d'ordinateur, des joysticks ou des manettes. L'objectif de ces dispositifs est donc de favoriser l'immersion du patient. Selon Rizzo et al., plus les dispositifs du système de réalité virtuelle fournissent des modalités sensorielles proches du réel, plus l'environnement virtuel peut être qualifié d'immersif (A. A. Rizzo & Buckwalter, 1997).

En rééducation cognitive, les applications de la RV peuvent concerner les fonctions cognitives (Gall et al., 2008) tels que troubles attentionnels (A. Rizzo et al., 2004) ; les fonctions exécutives (Klinger, 2006) ; ou encore la mémoire (Rose et al., 2005), ceci dans le but d'aider les personnes à rétablir leurs capacités cognitives après une lésion cérébrale. De plus, la RV peut proposer des activités proches de la VQ dans les lieux familiers tels que le supermarché (Klinger, 2006) ou la cuisine (Baguena et al., 2006; L. Zhang & Liu, 2009; Q. Zhang et al., 2021) permettant aux patients de s'entraîner dans certaines tâches familières avant leur retour au domicile.

1.5.3.1.2 Intérêt de la RV en rééducation cognitive

En rééducation cognitive, ce type d'approche présente plusieurs avantages.

Premièrement, la RV propose aux patients des entraînements hiérarchisés et répétés à des tâches cognitives spécifiques, dans un environnement contrôlé. Les environnements virtuels conçus sont proches de ceux rencontrés dans la vie réelle (J.-H. Shin et al., 2015; L. Zhang & Liu, 2009). Les programmes peuvent être adaptés aux besoins individuels des patients et le niveau de difficulté peut être modifié pour permettre une progression graduelle de l'exercice cognitif en fonction des progrès des patients. Le patient peut être encouragé à se souvenir de ces informations et à les récupérer dans une série d'exercices progressivement plus difficiles. Par ailleurs, des tâches fonctionnelles dirigées vers un but, tel que l'exécution d'une tâche de course, ont souvent été développées (Jacoby et al., 2013) en vue de rééduquer les FEs. Ce type de tâche nécessite que le patient planifie son comportement en respectant des contraintes (Josman et al., 2014). La RV est un moyen pertinent pour travailler directement sur les incapacités du patient sans prioriser un déficit cognitif particulier. Il est également intéressant de mentionner que le programme en RV peut être ajusté aux déficits sensori-moteurs de chaque patient permettant de réduire leurs impacts sur la prise en charge cognitive (Seron, 2009).

D'autre part, les performances peuvent être enregistrées, quantifiées et visualisées pour suivre la progression du patient dans sa prise en charge, aidant ainsi les thérapeutes à adapter les programmes d'entraînement. En effet, les paramètres tels que le temps de réponse ou le nombre d'erreurs sont des indicateurs fiables pour analyser l'évolution des performances, en prenant en compte l'impact des stimuli (Cipresso et al., 2018).

A cela s'ajoute l'aspect motivationnel des patients. En effet, lorsque les entraînements sont longs et répétitifs, la motivation nécessite d'être stimulée. Grâce au caractère ludique et attractif, la RV permet de favoriser un contexte motivant, interactif et multisensoriel autour d'activités personnalisées de la vie quotidienne qui diffère des interventions conventionnelles (Alashram et al., 2019; Faria et al., 2016). Le degré d'immersion permis par les dispositifs peut rendre également l'exercice plus intéressant et donc plus motivant pour le patient.

Enfin, au sein de l'environnement virtuel, le patient peut effectuer des exercices qui pourraient être difficiles à mettre en place en situations réelles pour des raisons de sécurité, de temps, de coût financier ou encore par manque d'espace ou d'un lieu dédié. Ainsi, les tâches fonctionnelles conçues et la modulation possible de certains facteurs environnementaux en RV, permettent de développer un entraînement spécifique optimisant ainsi le degré de transfert de l'entraînement ainsi que la généralisation de l'apprentissage dans le monde réel (A. "Skip" Rizzo & Kim, 2005). L'efficacité d'une intervention renvoie à la question fondamentale du transfert des acquis en VQ. Selon la théorie de l'apprentissage de Thorndike, ce transfert repose sur le principe de similarité, ce qui signifie qu'une compétence sera plus facilement transposable à d'autres contextes si ces derniers sont similaires. Pour Toglia et al., (2011) une activité écologique simulée en RV offre au patient la possibilité de prendre des initiatives, d'échouer, de recommencer, favorisant ce transfert en VQ. Cet apprentissage par essai-erreur dans un environnement contrôlé et standardisé permet de consolider les apprentissages sans

subir les conséquences d'éventuelles erreurs en situations réelles. Selon Jacoby et al., (2013), la généralisation des apprentissages en vie réelle peut être facilitée par l'utilisation d'une approche métacognitive dans le contexte écologique virtuel. Certains auteurs expliquent que les effets de transfert seraient également favorisés par un entraînement adaptatif et personnalisé (Shipstead et al., 2012).

Cette approche écologique proposant des exercices adaptés aux performances des patients offre un moyen efficace et stimulant de remédier aux déficits cognitifs post-lésions cérébrales, en les aidant à retrouver leur indépendance et leur qualité de vie. Le caractère écologique de la RV permet de faciliter la généralisation des apprentissages au-delà du cadre de la prise en charge tout en exploitant les capacités préservées. La RV permet également de mieux appréhender le retentissement fonctionnel des troubles cognitifs en VQ conduisant à une prise en charge plus adaptée (A. Rizzo et al., 2004).

En définitive, la RV en rééducation cognitive permet d'optimiser les vertus thérapeutiques de la mise en situation en apportant de nouvelles perspectives de rééducation.

1.5.3.1.3 Limites et hétérogénéité des études

Malgré l'efficacité prouvée de la RV, son utilisation semble avoir du mal à susciter l'engouement général en rééducation cognitive (Cipresso et al., 2018). D'après la littérature, plusieurs limites sont présentes (Seron, 2009). Premièrement, l'achat de ce type de dispositif peut s'avérer coûteux pour les services de rééducation. D'autre part, d'un point de vue technique, l'utilisation de ces outils nécessite des compétences, notamment en informatique, que les thérapeutes ne possèdent pas toujours (A. "Skip" Rizzo & Kim, 2005). Enfin, le conflit sensoriel, provoqué par la sollicitation simultanée de plusieurs modalités sensorielles, peut entraîner des inconforts tels que des maux de tête, vertiges ou nausées (*cybersickness*) chez certains patients et limiter ainsi l'apprentissage.

Des revues systématiques évaluant l'utilisation des programmes de réalité virtuelle pour la cognition concluent sur l'utilité de la réalité virtuelle dans l'amélioration des différentes fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives (Alashram et al., 2019; K. D. Cicerone et al., 2011; Shen et al., 2020; H. Shin & Kim, 2015). En 2017, une revue de Cochrane (Laver et al., 2017) a montré que l'utilisation de la RV en rééducation cognitive améliorait l'aptitude à gérer les activités quotidiennes des patients cérébro-lésés. La revue de Manivannan et al., (2019) a également montré qu'un programme en RV améliorerait les fonctions cognitives à la suite d'un TC.

Les résultats de l'étude d'Oliveira et al., (2022), suggèrent que l'utilisation de la RV basée sur des exercices écologiques ciblant les AVQ, fournit des gains cognitifs à court terme après un AVC (1 semaine après l'intervention).

Cependant, la revue systématique de Wiley et al.,(2022), ne permet pas d'affirmer que la rééducation en RV est supérieure à la rééducation classique dans l'amélioration des troubles cognitifs et notamment elle ne s'accompagne pas toujours d'un bénéfice dans la vie quotidienne du patient. Le transfert des acquis, vers les situations écologiques, n'est pas garanti et ceci est d'autant plus vrai lorsque les exercices proposés sont éloignés des difficultés rencontrées par le patient dans la vie quotidienne.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Actuellement, les résultats relatifs des effets de la RV sur la rééducation cognitive ne font donc pas l'objet d'un consensus scientifique. En effet, en raison de l'hétérogénéité des protocoles, notamment en termes de durée post-lésion, de fréquence/intensité d'intervention ou encore de sévérité des troubles cognitifs, parvenir à une conclusion univoque reste encore complexe (Larson et al., 2014; van de Ven et al., 2015). Les lacunes méthodologiques peuvent également empêcher la généralisation des résultats. Le manque de groupe contrôle dans les études ne permet pas d'écarter la conclusion explicative d'une amélioration pouvant être due à un effet de prise en charge dit « *Hawthorne effect* », plutôt qu'à l'intervention elle-même (Larson et al., 2014).

Concernant la prise en charge des troubles cognitifs et l'évaluation de l'efficacité des interventions, notamment les AVQ simulés en RV, (Seron, 2009) ont proposé un schéma adapté du modèle intégratif de réadaptation de Wilson, 2002 soulignant l'importance de relier l'approche neuropsychologique et fonctionnelle (

Figure 9). Ces deux approches peuvent être combinées, pour permettre au thérapeute de rééduquer d'une part les processus cognitifs de base, et d'autre part de travailler sur le retentissement des déficits en situations poche de la VQ.

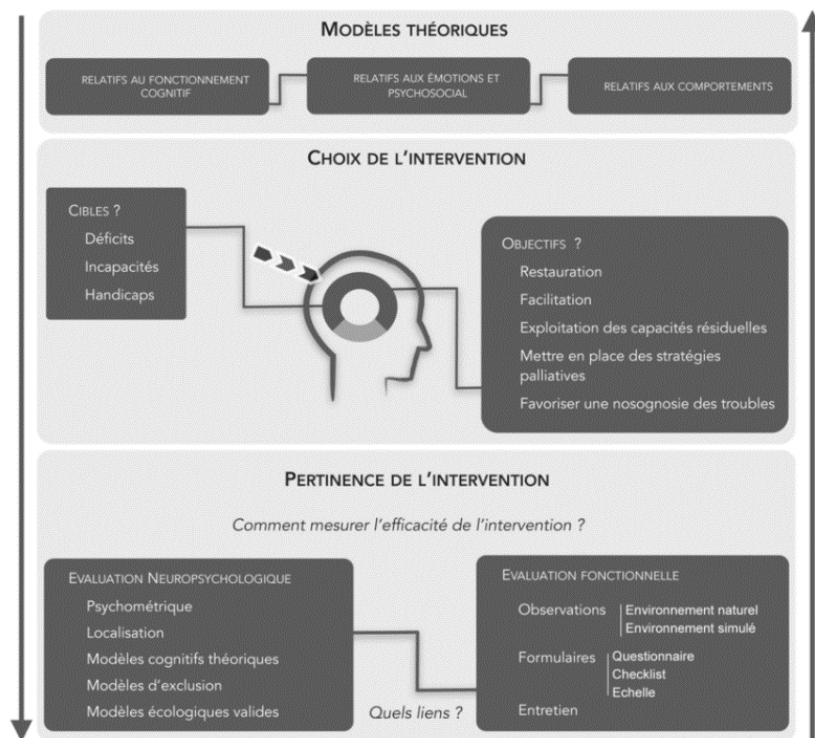


Figure 9. Schéma d'analyse des études portant sur l'utilisation d'activités de vie quotidienne

De futures recherches, intégrant de nouveaux types de design expérimental (tel que des études en multiples cas uniques (R. Tate & Perdices, 2019), doivent être menés pour évaluer l'impact de la RV sur les performances des patients dans la réalisation des AVQ en milieu écologique (Winstein et al., 2016). Il est essentiel de s'assurer également du transfert des acquis en VQ

(Seron, 2009) et du maintien des effets à distance de la prise en charge (maité & Cleeremans, 2016).

Du virtuel au réel : la transférabilité des acquis et validité écologique

Il reste encore quelques interrogations quant à la validité écologique, nécessaire à l'optimisation du transfert des acquis en VQ. En vue de tenter d'établir cette validité écologique, certains auteurs ont comparé la concordance des résultats obtenus en situation réelle et virtuelle. L'étude de Besnard et al., 2016 portant sur des patients souffrants de troubles dysexécutifs, démontre la validité d'un environnement virtuel comme base d'une thérapie : les analyses ont révélé que, pour une simulation d'une activité cuisine, les performances en milieu virtuel sont identiques aux performances en milieu réel.

L'expérimentation de Sorita et al., 2013, une population de patients ayant subi un TC montre qu'il n'y a pas de différence significative du nombre d'erreurs entre environnement virtuel et réel. La validité écologique semble donc possible car l'environnement virtuel active les schémas routiniers appris dans l'environnement quotidien réel. L'étude de Renison a obtenu des conclusions similaires en ce qui concerne les performances des tâches de bureau, que ce soit dans un cadre de librairie réelle ou virtuelle (Renison et al., 2012). Cependant, au Royaume-Uni, Edmans et al., (2006) ont développé un environnement pour préparer une boisson chaude et ils ont comparé les erreurs effectuées dans les deux environnements réel et virtuel. Leurs résultats indiquent que des scores différents dans les 2 environnements, certainement due à des problèmes techniques d'une part et par la difficulté de prise en main des interfaces utilisées.

Malgré les limites ou difficultés pouvant être rencontrées et les résultats encore controversés, les études montrent l'intérêt de l'environnement virtuel pour la rééducation des FE dans des tâches écologiques et variées. S'orienter vers la RV pour se rapprocher d'un environnement écologique et reproduire des situations de VQ, semble donc être une réelle alternative.

Vers d'autres outils innovants...

Les anomalies de l'activité cérébrale, à la suite d'une LCA, peuvent être considérées comme une cible thérapeutique permettant une récupération des fonctions neurologiques altérées. Ces méthodes suscitent l'intérêt des thérapeutes et des chercheurs dans le domaine des neurosciences, depuis plus d'une trentaine d'années.

Ainsi, de nombreuses études sur l'homme ont utilisé ces techniques pour moduler la plasticité cérébrale (Davis & Smith, 2019; J. Y. Kim et al., 2020; Vanneste et al., 2020) et explorer la relation causale entre la fonction neurologique et le comportement. La question essentielle aujourd'hui est de savoir comment ces méthodes peuvent offrir une solution adaptée à un évènement particulier tels qu'un trouble cognitif.

1.5.3.2 La Stimulation cérébrale non invasive

Deux approches principales ont émergé pour traiter les troubles cérébraux dans le contexte clinique : la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) et la stimulation électrique transcrânienne (tES). Les modalités de stimulation de ces deux approches reposent sur leurs capacités à générer des champs magnétiques et électriques, respectivement, dans le cerveau (Yang et al., 2021). Ces techniques de neuromodulation permettent de moduler l'excitabilité

des neurones (Woods et al., 2016; Yang et al., 2021) et de favoriser la plasticité cérébrale en vue d'améliorer le fonctionnement cérébral (Andres & Vandermeeren, 2016).

Les tES ont également le potentiel de pouvoir moduler divers processus cognitifs et moteurs, favorisant l'apprentissage et l'acquisition de connaissances (Brunyé et al., 2019).

Dans cette section, seules les techniques de stimulations électriques transcrâniennes (tES), et plus particulièrement la stimulation par bruit aléatoire, (tRNS) seront abordées.

1.5.3.2.1 Principe des stimulations cérébrales non invasives

De manière générale, ces techniques non invasives utilisent un faible courant électrique transmis à la surface du cuir chevelu pour renforcer la plasticité cérébrale par le biais de mécanismes neuronaux tels que la potentialisation à long terme ou la résonance stochastique. Pour simplifier, ces mécanismes permettent la modulation synchrone de l'activité de populations neuronales, qui à son tour favorise la plasticité cérébrale comme le suggère la théorie de Hebb (1949). Il existe trois modalités de stimulation électrique transcrânienne (tES) (Figure 10) qui utilisent des méthodes différentes de délivrance du courant: un courant continu constant (par exemple, 1 mA) pour la stimulation transcrânienne directe (tDCS), un courant alternatif oscillant à une fréquence fixe (par exemple, de -1 mA à +1 mA à 200 Hz) pour la stimulation transcrânienne à courant alternatif (tACS) et un courant alternatif oscillant à une fréquence aléatoire (par exemple, de -1 mA à +1 mA de 100 à 600 Hz) pour la stimulation à bruit aléatoire transcrânienne (tRNS) (Bikson et al., 2016; Brunyé et al., 2019).

- La tDCS (*transcranial direct current stimulation*) consiste à générer un champ électrique pour moduler l'activité cérébrale. Cette méthode implique généralement la transmission d'un courant continu homogène de faible intensité (1 à 2 mA), par le biais de 2 électrodes au moins : une anode et une cathode, positionnées sur le cuir chevelu (Brunyé et al., 2019; Vosskuhl et al., 2018). La tDCS vise à influencer l'excitabilité corticale en abaissant ou augmentant le seuil de dépolarisation membranaire nécessaire à la génération d'un potentiel d'action. Ces mécanismes d'action sont déterminés par la polarité de la stimulation : la stimulation anodale (+) provoque une dépolarisation des membranes abaissant le seuil de déclenchement des potentiels d'action tandis que la stimulation cathodale (-) entraîne un mécanisme où le courant provoque une hyperpolarisation de la membrane (Ardolino et al., 2005; M. A. Nitsche et al., 2005; M. A. Nitsche & Paulus, 2000; Yang et al., 2021). Les effets induits dépendent de la polarité, de la durée et de l'intensité de la stimulation. De plus, il a été montré que ces effets ne se produisent pas seulement pendant la stimulation, mais peuvent durer de quelques minutes à quelques heures en fonction de la configuration. Par exemple, il a été montré que la tDCS est capable de modifier la plasticité synaptique en induisant une potentialisation à long terme (LTP - une augmentation du taux de décharge des neurones) et une dépression à long terme (LTD - une diminution du taux de décharge des neurones). Ces mécanismes ont été mis en évidence dans des études sur des animaux, mettant en évidence une cascade moléculaire impliquant les récepteurs au glutamate, les récepteurs NMDA et le GABA (Utz et al., 2010).

- La tACS (*transcranial alternating current stimulation*) délivre le courant de manière oscillatoire avec une fréquence et une amplitude de stimulation spécifiques. La tACS pourrait interagir avec les ondes cérébrales correspondant à la fréquence du courant et ainsi moduler la fréquence ainsi que l'intensité de ces oscillations pouvant même aller jusqu'à moduler les phases cérébrales (Antal et al., 2008).
- La tRNS (*transcranial random noise stimulation*), quant à elle, repose sur la génération d'un faible courant, comme les deux techniques précédentes, allant de 1 à 5 mA. Cette technique délivre un courant alternatif à des fréquences aléatoires, produisant du bruit dans le système neuronal. En fonction des paramètres choisis, le spectre de fréquences peut être dit complet (0,1 Hz à 640 Hz) ou se concentrer uniquement sur les hautes fréquences (101-640 Hz) (Fertonani et al., 2011; Terney et al., 2008). L'intensité de stimulation est distribuée aléatoirement suivant une loi Gaussienne de moyenne et variance fixe définie par des paramètres (par exemple un pic à pic de -0,5 à +0,5 mA, moyenne de 0, écart-type de 0,333).

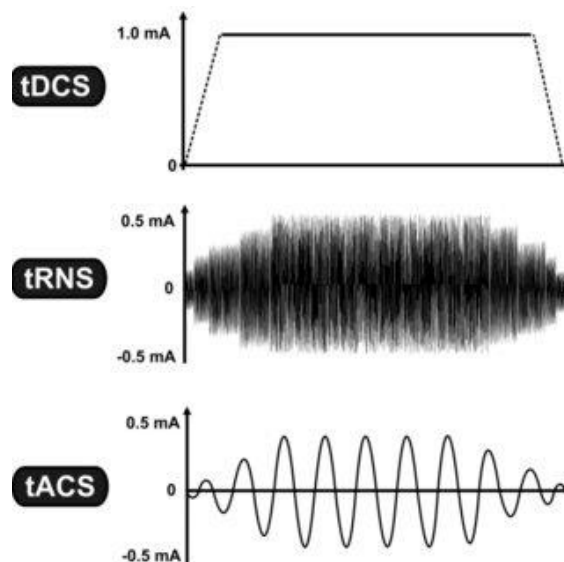


Figure 10. Les trois modalités de stimulation électrique transcrânienne (Saiote et al., 2013)

La stimulation électrique transcrânienne est un sous-groupe spécifique de techniques de stimulation cérébrale non invasives, qui repose sur l'application d'un courant électrique de faible intensité. Alors que la tDCS utilise une intensité de courant constante, la tRNS et la tACS utilisent un courant oscillant. L'axe vertical représente l'intensité du courant en milliampères (mA), tandis que l'axe horizontal illustre l'évolution dans le temps.

1.5.3.2.2 Mécanisme d'action de la tRNS

Le principe sous-jacent de la tRNS consiste à moduler les oscillations neuronales (Antal & Herrmann, 2016) et à induire un effet neuroplastique en ajustant adéquatement les valeurs des paramètres tels que la polarité, la durée de la stimulation ou encore l'intensité (Yang et al., 2021). Cependant, le mode de fonctionnement de la tRNS reste encore mal défini (Chaieb et al., 2015) et l'effet précis du bruit neuronal induit est encore débattu (Fertonani & Miniussi, 2017). Il existe toutefois deux grandes hypothèses, une à l'échelle du neurone et une autre à l'échelle du réseau pouvant expliquer les effets de la tRNS.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

La première s'appuie sur l'augmentation de l'utilisation des canaux sodiques. Il a été suggéré que le mécanisme d'action de la tRNS serait basé sur des stimulations répétées, en infra seuil induisant, une sommation temporelle directe de l'activité neuronale et empêchant l'activation de mécanismes neuronaux homéostatiques des canaux ioniques (Fertonani et al., 2011). La non-induction de ces phénomènes homéostatiques est notamment due aux variations aléatoires de fréquence et d'intensité du champ électrique au sein duquel les neurones sont immergés. En effet, lorsque les neurones sont excités sur de longues durées, ils tentent de revenir à leur potentiel membranaire de repos. Pour cela, des processus homéostatiques comme l'internalisation des canaux sodiques par endocytose apparaissent. Ce processus cellulaire permet l'entrée d'un récepteur transmembranaire dans le compartiment intracellulaire ce qui réduit la disponibilité des canaux à la surface cellulaire. La tRNS induirait une augmentation de l'utilisation des canaux sodiques (Terney et al., 2008) permettant aux neurones stimulés de s'approcher plus tôt de leur seuil de réponse (Schoen & Fromherz, 2008). L'afflux de sodium dans la membrane, permise par l'ouverture répétée des canaux Na⁺, entraînerait une dépolarisation prolongée des neurones (Fertonani & Miniussi, 2017), modulant ainsi l'excitabilité neuronale. Cet effet potentialiserait l'activité des populations neuronales impliquées dans une tâche et faciliterait la transmission entre les neurones.

La seconde hypothèse s'appuie sur la résonance stochastique dans les réseaux cérébraux. (Fertonani & Miniussi, 2017 ; Harty & Cohen Kadosh, 2019). La résonance stochastique désigne le phénomène selon lequel un signal trop faible pour dépasser un seuil, est amplifié par l'ajout de bruit aléatoire (McDonnell & Abbott, 2009; Potok et al., 2021). Il a été suggéré qu'elle modulerait non seulement l'activité des neurones sous le site de stimulation, mais également l'activité d'autres neurones éloignés et interconnectés (Miniussi et al., 2013). L'idée derrière cette théorie est que l'activité cérébrale intrinsèque repose déjà sur une certaine quantité de bruit et qu'en induisant plus de bruit, il en résulterait de plus grandes amplitudes dans les comportements des neurones, rendant les réponses oscillatoires du système plus cohérentes et favorisant un comportement neuronal plutôt qu'un autre (Fertonani & Miniussi, 2017; Miniussi et al., 2013). La tRNS peut donc se synchroniser à l'oscillation neuronale en cours et produit finalement des effets neuroplastiques (Paulus, 2011). Cette modulation de la plasticité neuronale pourrait améliorer les performances cognitives (Cappelletti et al., 2013) grâce à l'amélioration de la réponse des populations corticales à un stimulus externe (Potok et al., 2021). Cette hypothèse est permise grâce au fait que le cerveau est défini comme un modèle dynamique, non linéaire auto-organisé. Pour ce type de système, l'ajout de bruit peut être bénéfique ou néfaste en fonction des relations entre l'état du signal et le niveau de bruit dans le système (Fertonani et al., 2011).

De par la nature différente du courant et des paramètres de stimulation utilisés, les effets neurobiologiques obtenus de ces techniques diffèrent. À ce jour, il n'existe pas de critères ou de techniques d'évaluation quantitatifs bien définis permettant d'établir des lignes directrices concernant la durée et l'intensité de la modulation par tES, ni les emplacements précis où les électrodes devraient être positionnées (Yang et al., 2021).

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

1.5.3.2.3 L'utilisation de la tRNS dans la littérature

Parmi les différentes configurations de neurostimulation, la stimulation transcrânienne par bruit aléatoire (tRNS) serait l'une des plus prometteuses.

La technique de tRNS est beaucoup plus récente, avec un premier article en 2008 (Terney et al., 2008) montrant que cette technique de stimulation pouvait être utilisée pour modifier l'excitabilité du cortex moteur humain. D'autres études ont montré que la tRNS module la plasticité cérébrale en augmentant l'excitabilité corticale (Moret et al., 2019; Potok et al., 2021; Remedios et al., 2019) avec un effet qui dure 60 minutes après la stimulation (Terney et al., 2008). Cette stimulation peut avoir des effets comportementaux (Miniussi et al., 2013) avec une efficacité supérieure par rapport à d'autres formes de stimulation. En effet, Terney et al., (2008) ont mis en évidence que la tRNS était moins sensible aux replis corticaux que les autres méthodes de neurostimulation et qu'elle serait plus efficace pour induire une amélioration comportementale que la tDCS lors d'une tâche d'orientation (Fertonani et al., 2011). Ces mêmes auteurs considèrent la tRNS comme une stimulation "excitatrice" en raison de son champ d'oscillation rapide qui dépolariserait les neurones indépendamment de l'orientation du flux de courant (Fertonani & Miniussi, 2017). Enfin, une autre équipe de recherche (Inukai et al., 2016) a conclu que le tRNS est plus efficace que la tDCS ou la tACS pour induire une excitabilité neuronale et devrait être envisagé comme traitement visant à améliorer la fonction motrice après un AVC. Cependant, la plupart des études de stimulation électrique transcrânienne (tES) se sont concentrées sur le système moteur (M. Nitsche et al., 2008).

1.5.3.2.4 Intérêt de la tRNS en rééducation cognitive

Une méthode particulièrement étudiée ces dernières années consiste à associer l'entraînement cognitif avec la stimulation électrique transcrânienne (tES). L'idée fondamentale derrière ces protocoles est de renforcer cette activité grâce à l'utilisation de la tES, afin d'améliorer l'apprentissage, les performances et/ou la rétention à long terme (Elmasry et al., 2015). Au cours des dix dernières années, le nombre de publications étudiant les effets de la tES sur l'entraînement cognitif et les fonctions cognitives a explosé (Fertonani & Miniussi, 2017).

Des études récentes ont montré que l'entraînement cognitif, associé à une stimulation cérébrale telle que la tRNS, améliore l'intelligence fluide (Brem et al., 2018) et les performances de la mémoire de travail, avec une efficacité plus importante de la tRNS était par rapport à la tDCS (Murphy et al., 2020). De la même manière, une autre étude utilisant un protocole d'entraînement des fonctions exécutives associé à la tRNS, a montré que le groupe tRNS présentait de meilleures améliorations que le groupe témoin (Almquist et al., 2019). En plus des études longitudinales à sessions multiples, (Harty & Cohen Kadosh, 2019) ont étudié l'effet de la tRNS sur l'apprentissage d'une tâche complexe et écologique au cours d'une seule session d'apprentissage. Ils ont montré que la tRNS favorisait de meilleures performances en multitâche et une meilleure rétention à long terme de la tâche lors de la deuxième session (après deux semaines), par rapport au groupe témoin.

En bref, les améliorations ont été étudiées dans un large éventail de fonctions cognitives de haut niveau puisqu'elles couvrent une vaste gamme de fonctions cognitives, allant de l'attention (Lema et al., 2021), à la mémoire de travail (Mulquiney et al., 2011; Murphy et al., 2020), en

passant par l'inhibition (Brevet-Aeby et al., 2019; Dondé et al., 2019), les compétences mathématiques (Bieck et al., 2018; Looi et al., 2017; Popescu et al., 2016; Snowball et al., 2013) jusqu'à la multitâche (Chenot et al., 2022; Harty & Cohen Kadosh, 2019).

À noter que les effets de la tRNS sur les fonctions cognitives de haut niveau sont également hétérogènes d'une étude à l'autre, certaines études ne montrant aucun effet (Bieck et al., 2018; Holmes et al., 2016) et plusieurs autres montrant des effets significatifs (Almquist et al., 2019; Brem et al., 2018; Harty & Cohen Kadosh, 2019; Murphy et al., 2020a; Pasqualotto et al., 2015; Snowball et al., 2013).

D'une importance particulière, les résultats des études longitudinales d'entraînement semblent converger dans une direction commune, avec un effet presque systématique de la tRNS sur les mesures à long terme (d'une semaine à six mois). Un effet positif avec des performances améliorées (et un transfert) dans diverses tâches cognitives a été observé dans cinq des six études ayant utilisé un protocole d'entraînement longitudinal (Almquist et al., 2019; Brem et al., 2018; Brevet-Aeby et al., 2019; Snowball et al., 2013).

Bien que les effets de cette intervention semblent peu explorés au niveau comportemental chez les patients dysexécutifs, ces résultats chez les sujets sains soulignent que la tRNS est prometteuse pour l'entraînement des compétences liées à des tâches complexes qui impliquent plusieurs fonctions cognitives, et pourrait avoir des applications pour la rééducation des déficits de fonctions cognitives chez les patients ayant subi des LCA. D'autre part, malgré la prolifération des études portant sur les effets du tRNS, les mécanismes précis ne sont pas encore complètement compris.

- La rééducation cognitive repose sur des activités thérapeutiques visant à optimiser les capacités résiduelles sur le plan fonctionnel et à aider la personne, ayant des atteintes cognitives, à favoriser son adaptation et reprendre son autonomie fonctionnelle.
- La RV permet une rééducation plus écologique en proposant des entraînements dans des tâches fonctionnelles au plus proche de la VQ
- La stimulation cérébrale non invasive se révèle être un outil intéressant pour moduler l'activité cérébrale avec des effets potentiels supérieurs pour la stimulation transcrânienne par bruit aléatoire (tRNS)

1.6 Outils de neuroimagerie

Plusieurs outils de neuroimagerie permettant d'étudier de manière non invasive le cerveau et ses fonctions ont été développés ces dernières années.

Ces techniques d'imagerie sont utilisées à visée diagnostic et permettent de mieux comprendre les dysfonctionnements cérébraux à la suite de lésions cérébrales. Elles mettent en évidence les phénomènes de plasticité cérébrale post-LCA en identifiant notamment les modifications structurelles et/ou fonctionnelles. Enfin, en recherche, elles peuvent documenter les effets d'une rééducation et donc être utilisées comme marqueurs de récupération (Belin et al., 1996). Parmi elles, on retrouve des outils d'exploration en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et d'électrophysiologie (EEG).

1.6.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Mise au point il y a une trentaine d'années, l'IRM est une technique d'imagerie médicale non invasive permettant d'avoir une vue 2D ou 3D de tissus internes du corps, et notamment du cerveau.

L'IRM anatomique s'affranchit complètement de la densité de la matière et fait appel aux propriétés magnétiques des noyaux atomiques. Elle est basée sur l'étude du comportement des atomes d'hydrogène, abondants dans l'organisme puisque les tissus biologiques sont principalement constitués d'eau. Le noyau d'hydrogène est constitué d'un unique proton, qui peut être assimilé à un petit aimant ou dipôle magnétique. L'application d'un champ magnétique force les noyaux d'hydrogène présents dans les tissus corporels à s'aligner (*polarisation*) dans une direction spécifique. Des impulsions d'ondes radiofréquence sont émises à des fréquences spécifiques, perturbant temporairement l'alignement des noyaux d'hydrogène (*résonance*).

Lorsque les impulsions d'ondes radio s'arrêtent, les noyaux d'hydrogène reviennent à leur alignement initial (*relaxation*), et émettent des signaux différents selon le tissu cérébral dans lequel ils se situent. Ces signaux sont capturés et traités pour créer des images en trois dimensions des tissus internes du corps. Selon le temps caractéristique de la relaxation auquel on s'intéresse, le signal obtenu permettra tantôt l'acquisition d'images anatomiques ou fonctionnelles.

En bref, le comportement du noyau d'hydrogène exposé à un champ magnétique, va être analysé et traduit en images détaillées, en 2D ou 3D, des structures internes du corps, y compris le cerveau, à travers l'IRM.

Cette technique permet de créer une cartographie de l'anatomie cérébrale. La visualisation de ces images permet de détecter des anomalies cérébrales, essentielles pour diagnostiquer des lésions telles que les AVC et les TC.

1.6.2 Électroencéphalographie (EEG)

1.6.2.1 Historique et origine du signal

Les premiers enregistrements EEG remontent à la fin du 19e siècle. En 1875, le médecin britannique Richard Caton documenta chez des animaux que l'activité électrique générée par le cerveau correspondait à l'activité mentale, et que cette activité varie en fonction de l'état de conscience de l'animal mais également à la suite d'une stimulation externe (Collura, 1993).

En 1929, le neuropsychiatre allemand Dr Hans Berger publia ses premiers enregistrements réalisés chez un jeune patient ayant subi une trépanation pour exciser une tumeur cervicale (Berger, 1929). Il fut le premier à amplifier le signal obtenu et à documenter la relation entre l'activité mentale et les variations au niveau du signal électrique dans certaines bandes de fréquences chez l'être humain.

L'EEG est une technique indolore et non invasive d'imagerie fonctionnelle du cerveau qui mesure l'activité électrique générée par les cellules nerveuses par le biais d'électrodes placées sur le cuir chevelu. L'EEG est la transcription directe, sous forme d'un tracé, des variations dans le temps de l'activité électrique de grandes populations de neurones. Chaque électrode

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

fournit son propre tracé, qui est mesuré grâce à une différence de potentiel (DDP) par rapport à une électrode de référence (Niedermeyer & Silva, 2005).

D'un point de vue physiologique, toute activation ou inhibition d'un neurone met en jeu des phénomènes électriques. Lorsqu'un neurone est excité, son potentiel membranaire passe d'un état de repos à un état d'activité caractérisé par un potentiel d'action (PA). Le potentiel d'action généré provoque une cascade d'événements, notamment l'ouverture de canaux ioniques au niveau de la membrane du neurone, créant ainsi un courant d'ions entre les milieux intra et extracellulaires, et conduisant à la formation de potentiels post-synaptiques (PPS). Ces courants, dits primaires, provoquent un déplacement d'ions à l'extérieur de la cellule nerveuse afin de maintenir l'équilibre des charges à l'intérieur de la cellule. Cette redistribution des charges engendre des courants dits secondaires ou volumiques, circulant dans le volume extracellulaire. Ces derniers sont à l'origine des différences de potentiels observés au niveau du scalp : ils sont donc la principale composante du signal EEG (Cohen, M. X., 2014; Olejniczak, 2006).

Ces courants ne sont recueillis en surface que si des milliers de cellules sont actives en même temps et si leur orientation ne conduit pas à une annulation des signaux électriques (les PPS, à l'inverse des PA, ils présentent une activité basse fréquence, ce qui les rend plus propices à la sommation temporelle à l'échelle du neurone et d'une population de neurones).

Ils résultent donc d'une activation synchrone, dans le temps et l'espace, d'une population de neurones pyramidaux des couches III, V et VI du cortex (Figure 11). Ces cellules sont organisées en colonnes dans quelques millimètres cubes de cortex appelées macro-colonne.

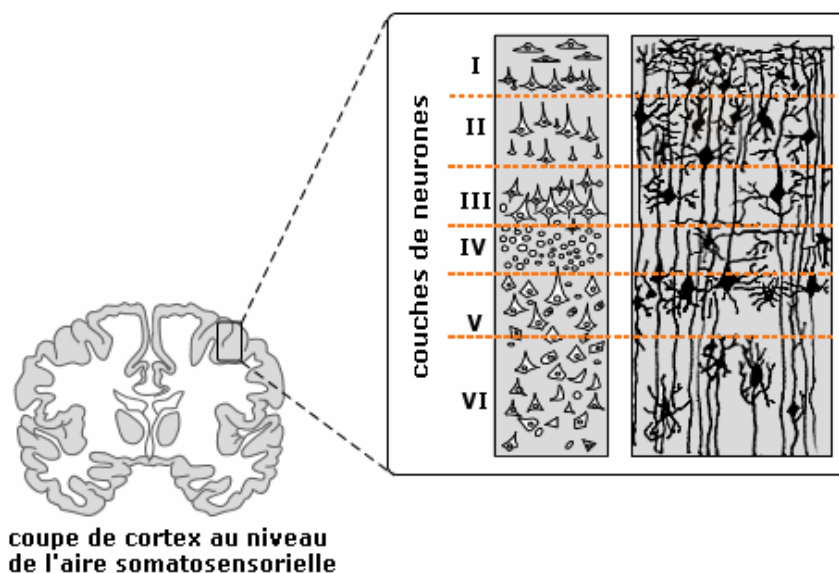


Figure 11. Les six couches du cerveau.

Les neurones pyramidaux sont perpendiculaires à la surface corticale et orientés en couches parallèles, ce qui favorise la sommation spatiale des PPS. Grâce à la différence de charge ionique entre les parties inférieures et supérieures de la cellule (charges positives et négatives séparées par une faible distance), ces neurones agissent comme des dipôles électromagnétiques

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

(Figure 12). L'activité de ces derniers est alors suffisante pour être recueillie à la surface du scalp et traduit l'activité EEG.

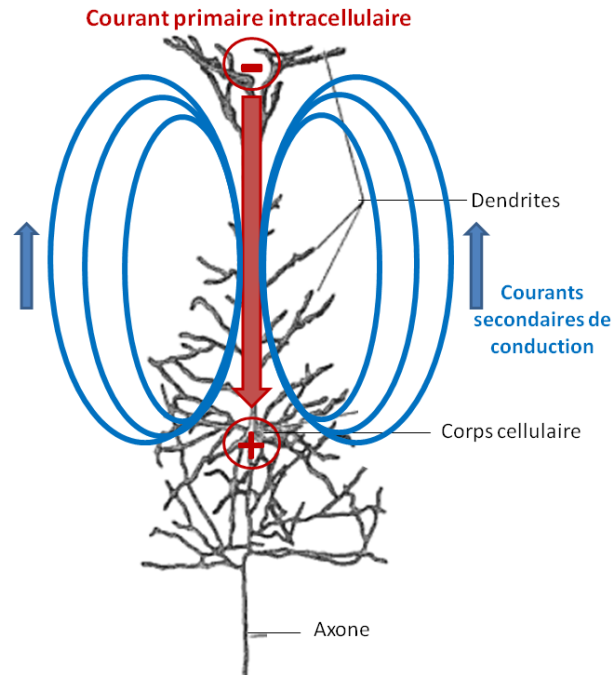


Figure 12. Cellule pyramidale du cortex en tant que dipôle électrique, d'après (Campagne, A, 2010)

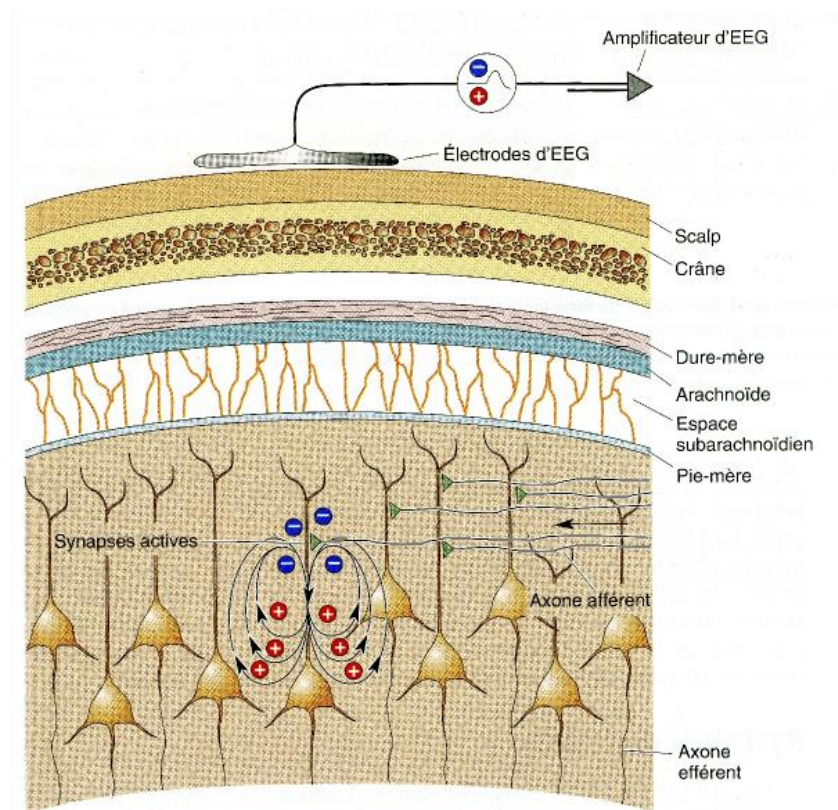


Figure 13. Illustration de la formation du dipôle électromagnétique généré par les différences de potentiels au niveau d'un neurone pyramidal. Principe de l'enregistrement EEG (Bear et al., 2007).

L'activité des neurones pyramidaux organisés en colonnes est recueillie en surface par le biais d'électrodes après avoir traversé les différentes enveloppes séparant le cortex cérébral de la surface du scalp.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

L'activité électrique mesurée en EEG est donc la résultante de la synchronisation, dans le temps et l'espace, de l'activité (PPS) issue d'un grand nombre de neurones (10 000 à un million de neurones activés), majoritairement pyramidaux (Niedermeyer & Silva, 2005; Sanei & Chambers, 2007). L'amplitude EEG va dépendre du degré de synchronisation de l'activité de ces neurones (Figure 13).

1.6.2.2 Principe

Les mesures de l'EEG sont basées sur les variations de potentiel électrique (PE), caractéristiques de l'activité cérébrale. Ces PEs sont générés par la sommation de potentiels post-synaptiques synchronisés. L'activité synaptique est significative du traitement de l'information par le cerveau.

Ces variations de PEs sont enregistrées entre les signaux issus d'électrodes positionnées sur le scalp et d'une électrode de référence, selon le système international 10-20. Ce système 10-20 est basé sur la relation entre la localisation de l'électrode et la zone du cortex cérébral. Chaque électrode est désignée par une lettre ("F" : frontal, "T" : temporal, "C" : central, "P" : pariétal, "O" : occipital) et par un chiffre (les chiffres pairs correspondent à l'hémisphère droit et les chiffres impairs à l'hémisphère gauche) ou par "z", correspondant à la ligne médiane entre les deux hémisphères. La distance entre deux électrodes est de 10% ou de 20% (d'où le nom de système 10-20) de la distance inion-nasion ou de la distance entre les deux points préauriculaires (Figure 14). Le nombre d'électrodes peut être très variable et est généralement compris entre 16 et 256.

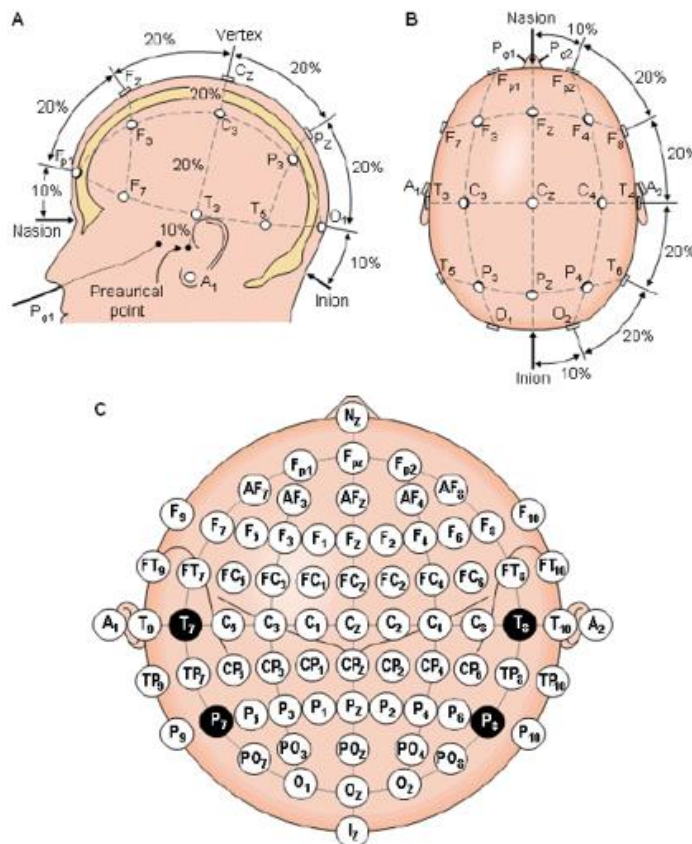


Figure 14. Système standard international de placement des électrodes. A. vue de la gauche. B. vue de dessus. C. Localisation en nomenclature des électrodes selon la société américaine l'électroencéphalographie

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

L'activité enregistrée est une activité de surface qui provient du cortex. Les structures plus profondes sous-corticales ne sont pas enregistrables.

Lors de l'acquisition, le signal enregistré reflète l'activité neuronale mais aussi des activités provenant d'autres sources, d'origines physiologiques ou non (ex : artefact musculaires, oculaire, cardiaque ou encore provenant des champs électriques ambiants). De fait, le signal d'intérêt d'origine neuronale est mélangé spatialement aux signaux associés aux autres activités. De plus, le signal est atténué notamment en raison de la faible conductivité du crâne par rapport à celles du cerveau, il est donc nécessaire de l'amplifier à l'aide d'un dispositif d'amplification (Teplan, 2002). Cette atténuation, due aux inhomogénéités des structures présentes entre les électrodes et le tissu nerveux, rend la localisation du signal imprécise. Par conséquent, l'EEG possède une mauvaise résolution spatiale (plusieurs centimètres). A l'inverse, un des avantages de l'EEG est son excellente résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde), ce qui permet de suivre en temps réel la chronologie des processus cognitifs.

En EEG, la résolution temporelle dépend de la fréquence d'échantillonnage de l'enregistrement (i.e. $1/T$ où T est l'intervalle de temps entre deux mesures). Par exemple, une fréquence d'échantillonnage de 512 Hertz peut être utilisée pour l'acquisition des données, ce qui correspond à des résolutions temporelles de $1/512$ sec (soit 1.95 msec). Grâce à ce type de technique, il est possible de suivre la chronologie du fonctionnement cérébral quasiment en temps réel.

1.6.2.3 Analyse des données

Selon les conditions expérimentales, l'activité électrique peut être recueillie lors du fonctionnement basal du cerveau (état de repos), en réaction à des stimulations endogènes et/ou exogènes, ou encore lors de tâches spécifiques (comme par exemple des tâches cognitives). Le signal EEG peut être caractérisé selon trois modalités : l'espace, le temps et la fréquence. Ainsi, cet outil dispose d'une grande variété de méthodes d'analyses statistiques tels que des potentiels liés à des événements, la connectivité fonctionnelle ou les analyses de fréquence (Cohen, M. X., 2014; Delorme & Makeig, 2004). Il existe deux approches principales pour l'analyse des signaux EEG : le domaine temporel et le domaine fréquentiel.

1.6.2.3.1 Domaine temporel

La caractérisation temporelle du signal EEG permet de faire un lien entre un changement de l'activité électrique et un événement. Ce changement d'activité, appelée également, « activité évoquée » peut se définir comme la modification transitoire et synchrone de l'activité électrique cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle.

Elle peut être provoquée par un stimulus externe (par exemple sensoriel) ou par un stimulus interne dont la survenue peut être conditionnée par l'activation de réseaux de neurones impliqués dans les processus cognitifs tels que l'attention ou la mémoire. On parle alors de *potentiel évoqué* ou, en anglais, d'Event Related Potential (ERP) (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Les potentiels évoqués correspondent à des fluctuations transitoires liées à l'activité électrique coordonnée et d'interaction synchrone au sein d'un grand nombre de neurones (ces interactions peuvent être très locales et très denses au niveau des cellules pyramidales mais provenir aussi d'autres régions du cortex). Le potentiel évoqué fournit une

fenêtre sur la dynamique de l'activité du réseau en lien avec différents processus cognitifs variés. L'analyse des potentiels évoqués reflète donc la modification du potentiel électrique, produit par l'activité corticale, en réponse à une stimulation externe. Elle permet la comparaison de deux indicateurs en fonction des conditions expérimentales (latence et amplitude). Ces analyses présentent l'avantage d'être simples et rapides avec une précision temporelle importante. Cependant, les liens entre les résultats et les mécanismes neurophysiologiques peuvent être limités.

Dans le domaine temporel, l'analyse se concentre sur la variation des signaux EEG en fonction du temps. Cependant, si les oscillations contenues dans l'EEG ne sont pas synchronisées en phase par rapport à l'évènement, elles peuvent être perdues lorsque l'on moyenne les signaux à travers les essais. D'autres types d'analyse présentés dans la section suivante sont donc nécessaires pour mettre en évidence ces phénomènes liés aux oscillations cérébrales.

1.6.2.3.2 Domaine fréquentiel

L'observation d'un signal EEG au cours du temps nous permet de connaître son début et sa fin et de constater ses éventuelles variations qualitatives, cependant, il est moins évident de se faire une idée de ses périodicités (c'est-à-dire ses fréquences). Le signal EEG est composé d'ondes de différentes fréquences dont les composantes peuvent être décomposées par la transformée de Fourier. Ce mathématicien et physicien français a démontré en 1807 que tout signal périodique de forme quelconque est fait de la superposition d'oscillations simples dites "sinusoïdales" d'amplitudes et de fréquences variées (chaque fréquence correspond donc à une fonction sinusoïdale dépendante du temps). Une onde sinusoïdale peut donc varier selon trois paramètres : son amplitude, sa fréquence et sa phase. Ainsi, selon le théorème de Fourier, l'EEG peut être décomposé en une somme de sinusoïdes simples permettant de calculer le spectre du signal et d'accéder ainsi à sa représentation fréquentielle.

La caractérisation fréquentielle du signal permet donc d'isoler les rythmes cérébraux, classés selon des bandes de fréquences spécifiques (Keser et al., 2022). Les rythmes cérébraux correspondent à des fluctuations d'excitabilité des populations de neurones, qui varient en amplitude, dans le temps et en fréquence. Ils sont caractéristiques de l'activité cérébrale (Figure 15), et peuvent être associées à différents états de conscience et de cognition. Cinq rythmes sont classiquement identifiés en EEG et décrits ci-dessous (Brito et al., 2021):

- *Ondes delta* (δ): très basses fréquences (0,5-4 Hz) et très grandes amplitudes. Ce rythme est principalement localisé dans les régions frontales. Il est caractéristique du sommeil lent profond.
- *Ondes thêta* (θ) : basses fréquences (5-7 Hz) et amplitudes moyennes. Ce rythme est surtout localisé dans les régions centro-temporales. Il est retrouvé dans différents états de conscience tels que la veille, l'endormissement et le sommeil paradoxal.
- *Ondes alpha* (α) : fréquences comprises entre 8-14 Hz et d'amplitudes moyennes (variable selon les individus). Ce rythme est préférentiellement localisé dans les régions occipito-pariétales. Il est associé à l'état de relaxation, de sommeil ou de veille « calme ». Ces ondes sont induites lors de la fermeture des yeux et diminuent à l'ouverture des yeux, lorsque l'attention est concentrée sur une activité précise.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

- *Ondes béta* (β): fréquence rapides comprises entre 14-30 Hz et de faibles amplitudes. Ce rythme est associé à un état de veille attentive et aux activités motrices. La localisation est diffuse sur le scalp (ces ondes indiquent activation globale du cortex).
- *Ondes gamma* (γ) : très hautes fréquences (> à 30 Hz) et très faibles amplitudes. Ce rythme est présent dans les états de conscience active. Il serait impliqué dans les processus d'intégration de pensées et de haute activité mentale intégrant la conscience et la perception.

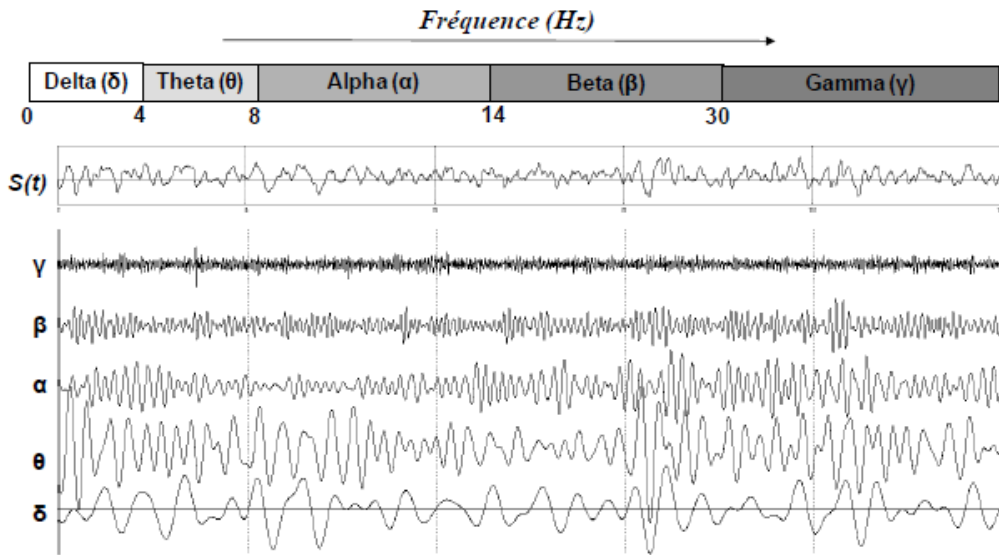


Figure 15. Illustration des différents rythmes EEG

Les rythmes sont caractérisés par leur fréquence et leur amplitude. Un rythme de basse fréquence aura une grande amplitude (rythme δ). A l'inverse, un rythme ayant une fréquence élevée sera caractérisé par une faible amplitude (rythme γ).

La présence de ces rythmes s'explique par l'existence de phénomènes de synchronisation de certaines populations de neurones présentant une similitude architectonique et fonctionnelle. De nombreux travaux portent sur l'explication de ces rythmes corticaux. Walter Freeman a suggéré le premier que l'activité rythmique des neurones sert à coordonner l'activité entre différentes régions du système nerveux (Freeman, 1991). Il existe donc différentes aires cérébrales travaillant indépendamment mais hautement interconnectées (Crick F et Koch C, s. d.).

1.6.2.3.3 Analyse temps-fréquence

Dans le contexte temporel, l'analyse se focalise sur les fluctuations des signaux EEG à travers le temps. La décomposition fréquentielle permet de connaître l'amplitude du signal EEG, c'est-à-dire la puissance spectrale.

L'analyse temps-fréquence, quant à elle, combine ces deux domaines et permet d'estimer le contenu fréquentiel d'un signal au cours du temps. Elle revient à appliquer l'analyse spectrale (c'est-à-dire l'extraction des caractéristiques fréquentielles présentes dans l'EEG) « à chaque instant ». Cette mesure temps-fréquence permet d'observer et de quantifier des modifications de puissance spectrale, c'est-à-dire les modifications d'amplitude dans une bande de fréquence donnée, au cours de temps ou en lien avec un événement.

En neurosciences cognitives, l'objectif de ces analyses est de comparer l'évolution des oscillations cérébrales dynamiques à travers différentes conditions expérimentales ou de différents groupes. En effet, après un AVC, des études ont montré une altération des ondes cérébrales avec une diminution des ondes rapides (α , β et γ) et une augmentation des ondes lentes (δ et θ) dès le premier jour et persistant pendant la période aiguë de l'AVC (Kispaeva et al., 2011; Yang et al., 2021). Des analyses quantitatives en EEG, réalisées au repos et pendant des tâches cognitives, ont révélées des modifications significatives des activités alpha, thêta et delta ainsi que les ratios delta/alpha (DAR) et delta/thêta (DTR) chez les patients ayant subi un AVC comparés à des sujets sains (Hussain & Park, 2021). Ces altérations cérébrales seraient associées à un mauvais pronostic de capacités cognitives (Sutcliffe et al., 2022).

Une autre étude a montré des corrélations hautement significatives entre le DAR, la puissance alpha et les résultats cognitifs (Schleiger et al., 2014).

En résumé, ces différentes méthodes d'analyse des données EEG offrent des perspectives complémentaires pour explorer l'activité cérébrale, permettant de suivre l'évolution de ces bandes de fréquence au cours du temps et de les mettre en lien avec différents processus cognitifs.

Pour aller plus loin dans la compréhension et l'exploration de la relation entre activité neuronale et les processus cognitifs, il existe de nouvelles techniques d'exploration telle que l'analyse des micro-états.

- Les outils de neuroimagerie (IRM et EEG) permettent d'étudier de manière non invasive le cerveau et ses fonctions.
- Le signal enregistré en EEG provient de courants extracellulaires reflétant la somme des potentiels dendritiques postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs dans des milliers à des millions de cellules pyramidales alignées parallèlement.
- Cette technique non invasive mesure la différence de potentiel électrique (DDP) existant entre deux électrodes et permet d'observer les dynamiques temporelles d'activations des régions cérébrales qui sous-tendent les processus mentaux et cognitifs.
- Les techniques de neuroimagerie utilisées en neurosciences cognitives permettent d'explorer les liens entre cerveau et comportement.

1.7 Évaluation de l'efficacité d'une intervention en recherche clinique : designs expérimentaux

Il existe différents schémas de recherche pour évaluer l'efficacité d'une intervention dont les Essais Cliniques Randomisés (ECR), correspondant à des études de groupe et les Single Case Expérimentale Eesign (SCED), correspondant à des études de cas unique. Ces deux types de design sont détaillés dans le paragraphe ci-dessous.

1.7.1 Essai Clinique Randomisé (ECR)

Ce type de design permet d'évaluer l'effet d'une intervention en comparant les résultats obtenus d'un groupe de patients avec les résultats d'un groupe contrôle (ne bénéficiant pas de l'intervention dont l'efficacité est testée). L'attribution du traitement ou de l'intervention est randomisée pour chaque patient (intervention expérimentale vs. l'intervention de contrôle ou à l'absence d'intervention (Hart & Bagiella, 2012). Dans les ECR, un grand nombre de patients est inclus, renforçant la robustesse de ce type de design (Whyte & Barrett, 2012), et permettant ainsi la généralisation des résultats (Barnard-Brak et al., 2020; Lane et al., 2017). Cependant, ils peuvent présenter certains inconvénients. En effet, la variabilité interindividuelle, et notamment les facteurs environnementaux et personnels, ne sont pas ou peu pris en compte, ce qui peut rendre difficile l'interprétation des résultats et la prédiction de l'efficacité d'une intervention en rééducation pour chaque patient (Dijkers et al., 2012; Graham et al., 2012). De plus, l'efficacité est souvent évaluée uniquement avant et après l'intervention. Ce nombre limité d'évaluations peut conduire à des résultats qui ne reflètent pas fidèlement la performance quotidienne du patient. En effet, les fluctuations de l'état de santé du patient, telles que la douleur ou la fatigue, risquent de ne pas être prises en compte, ce qui peut masquer l'effet d'une intervention (Krasny-Pacini, 2023; Krasny-Pacini & Evans, 2018a). Enfin, les critères d'inclusion et d'exclusion stricts fréquemment utilisés dans les ECR, conduisent à la sélection de populations de patients homogènes, ce qui est moins représentatif de la population (Whyte, 2002a). Par conséquent, ce type de design est moins approprié pour les patients post-LCA qui présentent des lésions et/ou des déficiences diverses (Romeiser-Logan et al., 2017).

Selon des observations comparables, une revue systématique a montré que les ECR seraient insuffisants pour démontrer l'efficacité d'une intervention chez des patients cérébro-lésés (Brasure et al. 2013). Dans le domaine de la recherche rééducative post LCA, l'utilisation des ECR présente donc des limites, et ce notamment pour évaluer des approches individualisées, centrées sur la personne (Renee R. Taylor, 2006). Des schémas de recherche alternatifs sont donc nécessaires, ce qui a conduit la communauté de chercheurs à développer des protocoles expérimentaux appelés études de cas unique ou SCED pour Single Case Experimental Design en anglais.

1.7.2 Single Case Experimental Design (SCED)

Les designs type SCED représentent une alternative scientifique intéressante aux ECR pour évaluer l'efficacité d'une intervention. Il s'agit d'études expérimentales en cas unique permettant une description plus riche des sujets et des interventions (Dijkers et al., 2012).

1.7.2.1 Généralités méthodologiques

Le What Works Clearinghouse³ a introduit le SCED comme une méthodologie acceptable à côté des conceptions ECR et le Centre d'Evidence-Based Medicine d'Oxford⁴ classe désormais le SCED comme une preuve de niveau 1 pour la prise de décision individuelle en matière de traitement chez les patients (Howick, J., 2011; Margolis & Giuliano, 2019).

³ What Works Clearinghouse SINGLE-CASE DESIGN TECHNICAL DOCUMENTATION, s. d.

⁴ <http://www.cebm.net>

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

Ce type de design est reconnu et utilisé dans de nombreux domaines (Smith, 2012), le pionnier étant la psychologie (Cohen et al., 2014). Plus récemment, les SCEDs sont devenus plus courant dans le domaine du handicap (Ganz & Ayres, 2018a) et dans les analyses du comportement (Wolfe et al., 2019).

Ces études reposent sur une méthodologie rigoureuse (Lane et al., 2017), définie à priori, permettant l'étude intensive et prospective d'un sujet ou d'un petit groupe au cours du temps. Elles permettent de démontrer l'efficacité d'un traitement avec un faible nombre de patients (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Pour compenser le faible nombre de patients, cette méthodologie consiste à réaliser des mesures répétées chez un même sujet qui est son propre témoin, sous plusieurs conditions, c'est-à-dire « sans » (ligne de base ou baseline ou phase de suivi FU), puis « avec intervention » (phase B).

Ce type de design est donc particulièrement approprié pour une population de patients hétérogènes, telles que les LCA, où la gravité des symptômes varie et où les interventions peuvent être adaptées à chaque individu (Doig et al., 2020). Cette méthodologie consiste à réaliser régulièrement des mesures (variables dépendantes) en l'absence d'intervention dans un premier temps et durant l'intervention spécifique (variable indépendante) dans un second temps. Le faible nombre de patients est alors compensé par un nombre important de mesures du comportement cible (Kratowill et al., 2013).

Les SCED sont composés de plusieurs phases A-B-A où la phase A dans laquelle il n'y a pas d'intervention spécifique, qui correspond à la ligne de base (baseline) ou à la phase de suivi/maintenance, et la phase B durant laquelle l'intervention spécifique est introduite (R. Tate & Perdices, 2019).

1.7.2.2 Différents types de design

Selon la population et l'intervention étudiée, plusieurs designs d'étude SCED peuvent être utilisés (Figure 16 Vohra et al., 2016).

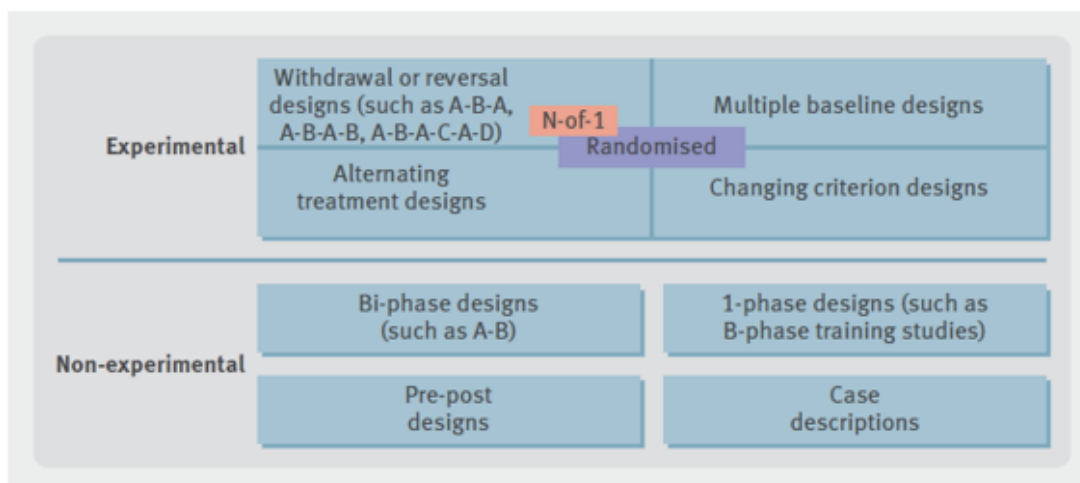


Figure 16. Différents types de design SCED

Conformément aux recommandations en vigueur (Krasny-Pacini, 2023; Krasny-Pacini & Evans, 2018a; R. Tate & Perdices, 2019), les descriptions de cas ou « case report », les A-B designs, les conceptions à phase unique, et les évaluations avant-après n'ont pas été considérées

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

comme des SCED mais comme des études quasi-expérimentales. En effet, même si ces conceptions visent à présenter une approche statistique individuelle, elles ne comportent pas d'introduction et de retrait séquentiel de l'intervention et/ou elles n'utilisent pas de mesures quantitatives répétées.

Parmi les conceptions considérées comme « SCED », plusieurs types existent et peuvent être combinés : les études de type N-of-1 à introduction/retrait, les conceptions en multiples ligne de base (Multiple Baseline Design : MBD), les traitements alternatifs et les critères changeants (R. Tate & Perdices, 2019). Les conceptions « introduction/retrait » et les MBD sont les plus fréquemment retrouvés dans la littérature et sont détaillés dans le paragraphe suivant.

Les conceptions « *introduction/retrait* », également appelées N-of-1 trial ou A-B-A-B, impliquent l'alternance de phases d'introduction (B) de l'intervention et de phases de retrait (A) où l'intervention est retirée (Nikles & Mitchell, 2015). Une ou plusieurs manipulations de la variable indépendante peuvent être effectuées.

Cette conception est adaptée pour étudier l'impact des interventions ayant des "effets on/off", avec un effet immédiat mais également pour des traitements ayant une période « wash-out » connue et courte, tel que des aides techniques (ex : orthèse). Par conséquent, ces SCEDs ne sont adaptés pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive pour lesquelles un retour au niveau initial du patient n'est pas souhaitable.

Les designs A-B-A-B, conçus avec 3 changements de phase, sont particulièrement robustes puisqu'ils permettent au moins trois démonstrations de l'effet de l'intervention (à chaque alternance de phase) (Kratohwill et al., 2013).

Ce type de design permet également d'évaluer l'effet de plusieurs interventions (A-B-A-C-A où « C » correspond à un autre type d'intervention).

Lorsqu'une étude de type ABAB comporte au moins 3 sujets (réplication) et des transitions randomisées, celle-ci prend le nom de « Multiple N-of-1 trial ». Il s'agit du plus haut niveau de preuve des SCEDs.

La méthodologie SCED « *en lignes de bases multiples (MBD)* » consiste à réaliser des mesures répétées sans, puis avec intervention. Le terme « ligne de base multiple » correspond à des longueurs de la baseline qui varient entre les patients. Pour cela, l'intervention est introduite de manière séquentielle et randomisée (Backman et al., 1997a; Nikles & Mitchell, 2015). Il existe des SCED en ligne de base multiple à travers des individus, des contextes ou des critères de jugement. Ils peuvent également être combinés à travers les sujets et à travers les comportements. Ils permettent de conclure que les éventuels changements observés sont attribuables à l'intervention elle-même et non à des facteurs aléatoires ou externes. Les patients avec les baselines les plus longues agissant ainsi comme des contrôles par rapport à ceux qui démarrent l'intervention plus tôt. Il ne s'agit pas d'un groupe contrôle mais uniquement d'une manière supplémentaire de dépister des progrès liés à des facteurs non spécifiques, comme la durée de prise en charge ou l'effet thérapeute, et non liés au contenu de l'intervention. De plus, ce type de design est adapté pour étudier les interventions où les effets attendus sont irréversibles c'est à dire des effets qui ne reviennent pas à leur état initial à la fin d'un traitement, mais persistent dans le temps et sans immédiateté tels que l'apprentissage de nouvelles

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

compétences (par exemple, la formation aux stratégies métacognitives). C'est le cas des interventions cognitives qui visent à créer une plasticité cérébrale aux effets durables, ou encore à apprendre de nouvelles compétences et stratégies qui ne peuvent être « désappries » (Krasny-Pacini, 2023). Ils peuvent être utilisés en rééducation cognitive puisque leur objectif est le maintien des acquis dans le temps avec des capacités en phase de suivi (Follow up) supérieures à la première phase A (baseline).

Tout comme pour les designs « introduction/retrait », trois effets de l'intervention doivent être démontrés pour conclure à un effet de l'intervention, à travers trois patients, trois comportements et/ou trois contextes différents.

Les SCED en « traitements alternants » permettent de comparer deux ou plusieurs interventions proposées au même participant, en alternant rapidement entre les différentes conditions expérimentales (par exemple, l'intervention 1 le matin et l'intervention 2 l'après-midi). L'introduction de l'intervention est réalisée de façon alternée avec la phase baseline, ABACADA..., où chaque intervention est reproduite de nombreuses fois. Tout comme les SCED en introduction/retrait l'intervention doit avoir un effet on/off, un washout court et un effet immédiat. Dans ce type de design, l'intervention B ne doit pas interagir avec l'intervention C.

Enfin, les designs « changement d'objectif » sont essentiellement des plans AB dans lesquels l'intervention (la phase B) est échelonnée en plusieurs sous-phases (b1, b2, b3...) et dans lesquelles les critères ou les objectifs à atteindre sont modifiés progressivement au cours de l'étude (par exemple, augmentation de la performance requise à travers les différentes sous-phases). Chaque phase précédente agit comme une « baseline » (R. Tate & Perdices, 2019). L'introduction du palier suivant (ex : b2) débute lorsque l'objectif de la phase précédente est atteint. Généralement, ils sont utilisés pour évaluer les effets des interventions basées sur le renforcement pour augmenter le comportement déjà appris (tels que la modification d'un comportement alimentaire ou encore l'augmentation de la vitesse ou de la distance chez un sportif en introduisant des exigences par palier dans le temps). Ce type de design présente l'avantage d'être personnalisé pour chaque patient. Malgré leur efficacité, ils sont rarement rapportés dans la littérature, ne représentant que 5 % des SCEDs (R. Tate & Perdices, 2019), probablement en raison du manque de comportements adaptés à ce type de plan (Lane & Gast, 2014).

En plus de ces plans expérimentaux, des designs peuvent être combinés dans le but de répondre au mieux à la thématique de recherche et/ou intervention. Cependant, dans la littérature, ces combinaisons sont moins fréquemment retrouvées puisqu'ils ne représentent que 10% des designs SCED (R. Tate & Perdices, 2019).

De nouveaux types de SCEDs ont émergé ces dernières années, tels que les plans de Répétition d'Acquisition (RAD) (Kirby et al., 2021) ou les plans AB Randomisés (Michiels & Onghena, 2019), offrant ainsi aux thérapeutes des perspectives de conception alternatives de plus en plus adaptées aux thèmes de recherche clinique dans le domaine des neurosciences cognitives.

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

En résumé, l'objectif des études en cas uniques est de déterminer les relations entre la variable indépendante (intervention) et les variables dépendantes c'est-à-dire les mesures répétées aussi appelées « comportement cible » ou « critère de jugement » (Backman et al., 1997). Ces études ont pour but d'évaluer l'effet de l'intervention sur des comportements cibles observables et mesurables. Quel que soit le type de design, un nombre suffisant de mesures doit être collecté pour mener des analyses statistiques puissantes de manière adéquate permettant ainsi de valider ou invalider les hypothèses de recherches. Afin de respecter une méthodologie adéquate, tant pour la conception du design que pour le rapport et la publication de l'étude en SCED, des outils et des lignes directrices sont disponibles et sont détaillés dans le paragraphe ci-dessous. Les avantages des SCED par rapport à une étude de groupe sont nombreux.

Tableau 1. Récapitulatif des avantages des SCED vs. Inconvénients des ECR.

	SCED (les +)	Etude de groupe (les -)
Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilités de recherche sur des populations hétérogènes, où un échantillon homogène et de grande taille ne pourrait être obtenu • La répétition des mesures permet de prendre en compte de la variabilité inter-individuelle et de réduction des erreurs de type II (« faux négatif », c'est à dire de conclure à tort que l'intervention n'a pas d'effet), très souvent liés à des échantillons trop petits. 	<ul style="list-style-type: none"> • Population homogène : Critères d'inclusions stricts pouvant être non représentatifs de la population étudiée et réduisent la validité externe (résultats difficiles à généraliser) • Variabilité intra-individuelle non prise en compte : le participant n'est évalué qu'en pré- et en post-intervention. De ce fait, sa performance risque de ne pas être représentative de sa performance habituelle (surtout lorsque les troubles présentent une grande variabilité ou en cas de fatigue le jour de l'évaluation).
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Interventions individualisées avec la possibilité d'adapter l'intervention à chaque participant en fonctions de ses capacités et besoins • Pas de groupe contrôle, chaque patient est son propre témoin 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervention non flexible • Choix d'une intervention contrôle (comparaison d'un groupe de patients avec un groupe de contrôle sans intervention)
Design	<ul style="list-style-type: none"> • Obtention de résultats individuels : étude plus approfondie et précise de chaque participant afin de mieux les connaître, d'explorer les facteurs influençant l'efficacité de l'intervention permettant ainsi d'identifier les patients répondeurs et non répondeurs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Échantillon de grande taille nécessaire : un comportement qui n'a pas affecté, ou est aggravé par le traitement peut être « noyé » dans une moyenne de groupe. Ce type de design ne permet pas d'affiner le profil des participants répondeurs et non répondeurs à l'intervention

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

1.7.2.3 Recommandations et outils d'analyse de la qualité des SCED

1.7.2.3.1 Echelle de risques de biais RoBiNT (15-items **Risk of Bias in N-of-1 Trials**)

La qualité méthodologique d'une étude en SCED peut être évaluée à l'aide de l'échelle de risque de biais RoBiNT (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). Cet outil, spécifique aux SCED, est nécessaire dès la phase de conception de ce type de design, afin de limiter les risques de biais. Il se compose de 15 éléments qui évaluent la validité interne et externe de l'étude.

Chaque critère concernant la validité interne et externe est évalué à l'aide d'un système de notation à 3 points, de 0 à 2. Cela permet aux évaluateurs de différencier les études qui ne répondent pas aux critères pour un élément donné (score 0), celles qui répondent en partie aux normes acceptées (score 1) et celles qui répondent aux critères actuellement recommandés (score 2). Le score total le plus élevé est de 30 points, ce qui indique un faible risque de biais.

La **validité interne** englobe des éléments qui permettent d'attribuer les changements observés dans le comportement cible à l'intervention elle-même et non à des facteurs externes. Elle est évaluée à l'aide de 7 critères, notamment : le design, la randomisation, le nombre de mesures par phase, l'aveugle du patient, thérapeute et évaluateur, la fiabilité inter-évaluateurs et l'adhérence au traitement. A titre d'exemple, pour l'item 1 qui concerne le design, il est recommandé d'avoir au moins 3 démonstrations de l'effet pour obtenir le score de 2.

L'item 2, concernant la randomisation, peut être réalisé à plusieurs niveaux en fonctions du type de design :

- SCED en introduction/retrait » : moment de changement de phase
- SCED en lignes de base multiples : ordre des patients recevant l'intervention, des contextes ou des comportements.
- SCED en traitement alternant : ordre des interventions.

Enfin, l'item 3 recommande au moins 3 points de mesure par phase. Le « gold standard » correspondant à 5 points de mesure par phase (Kratochwill et al., 2013) permet d'obtenir 2 points. Enfin, un grand nombre de mesures durant la baseline permet de rechercher la stabilisation de celle-ci ou d'avoir une meilleure idée de la tendance pour pouvoir la corriger ensuite.

La **validité externe** repose sur la « réplication puisqu'elle concerne l'applicabilité de l'intervention dans d'autres contextes" (R. Tate & Perdices, 2019). Elle va également permettre d'évaluer dans quelle mesure les résultats obtenus dans une étude peuvent être étendus à d'autres participants et à différents contextes. Elle peut également concerner la question de savoir si les résultats se maintiendront dans le temps, c'est-à-dire si le traitement restera efficace au-delà de la période de l'étude.

Cette validité est évaluée à l'aide de 8 critères, notamment les caractéristiques initiales du patient (tel qu'un bilan neuropsychologique), le contexte thérapeutique, les variables dépendantes et indépendantes, le recueil des données brutes, l'analyse des données, la réplication et la généralisation.

Par exemple, l'item 10 correspond à la variable dépendante, c'est-à-dire à la mesure répétée. L'échelle de RoBiNT recommande que ce comportement cible soit spécifié « en termes précis et opérationnels » et que sa méthode de mesure soit précisément décrite.

Il est important de souligner que le choix du critère de jugement principal dans les études en SCED est primordial au vue du nombre important de répétitions. Par conséquent, il ne doit pas présenter d'effet test re-rest majeur tout en étant suffisamment sensible au changement pour montrer un effet de l'intervention. Il doit également respecter le critère de fidélité inter-juge (item 6 de la partie « validité interne »). Dans certains cas, la création d'un critère de jugement est nécessaire pour répondre spécifiquement aux hypothèses de recherche (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Chacun de ces items doit être pris en considération et décrit précisément par les auteurs afin de garantir une validité externe de haute qualité.

En suivant ces recommandations, une validité interne de haut niveau permet de valider, de manière plus fiable, que les effets observés sont dus à l'intervention elle-même et non pas à des facteurs externes. La valeur élevée de la validité externe quant à elle sera gage d'une plus grande généralisation des résultats d'une étude.

1.7.2.3.2 Les directives de publication: Single-Case Reporting guideline In BEhavioural interventions (SCRIBE)

Concernant la qualité de la publication des études en SCEDs, plusieurs recommandations ont été développées et ce, conformément au processus élaboré par les membres du groupe exécutif EQUATOR⁵ : « Amélioration de la Qualité et de la Transparence de la Recherche en Santé ». L'objectif d'EQUATOR est d'améliorer la fiabilité et la pertinence de la littérature de recherche en santé publiée. Cette base de données consultable, rassemble des lignes directrices de publication et guide les auteurs dans l'utilisation des recommandations appropriées pour leurs rapports de recherche. Par exemple, la déclaration Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) est une ligne directrice de publication pour les essais randomisés. Une extension de CONSORT a été établie spécifiquement pour faciliter la préparation et l'évaluation des essais N-of-1 individuels et en série (CENT) (Shamseer et al., 2015; Vohra et al., 2016).

Dans le domaine des sciences du comportement, notamment en rééducation neuropsychologique, les directives de publication Single-Case Reporting guideline In BEhavioural interventions (SCRIBE) ont été développées par Tate et Perdices (R. L. Tate et al., 2016). Cet outil fournit des recommandations pour guider et structurer la publication des informations pertinentes issues de la recherche SCED. Ces directives s'adressent à la fois aux auteurs et aux évaluateurs chargés d'évaluer la qualité de la publication des travaux SCED. Ce guide a été élaboré sous forme de liste de contrôle comprenant 26 items, à prendre en considération par les auteurs, lors de la rédaction de l'article scientifique. Dans l'article SCRIBE 2016 (R. L. Tate et al., 2016), ces items ont été répartis dans 6 parties distinctes (Titre et abstract ; Introduction ; Méthodes, Résultats, Discussion et Documentation), et une description de chacun des items est fournie illustrée par des exemples concrets issus de la littérature.

⁵ www.equator-network.org

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

- Les SCED présentent comme avantages d'être « flexibles et adaptables ».
- Ils permettent d'étudier de manière prospective et intensive **une personne seule ou un petit groupe**.
- Les résultats sont **mesurés de façon répétée et fréquente** tout au long de l'étude.
- Le **faible nombre de patients** est compensé par un **nombre important de mesures**
- Ils sont particulièrement adaptés pour des **populations hétérogènes** de patients puisqu'ils prennent en compte la variabilité interindividuelle où le patient est son **propre témoin**.
- Dès la conception du SCED, l'utilisation de **l'échelle de RoBiNT** permettra de limiter les risques de biais, offrant ainsi une validité interne et externe élevées et une meilleure interprétation des résultats.
- La diffusion des méthodes et résultats d'une étude en SCED, conformément aux directives du **SCRIBE**, permettra de maintenir des normes de qualité élevées

PREMIERE PARTIE : CADRE THEORIQUE

2. OBJECTIFS DE RECHERCHE

Les déficits cognitifs à la suite d'une LCA ont un impact sur la capacité fonctionnelle des patients pour accomplir les tâches en VQ et s'adapter aux exigences environnementales, soulignant ainsi l'importance de proposer une rééducation plus écologique. Pour pallier aux difficultés rencontrées par les patients en vie réelle, le défi majeur des remédiations cognitives repose sur les capacités de transferts d'apprentissage des processus acquis lors des séances de rééducation en VQ. Néanmoins, ces possibilités de transfert peuvent être limitées par les techniques de rééducation actuelles, qui sont pour la plupart basées sur des approches analytiques. En effet, ces approches se concentrent principalement sur les déficiences et les capacités d'une fonction exécutive spécifique, et ne mettant pas suffisamment en évidence les limitations d'activité du patient. Dans la littérature, il a été montré que des interventions plus écologiques, telles que des thérapies basées sur la réalité virtuelle, sont plus efficaces pour améliorer les fonctions exécutives (Q. Zhang et al., 2021) et que les effets peuvent être transférés à la fonctionnalité globale du patient (Cho et al., 2019).

1^{er} et 2^{ème} Contributions expérimentales

Dans ce projet, nous souhaitons faire évoluer la prise en charge des patients cérébro-lésés vers une approche plus fonctionnelle et écologique. Pour cela, nous avons proposé un entraînement cognitif informatisé basé sur la réalité virtuelle (Covirtua Cognition®), qui recrée des situations de la VQ dont le but est de simuler les exigences d'une tâche proche de la réalité (aux vues de la complexité de reproduire les contraintes et exigences de la vie réelle, nous avons donc choisi d'utiliser le terme de « pseudo-écologique » pour définir cette intervention).

Ainsi, une **première contribution** de ce travail de thèse consistait à **évaluer les effets de Covirtua Cognition® sur les performances dans les AVQ chez des patients ayant des troubles des FEs post-AVC en phase chronique**. Les effets de ce programme ont été évalués à travers l'étude **RÉFEx** : « *Rééducation des Fonctions Exécutives dans les activités de la vie quotidienne des patients en phase chronique post-AVC : Apports d'un outil informatisé de rééducation simulant un environnement réel* ».

Par ailleurs, dans une deuxième contribution, nous avons associé à cet entraînement cognitif, une approche récente basée sur des stimulations électriques transcrâniennes : la tRNS. Comme vu précédemment, la réalisation d'une tâche nécessitant des fonctions exécutives, entraîne une activité accrue des zones cérébrales dédiées. L'idée de base est de renforcer cette activité grâce à l'utilisation des stimulations électriques transcrâniennes, appliquées au niveau des régions cérébrales impliquées dans la tâche en cours, afin d'améliorer l'apprentissage et les performances cognitives (Parkin et al., 2019). Ce renforcement pourrait être associé à une augmentation de la transmission de l'influx nerveux entre les neurones, facilitant ainsi leur activation et conduisant à une amélioration des fonctions cognitives. De plus, il a été montré que ces stimulations peuvent également augmenter les effets de transfert vers des tâches non entraînées (Elmasry et al., 2015). Cette combinaison semble donc être une piste prometteuse pour faciliter le transfert des compétences acquises par les patients et ainsi améliorer les performances en VQ.

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Ainsi, la **deuxième contribution** de ce travail de thèse consistait à **évaluer les effets de la combinaison de ces deux approches de rééducation (Covirtua Cognition® et tRNS) d'un point de vue comportemental, c'est-à-dire sur les performances en situation écologique**. L'étude **Modex** : « *Modulation et évaluation de la flexibilité mentale chez les patients cérébro-lésés* » a été menée.

Dans le cadre de ces deux premières contributions, deux études (RéFEx et Modex) en multiple cas unique (SCED), répliquées, en ligne de base multiple à travers les sujets ont été menées. Compte tenu du profil hétérogène des patients, l'utilisation de la méthodologie SCED est pertinente dans le cadre de projet. En effet, il existe une grande variabilité interindividuelle chez les patients cérébro-lésés, tant sur le plan des lésions cérébrales (type, taille localisation), que sur les déficits et difficultés rencontrés dans la vie quotidienne. Cette méthodologie repose sur l'utilisation de mesures répétées tout au long de l'étude. Les performances en situation écologique ont été évaluées grâce à une échelle d'atteinte d'objectifs personnalisés, la GAS (Goal Attainment Scaling) et constitue le critère de jugement principal de ces deux études.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal (GAS) de ces deux premières contributions sont présentés dans la partie 3.2 « Contribution expérimentale 1 », sous la forme d'article original et dans la partie 3.3 « Contribution expérimentale 2 sous forme de « lettre de l'éditeur ». Le design SCED utilisé dans ces deux premières études offre l'avantage d'approfondir les analyses pour chaque patient et ainsi d'affiner le profil des patients répondeurs et non répondeurs. L'objectif à plus long terme étant d'optimiser la prise en charge des patients cérébro-lésés. Ces données supplémentaires sont présentées en Annexe de ce manuscrit et discutées dans la partie « Discussion générale ».

A la suite de ces premières contributions expérimentales, un autre axe de recherche a été mené nous permettant d'explorer les modifications de l'activité cérébrale pouvant être induites par l'intervention.

3^{ème} Contribution expérimentale

Cette 3^{ème} contribution a été menée dans le cadre de l'étude Modex. Il s'agissait d'**explorer l'impact de l'intervention Covirtua® + tRNS sur la modulation de l'activité cérébrale mesurée en EEG**. De plus, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'intervention sur le fonctionnement exécutif.

A la suite d'une LCA il a été montré que l'altération du fonctionnement cognitif s'accompagne de modifications de la puissance spectrale de certaines ondes cérébrales, telles qu'une diminution des rythmes rapides (ondes α , β et γ) et une augmentation des rythmes lents (ondes θ et δ) (Sutcliffe et al., 2022). L'idée de base est que l'intervention cognitive puisse « restaurer » ces modifications dans des bandes de fréquence d'intérêt.

Pour répondre à cet objectif, une étude exploratoire a été réalisée à partir des données électrophysiologiques (EEG) enregistrées dans le cadre de l'étude Modex. L'analyse fréquentielle issue de ces données, nous a permis de comparer l'évolution de puissance spectrale dans les différentes bandes de fréquence avant et après l'intervention, et ainsi

OBJECTIFS DE RECHERCHE

d'examiner la manière dont une tâche ou une intervention cognitive peut modifier les caractéristiques du signal.

Les résultats sont présentés dans la partie 3.4 « Contribution expérimentale 3 ».

Cette contribution avait pour but d'apporter des éléments de réponse quant aux modifications de l'activité cérébrale pouvant être induites par une intervention cognitive.

A plus long terme, l'objectif étant d'identifier des mesures électrophysiologiques comme biomarqueurs fiables de récupération cognitive. Ces données pourraient être utilisées en complément des données comportementales collectées pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive.

4^{ème} Contribution expérimentale

Un des derniers objectifs de cette thèse fait suite à une réflexion méthodologique concernant les outils d'évaluation utilisés comme mesures répétées en SCEDs. En effet, pour évaluer les effets d'une intervention cognitive, le choix du critère de jugement principal est crucial et sa validité permet de s'assurer de la fiabilité de l'interprétation des résultats. C'est pourquoi, une revue de la littérature a été menée permettant de recenser et de synthétiser ces différentes mesures répétées évaluant des interventions visant les FEs en SCED. Chaque critère a donc été classé selon le type de mesure (analytique, fonctionnelle ou questionnaire), le niveau écologique dans lequel ils ont été évalués (centre de rééducation, dans un environnement simulant la vie réelle ou au domicile du patient) ainsi que les éventuels biais rencontrés. Cet article fournit une vue d'ensemble de ces outils d'évaluation soulignant leurs avantages et limites avec des recommandations ou conseils à prendre en considération lors de la conception du design de l'étude. **L'objectif est de fournir un outil visuel permettant de guider le choix de ce critère de jugement principal.** Ces données sont présentées dans la partie 3.5 « Contribution expérimentale 4 ».

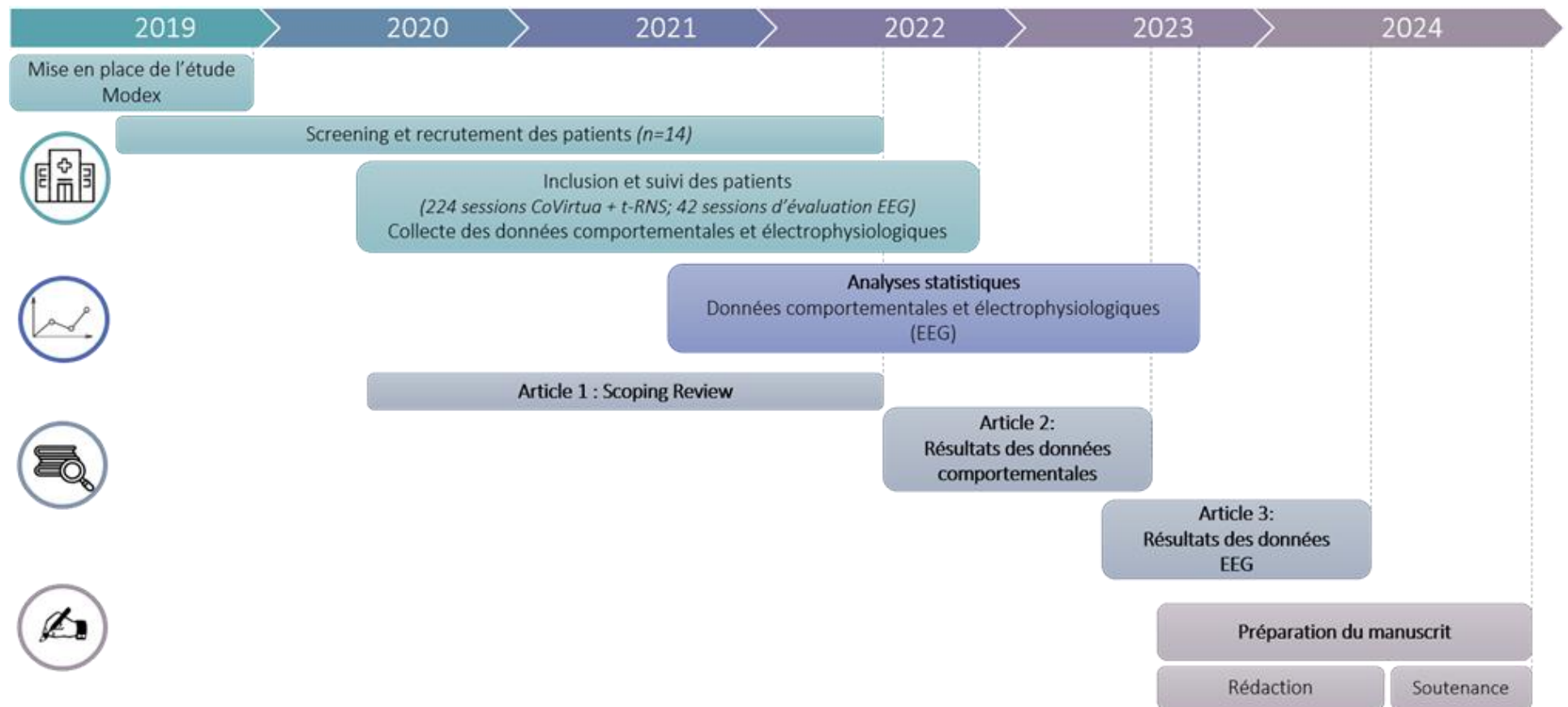
Ces quatre contributions expérimentales répondant aux objectifs de ce travail de thèse sont présentées comme suit :

- 1. Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-stroke (RéFEx): a single-case experimental design (SCED)**
- 2. Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals**
- 3. EEG Spectral Power Changes in Patients with Dysexecutive Syndrome Following Cognitive Intervention**
- 4. Assessment of executive function (EF) impairments in adults with acquired brain injury across single case experimental design (SCED): a scoping review of primary outcomes**

L'objectif global de ce travail visait à mieux comprendre l'impact d'un programme d'entraînement cognitif, couplé ou non à des tRNS, sur les performances et le transfert des apprentissages, permettant ainsi d'améliorer la qualité des prises en charge et leurs résultats concrets dans la VQ des patients.

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Chronologie de la thèse (2019-2024)



3. SECONDE PARTIE: CONTRIBUTIONS **EXPÉRIMENTALES**

Pour répondre aux objectifs de recherche, quatre contributions expérimentales de recherche sont décrites dans cette thèse. Dans un premier temps, le matériel et méthode est détaillé, puis trois articles scientifiques en lien avec l'exploration de l'effet de l'intervention cognitive couplée ou non à la tRNS sont présentés. Les deux premiers articles évaluent l'impact de l'intervention Covirtua® seule ou combinée avec la tRNS sur les performances en situation écologique. Le troisième article se concentre sur l'impact de l'intervention (Covirtua® + tRNS) sur les modifications de l'activité cérébrale mesurées en EEG.

Enfin, la quatrième contribution expérimentale présente une revue de la littérature détaillant les mesures répétées utilisées en SCEDs afin d'évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive après une lésion cérébrale.

3.1 Matériel et Méthodes

3.1.1 Design expérimental : SCED en lignes de base multiples

En raison des limites des analyses de groupes en recherche clinique pour cette population particulière de patients cérébro-lésés (due à une très grande hétérogénéité des lésions chez les patients), un modèle d'étude en multiples cas uniques en lignes de base multiples à travers les patients a été utilisé. Les SCEDs ont été spécifiquement conçus pour évaluer l'efficacité d'une intervention avec un nombre réduit de patients (Krasny-Pacini & Evans, 2018), compensé par un nombre important de mesures répétées chez un même sujet.

Un paradigme de type A-B-Follow-up avec 3 phases successives a été utilisé.

Les patients ont été inclus par groupes de trois et ont été suivis pendant 12 semaines.

L'introduction de l'intervention est randomisée à travers les sujets, de façon à ce que les durées des phases A et FU soient variables entre les patients (3, 4 ou 5 semaines).

Au cours des phases A et FU, les patients n'ont suivi aucune rééducation cognitive.

La phase B constituait la rééducation ciblée pendant laquelle les patients ont suivi quatre séances de rééducation (d'une heure) par semaine, pour un total de 16 sessions. La durée de la phase B durait systématiquement quatre semaines pour tous les patients.

3.1.1.1 Évaluation des critères de qualité du design

La qualité de l'étude permet d'accroître la précision et la transparence des études mais également de mieux interpréter les résultats de la recherche, il est important de suivre les recommandations et les outils d'évaluation de la qualité tel que l'échelle RoBiNT : Risk of Bias in N-of-1 Trials (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). Cette échelle a été développée spécifiquement pour l'évaluation critique de la méthodologie des SCEDs. Elle permet d'évaluer la validité interne et externe en attribuant un score allant de 0 à 2 à plusieurs items. 2 points sont attribués lorsque l'item répond à des critères rigoureux, 1 point lorsque le critère était acceptable par le passé et 0 s'il ne satisfait pas aux critères.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Les critères liés à la validité interne (tels que : la conception de l'étude, le nombre de mesures par phase, ou la fidélité inter-juge) permettent une attribution plus fiable des effets observés à l'intervention elle-même, tandis que ceux liés à la validité externe (tels que : la description des participants et des contextes ou des variables dépendantes et indépendantes) visent à accroître la reproductibilité et la généralisation des résultats de l'étude.

Afin de nous assurer des qualités méthodologiques, nos deux études SCED ont été conçues en suivant les 15 items de cette échelle. Le détail de l'évaluation des qualités méthodologiques de l'échelle RoBiNT de l'étude RéFEx et Modex est présenté dans les articles.

- Les SCED en ligne de base multiple sont adaptés pour les populations hétérogènes et sont appropriés pour les interventions dont les effets attendus sont irréversibles, tel que les interventions cognitives

3.1.2 Entraînement cognitif « pseudo-écologique » : Logiciel Covirtua Cognition®

Les pratiques de rééducation cognitive ont tendance à être orientées vers des domaines cognitifs isolés. Pourtant, les activités de la vie quotidienne demandent l'activation de l'ensemble des domaines de la cognition : attention (concentration, déplacement, division, maintien), fonctions exécutives (planification, inhibition, contrôle, flexibilité mentale), mémoire et capacités visuo-spatiales. Faria et al., (2016) et Jollivet et al., (2018) soulignent l'importance de rééduquer les FE dans leur ensemble plutôt que de manière indépendante.

Le développement croissant des outils numériques ainsi que l'émergence des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) avec la réalité virtuelle permet d'améliorer la prise en charge des patients cérébro-lésés en proposant une rééducation d'avantage écologique. En effet, grâce à des environnements virtuels en 2D ou 3D, le patient va être immergé dans un environnement pseudo-écologique (i.e. le plus proche possible de l'environnement réel de vie du patient) dans lequel sont proposés des AVQ faisant intervenir diverses FE.

En 2016, une solution innovante de remédiation cognitive destinée aux patients atteints de maladies neurodégénératives et à des patients cérébro-lésés a été créée : le logiciel COVIRTUA Cognition®⁶. Ce logiciel propose des activités analytiques et fonctionnelles pseudo-écologiques. Il existe 4 types d'activités fonctionnelles simulant des situations de la vie quotidienne telles que (Figure 17) :

- « Les courses » : Il s'agit d'une simulation de l'expérience des courses, où le patient est immergé dans un environnement de supermarché afin de reproduire l'activité de faire des achats avec une liste de courses.
- « La liste » où le patient doit établir une liste de courses à partir d'informations fournies dans un mail, de recette de cuisine et des ingrédients dont il dispose dans les placards de sa cuisine.

⁶ <https://www.Covirtua.com/>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

- « GPS/Roadbook » : le patient doit suivre un itinéraire dans un environnement simulant l'activité de conduite en suivant les instructions fournies par un GPS. Le patient doit également prendre en compte les contraintes du trafic routier.
- « Le plan de ville » : le patient est chargé de planifier un trajet en transport en commun en utilisant le plan du réseau, afin de se déplacer d'un endroit à un autre, tout en respectant des contraintes horaires et des tâches à accomplir pendant le déplacement.

Il s'agit d'une technologie collaborative puisque cet outil fonctionne en interaction avec d'un côté un poste « patient » (tablette tactile, Figure 17) et de l'autre, un poste « thérapeute » (Figure 18). Cette interaction en temps réel offre au thérapeute l'opportunité d'adapter le niveau de difficultés selon les performances du patient durant l'exercice. Il peut en effet faire intervenir des distracteurs, tels que l'envoi de sms complexifiant la consigne lors de l'activité « les courses » ou la « la liste », ou encore l'ajout d'obstacles sur la route lors de l'activité « GPS » (Figure 19).



Figure 17. Capture de l'écran « patient » lors des 4 activités fonctionnelles proposées par le logiciel COVIRTUA Cognition®

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

« Les courses »

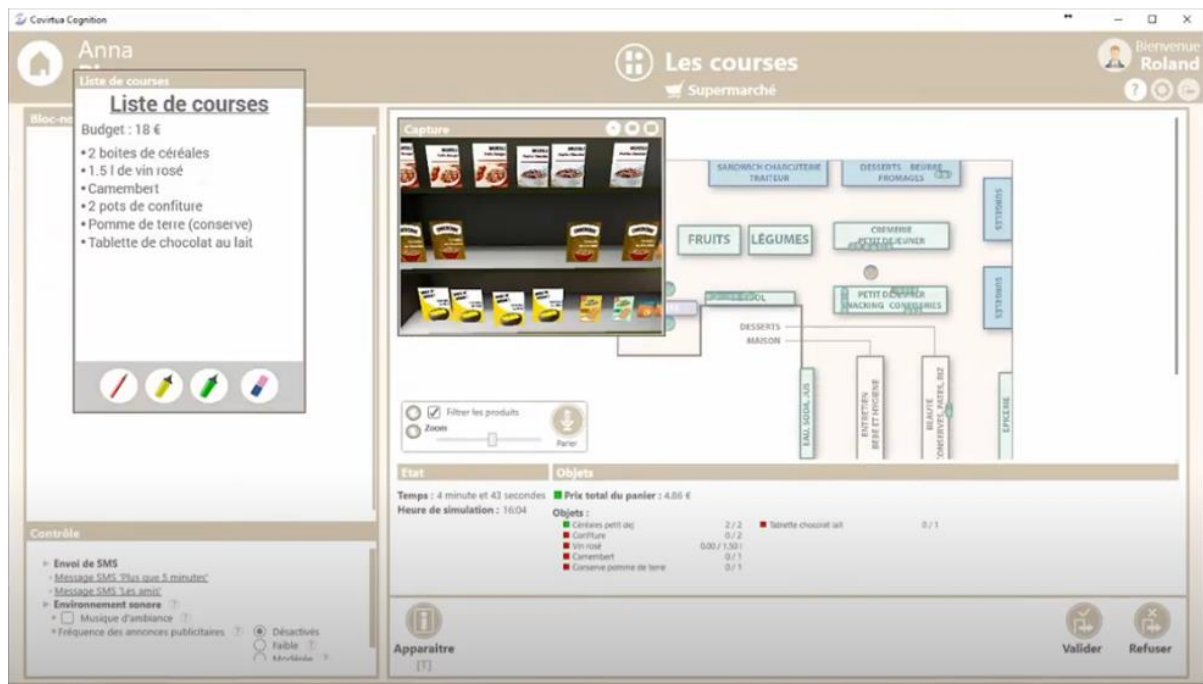


Figure 18. Captures de l'écran « thérapeute » lors de l'activité « les courses » proposées par le logiciel COVIRTUA Cognition®

Envoi de sms lors de l'activité
« les courses »

Ajout d'un distracteur sur la route lors de l'activité
« GPS/Roadbook »



Figure 19. Captures d'écran d'exemples de distracteurs lors de l'activité « les courses » et « GPS/Roadbook »

L'avantage de cette rééducation pseudo-écologique est qu'elle propose une rééducation accessible partout, via une application web utilisable sur différents supports (PC, tablette, casque VR), avec un archivage sécurisé en Hébergement Données de Santé et plus standardisée qu'une rééducation faite au lieu de vie de chaque patient.

De plus, Covirtua présente l'avantage de pouvoir ajuster le niveau de difficulté en fonction des capacités des patients, ce qui permet d'optimiser la progression des performances de chaque patient. Enfin, les tâches proposées peuvent être adaptées aux besoins spécifiques du patient, ce qui s'inscrit dans une démarche de médecine personnalisée, avec une approche « personne-centrée ».

- Covirtua propose un environnement « pseudo-écologique », permettant de reproduire des situations proches de la vie réelle. Cette rééducation s'inscrit dans une approche plus écologique, et « personne-centrée »

3.1.3 Évaluations comportementales

3.1.3.1 Goal Attainment Scaling (GAS)

L'évolution des performances du patient a été mesurée à l'aide de l'échelle Goal Attainment Scaling (GAS) (Steenbeek et al., 2008) qui constituait le critère de jugement répété de cette étude. Il s'agit d'une méthodologie d'aide à l'élaboration d'objectifs individualisés dont l'atteinte est mesurable et quantifiable (Krasny-Pacini et al., 2013) La GAS permet d'évaluer les progrès de chaque patient en quantifiant la réalisation des objectifs personnalisés.

Son utilisation en recherche clinique a été validée en particulier lorsqu'il n'existe pas d'évaluation standardisée pour mesurer de manière adéquate les progrès des participants (Krasny-Pacini et al., 2016).

Cette échelle offre la possibilité de mesurer la performance spécifique à chaque patient, en situation écologique c'est-à-dire dans un contexte proche de la vie « réelle ». Cette approche individualisée est en cohérence avec l'objectif de rééducation visant à accroître l'autonomie des patients et à améliorer la gestion de leurs activités quotidiennes.

Trois objectifs précis et individuels ont été définis pour chaque patient avant le début de l'intervention. Les 5 niveaux de difficulté sont décrits en collaboration avec le patient, son proche aidant et l'ergothérapeute. L'atteinte de l'objectif a été cotée selon un score allant de -2 à +2 :

- 2 : correspond au niveau initial de performance du patient, avant prise en charge.
- 1 : correspond à une performance intermédiaire c'est-à-dire qu'une progression est observée mais sans que l'objectif visé ne soit totalement atteint.
- 0 : correspond au seuil d'atteinte de l'objectif, à la performance attendue après la rééducation.
- + 1 : correspond à une performance intermédiaire meilleure que celle prévue, dépassant les attentes.
- +2 : correspond au seuil d'atteinte complète de l'objectif avec un niveau de performance idéal, correspondant au meilleur résultat espéré.

3.1.3.1.1 Méthodologie pour définir les objectifs

La première étape consiste à établir un objectif de rééducation (un seul objectif par échelle GAS) en identifiant les difficultés rencontrées par le patient en vie quotidienne, ses attentes, ainsi que les facteurs environnementaux qui peuvent influencer la réalisation de l'activité ciblée par l'objectif.

Définir des problèmes spécifiques permettant l'élaboration d'objectifs peut s'avérer difficile pour certains patients qui peuvent avoir notamment des attentes à long terme (par exemple l'indépendance du patient). Afin de cibler des objectifs précis basés sur les problèmes fonctionnels de VQ, les thérapeutes peuvent avoir recours à des ressources telles que la mesure canadienne du rendement occupationnel : COPM (Canadian Occupational Performance

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Measure) (M. C. Law et al., 1998) ou la grille de détermination des objectifs OT'HOPE A (Perrault & Giraux, 2021)⁷.

Pour évaluer le degré d'atteinte de cet objectif, un comportement cible est déterminé. Il doit être objectif, observable et basé sur la performance (Steenbeek et al., 2010).

Chaque palier doit être décrit avec précision de façon à disposer d'indicateurs objectifs permettant d'accroître la validité de la cotation.

Pour définir les différents niveaux d'atteinte des échelles GAS, l'équipe de Bovend'Eerd (2009) a développé une méthode qui consiste à identifier avec le patient les aides nécessaires pour réaliser cette activité telles que les moyens humains, aides techniques, guidance verbale, aide cognitive ou des compensations. Il est également préconisé de quantifier la performance en terme de temps nécessaire pour sa réalisation « quantité » ou de fréquence du comportement cibles.

Les autres niveaux de l'échelle sont alors rédigés en supprimant ou modifiant le contexte tel que les aides nécessaires et/ou la quantification de performance telle que le temps ou le nombre de comportements cible. Il est important de ne modifier qu'une seule caractéristique à la fois. Pour assurer la construction d'échelles fiables, Steenbeek et al., (2008, 2010) recommande également que les objectifs soient déterminés par une équipe plutôt qu'un seul thérapeute ou le patient seul afin d'éviter de fixer des objectifs trop faciles ou au contraire irréalistes.

La fiabilité de cette échelle repose sur une méthodologie rigoureuse. Pour s'assurer de la validité de la GAS, la rédaction des objectifs a été effectuée par des thérapeutes formés et expérimentés à cette méthodologie tout en respectant des critères de qualité.

En effet, chaque objectif a été défini selon les critères SMART, ce qui signifie qu'il doit être spécifique (à l'intervention et au patient), mesurable (le comportement cible doit refléter la réalisation de l'objectif), atteignable et réaliste (Bovend'Eerd et al., 2009). Le terme réaliste peut être remplacé par « pertinent », et fait référence à un objectif qui est personnalisé et spécifique au contexte du patient. Les objectifs ainsi définis sont significatifs et signifiants pour le patient, ce qui s'inscrit dans une approche personne-centrée venant renforcer l'aspect motivationnel dans la réalisation de cet objectif. En effet, il a été montré que la motivation des patients en rééducation est accrue si les objectifs coïncident avec leur projet de vie (Krasny-Pacini et al., 2013).

Par ailleurs, il est nécessaire de définir un délai réaliste dans le temps pour atteindre cet objectif. Enfin, le niveau de difficulté entre chaque niveau doit être similaire, avec une seule dimension de changement (par exemple seule la fréquence du comportement cible est augmentée entre 2 niveaux).

A titre d'exemple, l'objectif « Utiliser un agenda pour la gestion des rendez-vous » et la description des 5 paliers d'atteinte est présentée dans la figure ci-dessous **Figure 20**).

⁷ <http://www.ot-hope.com/>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

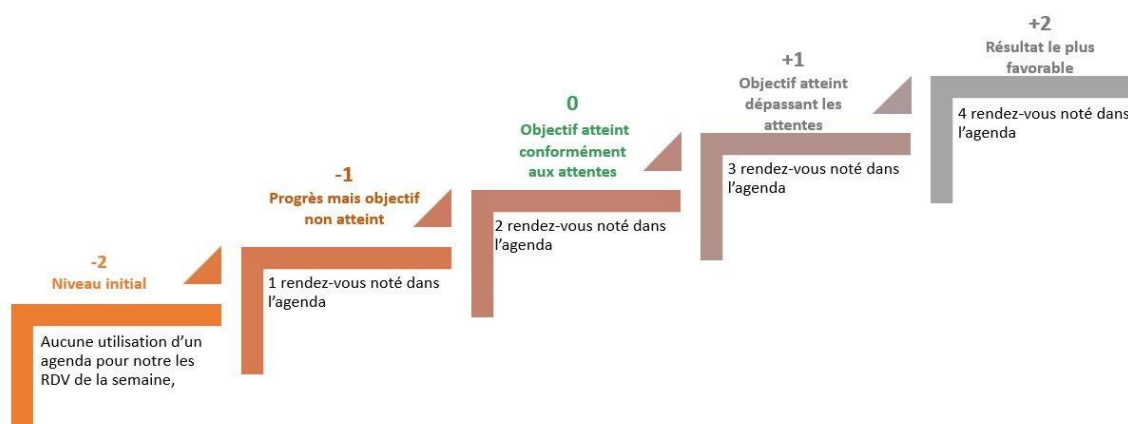


Figure 20. Exemple d'un objectif GAS

La validité des échelles GAS a été vérifiée par un évaluateur indépendant, formé à la méthodologie GAS, ne connaissant pas les patients (Krasny-Pacini et al., 2013). Son rôle a été de contrôler la difficulté, l'adéquation des niveaux de GAS, la validité du contenu et prenant des précautions pour minimiser les biais (Bard-Pondarré et al., 2023). Cette même équipe propose une liste de contrôle pour vérifier si les échelles d'atteinte des objectifs répondent suffisamment aux critères « SMART ».

3.1.3.1.2 Evaluation des objectifs de la GAS

L'évolution des scores de la GAS ont été évaluée 2 fois par semaine tout au long de l'étude (soit 24 mesures pour chaque objectif).

L'interprétation de l'échelle GAS peut être sensible au biais de l'examineur (Dymowski et al., 2016a). Ce biais peut se manifester lorsque des relations se développent au fil du temps entre le patient et le thérapeute (Feeney & Achilich, 2014; Nott et al., 2008), pouvant conduire à une sous ou surestimation des capacités du patient.

Pour éviter ce biais, les objectifs ont été cotés par un évaluateur indépendant, n'intervenant pas dans la prise en charge du patient ni dans l'élaboration des objectifs.

De plus, ce biais peut être réduit en vérifiant la fiabilité inter-évaluateurs (Nott et al., 2008; Poncet et al., 2018a). Dans ces études, elle a été évaluée par un évaluateur indépendant, aveugle aux phases de l'étude, en calculant le rapport du nombre d'accords / (accords + désaccords) × 100% (Kazdin, 1982).

3.1.3.1.3 Classification Internationale du Fonctionnement, du handicap et de la santé

Principe

La Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF) représente un modèle conceptuel et un consensus sur les aspects liés à la santé, élaboré par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS, 2001). Elle fournit un langage normalisé et un cadre pour décrire et organiser les informations liées au fonctionnement et au handicap, applicables

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

de manière universelle. La CIF contribue à une terminologie systématique parmi les professionnels de la santé (Kristensen et al., 2015) et facilite une prise en compte plus efficace des besoins des individus.

Ce modèle contribue à décrire des situations relatives au fonctionnement humain et aux restrictions qu'il peut subir, comme les conséquences liées à la lésion cérébrale, les déficits, les limitations d'activité et de participation dans des situations de la vie réelle (Langhorne et al., 2011; Michael Curtin, Mary Egan, Jo Adams, 2016).

Le fonctionnement et le handicap sont des concepts multidimensionnels qui permettent de mettre en avant l'interaction dynamique entre plusieurs composantes : les **fonctions organiques** et les **structures anatomiques**, les **activités et participation** et les **facteurs environnementaux** qui influencent leur participation et facteurs **personnels** (T. Zhang et al., 2018).

La CIF est organisée en deux parties : la partie 1 fait référence au fonctionnement et au handicap, alors que la Partie 2 s'intéresse aux facteurs contextuels.

Chaque partie a deux composantes, la première comprend une composante organique avec 2 classifications : les fonctions des systèmes organiques et une pour les structures anatomiques. Les **fonctions et structures** du corps font référence aux fonctions physiologiques et aux parties du corps (Laxe et al., 2012). Cette composante décrit des altérations tels que les troubles de la mémoire ou de l'attention.

L'autre composante de la partie 1 concerne les **activités et la participation** qui couvre les domaines relatifs au fonctionnement tant au niveau individuel qu'en tant qu'être social.

Les activités font référence à l'exécution de tâches ou d'actions, et la **participation** concerne l'implication dans des situations de la vie réelle (par exemple, des limitations dans l'auto-soin ou la vie domestique). La partie 2 de la CIF correspond aux facteurs contextuels avec deux composantes, les **facteurs environnementaux** qui interagissent avec toutes les composantes du fonctionnement et du handicap, les **facteurs personnels**.

L'état de fonctionnement et de handicap d'une personne est donc le résultat de l'interaction dynamique entre sa pathologie et les facteurs contextuels.

Objectifs GAS et CIF

Étant donné que les objectifs GAS des patients sont étroitement liés à l'activité et à la participation, l'utilisation de la CIF se révèle pertinente. Cette approche favorise une description plus holistique et structurée, tout en adoptant un langage universel (Ptyushkin et al., 2010). Dans ce travail de thèse, pour chaque objectif, un code CIF du domaine fonctionnel « Activité et Participation », couvrant un large éventail de domaines de la vie quotidienne, a été attribué.

Cette classification selon la CIF a permis de fournir des informations complémentaires quant aux composantes déficitaires qui affectent le fonctionnement dans les actes de la vie quotidienne (Arthanat et al., 2004) des patients cérébro-lésés inclus dans les études.

S'intéressant aux objectifs ayant montré un effet de l'intervention, cette approche a permis d'identifier les composantes « Activité et Participation » qui répondent au mieux à la prise en charge proposée et ainsi, de mieux cibler les effets de l'intervention.

3.1.3.1.4 Analyse des résultats de la mesure répétée en SCED

L'analyse des résultats d'un SCED est basée sur les données individuelles de chaque participant, et non sur un ensemble de données recueillies auprès de nombreuses personnes (Krasny-Pacini & Evans, 2018). L'analyse du critère de jugement principal (performances en situation écologique à long-terme) [Variable dépendante : Score GAS] a été effectuée conformément aux recommandations actuelles (Kratowill et al., 2013; Manolov & Moeyaert, 2017), c'est-à-dire selon une première analyse visuelle des graphiques des données puis complétée avec une analyse statistique par des outils validés.

Analyse visuelle

Le principe de l'analyse repose sur la représentation graphique des données, pour chaque variable et pour chaque sujet. La visualisation des données permet de comparer les données entre chaque phase pour apprécier les changements de la variable dépendante, et ainsi mettre en évidence un effet ou non de l'intervention.

Plusieurs procédures sont présentes dans la littérature, sans consensus clair (Lane & Gast, 2014), cependant la procédure d'analyse des critères fondamentaux à travers intra et inter phase de Kratowill émerge comme une ligne directrice (Kratowill et al., 2013). En effet, il propose une procédure d'analyse à travers plusieurs critères tels que le niveau (moyenne ou de la médiane des points d'une phase), la tendance (ligne permettant de rendre visible l'évolution des performances au cours d'une phase), la variabilité (déviation standard qui mesure la dispersion des points d'une phase) ou encore le chevauchement des points entre les phases.

L'interprétation visuelle des données est basée sur l'utilisation d'outils visuels validés exploitant ces différents paramètres à l'aide du site internet créé par Rumen Manolov (2014)⁸.

Par exemple, l'utilisation de l'outil visuel : le « Dual criterion » permet d'observer des différences de niveau et de tendance entre 2 phases. Cet outil permet de projeter la ligne de tendance et la ligne de niveau de la baseline (phase A) dans de la phase suivante (B) pour déterminer l'évolution de la tendance. Une tendance qui reste identique entre les 2 phases signifierait une absence d'effet spécifique de l'intervention. A contrario, une tendance qui s'accroît permet de conclure à un effet spécifique de l'intervention. Plus précisément, un effet de l'intervention est reconnu si un maximum de points de la phase d'intervention se situe strictement au-dessus des 2 lignes (niveau et tendance) de la ligne de base (Fischer et al, 2003). La double déviation standard (2SD Band) correspond à une enveloppe de deux écarts-types autour de la moyenne de la baseline, qui est projetée dans la phase suivante (B). L'intervention a un effet lorsque deux points consécutifs se trouvent en dehors de l'intervalle. Toutefois, cet outil ne peut pas être utilisé s'il existe une tendance en ligne de base. En effet, il est important de considérer que l'on peut s'attendre à une amélioration spontanée au début de l'étude. Les mesures réalisées en baseline permettent de détecter toute tendance éventuelle du patient. Les analyses des données doivent tenir compte de cette tendance et la corriger, le cas échéant, afin d'extraire l'effet lié spécifiquement au contenu de l'intervention (ce point est abordé dans le paragraphe suivant).

⁸ <https://manolov.shinyapps.io/Overlap/>.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

L'analyse visuelle constitue une approche simple pour stipuler des effets d'une intervention sur la variable dépendante, cependant, ces résultats doivent être confirmés par une approche statistique (Backman et al., 1997a; R. Tate & Perdices, 2019).

L'utilisation d'outils statistiques efficaces et robustes est nécessaire pour permettre de déterminer si un résultat est significatif, et si celui-ci est dû à l'intervention.

Analyse statistique

L'efficacité de l'intervention est également testée statistiquement par le calcul d'indice de non-chevauchement des points de données entre les phases : le Tau-U. Il s'agit d'un indicateur statistique non paramétrique basé sur une corrélation de rang de Kendall. Cet indice est robuste en cas de données restreintes (Lee & Cherney, s. d.).

Le Tau-U ou la version baseline-corrected Tau-U (BC-Tau) est calculé à partir du site internet de Tarlow⁹ (Tarlow, 2016). Ce site permet de déterminer s'il est nécessaire ou non de corriger la tendance de la ligne de base avant de calculer la valeur de Tau. La première étape consiste donc à tester si une tendance à l'amélioration est statistiquement significative présente en baseline. Dans ce cas, le BC-Tau permettant de neutraliser cette tendance dans l'analyse des données est appliqué.

La correction de la tendance de base implique l'ajustement d'une ligne droite aux données de la baseline par la méthode « Theil-Sen » (Tarlow, 2016). Cette ligne de tendance est ensuite projetée dans la phase d'intervention et les résidus sont obtenus en soustrayant les valeurs prédites des valeurs réellement obtenues). Cette correction contribue à éliminer les effets qui ne sont pas non liés à l'intervention, et qui peuvent biaiser les résultats de l'étude. En effet, elle permet de réduire le risque d'erreur de type I (Parker et al., 2011), c'est-à-dire de conclure à tort un effet positif de l'intervention

Si le caractère monotone en baseline n'est pas significatif, le Tau (No Baseline Corrected) est retenu.

Le TAU-U (ou le BC-Tau) spécifie le degré de corrélation entre les variables de phases distinctes et permet de caractériser la taille de l'intervention. Sa valeur du Tau est comprise entre -1 et +1 ; plus elle est proche de 1, plus l'effet du traitement est important (dans le cas où l'effet attendu est une augmentation des scores (ou de -1 dans le sens d'une diminution). Un score de 0 correspondant à une absence d'effet du traitement. Pour conclure à un effet significatif de l'intervention, la valeur de « p » doit être inférieure à 0.05. Les résultats de la taille d'effet sont interprétés selon les conventions recommandées par Vannest & Ninci, 2015 : <0.2, petit ; 0.2 à 0.6, moyen ; 0.6 à 0.8, grand ; et >0.8, grand - très grand.

Données manquantes

Dans l'article de Peng et al., (2021), trois types de méthodes sont proposés pour traiter les données manquantes dans les études en SCED: (1) la méthode des données disponibles, (2) les méthodes d'imputation unique et (3) les méthodes basées sur un modèle.

Dans cette étude, il est indiqué que si les données manquantes sont totalement aléatoires ou si la proportion de ces données est inférieure à 5%, la méthode des données disponibles est une stratégie viable. Cette méthode consiste à ne pas traiter les scores manquants ; ils sont soit

⁹ <http://ktarlow.com/stats/tau/>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

supprimés, soit ignorés. L'effet de l'intervention est évalué uniquement sur la base des scores effectivement collectés ou observés. Cette méthode des données disponibles a été appliquée pour les données manquantes de notre étude.

Par ailleurs, nous pouvons souligner que malgré l'occurrence de données manquantes, le nombre de points par phase est resté suffisant (>3 points de mesure) pour réaliser des analyses visuelles et statistiques conformément aux recommandations (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013).

3.1.3.2 Batterie de tests informatisés : TAP

La batterie de tests informatisés TAP (Zimmerman P, Fimm B., s. d.) permet d'évaluer le fonctionnement exécutif. Pour les 2 premières contributions expérimentales, 4 sous-tests de la batterie TAP (Zimmerman P, Fimm B., s. d.) ont été évalués entre chacune des phases.

Le patient est installé face à un ordinateur équipé d'un ou de deux boutons réponses selon la tâche à réaliser (Figure 21).



Figure 21. Capture d'écran de l'ordinateur affichant un test de la batterie TAP, ainsi que le bouton de réponse utilisé lors des épreuves.

Les 4 sous-tâches de cette batterie utilisée dans le cadre de ce travail de thèse pour évaluer l'attention divisée, la flexibilité, l'inhibition et encore la mémoire de travail sont détaillées dans le paragraphe ci-dessous.

Go-No-Go

Objectif : Ce type de tâche est conçu pour examiner la capacité du sujet à inhiber les réactions inappropriées, suscitées par un stimulus externe, au profit d'une réponse comportementale appropriée. Cette approche est définie par 2 classes de stimuli :

- L'une nécessitant une réponse : Go (cible)
- L'autre ne nécessitant pas de réponse : NoGo (distracteurs)

Description de la tâche « 5 stimuli dont 2 cibles » : Dans cette tâche, une séquence de cinq carrés avec des motifs différents apparaît sur l'écran. Deux de ces carrés sont définis comme stimuli cibles, auxquels le sujet doit réagir le plus rapidement possible en appuyant sur une touche ; aucune réaction n'est requise pour les autres carrés (Figure 22).

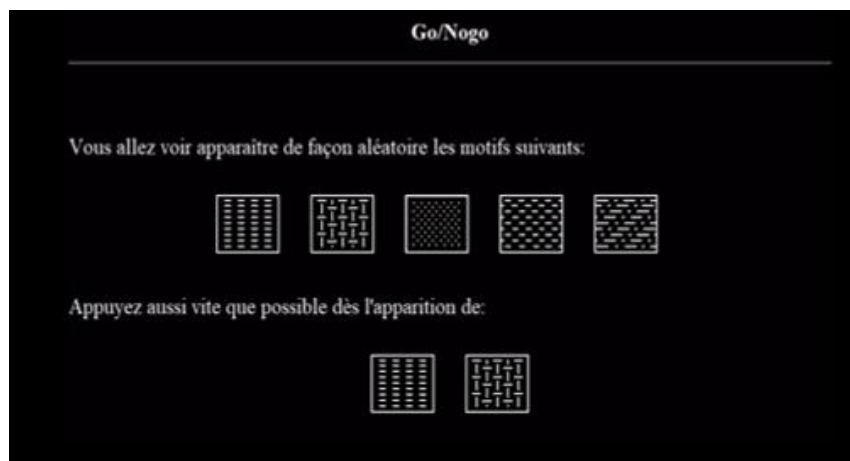


Figure 22. Instructions à l'écran du sous test Go-No-Go de la batterie du Test de Performance Attentionnelle

Flexibilité

Objectif : Cette tâche évalue la capacité à déplacer son attention entre 2 classes de stimuli cibles.

Description de la tâche « Alternance Lettre-Chiffre » : Dans cette tâche, deux boutons-réponses sont disposés face au patient. Une lettre et un nombre sont présentés simultanément à droite et à gauche du centre de l'écran d'ordinateur. Le patient a pour consigne d'appuyer sur la touche réponse située du même côté que celui où apparaît l'item cible, à savoir alternativement la lettre puis le chiffre et ainsi de suite, le lieu d'apparition des cibles étant fixé dans un ordre pseudo-aléatoire (Figure 23).

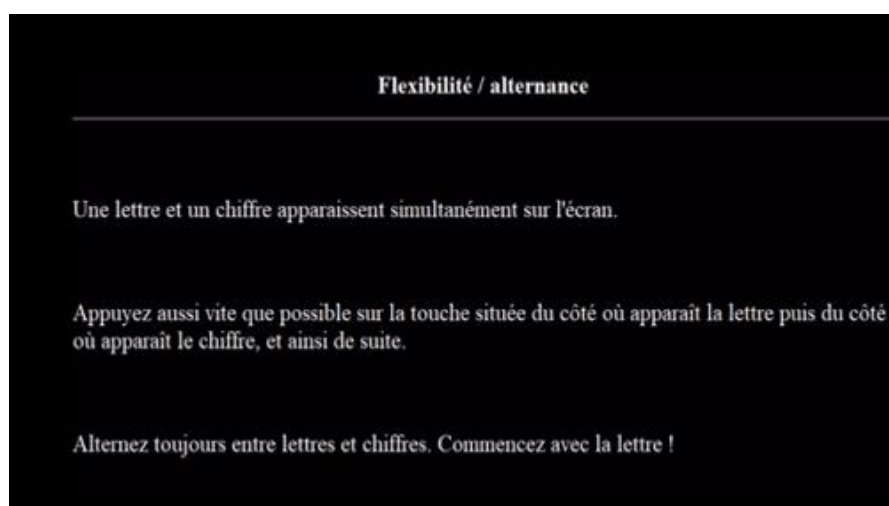


Figure 23. Instructions à l'écran du sous test Flexibilité de la batterie du Test de Performance Attentionnelle

Mémoire de Travail

Objectif : Ce sous-test permet d'évaluer la mise à jour et le contrôle d'information au sein de la mémoire de travail.

Description de la tâche « niveau de difficulté 3 » : Dans cette tâche, une séquence de chiffres apparaissait séquentiellement à l'écran. Le patient a pour consigne d'appuyer le plus vite

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

possible sur le bouton réponse lorsqu'un chiffre, considéré comme cible, est identique à l'avant dernier apparu sur l'écran (Figure 24).

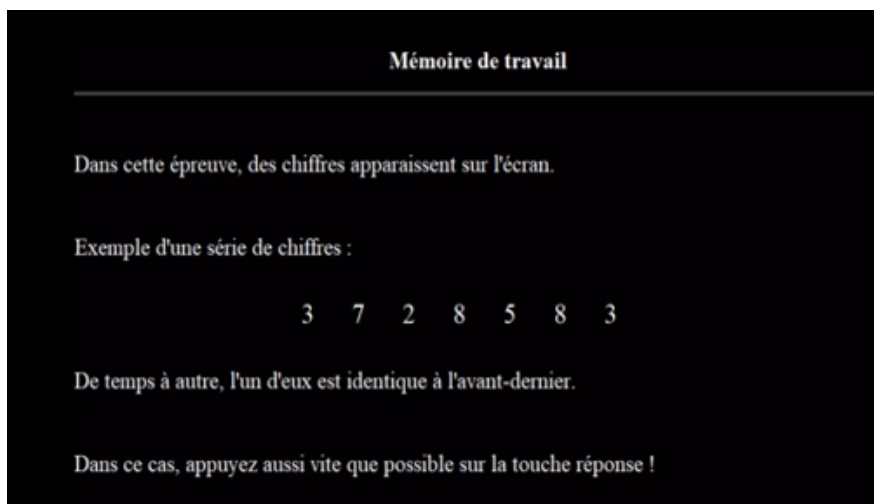


Figure 24. Instructions à l'écran du sous test Mémoire de travail de la batterie du Test de Performance Attentionnelle

Attention divisée

Objectif: Cette double tâche évalue les performances attentionnelles du patient en double tâche.

Description de la tâche « Forme II »: Dans ce test, une tâche visuelle et une tâche auditive doivent être traitées simultanément. Le patient a pour consigne d'appuyer le plus vite possible sur le bouton réponse à l'apparition d'un stimulus visuel (« 01 » ou « 10 »). Dans la tâche auditive, un son aigu et un son grave sont émis alternativement et à des intervalles variables, de manière asynchrone par rapport à l'apparition des stimuli visuels. De temps en temps, les tons aigus ou graves sont émis deux fois de suite. Le sujet doit également, dans ce cas, appuyer sur la touche de réaction (identique) le plus rapidement possible (Figure 25).

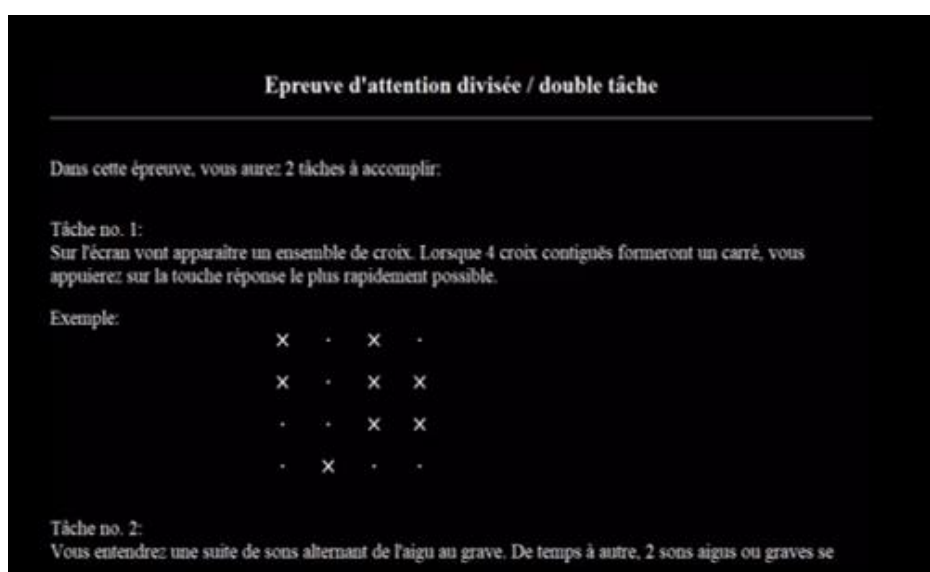


Figure 25. Instructions à l'écran du sous test Attention divisée de la batterie du Test de Performance Attentionnelle

Analyse des données

Pour chacune des épreuves, les temps de réaction (TR) et le pourcentage de réponses correctes (RC) ont été recueillis.

L'évolution de ces scores lors des différentes sessions d'évaluation a été analysée au niveau du groupe à l'aide de tests de Wilcoxon, qui est une alternative non-paramétrique au test de Student. Lorsque la valeur de p est inférieure à 0.05, le résultat est cliniquement significatif. L'estimation de la taille de l'effet des TR et RC pour les sous-tests de la mémoire de travail et la flexibilité ont été calculés comme statistique Z en langage R à l'aide de la fonction `wilcox_effsize` du package `rstatix`. La taille de l'effet est considérée comme petite si $r=0,2$; moyenne si $r=0,5$ et grande $r=0,8$ (Tomczak & Tomczak, 2014).

- La GAS est une échelle d'atteinte d'objectifs (GAS) permettant de quantifier les progrès du patient en vie réelle. C'est une approche individualisée où chaque objectif est propre à chaque patient.
- La CIF fournit un cadre conceptuel pour décrire la santé, le fonctionnement et le handicap. Chaque objectif GAS a été relié à un code de la CIF
- La batterie de test informatisés TAP (« *Test of Attentional Performance* ») permet d'évaluer le fonctionnement exécutif

3.1.4 Outils d'investigation cérébrale

3.1.4.1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Acquisition des images et quantification des lésions

Dans ce travail de thèse, les images anatomiques sont obtenues en séquence dites « T1 ». Ces séquences fournissent des informations anatomiques des différentes structures cérébrales avec une haute résolution spatiale. Elles permettent de différencier la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien. Cela permet de visualiser et de quantifier les lésions cérébrales.

Les images ont été obtenues à l'aide d'un équipement de marque Philips ACHIEVA dStream 3T. L'acquisition dure 25 minutes pour obtenir une séquence T1-3D (résolution : $1 \times 1 \times 1$ mm), FLAIR 3D (résolution : $1 \times 1 \times 2$ mm), T2* (gradient echo en 2D axial, résolution : $1 \times 1,5 \times 4$) et deux DTI (32 directions de diffusion et résolution $1,5 \times 1,5$ en 2D).

Des masques de lésions ont été créés en utilisant des images T1-3D selon une approche restrictive, ciblant uniquement les tissus lésés. Les masques de lésions pour cette approche ont été créés à l'aide du logiciel MRICron1. Ensuite, un filtre de lissage [4 4 4] a été appliqué à l'aide du logiciel SPM 12 sur le logiciel Matlab (MathWorks.inc, version R2021a). Le logiciel FSL2 a été utilisé pour effectuer une transformation spatiale linéaire (FSL-FLIRT), puis une transformation non linéaire (FSL-FNIRT). Les lésions ont été étiquetées dans l'atlas de Talairach de la FMRIB Software Library v6.0 (Groupe d'Analyse, FMRIB, Oxford, Royaume-Uni). Les coordonnées de l'électrode active (F4) dans le HD-tRNS ont été repositionnées sur les cerveaux normalisés des patients.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

3.1.4.2 Electroencéphalographie (EEG)

3.1.4.2.1 Acquisition et montage

L'EEG a été enregistré grâce à un système d'acquisition Biosemi® ActiveTwo Amplifier intégrant un boîtier d'acquisition amplificateur sur lequel étaient branchées les électrodes (le signal à la surface du scalp étant très faible, il est amplifié à l'aide d'un ou plusieurs amplificateurs). L'amplificateur est ensuite connecté par fibre optique à un récepteur USB 2.0, permettant l'enregistrement des données sur l'ordinateur dédié à l'acquisition.

Le système utilisé était constitué d'un bonnet EEG à 64 puits labélisés et de 64 électrodes (2 jeux de 32 électrodes) avec du gel Ag-Ag/CL actives (c'est-à-dire pré-amplifiées). Un hydrogel conducteur injecté dans les puits permet un contact optimal entre les électrodes et la peau. Les électrodes ont été positionnées sur le cuir chevelu selon le système international 10-20 (Figure 26). Le logiciel utilisé pour visualiser et enregistrer les données EEG était Actiview®.

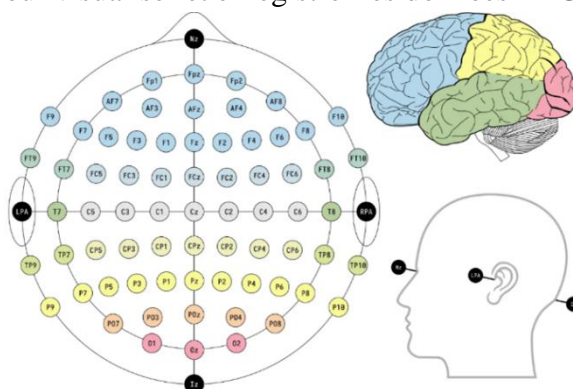


Figure 26. Montage 10-20

Dans l'étude Modex, l'activité cérébrale en EEG est mesurée entre chaque phase, lors de chacune de 3 visites d'évaluation (T0 : avant l'intervention ; TF : immédiatement après la fin de l'intervention ; et TF+1 : 1 mois après la fin de l'intervention) au cours de trois conditions : au repos, lors de la passation des 4 sous- tests de la batterie TAP et pendant l'entraînement cognitif Covirtua. Le sujet est confortablement installé.

Lors de la tâche de repos, des consignes sont également données au participant comme ne pas bouger, ne pas serrer les dents ou ne pas cligner des yeux. En effet, lors de l'enregistrement EEG, les électrodes ne captent pas uniquement de l'activité électrique provenant du cerveau mais peuvent enregistrer d'autres sources d'activité, tels que l'activité musculaire, oculaire ou cardiaque. Les informations pertinentes contenues dans l'activité cérébrale peuvent ainsi être « noyées » dans un ensemble très bruité. Le terme bruit correspond à un ensemble de phénomènes qui font partie du signal enregistré mais qui peuvent potentiellement masquer l'information d'intérêt. Le bruit peut être de nature artéfactuelle, physiologique non lié à l'activité cérébrale, et non-physiologique. Parmi les sources de bruit de nature physiologique, on peut citer :

- les artefacts musculaires commencent dès 12 Hz et peuvent aller jusqu'à 300 Hz pour un sujet immobile. Ils sont dus à la contraction des muscles de la mâchoire (visibles sur les électrodes frontales, temporales et pariétales) ainsi qu'à la contraction des muscles de la nuque et des épaules (visibles sur les électrodes pariétales et occipitales),

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

- les artefacts oculaires dus aux mouvements des yeux (et à l'activité électrique de la rétine) sont visibles sur les électrodes frontales. Leur fréquence est entre 0 et 4 Hz
- les artefacts cardiaques

De plus, les électrodes sont extrêmement sensibles à leur environnement ; elles peuvent capter le bruit généré par des appareils électriques environnants (p. ex. ordinateur, téléphone cellulaire, amplificateur, éclairage). Les artefacts électriques, non physiologiques, peuvent impacter le signal enregistré, dus par exemple à la source d'alimentation, à une fréquence de 50 Hz.

D'autres causes peuvent venir perturber le signal EEG telles que la qualité du contact entre les électrodes et le sujet, pouvant varier en fonction des mouvements du sujet, du déplacement du matériel (bonnet) ou encore la transpiration du sujet.

Pour restreindre la présence d'artefacts d'origines physiologiques, le participant est installé le plus confortablement possible pour limiter les contractions musculaires et les mouvements.

Malgré toutes les mesures préventives qui peuvent être mises en place afin d'éviter que les électrodes captent des bruits ne correspondant à une activité électrique cérébrale, le signal EEG brut demeure bruyant.

La première étape consiste donc à « nettoyer » le signal permettant d'obtenir un signal contenant des informations pertinentes à traiter. Le traitement du signal a été réalisé avec Matlab 2020b®, grâce à la toolbox EEGLab (version 14.1.2 ; Delorme & Makeig, 2004).

Chaque séquence d'EEG a été traitée de la même façon grâce au programme de traitement automatisé créé sous Matlab « EEGMonica » (version 0.2).

3.1.4.2.2 Traitement du signal

“Prétraitement”

Les étapes de prétraitement comprennent le « re-échantillonnage », le « filtrage » et le « re-référencage »

L'échantillonnage consiste généralement à relever à intervalle régulier la valeur d'une grandeur physique. La fréquence d'échantillonnage est le nombre d'échantillons par unité de temps. Si l'unité de temps est la seconde, la fréquence d'échantillonnage s'exprime en hertz et représente le nombre d'échantillons utilisés par seconde.

Un sous-échantillonnage à 500 Hz a ensuite été réalisé. Le « re-échantillonnage » des signaux permet de réduire le temps de traitement tout en gardant une fréquence d'échantillonnage suffisante (2 fois la fréquence maximum d'intérêt).

En ce qui concerne le filtrage, un premier filtre appelé « coupe-bande » à 50 Hz est utilisé pour éliminer les artefacts électriques dus à l'alimentation. Pour éliminer les fréquences de non intérêt, un filtre passe-bande (ex : 0.1-100 Hz) est ensuite appliqué laissant passer toutes les fréquences situées entre 0.1-100 Hz.

Le signal a ensuite été « re-référencé ». Les différences de potentiels électriques sont calculées pour chaque électrode à partir d'une « référence moyenne ». La moyenne de toutes électrodes est utilisée comme point de référence. Cette technique consiste à soustraire la moyenne des signaux électriques mesurés à toutes les électrodes de l'EEG. En supprimant le bruit commun à toutes électrodes, le signal non pertinent (tel que les artefacts) perturbant l'information qui nous intéresse, est réduit. Les signaux électriques d'intérêt peuvent être isolés permettant ainsi de conserver l'activité électrique spécifique de l'électrode. Cela contribue à obtenir une

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

représentation plus spécifique des activités cérébrales. Le signal continu ainsi traité, a été segmenté en « époques » spécifiques correspondant à l'état de repos, aux 4 sous-tests de la TAP et la tâche Covirtua. Ce découpage a été rendu possible grâce à l'utilisation de « triggers » lors de l'enregistrement EEG, permettant d'identifier le début et la fin de chaque condition. Les périodes de temps d'enregistrement sont relativement longues (elles sont comprises entre 3 et 6 minutes pour les sous-tests de la batterie de la TAP et 5 minutes d'enregistrement pour l'état de repos).

Analyse en composante indépendantes (ICA)

L'ACI permet de décomposer les données en composantes les plus indépendantes possibles, ce qui permet de séparer les artefacts des signaux EEG. Les composantes indépendantes considérées comme du bruit, telles que l'activité oculaire due aux clignements des yeux, ont pu être détectées et rejetées extrait du signal cérébral avec au moins 80% de confiance.

A l'issue de cette étape, la qualité de chaque signal est examinée visuellement afin d'identifier et de rejeter manuellement d'autres composantes qui ne correspondent à l'activité cérébrale, des canaux présentant des formes d'ondes aberrantes (par ex : électrodes bruitées) ou des « époques ».

Lorsqu'une électrode est bruitée (Figure 27), elle a été interpolée à l'aide de la fonction « *eeg-interpolate* » d'EEGLAB avec la méthode d'interpolation « sphérique ». L'interpolation consiste à estimer les valeurs d'activité électrique qu'aurait enregistrée l'électrode manquante en se basant sur les informations provenant des électrodes environnantes. L'objectif est de maintenir une cohérence de l'activité cérébrale, même en cas d'absence ou de défaillance d'une électrode spécifique.

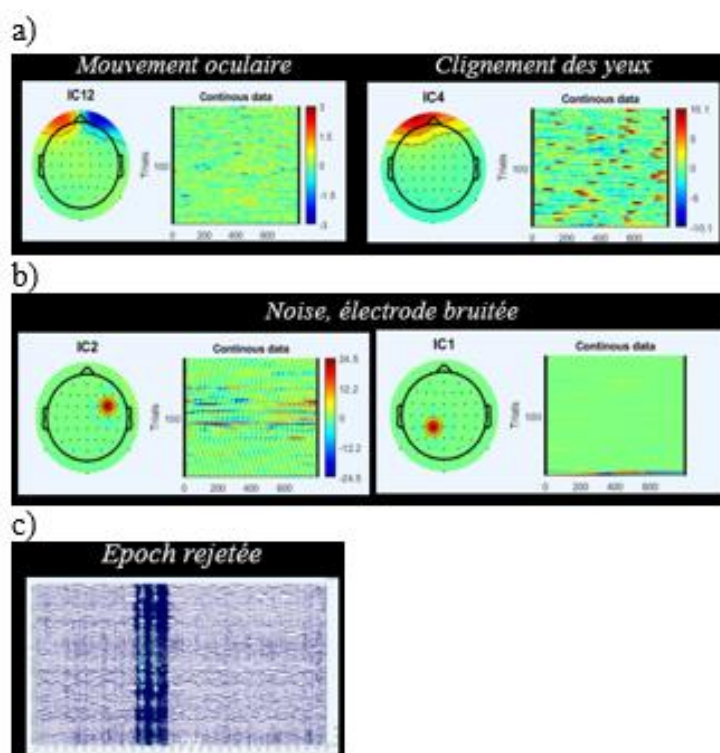


Figure 27. Capture d'écran d'EEGLab de l'ICA correspondant a) à des mouvements oculaires et b) à une électrode bruitée, c) capture d'écran du tracé du signal avec une epoch bruité rejetée

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Une fois toutes les données traitées, il est possible de calculer la puissance spectrale, pour chaque bande de fréquence.

Dans EEGlab, une étude pour chaque condition expérimentale, contenant les données EEG de tous les patients, pour les 3 sessions (T0; TF; TF+1) a été créée. Cette étape est essentielle afin d'effectuer des analyses et des comparaisons entre les différentes conditions expérimentales (T0 vs. TF ; T0 vs. TF+1).

3.1.4.2.3 Analyse des données

La deuxième partie du traitement des signaux EEG avait pour objectif de réaliser une analyse spectrale, qui correspond à l'activité oscillatoire. On distingue les oscillations en fonction de leur fréquence, c'est-à-dire de la rapidité avec laquelle la fluctuation de potentiel électrique s'effectue.

A partir de l'EEG spontané, il est possible d'extraire les caractéristiques fréquentielles du signal notamment en calculant la puissance spectrale par le biais d'une transformée de Fourier.

Cette analyse spectrale permet d'observer les variations du contenu fréquentiel de l'EEG au cours des 3 temps d'évaluations, pour toutes les conditions expérimentales dans des bandes de fréquence spécifiques : **delta** (δ) (< à 4 Hz), **thêta** (θ) (4-8Hz), **alpha** (α) (8-12 Hz), **bêta** (β) (12-30 Hz) et **gamma** (γ) (> 30 Hz). Ainsi, pour chaque condition expérimentale, la puissance spectrale a été calculée grâce à la fonction « *power spectrum* » d'EEGLab utilisant Matlab dans chacune des cinq bandes de fréquence.

Chaque spectre de puissance de chaque canal EEG a été visualisé grâce à l'option « *plot spectra* » d'EEGLab. Cette représentation de la topographie du spectre permet d'observer les variations de puissance dans différentes bandes de fréquences, d'identifier les canaux présentant des modulations de puissance spécifiques et ainsi de comparer les activités spectrales entre les canaux entre différents temps d'évaluation (T0 vs. TF et T0 vs. TF+1).

Pour évaluer les variations de la puissance spectrale avant et après l'intervention, des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de tests de bootstrap (S.-E. Kim et al., 2018) avec correction FDR « False Discovery Correction ».

Considérations de sécurité

Il n'y a aucun risque associé avec les enregistrements EEG. L'EEG peut être utilisée avec des participants et participantes de tous les âges, des nouveaux-nés aux personnes âgées ainsi qu'avec des populations cliniques. Cette technique peut être utilisée durant les états de veille, de sommeil ou d'inconscience (p. ex. coma) pour étudier les processus en cours. Toutefois, le port du casque EEG peut entraîner un léger inconfort.

Les techniques de neuroimagerie donnent un accès direct au fonctionnement neuronal, permettant ainsi une meilleure compréhension des mécanismes de plasticité qui sous-tendent la récupération. Les différents paramètres extraits lors des analyses peuvent fournir des informations sur l'impact d'une intervention thérapeutique spécifique. De plus, la capacité à détecter des modifications cérébrales, qui peuvent parfois passer inaperçues lors de l'évaluation clinique, fait de ces techniques un outil complémentaire des données comportementales recueillies lors de l'évaluation clinique.

3.1.4.3 Stimulation électrique en bruit aléatoire (tRNS)

Procédure expérimentale

La stimulation cérébrale (tRNS) a été réalisée à l'aide du dispositif Neuroelectrics Starstim2 et du logiciel NIC2.0 (Neuroelectrics®). La tRNS a été appliquée conformément aux recommandations actuelles (Santarnecchi et al., 2015) avec un courant oscillant (Saiote et al., 2013) et une intensité de 1 mA (-0.5 mA à 0.5 mA crête à crête) (Figure 28). Les électrodes (NG Pistim) avec un rayon de 1 cm et une surface de contact de π cm² avec du gel signa, ont été positionnées sur des zones du cuir chevelu à l'aide d'un casque en néoprène avec une grille de positionnement basée sur un sous-ensemble du Système International EEG 10-20.

La fréquence du courant aléatoire a été réglée entre 100 et 500 Hz. En effet, il a été montré que ce sont les fréquences plus élevées (100 à 640 Hz) qui peuvent induire une augmentation de l'excitabilité (Paulus 2013).

Le montage le plus communément employé dans la littérature (SD), consiste à utiliser deux électrodes fixées sur des éponges, dont la forme et la taille peuvent varier. Bien que cette méthode de stimulation soit fréquemment utilisée, elle comporte certains inconvénients comme ceux d'être peu focale et d'inhiber une autre partie du cortex (Guleyupoglu et al., 2013). Nous avons utilisé un autre montage : le montage HD (High Definition) qui repose sur l'emploi de plusieurs électrodes : une électrode centrale positionnée sur la zone du cortex à stimuler (F4) et 4 autres électrodes dites de retour (F8 ; C4 ; FZ et FP2), qui seront réparties autour de l'anode avec 23 à 27 % du courant renvoyé chacune en fonction de leur distance par rapport à F4 (Figure 29). Il a été montré qu'un montage HD-tRNS, associé à un entraînement chez des individus sains, pouvait conduire à une amélioration plus importante des performances dans une tâche complexe en termes d'effets de consolidation plus importants par rapport au montage SD (c'est-à-dire 1X1 électrodes) (Chenot et al., 2022). Ce montage présente également l'avantage d'induire une stimulation plus focale que le montage conventionnel à simple définition (c'est-à-dire 2 électrodes) (Villamar et al., 2013).

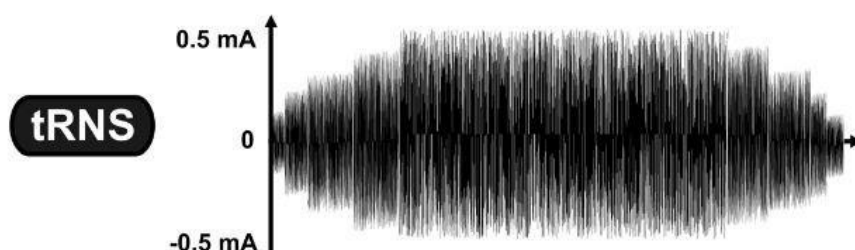


Figure 28. Stimulation électrique en bruit aléatoire (tRNS)

La tRNS est un sous-groupe spécifique des techniques de stimulation cérébrale non invasive, qui est basé sur l'application d'un courant électrique de faible intensité et utilise un courant oscillant. L'axe vertical représente l'intensité du courant en milliampères (mA), tandis que l'axe horizontal illustre l'évolution dans le temps (Saiote et al., 2013).

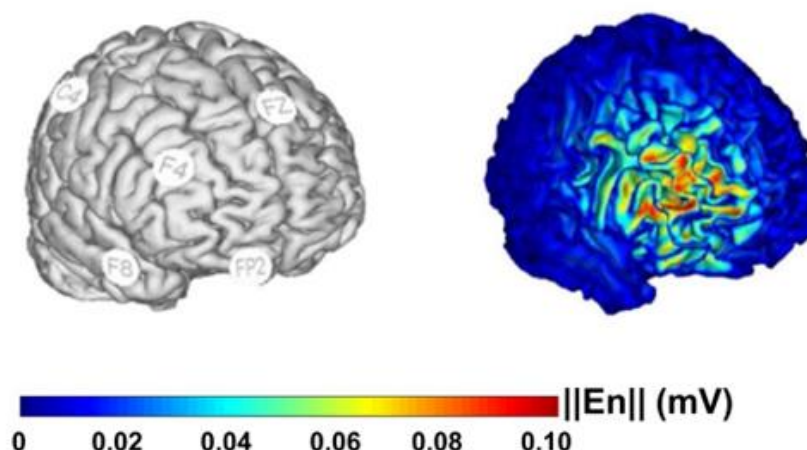


Figure 29. Montage de stimulation H-D tRNS. Extrait du logiciel NIC2 v.2.0.10 (Neuroelectrics).

Les effets de la tRNS seraient d'autant plus efficaces si elle est appliquée au niveau des régions cérébrales impliquées dans la tâche en cours. Il est donc important de bien cibler une tâche de rééducation sollicitant les régions cérébrales qui seront stimulées pour maximiser les chances d'avoir un effet sur les performances dans les processus exécutifs.

Dans notre étude Modex, le courant a été appliqué au niveau cortex préfrontal dorso-latéral droit (CPFDL) pendant l'exécution de tâches de manière à potentialiser l'efficacité de la remédiation cognitive. Il a en effet été montré que le DLPFC était directement impliqué dans le fonctionnement exécutif tels que les processus impliqués dans le contrôle d'actions volontaires complexes (Brunyé et al., 2019). Kane & Engle, 2002 ont mis en évidence que les circuits PFC dorsolatéraux sont essentiels aux fonctions d'attention exécutive.

Enfin, cette technique est considérée comme la plus confortable pour les participants avec moins de démangeaisons au niveau de la stimulation et de céphalées après la stimulation (Sánchez-León et al., 2020).

- L'IRM anatomique permet de visualiser la structure anatomique d'un organe et de décrire la lésion cérébrale.
- L'analyse fréquentielle en EEG permet de comparer l'évolution de la puissance spectrale au cours du temps, dans des bandes de fréquence spécifiques.
- La tRNS n'induit pas de décharge neuronale directe, mais peut moduler la plasticité cérébrale en augmentant l'excitabilité neuronale.

3.2 Contribution 1: Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-stroke (RéFEx): a single-case experimental design (SCED)

3.2.1 Contexte et objectifs

Les déficits des FE consécutifs à une LCA peuvent se traduire par des difficultés dans l'accomplissement des AVQ par le patient.

L'un des principaux défis de la rééducation cognitive est d'améliorer l'autonomie et la qualité de vie du patient. Pour y parvenir, les processus acquis pendant la rééducation doivent être transférables aux AVQ. Il semble crucial de proposer des interventions plus écologiques et fonctionnelles (Chavez-Arana et al., 2018; Krasny-Pacini et al., 2018; Spikman et al., 2017; Tate et al., 2014), impliquant des activités étroitement alignées sur des scénarios de la vie réelle, pour favoriser le transfert des compétences acquises dans la vie quotidienne des patients.

Dans cette étude, nous proposons un programme de rééducation "pseudo-écologique" déployé sur un écran 2D, visant à immerger le patient dans un environnement virtuel (Covirtua Cognition®). Ce programme de rééducation informatisé propose des activités fonctionnelles imitant les exigences des AVQ nécessitant l'utilisation des mêmes processus cognitifs que dans la vie réelle.

Pour évaluer l'efficacité de programme de rééducation pseudo-écologique, nous avons utilisé un SCED en lignes de base multiples à travers les participants. La pertinence écologique de la GAS a justifié son utilisation en tant que mesure répétée, permettant d'évaluer l'évolution des performances tout au long de l'étude. Les résultats de l'évolution des scores de la GAS sont présentés dans un article original qui sera soumis dans les *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.

Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-Stroke (ReFEx): Single-Case Experimental Design (SCED)

C.Bidou, C.Lebely, E.Montane, I.Bigarre, M.Martin, M.Eymard, B.Gentilhomme, E.Catella X.De Boissezon.

Une première partie des résultats a été présentée lors du 36ième congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER) en décembre 2022 à Rennes, au colloque interrégional de la recherche paramédicale de Poitiers en 2022 puis lors des Journées Scientifiques du Master en Ergothérapie à l'UPEC à Créteil en octobre 2023.

Evaluation of Cognitive Rehabilitation to Improve Activities of Daily Living Post-Stroke (ReFEx): Single-Case Experimental Design (SCED)

C. Bidou^a, C. Lebely^{a,b}, E. Montane^a, I. Bigarre^a, M. Martin^a, M. Eymard^a, B. Gentilhomme^a, E. Catella^a and X. De Boissezon^{a,b}

^a Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France.

^bToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, France.

Abstract:

Background

Current rehabilitation techniques for participants with chronic stroke are mainly of low ecological validity and are not representative of real-life situations, thereby limiting transferability to activities of daily living.

Objective

The study evaluated the effects of cognitive rehabilitation in a virtual environment on performance in activities of daily living among chronic phase post-stroke dysexecutive participants.

Method

A multiple baseline Single Case Experimental Design (SCED) study was carried out across 12 participants (4 cohort replicates of 3 participants). The tool used during the intervention phase, Covirtua Cognition®, offers rehabilitation simulating living environments. The primary endpoint was evolution in performance on the Goal Attainment Scale (GAS), assessed twice a week for 12 weeks for 3 individually selected goals.

Results

Statistical analysis of the GAS scores for the 12 participants shows an effect of the intervention in the short-term for at least one objective for 4 participants and some time after the intervention for at least one objective for 8 participants. In relation to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) domains, the intervention seems to have had the greatest effect on objectives mainly linked to the following domains: d2. General Tasks and Requirements and d9. Community, Social and Civic Life.

Discussion

The results suggest that Covirtua Cognition® could improve performance in daily life, with enhanced effects mainly observed 3 to 5 weeks after the end of the intervention. Covirtua Cognition® could be proposed as a cognitive rehabilitation tool for participants in the chronic post-stroke phase. The SCED design allows us to adopt a "person-centered" approach to evaluating a cognitive intervention. Initial analyses have revealed that participants with a minor to moderate dysexecutive syndrome (authenticated by the Grefex battery) appear to be more responsive to this type of intervention. Further studies are necessary to confirm these results.

Key words: Cognitive Remediation, Activities of Daily Life, Ecological Tasks, Dysexecutive Syndrome, Stroke.

1 Introduction

Every year, 16.9 million people worldwide are victims of a stroke (Kwakkel et al., 2015). Strokes can be the cause of executive function disorders such as mental flexibility, inhibition, divided attention, rule maintenance or episodic memory (Clark., 2004 & Godefroy et al., 2010). Approximately 75% of people who have experienced a stroke exhibit executive function disorders (Riepe et al., 2004) which impacts their level of autonomy and quality of life.

Executive function (EF) disorders can be assessed using a variety of methods and tools, including questionnaires, neuropsychological evaluations, computerized tests and clinical evaluations. However, these assessments may have certain limitations such as a lack of ecological validity. In fact, most of them are administered in a controlled and standardized way which fails to reflect the real difficulties encountered in people's daily lives. Rehabilitation, on the other hand, is based on cognitive training methods whose main objective is to enable patients to compensate for their deficits (K. Cicerone et al., 2006). Like assessments, rehabilitation can sometimes be too far removed from patients' everyday activities and fail to reflect the constraints and demands of real life. This can limit the generalization and transfer of learning into everyday life.

In this study, Covirtua Cognition® software was used to provide rehabilitation in a virtual environment by employing cognitive training exercises based on activities of daily living (ADLs). Previous studies have already demonstrated the effectiveness of such rehabilitation on the cognitive level to improve EF, memory and visuospatial abilities (Oliveira et al., 2022; Q. Zhang et al., 2021).

A SCED (Krasny-Pacini & Evans, 2018a; R. Tate & Perdices, 2019) was used to evaluate the effects of the intervention on a small sample of people. This design is particularly interesting for evaluating a cognitive intervention on a population of patients with heterogeneous lesions and symptoms since each case acts as its own control. This methodology has already been scientifically proven in both clinical practice and research. The Oxford Centre has classified SCED as Level 1 evidence for therapeutic decision-making purposes¹⁰.

The effect of the intervention was assessed using a scale validated in clinical research (Bouwens et al., 2009; Krasny-Pacini et al., 2016): the Goal Attainment Scale (GAS). It is used to evaluate the achievement of individualized objectives of participants. In this way, the SCED and GAS fit perfectly into a person-centered approach. The objective of this study was to evaluate the effects of cognitive rehabilitation in a virtual environment on performance in activities of daily living among chronic phase post-stroke participants with EF disorders.

2 Method

2.1 Study Design

The study was approved by the EST I Ethics Committee and registered on ClinicalTrials.gov (NCT04855903). It has been designed in accordance with SCED methodology standards: Risk of Bias in N-of-Trials (RoBiNT scale) (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). This scale is used to assess the quality and methodological standards of SCED. It is composed of 2 axes, one on internal validity and the other on external validity. Internal validity includes elements that make it possible to attribute observed changes in target behavior to the intervention and not to

¹⁰ <http://www.cebm.net>

external factors. External validity concerns "the applicability of the intervention in other contexts" (R. Tate & Perdices, 2019). The writing of the article followed the recommendations of the Single-Case Reporting Guideline In Behavioral Interventions (SCRIBE) (R. L. Tate et al., 2016).

This is a multiple baseline SCED across 3 participants, followed by 3 replications. In total, 12 participants were included. We used an A-B-Follow-up paradigm to monitor participant performance curves during baseline (phase A, without cognitive intervention), intervention (phase B) and follow-up (phase FU, without cognitive intervention) phases. The start of the intervention was randomized and therefore staggered for each participant (see Figure 30). In SCED studies, the large number of repeated measurements compensates for the small number of participants. Throughout the 3 phases, the evolution of patient performance was measured by GAS, which is the repeated measurement, 2 times a week for a total of 24 measurements.

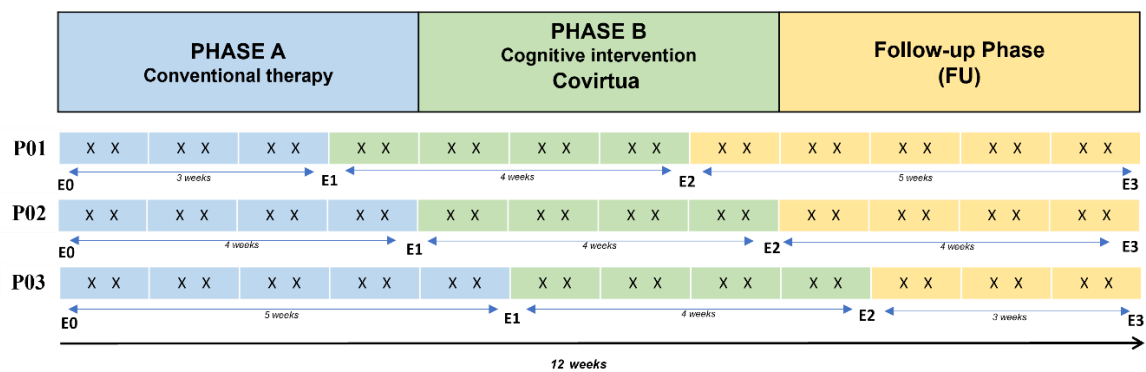


Figure 30. Design RéFeX. Multiple baseline model across 3 participants with 3 successive phases.

A without cognitive intervention, B with an intervention targeting cognitive training (Covirtua) and follow-up (FU) without cognitive intervention with follow-up at home. The basic duration varied between 3, 4 and 5 weeks for each patient. The intervention phase (B) lasted 4 weeks and the total duration of the experimental procedure was 12 weeks for all participants. X corresponds to each GAS assessment with 24 measures in total for each objective. 3 assessment visits were scheduled between phases: E0 (at the time of inclusion), E1 (before the start of the intervention), E2 (immediately after the end of the intervention) and E3 (at the 1-month follow-up).

2.2 Participants

Written consent was collected from all participants before the start of the study. The inclusion criteria were as follows: (1) be over 18 years of age; (2) have a sufficient understanding of the French language; (3) have experienced a stroke at least 6 months ago, responsible for a persistent dysexecutive syndrome authenticated by the GREFEX/GRECO (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives) battery (Godefroy & GREFEX, 2015); (4) be in the presence of a close caregiver who will be included in the study participation; (5) be affiliated to the social security system; and (6) have signed a free and informed consent.

The exclusion criteria were as follows: (1) major hearing or visual loss; (2) neurological pathology other than stroke and/or psychiatric disorder; (3) rehabilitation with a private therapist targeting EF, for the duration of study participation; (4) major associated disorders (hemineglect and/or neurovisual disorders); (5) being pregnant; and (6) under court protection.

2.3 Intervention

Covirtua Cognition® immerses participants in a virtual environment designed to reproduce the constraints and demands of real life as closely as possible. This tool interacts with a participant workstation (Samsung Galaxy Tab 6 Lite) and a therapist workstation (Lenovo laptop) (see Figure 31). Functional exercises similar to ADLs are proposed, such as shopping in a supermarket, drawing up a shopping list, driving according to the instructions provided by a GPS and proposing an itinerary using a map of the city's transport network. Covirtua Cognition® enables the therapist to follow the participant's progress and the exercise live. The difficulty of each proposed activity was modulated and adapted according to the participant's performance and the therapist's self-assessment (for example, the therapist could add visual cues to make the task easier or, on the contrary, add new instructions during the exercise to make it more complex). Each participant benefited from cognitive training based on Covirtua Cognition®¹¹ software, with 4 45-minute sessions per week over the 4 weeks of the intervention (i.e. 12 hours of rehabilitation).

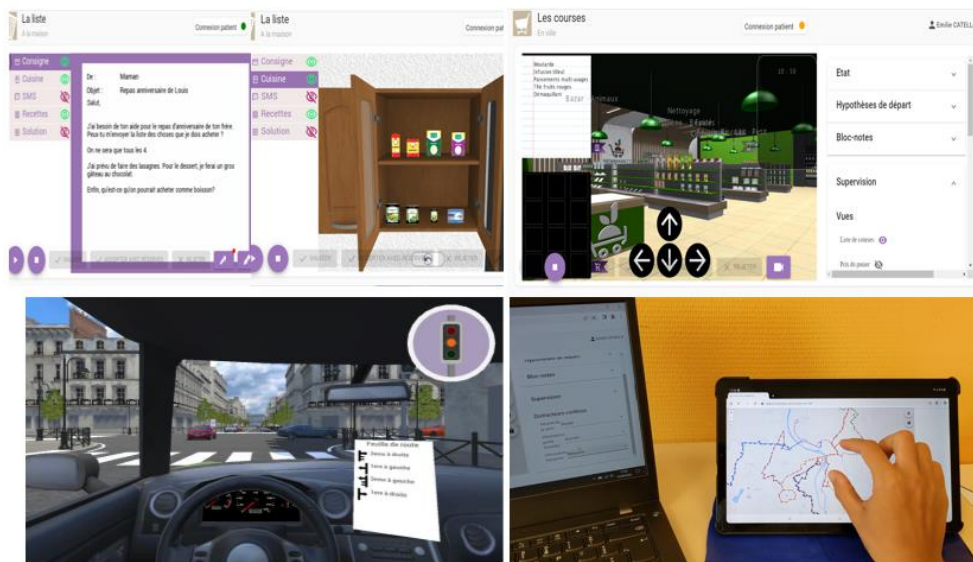


Figure 31. Example of Covirtua functional tasks. The list (top left), shopping in a supermarket (top right), following an itinerary (bottom left) and the city map (bottom right).

2.4 Primary Endpoint

In order to meet the main objective and determine the effect of the proposed rehabilitation on ADL performance, the objectives were evaluated in an ecological context using the GAS (Kiresuk & Sherman, 1968). This methodology is based on the development of individual objectives. Each objective was established using the SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic and Time-Bound) methodology (Bovend'Eerdt et al., 2009). Scoring ranges from -2 (initial level) to 0 (expected level) up to +2 (more than expected level):

- -2: participant 's initial performance level;
- -1: progress but objective not achieved;
- 0: objective achieved;
- +1: objective achieved better than expected;
- +2: most favorable result.

¹¹ <https://www.Covirtua.com/>

Three personalized objectives per participant were set at the start of the study, based on problematic situations in their daily lives. As recommended for the use of GAS in research, 5 levels were precisely described (Krasny-Pacini et al., 2016a; Steenbeek et al., 2008) in collaboration with occupational therapists, the participant and their caregiver (Krasny-Pacini et al., 2013). A blind review of the study was then carried out by an independent person. All individuals involved in this process have received specific training in the GAS methodology. For 12 weeks, GAS was measured by an independent assessor, blinded to the study phase, as recommended by Krasny-Pacini (2016). As advocated by Tate et al., (2013), inter-judge reliability was assessed for at least 20% of the measurements by a therapist independent of the treatment and blind to the study phases. Inter-rater agreement was calculated as the number of agreements/(agreements + disagreements) \times 100% (Kazdin, 1982).

Finally, each objective that showed an effect of the intervention was linked to a domain of the "Activity and Participation" component of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). ICF is a theoretical conceptual framework that provides healthcare professionals with a universal language of disability. It offers a wide choice of domains related to human functioning. Therefore, the idea was to go further by observing in which domain of daily life the intervention might have had the greatest effect.

2.5 Statistical Analysis

The recommendations on SCED analysis (Kratowill et al., 2013; Manolov & Moeyaert, 2017) call for visual and statistical analysis. To assess the effect of the intervention between baseline and up to 5 weeks after the end of the intervention, primary endpoint analysis was carried out for each defined objective. These analyses determine the extent to which GAS objectives have been achieved during the phases: A vs. B (short-term); A vs. B + Follow-up phase (FU) to assess effects some time after the end of the intervention and their maintenance. The effectiveness of the intervention was statistically evaluated by calculating an index of non-overlap of data points between phases: the TAU-U or the baseline-corrected version of the Tau-U (BC-TAU) in case of a significant baseline trend (Tarlow, 2017) (<https://ktarlow.com/stats/tau/>). Estimating whether a basic improvement trend is present allows us to subtract it to determine the proportion of improvement specifically linked to the intervention. Calculating TAU-U or the corrected version of Tau (BC-TAU-U) in the event of a significant baseline trend enabled us to quantify the effect of the intervention. Based on a correlation coefficient, the TAU-U value ranges from -1 to + 1 (the closer it is to 1, the greater the treatment effect). Effect size results are interpreted according to the conventions recommended by Vannest & Ninci, 2015: <0.2, small; [0.2-0.59], moderate; [0.6-0.8], large; and >0.8, very large. The result is significant if $p < 0.05$.

3. Results

3.1 The Participants

Twelve participants were included (7 men and 5 women). The average age was 57 and the average time since brain injury was 42 months. A description of participant characteristics is given in Table 1.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 1. Participants characteristics (n=12)

	Participant	Age	Gender	Time Since Stroke (month)	Cognitive Impairment	Neuropsychological Assessment GREFEX Score_Standard Deviation	
Group 1	P01	58	M	30	Impaired mental flexibility, perseveration, difficulty deducing rules, difficulties in accessing semantic storage and adapting. Slower speed of information processing.	Stroop (time, inter-demo)	NF*
						Trail Making Test (time, B-A)	NF*
						Verbal Fluency Categorical Letter	-4.16
						WCST _Perseveration	-2.69
						Number of categories	-6.54
						Total number of errors	-13.41
	P02	53	M	40	Mental flexibility capacities, difficulties in anticipation and organization, perseveration on certain activities and behaviors.	Stroop (time, inter-demo)	1.27
						Trail Making Test (time, B-A)	-1.48
						Verbal Fluency Categorical Letter	-0.67
						WCST _Perseveration	-1.22
						Number of categories	-1.15
						Total number of errors	-0.30
	P03	58	M	51	Slower speed of information processing. Impaired mental flexibility and perseveration.	Stroop (time, inter-demo)	-0.86
						Trail Making Test (time, B-A)	-0.14
						Verbal Fluency Categorical Letter	-2.85
						WCST _Perseveration	-1.86
						Number of categories	0.66
						Total number of errors	-0.30
	P04	70	W	22	Perseveration, slowing of information processing speed, difficulties in accessing semantic storage, mental flexibility, inhibitory control and rule deduction.	Stroop (time, inter-demo)	-1.86
						Trail Making Test (time, B-A)	-4.64
						Verbal Fluency Categorical Letter	-1.65
						WCST _Perseveration	-0.4
						Number of categories	-2.77
						Total number of errors	-1.83
	P05	59	M	10	Slowing of information processing speed, attentional fluctuations, mental flexibility difficulties and short-term memory deficits.	Stroop (time, inter-demo)	-2.15
Group 2						Trail Making Test (time, B-A)	0.28
						Verbal Fluency Categorical Letter	-4.15
						WCST _Perseveration	-1.96
						Number of categories	-1.51
						Total number of errors	0.60
							0.23
	P06	50	W	93	Perseveration. Difficulties in mental flexibility, rule maintenance and adaptation. Difficulty concentrating and planning actions.	Stroop (time, inter-demo)	-0.65
						Trail Making Test (time, B-A)	-1.09
						Verbal Fluency Categorical Letter	-1.29
						WCST _Perseveration	-2.16
						Number of categories	-1.86
						Total number of errors	-8.43
							-1.58
							-3.02

P01: Part B of the Trail Making Test could not be completed due to major difficulties indicating an impaired reactive mental flexibility process. Part A showed a significant slowdown. Interference management and inhibitory control could not be assessed using the Stroop Test due to difficulties with color naming.

P02 and P11: “For P02 and P11, the neuropsychological assessment scores appeared to be within the normal ranges although the "paper and pencil" tests are not always sufficient to detect impaired functions and activity limitations outside the test situation. For P02: the ISDC questionnaire (GREFEX) revealed a significant behavioral dysexecutive disorder, manifested mainly by a reduction in activities, with difficulties in anticipation and organization as well as perseveration on certain behaviors. P11 has short-term memory deficits leading to difficulties in planning appointments.”

Bold: Pathological Score (<-1.65 Standard Deviation); *NF: Not Finished or Not Realized.
WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 1: Continued

	Participant	Age	Gender	Time Since Stroke (month)	Cognitive Impairment	Neuropsychological Assessment	
						GREFEX Score	Standard Deviation
Group 3	P07	65	Man	13	Flexibility, rule deduction, inhibitory control, attention, language.	Stroop (time, inter-demo)	-16,55
						Trail Making Test (time, B-A)	-6,81
						Verbal Fluency Categorical Letter	-2,85 -3,6
						WCST _Perseveration	-3,83
						Number of categories	-1,78
						Total number of errors	-2,76
Group 3	P08	41	Woman	85	Flexibility, planning, attention.	Stroop (time, inter-deno)	0,41
						Trail Making Test (time, B-A)	0,19
						Verbal Fluency Categorical Letter	-1,47 -0,9
						WCST _Perseveration	-2,06
						Number of categories	-0,30
						Total number of errors	-1,41
Group 3	P09	61	Woman	26	Inhibitory control.	Stroop (time, inter-deno)	-2,21
						Trail Making Test (time, B-A)	-0,06
						Verbal Fluency Categorical Letter	-0,65 -0,70
						WCST _Perseveration	-1,03
						Number of categories	0,35
						Total number of errors	-0,59
Group 4	P10	59	Man	9	Low mental flexibility and deductive reasoning, errors of perseveration and haste. Attentional difficulties.	Stroop (time, inter-deno)	0,4
						Trail Making Test (time, B-A)	1,8
						Verbal Fluency Categorical Letter	-0,53 -1,89
						WCST _Perseveration	-1,54
						Number of categories	-0,74
						Total number of errors	-1,62
Group 4	P11	38	Man	13	Auditory-verbal short-term memory, visual recognition.	Stroop (time, inter-deno)	0,25
						Trail Making Test (time, B-A)	-1,25
						Verbal Fluency Categorical Letter	-1 -0,56
						WCST _Perseveration	-0,88
						Number of categories	0,22
						Total number of errors	0,39
Group 4	P12	55	Woman	83	Divided attention, errors due to haste.	Stroop (time, inter-deno)	-1,32
						Trail Making Test (time, B-A)	0,19
						Verbal Fluency Categorical Letter	0,37 0,05
						WCST _Perseveration	-2,06
						Number of categories	0,30
						Total number of errors	-0,60

Bold: Pathological Score (<-1.65 Standard Deviation); *NF: Not Finished or Not Realized.
WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

All participants completed a neuropsychological assessment using the Grefex battery. The participants had experienced a stroke of different etiology, responsible for dysexecutive disorders with various repercussions on their ADLs. The main complaints reported by participants concerned problems with attention, planning, engagement and management in performing ADLs. For 2 participants: P10 and P12, neuropsychological assessment results were within the normal range. However, "paper-and-pencil" tests may lack the sensitivity to detect impaired function and activity limitations outside the test situation (Chevignard et al., 2008). In fact, both reported difficulties in paying attention in everyday life. P12 also reported difficulties with memory, mental flexibility and reasoning.

All participants completed the no cognitive intervention phase (phase A) and the intervention phase (phase B). Of all the primary endpoint data from the 12 participants, 25 data points were missing (representing less than 3% of all measurements). The main reason was the participant's 'absence on the day of the assessment, which was the case for 6 participants (P02, P03, P06, P08, P09 and P11). Nevertheless, the data could be analyzed because the number of measurements per phase was sufficient (at least 3 points per phase) to carry out reliable analyses (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013).

3.2 Primary Endpoint: GAS

The description of each objective and the codes corresponding to the ICF domains as well as the participants' raw TAU-U data are detailed in Table 2.

In the short-term (A vs. B), 4 participants achieved at least one of their objectives (P03, P06, P08 and P11). From 3 to 5 weeks after the end of the intervention (A vs. B + FU), a positive and significant effect was observed for 8 participants. In fact, P02, P03, P04, P05, P06, P08, P10 and P11 achieved at least one of their objectives at the end of the study).

3.3 GAS and ICF Classification

According to the framework provided by the ICF, the objectives that have demonstrated a significant effect of the intervention belong to domains d2 and d9. Domain d2 corresponds to "General Tasks and Requirements" such as undertaking a single and/or multiple task(s) or managing daily life. Domain d9 refers to "Community, Social and Civic Life" such as recreational activities, leisure or participation in social life as a citizen.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 2. Descriptive data for each objective with ICF and results of statistical analyses for all patients

Participants	Goals	ICF Activities and Participation	(A1 vs. B)	(A1 vs. B+FU)	
Group 1	P01	1: Remember today's date	d2. General tasks and demands	TAU-U= 0.269; p= 0.235	TAU-U= 0.353; p= 0.064
		2: Taking the initiative to set the table	d2. General tasks and demands & d6. Domestic life	TAU-U = -0.167; p= 0.468	TAU-U = 0.145; p= 0.463
		3: Get back into Do It Yourself (DIY) activities	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	BC-TAU-U= -0.687; p= 0.001	BC-TAU-U= -0.692; p= 0.000
	P02	1: Improve short-term memory	d6. Domestic life & d7. Relationships and interactions with others & d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.409; p= 0.150	TAU-U = 0.448; p= 0.025*
		2: Preparing food	d6. Domestic life	TAU-U = 0.000; p= 1.000	TAU-U = 0.000; p= 1.000
		3: Get back into Do It Yourself (DIY) activities	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.075; p= 0.889	TAU-U = 0.036; p= 0.885
	P03	1: Reduce morning preparation time	d2. General tasks and demands	TAU-U = 0.035; p= 0.945	TAU-U = 0.162; p= 0.462
		2: Improve divided attention (dual task)	d7. Relationships and interactions with others & d9. Community, social and civic life	TAU-U= 0.539; p= 0.037*	TAU-U= 0.605; p= 0.003**
		3: Retain essential information from the radio flash	d7. Relationships and interactions with others & d9. Community, social and civic life	TAU-U = -0.093; p= 0.740	TAU-U = 0.091; p= 0.664
Group 2	P04	1: Recall information from films or series	d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.218; p= 0.442	TAU-U = 0.180; p= 0.373
		2: Resume leisure activities	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands & d6. Domestic life & d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.055; p= 0.890	TAU-U = 0.083; p= 0.696
		3: Laundry storage	d2. General tasks and demands & d6. Domestic life	TAU-U = 0.335; p= 0.219	TAU-U= 0.432; p= 0.029*
	P05	1: Schedule an appointment	d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.233; p= 0.352	TAU-U= 0.404; p= 0.040*
		2: Remember the midday TV show	d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.389; p= 0.122	TAU-U= 0.519; p= 0.011*
		3: Agenda management	d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	BC-TAU-U = 0.434; p= 0.067	BC-TAU-U= 0.581; p= 0.004**
	P06	1: Synthesize information from a newspaper article	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands	TAU-U = 0.339; p= 0.170	TAU-U = 0.390; p= 0.047
		2: Understand and act on instructions without having to rephrase them	d2. General tasks and demands & d7. Relationships and interactions with others	TAU-U= 0.715; p= 0.003**	TAU-U= 0.546; p= 0.006**
		3: Managing emotion	d2. General task and demands	TAU-U = 0.539; p= 0.080	TAU-U= 0.494; p= 0.027*

ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health; d1. Learning and application of knowledge; d2. General tasks and demands; d3. Communication; d6. Domestic life; d7. Relationships and interactions with others; d8. The great domain of life; d9. Community, social and civic life.

Bold: Objectives that showed an effect of the intervention. BC-TAU-U: Baseline Corrected TAU-U. The effect size is considered small if TAU-U<0.2; medium if 0.2<TAU-U<0.6; large if 0.6<TAU-U<0.8 and very large if TAU-U>0.8. TAU-U p-values: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

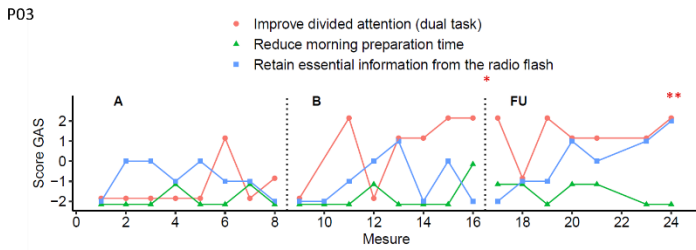
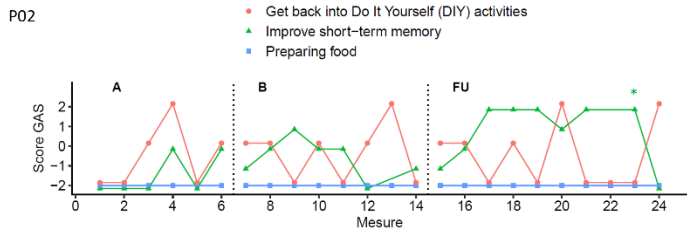
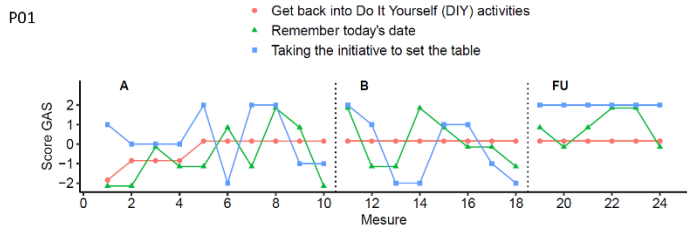
Participants	Goals	ICF Activities and Participation	(A1 vs. B)	(A1 vs. B+FU)	
Group 3	P07	1: Resume leisure activities	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	TAU-U= -0.320; p= 0.312	TAU-U = -0.361; p= 0.102
		2: Menu management	d2. General tasks and demands & d6. Domestic life	TAU-U = -0.311; p= 0.248	TAU-U = -0.378; p= 0.071
		3: Administrative management: e-mails and bank account	d2. General tasks and demands & d8. The great domain of life	BC-TAU-U= -0.734; p= 0.002	BC-TAU-U= -0.628; p= 0.000
	P08	1: Keeping track of her son's homework and liaison notebook	d1. Learning and application of knowledge & d2. General tasks and demands & d7. Relationships and interactions with others	TAU-U = -0.031; p= 1.000	TAU-U = -0.045; p= 0.882
		2: Taking the initiative to carry out ADLs	d2. General tasks and demands & d6. Domestic life & d9. Community, social and civic life	TAU-U= 0.530; p= 0.030*	TAU-U= 0.508; p= 0.012*
		3: Administrative management: mail and bank account	d2. General tasks and demands & d8. The great domain of life	TAU-U= 0.798; p= 0.001**	TAU-U= 0.598; p= 0.003**
	P09	1: Resume leisure activities	d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.000; p=1.040	TAU-U = -0.185; p= 0.342
		2: Managing menus and shopping lists	d2. General tasks and demands & d6. Domestic life	BC-TAU-U= -0.735; p= 0.000	BC-TAU-U= -0.713; p=0.000
		3: Improve short-term memory	d1. Learning and application of knowledge	TAU-U = 0.000; p= 1.038	TAU-U = 0.144; p= 0.483
Group 4	P10	1: Remember the TV shows watched	d9. Community, social and civic life	TAU-U = 0.228; p= 0.381	TAU-U= 0.405; p= 0.043*
		2: Reply to text messages	d2. General tasks and demands & d3. Communication & d7. Relationships and interactions with others	TAU-U = -0.085; p= 0.774	TAU-U = -0.285; p= 0.153
		3: Watch and communicate weather information	d2. General tasks and demands & d7. Relationships and interactions with others 7 & d9. Community, social and civic life	TAU-U = -0.025; p= 0.957	TAU-U = 0.012; p= 0.975
	P11	1: Improve concentration and memory	d1. Learning and application of knowledge & d3. Communication	TAU-U= 0.690; p= 0.004**	TAU-U= 0.695; p= 0.001**
		2: Agenda and appointment management	d2. General tasks and demands & d9. Community, social and civic life	BC-TAU-U= -0.730; p= 0.000	BC-TAU-U= -0.725; p= 0.000
		3: Improve execution speed in dual tasks	d1. Learning and application of knowledge	TAU-U= 0.476; p= 0.036*	TAU-U= 0.517; p= 0.008**
P12	1: Improve memory: recall motor sequences	d1. Learning and application of knowledge	TAU-U = 0.300; p= 0.281	TAU-U = -0.039; p= 0.864	
	2: Improve execution speed in dual tasks	d1. Learning and application of knowledge & d3. Communication	TAU-U = 0.120; p= 0.719	TAU-U = 0.313; p= 0.126	
	3: Improve working memory in dual tasks	d1. Learning and application of knowledge & d3. Communication & d9. Community, social and civic life	TAU-U = -0.405; p= 0.128	TAU-U = -0.289; p= 0.140	

ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health; d1. Learning and application of knowledge; d2. General tasks and demands; d3. Communication; d6. Domestic life; d7. Relationships and interactions with others; d8. The great domain of life; d9. Community, social and civic life.

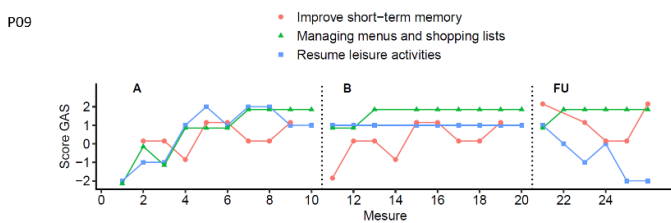
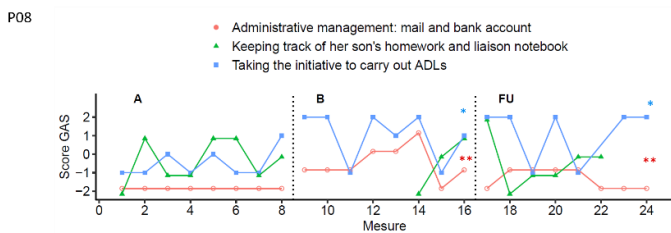
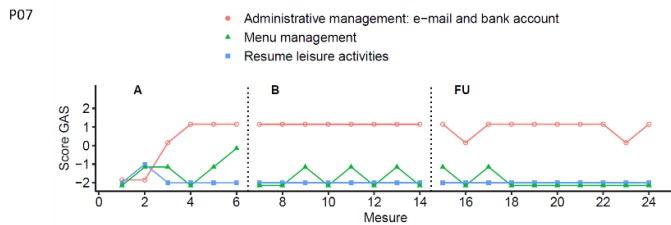
Bold: Objectives that showed an effect of the intervention. BC-TAU-U: Baseline Corrected TAU-U. The effect size is considered small if TAU-U<0.2; medium if 0.2<TAU-U<0.6; large if 0.6<TAU-U<0.8 and very large if TAU-U>0.8. TAU-U p-values: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

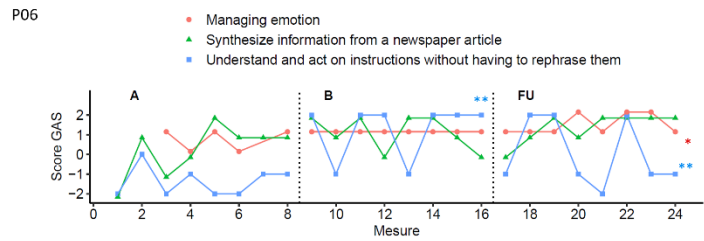
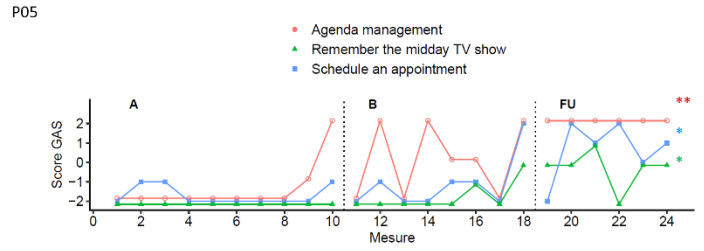
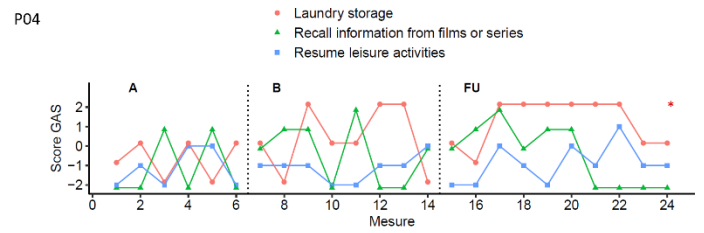
Group 1



Group 3



Group 2



Group 4

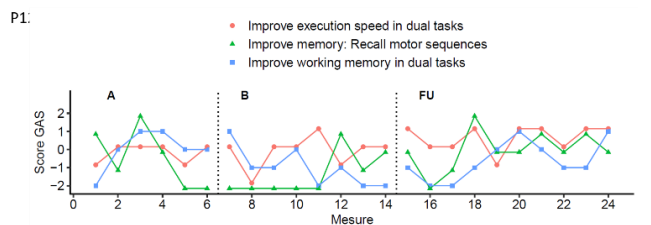
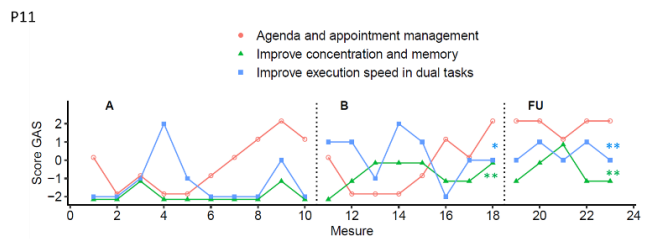
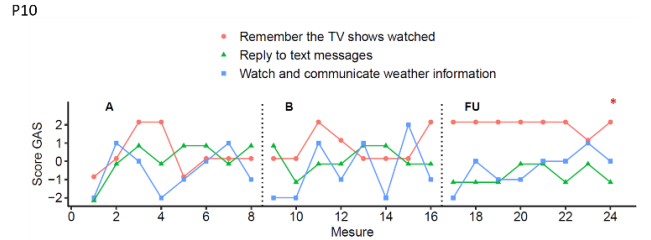


Figure 32. Evolution of Goal Attainment Scale (GAS) scores for all participants across the different phases: baseline (A), intervention (B) and follow-up (FU).

GAS scores: -2: initial level; -1: progress but goal not achieved; 0: goal achieved as expected; +1: goal achieved better than expected; +2: most favorable outcome. For each participant, the 3 goals are represented by a different color (red, blue and green). Tau-U p-values: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

3.4 Inter-Rater Reliability (IRR)

Overall, 29 of the 36 objectives in our study achieved a very high level of concordance (>80%). For 2 objectives, the inter-rater reliability was 66% and 77% respectively, which still demonstrates a high level of concordance (value between 0.61-0.80). Finally, for 5 objectives, inter-rater reliability was between 50% and 60% and therefore considered moderate (value between 0.41-0.60) (Landis & Koch, 1977).

Table 3. Number of Inter-Rater Reliability for each goal and for all goals per patient

	Patient	Goals	Number of Agreements (%) for Each Goal	Number of Agreements (%) for All Three Goals
Group 1	P1	1	60%	60%
		2	60%	
		3	60%	
	P2	1	50%	83%
		2	100%	
		3	77%	
	P3	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
Group 2	P4	1	100%	89%
		2	66%	
		3	100%	
	P5	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P6	1	77%	76%
		2	100%	
		3	50%	
Group 3	P7	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P8	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P9	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
Group 4	P10	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P11	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P12	1	81%	94%
		2	100%	
		3	100%	

Observer Agreement was obtained by calculating the ratio (number of agreements)/(agreements + disagreements) × 100% (Kazdin, 1982).

IRR could be determined for at least 20% of the measurements. It was calculated for each goal and for the set of 3 goals per participant. It is considered high, with a compliance rate of at least

80% (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). Despite these recommendations, the IRR of the present study ranged from 60 to 100% and was considered moderate when it was below 80%.

The low IRR of objective 1 can be explained by differences in the interpretation of objectives or differences in the evaluation of the results. During the study, recommendations were implemented. Note that therapists gained more experience with GAS, leading to an improvement in inter-rater reliability (the average IRR increased from 60% for the first patient included to 100% for the last one). The average IRR was 92% for all objectives for all participants.

4. Discussion

The objective of this study was to assess the effects of cognitive rehabilitation in a virtual environment on performance in activities of daily living among chronic phase post-stroke participants with a dysexecutive syndrome.

Participant performance on ecological tasks (GAS) was monitored throughout the 3 phases of the study, using an individualized approach (SCEDs).

For participants, the achievement of objectives was mainly observed some time after the intervention. In fact, at least one objective had been improved due to the intervention 3 to 5 weeks after the end of the intervention (A vs. B + FU) for 8 participants and in the short-term for 4 participants (A vs. B).

4.1 Effectiveness of Covirtua Cognition® on Performance in Everyday Life

4.1.1. Short-Term Effects

To assess short-term effects, GAS scores were compared between baseline (phase A) and the intervention phase (phase B). Only 4 participants achieved at least one of their objectives in the short-term. The duration of the intervention may have been too short for participants to be able to benefit fully and for improvements to be observed in everyday life.

4.1.2. Effect Some Time After the Intervention

Evaluation after the intervention was carried out 3, 4 and 5 weeks after the end of the intervention, depending on the randomization of participants. The effects of the intervention seem to be mainly visible some time after the intervention. A significant improvement in GAS scores was observed in 8 participants when comparing phase A with phases B and FU. It is interesting to emphasize that, given the nature of the intervention, it is not surprising that participants may have needed time to develop and implement cognitive strategies in everyday life, visible a few weeks after the intervention.

4.2 Choice of Repeated Measurement: GAS

This method offers the advantage of an ecological assessment of patient performance where each objective is personalized and unique. The individual character of each objective, which is meaningful to the participant, is a key element in motivating him or her to achieve it. What is more, the participant is involved and engaged in the rehabilitation (Krasny-Pacini et al., 2013).

4.2.1. GAS and ICF

With regard to the domains of human functioning in everyday life described in the ICF, the objectives that showed an effect of the intervention mainly refer to the following areas: d2. General Tasks and Requirements such as undertaking a single and/or multiple task(s) or managing daily life and d9. Community, Social and Civic Life. It is interesting to highlight that the objectives that showed an effect of the intervention, mainly related to activities that involve several EFs simultaneously, such as planning, problem-solving, inhibition and mental flexibility (e.g. objective 3 for P07: administrative management of emails and bank accounts). It is worth making the connection with the use of Covirtua Cognition® which helped mobilize and train all these EFs during the intervention phase (phase B).

4.2.2. GAS and IRR

In the literature, inter-rater reliability (IRR) is considered high when it achieves a compliance rate of at least 80% (Kratochwill et al., 2013; R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). In our study, only 7 of the 36 targets had an inter-rater reliability of less than 80%.

Differences in interpretation of GAS objectives may be due to the difficulty of transcribing a cognitive difficulty from everyday life into an observable target behavior. Indeed, in some cases, this lack of clarity in the wording of the GAS levels may have led to a difference in scoring between the two therapists. In addition, the information reported by caregivers and/or participants may have lacked precision, leading to different interpretations and ratings between two therapists. These factors were taken into consideration and several recommendations were implemented during the course of the study. It should be noted that therapists gained more experience with rating the GAS scale over the course of the study, which improved inter-rater reliability. The IRR average rose from 81% for the first cohort to 98% for the last.

4.2.3. GAS Limitations

GAS is a relevant tool for setting personalized cognitive goals. Its relevance in clinical research is real (Krasny-Pacini et al., 2013) but it can be subject to bias. In fact, score variability and the presence of a floor and/or ceiling effect have been observed in some cases. Lastly, repetition execution of the GAS may also have encouraged a probable coaching effect in some participants.

4.2.3.1. Score Variability

For some participants, the variability of GAS scores can be explained by the difficulty of controlling the influence of environmental factors when carrying out the activity (for example, objective 2 for P1: setting the table when the participant is going to a restaurant; objective 3 for P1: tinkering outdoors when the weather is bad). The environmental context must therefore be taken into account when setting individual objectives. To overcome this bias, it was proposed that at least 1 of the 3 objectives should correspond to a target behavior that could be directly observed on the day of the on-site assessment, without the influence of external factors. Finally, managing participant fatigue and motivation can also have an impact on score variability. However, the large number of repeated measurements in SCED studies minimizes this bias.

4.2.3.2. Floor and Ceiling Effects

The GAS scale is an ordinal scale with a limited range of scores making it subject to the ceiling effect. In fact, if goal scores reach the maximum score of +2 as early as phase A, no further improvement in goal-related performance during and after the intervention phase is quantifiable, therefore masking a possible intervention effect. This underlines the importance of defining the initial state, as well as each stage, as closely as possible to the real difficulties encountered by the patient in daily life. The presence of the caregiver was essential to limit the gap between the participant's real abilities and reality. To limit the ceiling effect and therefore improve sensitivity to change, certain parameters such as the nature and degree of assistance provided in carrying out the tasks performed or the definition of target behavior with an unrestricted data range (e.g. number of correct responses, frequency and/or duration of tasks performed, etc.) were also used. Similarly, behaviors with limited evolution should also be avoided especially when a baseline trend is expected. Finally, the absence of severe disorders, notably in 1 participant (P12), could also explain the occurrence of a ceiling effect. In reality, given his cognitive abilities, which were considered to be high compared with the other participants, he achieved his objectives very quickly in phase A, making it impossible to observe any possible effect of the intervention in phase B.

Conversely, a floor effect can be observed when the levels of difficulty between GAS levels are too high to allow the participant to improve his or her score. In this case, the score does not exceed the -2 level, even though improvements specifically linked to the intervention could have been observed.

From a general point of view, we have noted the complexity of translating real difficulties into target behavior for certain GAS objectives. Indeed, accurately determining the initial performance level has sometimes proved complex since it needs to be adapted to the participants' living environment (Krasny-Pacini et al., 2013).

4.2.3.3. Repetition of Measurements

The SCED design requires a large number of repeated measurements, which can sometimes induce a coaching effect, i.e. an effect that leads to improvements in performance without being due to the intervention. Several factors may be responsible for this effect, such as the fact that defining objectives with the participant at the start of the study, even before the intervention is introduced, can motivate the participant to achieve them. In addition, assessing GAS 2 times/week may have indirectly reinforced this effect through the repetition of the same question (e.g., asking the participant whether they have achieved their goal acts as a reminder to achieve it) or direct observation of the participant's activity achievement.

This effect was particularly noticeable for P5, where the therapist had to call the participant back several times because he regularly forgot the technical aids (such as his diary and telephone) needed to score the GAS. These reminders may have improved his performance. This bias was controlled as far as possible by evaluating the activity from information reported by the caregiver, in particular through the use of scoring aids (such as text messages or personalized tables to be completed by the caregiver). Moreover, during the study, we were careful to ensure that therapists did not direct the participant's attention towards achieving one of the goals.

Controlling these biases remains a major challenge for reliable interpretation of the results. Similarly, the choice of repeated measures is crucial in SCED for evaluating the effectiveness of a cognitive intervention.

4.4 Study Limitations

Participants' baseline performance as assessed by GAS tended to improve from the first phase of the protocol (phase A). The presence of baseline trends could be corrected when significant. One hypothesis is that these trends may have been the consequence of a possible "Hawthorne effect". This term is used to describe situations where the simple fact of being cared for, observed or being under surveillance leads to a change in behavior, even in the absence of any other significant intervention. In a future study, it would be insightful to extend the duration of the baseline until scores are stable before introducing the intervention. It is important to note that adapting the baseline duration for each patient can be restrictive to set up within a rehabilitation department.

The RoBiNT (Risk of Bias in N-of-1 Trials) scale (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013) was evaluated (Table 4). The total score was 23/30. With a score of 14/16, external validity remains a strong point of this study. Internal validity (9/14) could have been better. However, given the nature of the intervention, certain criteria such as participant and therapist blinding were either not possible or not relevant. With regard to randomization, only the introduction of the intervention phase (B) was randomized between the 3 subjects in each group. Inter-rater reliability was verified for at least 20% of the measurements for the 12 participants. It should be noted that the design criterion, which is the most important factor, was respected, giving this study adequate experimental quality.

Table 4. Scores on the Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale

Each item of the RoBiNT scale has been scored and a justification provided.

<i>Internal Validity</i>	Score (Range 0- 2)	Justification
1. Design	2	Three demonstration of treatment effect (multiple baseline design across 3 participants)
2. Randomization	1	The introduction of the intervention phase (B) was randomized across the 3 subjects in the group
3. Sampling Behavior	2	There were at least 6 points per phase
4. Blinding Patient Therapist	0	No blinding of participant and therapist was possible
5. Blinding Assessor	2	The assessor who rated GAS was blind to the intervention phase
6. Inter-Rater Reliability	2	At least 20% of the repeated measurements of each patient will be rated by 2 independent assessors for almost all measures
7. Treatment Adherence	0	Treatment adherence has not been examined

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

External Validity

8. Baseline Characteristics	2	Participant characteristics with cognitive impairment and neuropsychological assessment were provided
9. Therapeutic Setting	1	The therapeutic setting was briefly described
10. Target Behavior	2	The methodology and scoring of GAS were detailed
11. Intervention	2	The frequency and duration of each session of the intervention were described
12. Raw Data Record	2	Raw data of target behavior were provided for each phase (Appendix B in Supplementary Data)
13. Data Analysis	2	Visual and statistical analysis were described
14. Replication	2	Original plus 3 replications
15. Generalization	1	Generalization measures (AMPS) were assessed at baseline, immediately after and 1 month after the intervention

Total Score: 23/30; Internal Validity: 9/14; External Validity and Interpretation: 14/16.

4.5 Applicability

The participants were satisfied with the use of the activities offered in the virtual environment with Covirtua Cognition®. For therapists, this rehabilitation offers the advantage of adapting the difficulty of the intervention to each participant depending on their performance. This study showed that setting up a SCED to evaluate the effectiveness of a cognitive intervention in a rehabilitation department was feasible. Recommendations are available for researchers and healthcare professionals to develop and carry out this type of study within their medical care and rehabilitation departments (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013; R. Tate & Perdices, 2019).

5. Conclusion

Our results demonstrate a moderate effect of Covirtua Cognition® on ADL performance (ecological tasks). The effect of our intervention seems to be most effective some time after the intervention, i.e. 3 to 5 weeks after the end of the intervention.

The strength of the SCED design lies in its individualized approach which enables precise analysis for each GAS objective. These heterogeneous results underline the fact that this type of rehabilitation can be effective for some participants. Deeper analyses could be carried out to refine the profile of patients who respond to this type of intervention.

Further studies would therefore be necessary to increase the number of replications so that results can be generalized and professional practices improved.

3.3 Contribution 2: Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals

3.3.1 Contexte et objectifs

Dans cette deuxième contribution, nous avons cherché à maximiser et renforcer les transferts de compétences acquises lors des AVQ. Pour cela, nous avons combiné au programme Covirtua Cognition®) évalué dans la première contribution, une autre approche visant à moduler l'excitabilité corticale, nous avons intégré une autre approche visant à réguler l'activité cérébrale, à savoir : la stimulation électrique transcrânienne aléatoire (tRNS).

Nous avons supposé que la tRNS potentialiserait les effets de la rééducation et pourrait également favoriser les effets de transfert d'apprentissage.

L'objectif principal de cette contribution expérimental est d'évaluer les effets de l'entraînement cognitif (Covirtua Cognition®) couplé à la stimulation transcrânienne (tRNS) sur l'évolution des performances en situations écologiques chez des patients cérébro-lésés ayant un syndrome dysexécutif. Nous avons utilisé un design similaire (lignes de base multiples à travers les participants) ainsi qu'une mesure répétée identique (Goal Assessment Scale - GAS) pour évaluer les effets de ce programme de rééducation combiné.

Cette deuxième contribution présente les résultats des scores de la GAS de ce SCED.

Une partie des résultats, qui n'a pas pu être traitée dans la lettre à l'éditeur, est abordée dans la synthèse des résultats de la discussion de cette thèse.

Un article original a été soumis en Juillet 2023 dans les *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Cette version a été refusée tout en proposant de soumettre de nouveau sous une forme de « lettre à l'éditeur ». L'article original a été modifié pour être conforme à ce format. La lettre à l'éditeur a été soumise le 15 décembre 2023, une version a été corrigée et soumise en avril 2024. Cette dernière version est actuellement en révision.

Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals.

C.Lebely, E.Leprou, C.Hamery, E.Montane, I.Bigarre, A.Lelièvre, M.Martin, M.Eymard, P.Peran, C.Bidou, E.Catella, B.Gentilhomme^a, R.Besse-Armise, S.Scannella, X.De Boissezon

Une partie des résultats de cette étude ont été présentée lors du 36^{ième} et 37^{ième} congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER) en décembre 2022 à Rennes ainsi qu'à Lille en octobre 2022. Deux présentations orales ont également été réalisées lors de l'ISPRM (Société internationale de médecine physique et de réadaptation) en juillet 2022 à Lisbonne, ainsi qu'au congrès ECNR (Congrès européen de neuro-réhabilitation) en août 2023 à Lyon.

De plus, le prix de la meilleure communication a été obtenu en mars 2022 lors de la Journée Scientifique des Doctorant.es (JSDoc).

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Enfin, cette recherche fait l'objet de deux présentations orales sous forme de « poster » lors du 39^{ième} congrès de la SOFMER (SOciété Française de MÉdecine Physique et Réadaptation), en octobre 2023 au Havre et en Juillet 2022 à Paris lors du Forum international du FENS (Federation of European Neuroscience Societies).

Cognitive remediation combined with brain stimulation after acquired brain injury: A single case experimental design with 15 individuals

C.Lebely^{a,b}, E.Lepron^c, C.Hamery^c, E.Montane^a, I.Bigarre^a, A.Lelièvre^a, M.Martin^a, M.Eymard^a, P.Peran^b, C.Bidou^a, E.Catella^a, B.Gentilhomme^a, R.Besse-Armise^a, S.Scannella^c, X.De Boissezon^{a,b}

^a Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospital of Toulouse, 1 Av du Pr Jean Poulhes, Toulouse, France.

^b ToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, Pl. du Dr Joseph Baylac, Toulouse, France.

^c ISAE-SUPAERO, University of Toulouse, 10 Av. Edouard Belin, 31400, Toulouse France

Dear Editor,

Executive function (EFs) disorders can occur following traumatic or vascular brain injury. Impairment of these cognitive processes can lead to deficits in working memory, divided attention or mental flexibility, which can cause difficulties in initiating, planning or organizing actions (Godefroy et al., 2010). These deficits have a direct impact on participants' lives. Several cognitive remediation approaches have been developed to improve the management of activities of daily living in brain-damaged participants with EFs deficits (K. D. Cicerone et al., 2019). However, the available cognitive remediations, such as analytical approaches, are mostly of low ecological validity, and correspond to laboratory tasks in rehabilitation centers (e.g., paper-and-pencil). These approaches focus on the impairments and abilities of a specific EF, which does not sufficiently reflect the participant's activity limitations in daily life (Chevignard et al., 2008). Furthermore, the effectiveness of more ecological rehabilitation to improve EFs has been demonstrated (Q. Zhang et al., 2021).

To improve the possibilities of transferring learning to everyday life, we propose a “pseudo ecological” training (Covirtua Cognition®)¹², which has several real-life functional simulations, such as shopping or driving a car in a virtual environment. We consider this program to be “pseudo ecological” since the functional activities proposed are on a 2D screen, and not in the participant's home. The three main reasons why we chose pseudo-ecological over ecological activities are: these activities are difficult to implement, if not impossible, in a rehabilitation center; the functional exercises can be performed in a controlled, safe environment (e.g., driving a car); and Covirtua offers an individualized approach, which means that the difficulty of each activity can be modulated according to the participants' abilities and adjusted as they make progress.

In parallel, transcranial electrical stimulation (tES) has emerged as a tool to modulate the excitability of neurons. One application concerns the improvement of symptoms associated with brain disorders. Of the different techniques available, transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) has been shown to modulate brain plasticity by increasing cortical

¹² <https://www.Covirtua.com>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

excitability (Moret et al., 2019) and theoretically potentiates the effects of cognitive training (Elmasry et al., 2015). Cognitive training, coupled with tRNS, has been shown to improve working memory performance in healthy participants (Murphy et al., 2020).

We hypothesized that a combination of these two approaches concomitantly could offer promising prospects for improving EFs. It could also be a “more ecological” approach whereby skills that were not necessarily acquired in the program could be maximally transferred to activities of daily living.

To assess the effect of such an intervention, we used a single case experimental design (SCED) with replications of multiple baselines across participants. With this design, the effect of the intervention can be evaluated on a small number of persons with heterogeneous characteristics. It is particularly well-suited for participants with a wide range of brain injuries and symptoms. The small number of participants is compensated by multiple measurements of the primary outcome with participants as their own controls (R. L. Tate & Perdices, 2019). Moreover, this model is suitable for studying interventions aimed at the acquisition of a new skill with the expectation that an effect will be maintained beyond the end of the intervention (Krasny-Pacini, 2023).

The trial was approved by the *EST I ethics committee* and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04253522). The experimental process lasted 12 weeks and had three different phases: A (baseline), B (the intervention phase) and FU (the follow-up phase). The intervention was introduced sequentially, and the duration of the baseline phase was randomized among the participants. Consequently, the duration of the baseline phase varied between 3, 4 and 5 weeks, depending on the order of randomization. Similarly, the follow-up phase lasted 5, 4 or 3 weeks, for an overall duration of 12 weeks. The experimental design is presented in Figure 33.

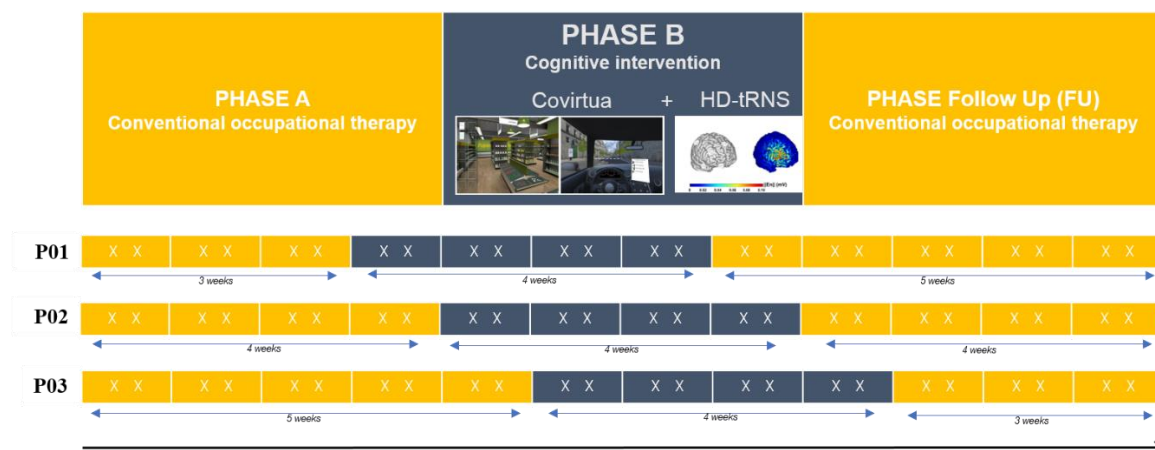


Figure 33. Multiple Baseline Design across 3 participants with 3 successive phases.

A without cognitive intervention, B with intervention combining cognitive training (Covirtua) and transcranial random noise stimulation (tRNS) and FU (Follow Up) without cognitive intervention. Phase B Cognitive intervention: **Covirtua** functional tasks with example of shopping task in a supermarket (left) and following an itinerary (right). **HD-tRNS** montage with influence map over the white matter of the right DLPFC. One central electrode positioned (F4) at the stimulating site and 4 other electrodes (F8; C4; FZ and FP2) as the return electrodes. Extracted from NIC2 software v.2.0.10 (Neuroelectrics®). The baseline duration varies for each participant between 3, 4 and 5 weeks. Intervention phase (B) lasts 4 weeks and the total duration of the experimental procedure lasts 12 weeks for all participants. X: corresponds to each GAS assessment, 24 measures in total for each goal

Throughout the three successive phases, each rehabilitation session lasted 45 minutes, 4 times a week, and was run by the same occupational therapist (OT). Phases A and FU consisted of standard occupational therapy with no specific cognitive remediation (e.g., rehabilitation focusing on motor or sensory disorders). Phase B lasted 4 weeks for all participants. The intervention for phase B consisted of cognitive training based on the Covirtua software coupled with a 20-minute tRNS. tRNS was based on the application of low-intensity electrical current of 1 mA according to current recommendations (Villamar et al., 2013). We used a high-definition (HD) montage which has the advantage of inducing a more focal stimulation (Villamar et al., 2013). It corresponded to 1 central electrode positioned at the stimulating site over the right Dorsolateral Prefrontal Cortex (rDLPFC), which is directly involved in executive functioning (Brunyé et al., 2019), and 4 return electrodes. The duration of cognitive training was guided by the data from the systematic review by Zhang et al. (2021) where the therapy duration was mainly 4 weeks with the frequency varying from 2 to 5 times per week.

Five groups of three brain-damaged participants were included (see Table 6 in supplementary data). One participant withdrew from the study due to family issues.

We assessed performance in everyday life situations with the Goal Attainment Scaling (GAS) score. This tool has been validated for use in clinical research (Krasny-Pacini et al., 2016) and is used here as the primary outcome (i.e., the repeated measurement).

Three 5-level individualized goals were precisely defined for each participant at the inclusion visit before the start of phase A (Steenbeek et al., 2010). They were developed in collaboration with the participant the OT in charge of the participant and the caregiver. If necessary, the therapists used the Canadian Occupational Performance Measure (COPM) (M. Law et al., 1994) interview or the goal determination grid OT'HOPE A¹³ (Perrault & Giroux, 2021). The goals defined were Specific, Measurable, Achievable, Realistic/Relevant and Timed (SMART criteria) (Bovend'Eerd et al., 2009). Each goal was assessed and scored twice a week (i.e., 24 measurements) by an OT trained in GAS methodology, independent from the participant's care and blind to the phase. Among the 3 goals defined per participant, some were assessed by the OT and others were assessed based on the patient (or caregiver) reported outcome measures (PROM). This provided an assessment of the effect of the intervention in an ecological setting by indirect observation. Others were assessed by direct observation of the performance by the OT, which allowed for more objective measurement of the participant's progress. Inter-observer agreement (IOA) was assessed for at least 20% of the measures by an independent assessor blinded to the study phases, and the mean IOA was 82% (the details for each goal per participant are provided in Table 7 in supplementary materials).

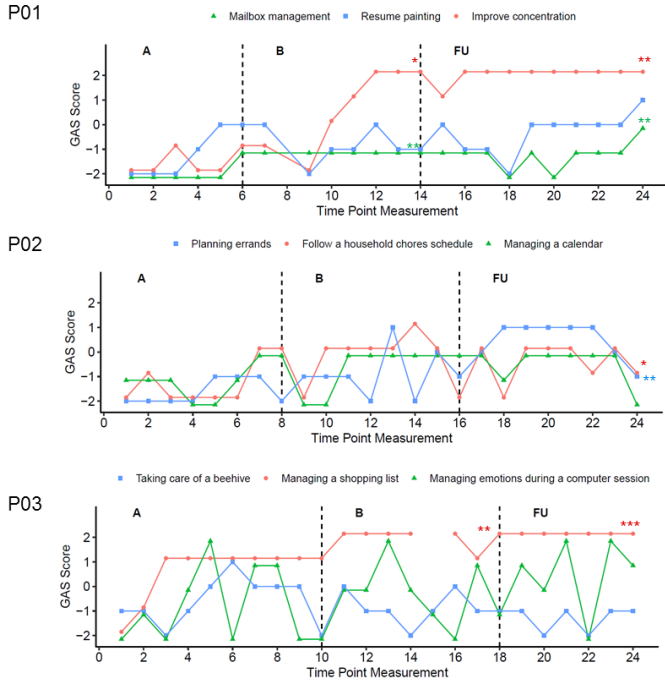
In accordance with current recommendations (Kratochwill et al., 2013; Tarlow, 2017), we carried out visual and statistical analyses of the changes in GAS scores. Regarding the visual inspection, we examined the trend between phases A and B to assess whether the intervention had a short-term effect (A vs. B) and an overall effect, 1 month after the end of the intervention (A vs. B+FU).

Detailed graphs of GAS "raw" scores are presented for all participants (Figure 34).

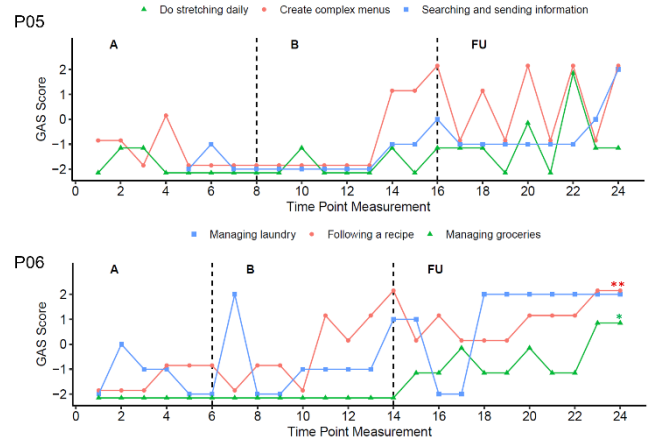
¹³ <http://www.ot-hope.com>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

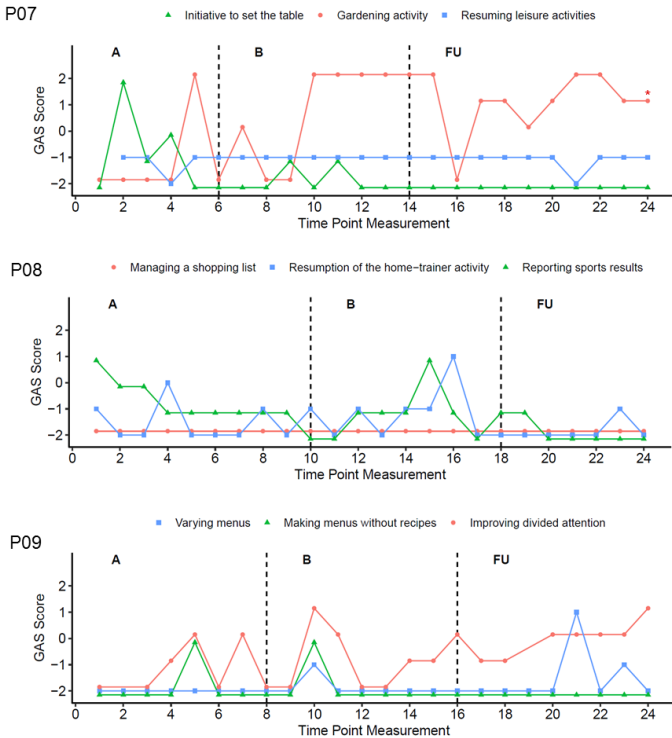
Group1



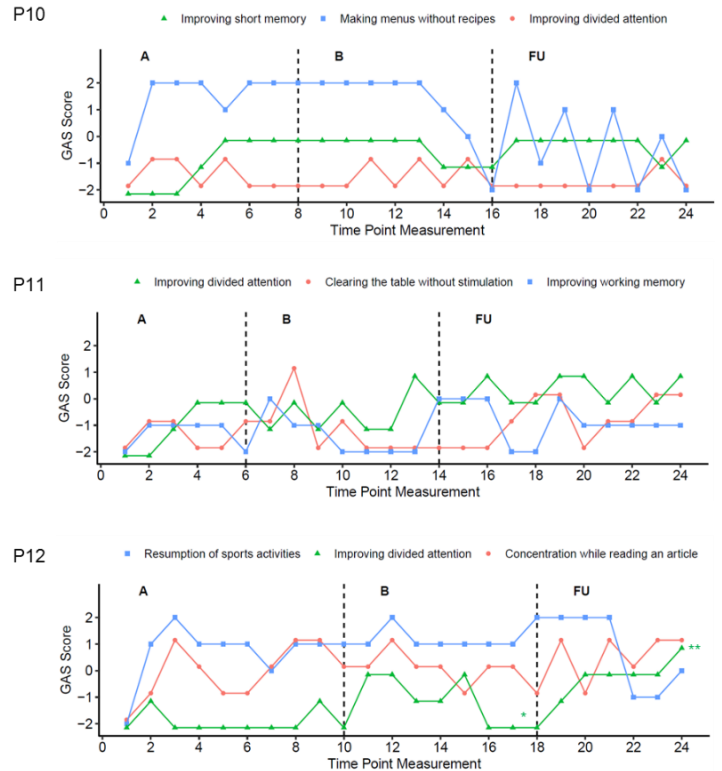
Group2



Group3



Group4



Group5

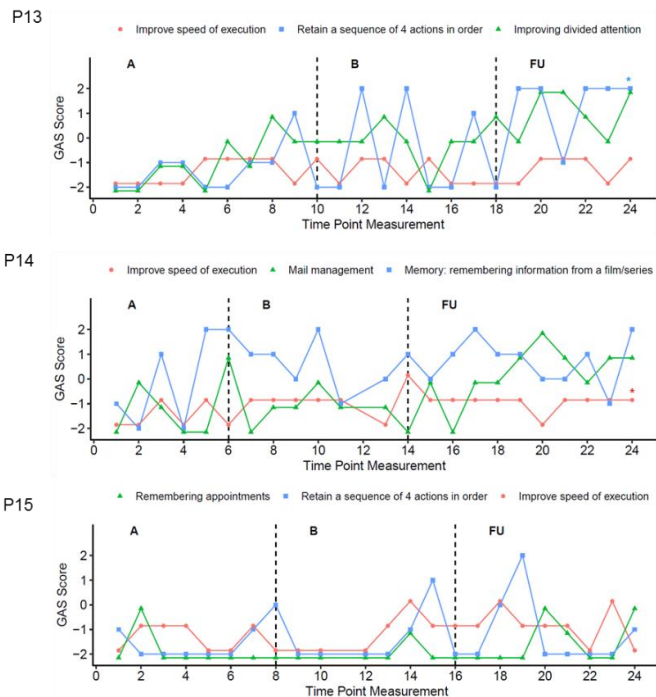


Figure 34. Evolution of Goal Attainment Scale (GAS) scores for all participants across the different phases. Baseline (A), intervention (B) and follow-up (FU). GAS scores. -2: initial level; -1: progress but goal not achieved; 0: goal achieved as expected; +1: goal achieved better than expected; +2: most favorable outcome. For each participant, 3 goals are represented by a different color (red, blue and green). Tau-U p-values: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Concerning statistical analyses, we calculated the TAU-U described by Tarlow (Tarlow, 2017) or the baseline corrected version (BC-TAU-U) in case of a significant baseline trend¹⁴ between phases. The TAU-U characterizes the size of the treatment effect and was calculated for each participant and each goal, comparing phase A to phase B to assess short-term effects, and comparing phase A to phases B and FU together to assess the overall effect of the intervention. We did not directly compare phase A to phase FU because they are not adjacent, which is a mandatory condition for TAU-U analysis. The description of each goal and raw data of TAU-U are detailed in Table 5.

¹⁴ <https://ktarlow.com/stats/tau>

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 5. Descriptive data for each objective and results of statistical analyses for all patients

Participants	Goals	A vs. B	A vs. B+FU	
Group 1	P01	1 : Mailbox management	TAU-U=0.85 ; p=0.004	TAU-U=0.65 ; p=0.002
		2 : Resume painting	BC-TAU-U= -0.75 ; <i>p=0.004</i>	BC-TAU-U=-0.64 ; <i>p<0.001</i>
		3 : Improve concentration	TAU-U=0.62 ; p=0.021	TAU-U=0.69 ; p=0.001
	P02	1: Planning errands	TAU-U=0.42 ; <i>p=0.096</i>	TAU-U= 0.56 ; p=0.004
		2 : Follow a household schedule	TAU-U=0.45 ; <i>p=0.075</i>	TAU-U=0.43 ; p=0.032
		3 : Managing a calendar	TAU-U=0.35 ; <i>p=0.189</i>	TAU-U=0.37 ; <i>p=0.067</i>
	P03	1: Taking care of a beehive	TAU-U=-0.16 ; <i>p= 0.506</i>	TAU-U=-0.26 ; <i>p=0.183</i>
		2 : Managing shopping list	BC-TAU-U=0.80 ; <i>p=0.001</i>	BC-TAU-U= 0.87 ; <i>p<0.001</i>
		3: Managing emotions during a computer session	TAU-U=0.21 ; <i>p=0.361</i>	TAU-U=0.27 ; <i>p=0.150</i>
Group 2	P05	1 : Do stretching daily	TAU-U = 0.13 ; <i>p=0.648</i>	TAU-U = 0.30 ; <i>p = 0.138</i>
		2 : Create complex menus	TAU-U = 0.13 ; <i>p=0.629</i>	TAU-U = 0.35 ; <i>p = 0.072</i>
		3 : Searching and sending information	TAU-U = 0.14 ; <i>p=0.343</i>	TAU-U = 0.34 ; <i>p = 0.123</i>
	P06	1 : Managing laundry	TAU-U = 0.24 ; <i>p=0.371</i>	TAU-U = 0.37 ; <i>p = 0.056</i>
		2 : Following a recipe	TAU-U = 0.41 ; <i>p=0.120</i>	TAU-U = 0.53 ; p = 0.005
		3 : Managing groceries	TAU-U = 0.00 ; <i>p=1.000</i>	TAU-U = 0.44 ; p = 0.027
Group 3	P07	1: Initiative to set the table	TAU-U = -0.32 ; <i>p=0.256</i>	TAU-U = -0.44 ; <i>p=0.034</i>
		2 : Gardening activity	TAU-U = 0.52 ; <i>p=0.061</i>	TAU-U = 0.44 ; p=0.025
		3 : Resuming leisure activities	TAU-U = 0.47 ; <i>p=0.111</i>	TAU-U = 0.36 ; <i>p=0.092</i>
	P08	1 : Managing shopping list	TAU-U = 0.00 ; <i>p=1.000</i>	TAU-U = 0.00 ; <i>p=1.000</i>
		2: Resumption of the home-trainer activity	TAU-U =0.10 ; <i>p=0.690</i>	TAU-U =-0.04 ; <i>p=0.864</i>
		3 : Reporting sports results	TAU-U = -0.22; <i>p = 0.361</i>	TAU-U= -0.41 ; <i>p = 0.038</i>
	P09	1 : Varying menus	TAU-U = 0.26 ; <i>p=0.382</i>	TAU-U =0.26 ; <i>p=0.220</i>
		2 : Making menus without recipes	TAU-U =0.00 ; <i>p=1.703</i>	TAU-U =-0.11 ; <i>p=0.655</i>
		3 : Improving divided attention	TAU-U =0.18 ; <i>p=0.496</i>	TAU-U =0.32 ; <i>p=0.121</i>

Bold: objectives that showed an effect of the intervention. The effect size is considered small if TAU-U<0.2; medium if 0.2<TAU-U<0.6; large if 0.6<TAU-U<0.8 and very large if TAU-U> 0.8.
TAU-U *p-values* : **p*< .05 ; ***p*< .01 ; ****p*< .001.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 5. Continued

Participants	Goals	A vs. B	A vs. B+FU	
Group 4	P10	1 : Improving short memory	BC TAU-U = -0.734 ; $p = 0.001$	BC TAU-U = -0.686; $p < 0.001$
		2: Making menus without recipes	TAU-U = -0.141; $p = 0.609$	TAU-U = -0.341 ; $p = 0.081$
		3 : Improving divided attention	TAU-U= 0.000 ; $p = 1.050$	TAU-U = -0.130 ; $p = 0.560$
	P11	1: Improving divided attention	BC TAU-U = -0.756 ; $p = 0.002$	BC TAU-U = -0.638 ; $p = 0.000$
		2: Clearing the table without stimulation	TAU-U = 0.185 ; $p = 0.614$	TAU-U = 0.148 ; $p = 0.473$
		3 : Improving working memory	TAU-U = 0.000 ; $p = 1.050$	TAU-U = 0.142 ; $p = 0.494$
	P12	1: Resumption of sports activities	TAU-U = 0.316 ; $p = 0.194$	TAU-U = 0.176 ; $p = 0.384$
		2 : Improving divided attention	TAU-U = 0.474; $p = 0.047$	TAU-U = 0.601 ; $p = 0.002$
		3: Concentration while reading an article	TAU-U = 0.021 ; $p = 0.962$	TAU-U = 0.157 ; $p = 0.439$
Group 5	P13	1: Improve speed of execution	TAU-U = -0.125 ; $p = 0.643$	TAU-U = 0.000 ; $p = 1.027$
		2: Retain a sequence of 4 actions in order	TAU-U = 0.045 ; $p = 0.883$	TAU-U = 0.406; $p = 0.043$
		3 : Improving divided attention	BC TAU-U= 0.599 ; $p = 0.004$	BC TAU-U = -0.632 ; $p < 0.001$
	P14	1: Improve speed of execution	TAU-U = 0.540 ; $p = 0.065$	TAU-U = 0.52; $p = 0.013$
		2: Mail management	TAU-U = 0.020 ; $p = 1.000$	TAU-U = 0.250 ; $p = 0.208$
		3: Improve memory	TAU-U = 0.114 ; $p = 0.715$	TAU-U = 0.119 ; $p = 0.563$
	P15	1: Remembering appointments	TAU-U = 0.000 ; $p = 1.078$	TAU-U = 0.140 ; $p = 0.530$
	2: Retain a sequence of 4 actions in order	TAU-U = -0.053; $p = 0.890$	TAU-U = 0.008 ; $p = 1.000$	
	3: Improve speed of execution	TAU-U = 0.135 ; $p = 0.651$	TAU-U = 0.232 ; $p = 0.272$	

Bold: objectives that showed an effect of the intervention. The effect size is considered small if TAU-U < 0.2; medium if 0.2 < TAU-U < 0.6; large if 0.6 < TAU-U < 0.8 and very large if TAU-U > 0.8.
TAU-U *p*-values : * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$.

Overall, in the short-term evaluation (A vs. B), 3 participants achieved at least one of their goals (P01, P03, and P12); 2 for P01 and 1 for P03 and P12, and the effect was maintained 1 month after the end of the intervention (B vs. FU). A positive and significant global effect was found for 8 participants who achieved at least 1 of their goals during the study (A vs. B+FU). P01, P02, and P06 achieved 2 out of 3 goals and P03, P07, P12, P13, and P14 achieved at least one of their goals 1 month after the end of the intervention. For P05, P08, P9, P10, P11, and P15, there was no significant improvement over time.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of an individualized pseudo-ecological approach combined with HD-tRNS to improve the performance of activities of daily living in brain damaged participants with executive function deficits. We observed an improvement in activities of daily living mainly between phases A and B+FU for 8 participants. The lack of visible short-term effects might be due to the time required for the brain plasticity mechanisms induced by tRNS to take effect and lead to improvements in behavioral performance as previously observed in our recent work, albeit with healthy participants (Chenot et al., 2022).

Moreover, it can be assumed that participants needed time to develop and implement the cognitive strategies necessary to achieve their goals which would be visible a few weeks after the intervention.

Nevertheless, it is important to highlight that with interventions that target cognitive improvement, the aim is to obtain persistent effects beyond the end of the intervention. This proved to be true for 8 participants who achieved at least 1 goal, demonstrating some performance stabilization.

In SCED, several factors can limit the detection of intervention effects, such as a tendency for improvement from the baseline. To overcome this problem, the SCED methodology suggests increasing the baseline period until stabilization is achieved (the participants included were in a chronic phase to limit possible spontaneous recovery effects).

The article follows the Single-Case Reporting Guideline In Behavioural Interventions (SCRIBE) recommendations (R. L. Tate et al., 2016) and the study was designed according to the SCED methodology standards (see Table 8 in supplementary materials).

SCED allows exploration of this individualized pseudo-ecological approach by a participant-by-participant analysis of each GAS score, which provides an assessment of performance in everyday life. GAS and SCED perfectly integrate the person-centered approach, which is particularly interesting in participant with acquired brain injury.

Given the heterogeneity of the results, we cannot draw a conclusion on whether the effects of this intervention were positive. Further investigations are needed: 1) for responder and non-responder participant profiles, and 2) to target activities of daily living for which the transfer of knowledge would be most effective, if at all.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing or commercial interest in the training program.

Funding

This study was funded by the French National Research Agency (ANR) and the Defense Procurement Agency (DGA), ASTRID program [Grant number ANR-17-ASTR-0005] and financial support were provided by *Fondation des Gueules Cassées* [Grant number 52-2020; 46-2021 and 47-2022].

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Quentin Chenot and the occupational therapy team of the Department of Physical Medicine and Rehabilitation for their help on this study. Part of the results of this study was used in an oral presentation at the French Physical Medicine and Rehabilitation Conference (SOFMER) in Lille in October 2021, in Rennes in December 2022, and at the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM) conference in Lisbon in July 2022. Moreover, two posters were presented at the Federation of European Neuroscience Societies (FENS) in Paris in July 2022 and at the SOFMER in Le Havre in October 2023

Supplementary data

Additional results available in supplementary data.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Supplementary data

Table 6. Participants characteristics (n=14)

Participant	Age	Gender	Diagnosis Time since injury (month)	Cognitive impairment	Neuropsychological assessment GREFEX Score_ Standard deviation		
Group1	P01	56	Woman	Stroke 34	Attention deficit, difficulty in concentrating and in performing administrative tasks	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	NF -2.09 -2.96 -2.49 -2.97 0.30 -1.14
	P02	54	Woman	Stroke 33	Difficulties with concentration, planning and organization household tasks	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	-1.5 -4.29 -2.85 -2.49 -4.79 0.30 -1.78
	P03	62	Woman	Stroke 52	Difficulties with meal planning and attention deficit.	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	0.08 0.72 -3.03 -0.8 -6.89 -1.78 -2.76
Group2	P05	22	Man	TBI 42	Difficulties in organization, planning and taking initiative.	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	0.07 0.15 -1.73 -1.21 -0.46 0.18 0.24
	P06	49	Woman	Stroke 17	Difficulties in planning and organizing household tasks (shopping, meals, laundry). Working memory disorders	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	-2.04 0.14 -0.78 -1.53 -13.88 -9.13 -7.5
Group3	P07	63	Man	Stroke 9	Attentional difficulties, executive and planning disturbances, initiation and flexibility disorders.	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	NF* -2.95 -2.92 -3.89 -8.41 -2.82 -3.33
	P08	44	Man	TBI 22	Difficulties with memory, attention, adapting to changes, perseveration, emotional difficulties, needing control, anticipation/planning. Initiation disorder	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	-3.66 NF -0.48 0.86 -2.57 -17.95 -4.9

Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised

P05 and P13: Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *P11 and P15 had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

	P09	40	Woman	Stroke 20	Organizational difficulties, especially when preparing meals. Difficulties in adapting, concentrating and paying attention	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	-7.92 -2.73 -1.97 -2.12 -1.4 -2.44 -2.33
Group 4	P10	60	Woman	TBI 423	Impaired divided attention, perseveration	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	0.56 0.87 0.82 -0.07 -5.35 -3.86 0.66
	P11	20	Man	TBI 39	Difficulties in divided attention, Initiation disorder. Impaired working memory capacity and flexibility. planning capacity is weak	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors Test of Attentionnal Performance TAP (Zimmermann et Fimm, 2009)** Shifting: Total average time Falses Overall performance index Speed/Quality ratio Inhibition : Total average time Falses Omissions Work memory: Total average time Falses Omissions Divided attention: Time Omissions Falses	NF NF -1.66 NF NF NF NF 799ms C34 12 C5** -14,140 C8** -8,484 C16* 473ms C16* 2 C34 2 C4** 824ms C38 7 C7** 4 C12** Auditory 718ms C3** 1 C31 Visual 761ms C38 6 C1** Total 7 C1** 1 C34
	P12	42	Woman	Stroke 30	Impaired planning/organisation skills. Difficulties with concentration, inhibition and divided attention. Impaired mental flexibility	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	NF -3.97 -3.13 -2.86 -4.95 -17.9 -8.37
Group 5	P13	39	Man	Stroke 10	Decreased attentional resources (divided attention and sustained visual attention) and difficulties with reactive mental flexibility.	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	0.42 0.5 0.01 0.71 0.67 -0.26 0.67

Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised

P05 and P13: Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *P11 and P15 had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

P14	39	Woman	Stroke 21	Attentional difficulties (divided attention, slowed processing speed and fatigue), and difficulties in working memory, reactive mental flexibility and planning.	Stroop (time, inter-deno) Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors	-1.88 -1.25 -1.50 -1.19 -1.61 -5.33 -2.56
P15	46	Man	TBI 12	Difficulty with visual selective attention and sustained attention, fragile attention-sharing abilities and difficulties in focusing attention.	Stroop (time, inter-deno) *** Trail Making Test (time, B-A) Verbal fluency Categorical Letter WCST _Perseveration Number of categories Total number of errors Test of Attentionnal Performance TAP (Zimmermann et Fimm, 2009)** Shifting: Total average time Falses Overall performance index Speed/Quality ratio Inhibition : Total average time Falses Omissions Work memory: Total average time Falses Omissions Divided attention: Time Omissions Falses	NF NF NF(perseveration on the same word) -4.15 -8.86 -4.23 NF 564ms C4** 1 C58 0 > C14 NF* Auditory 724ms C3** 1 C31 Visual 955ms C14** 0 C82 Total 1 C50 3 C12**

Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised

P05 and P13: Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *P11 and P15 had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 7. Number of IOA for each goal and for all goals per participant

Participant	Goals	Number of agreements (%) for each goal	Number of agreements (%) for all three goals	
Group 1	P1	1	100%	78%
		2	50%	
		3	83%	
	P2	1	54%	59%
		2	46%	
		3	77%	
	P3	1	73%	70%
		2	64%	
		3	73%	
Group 2	P5	1	20%	53%
		2	60%	
		3	80%	
	P6	1	86%	66%
		2	57%	
		3	57%	
Group 3	P7	1	91%	91%
		2	91%	
		3	91%	
	P8	1	100%	95%
		2	92%	
		3	92%	
P9	1	86%	85%	
	2	71%		
	3	100%		
Group 4	P10	1	80%	66%
		2	40%	
		3	80%	
	P11	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P12	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
Group 5	P13	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
	P14	1	100%	100%
		2	100%	
		3	100%	
P15	1	80%	93%	
	2	100%		
	3	100%		

Observer Agreement was obtained by calculating the ratio (number of agreements/(agreements + disagreements) × 100% (Kazdin, 1982).

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

IOA could be calculated for at least 20% of measurements, except for participants 11, 12, 13, and 14 where 17%, 13%, 17% and 9% respectively could be assessed due to the unavailability of an independent assessor. It was calculated for each goal and for the set of 3 goals per participant. It is considered high, with a compliance rate of at least 80% (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013). Despite these recommendations, the IAO of the present study ranged from 46 to 100% and was considered moderate when it was below 80% (see Table 7).

Considering only the objectives that showed an effect of the intervention, the agreement percentage was low for 2 goals of P02, 1 goal of P03, and 2 goals of P06. However, the conclusion of the results remains unchanged when considering the ratings of the second evaluator. This low IAO can be explained by differences in the interpretation of the goals or a difference in the evaluation of the results (see Figure 35). All these recommendations were implemented during the study. Note that therapists gained more experience with GAS over the course of the study, which led to improvement in inter-rater reliability (the average of IAO increased from 68% for the first cohort to 100% for the last). The mean IOA was 82% for all objectives for all participants.

Note for GAS scores:

Regarding missing data, we applied the available data (AD) method, which does not handle missing scores (sessions are deleted). According to Peng & Chen (2021) it is a viable method when the proportion of missing data is less than 5%. Additionally, despite the occurrence of missing data, the number of points per phase has always remained sufficient (>3) for data analysis.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

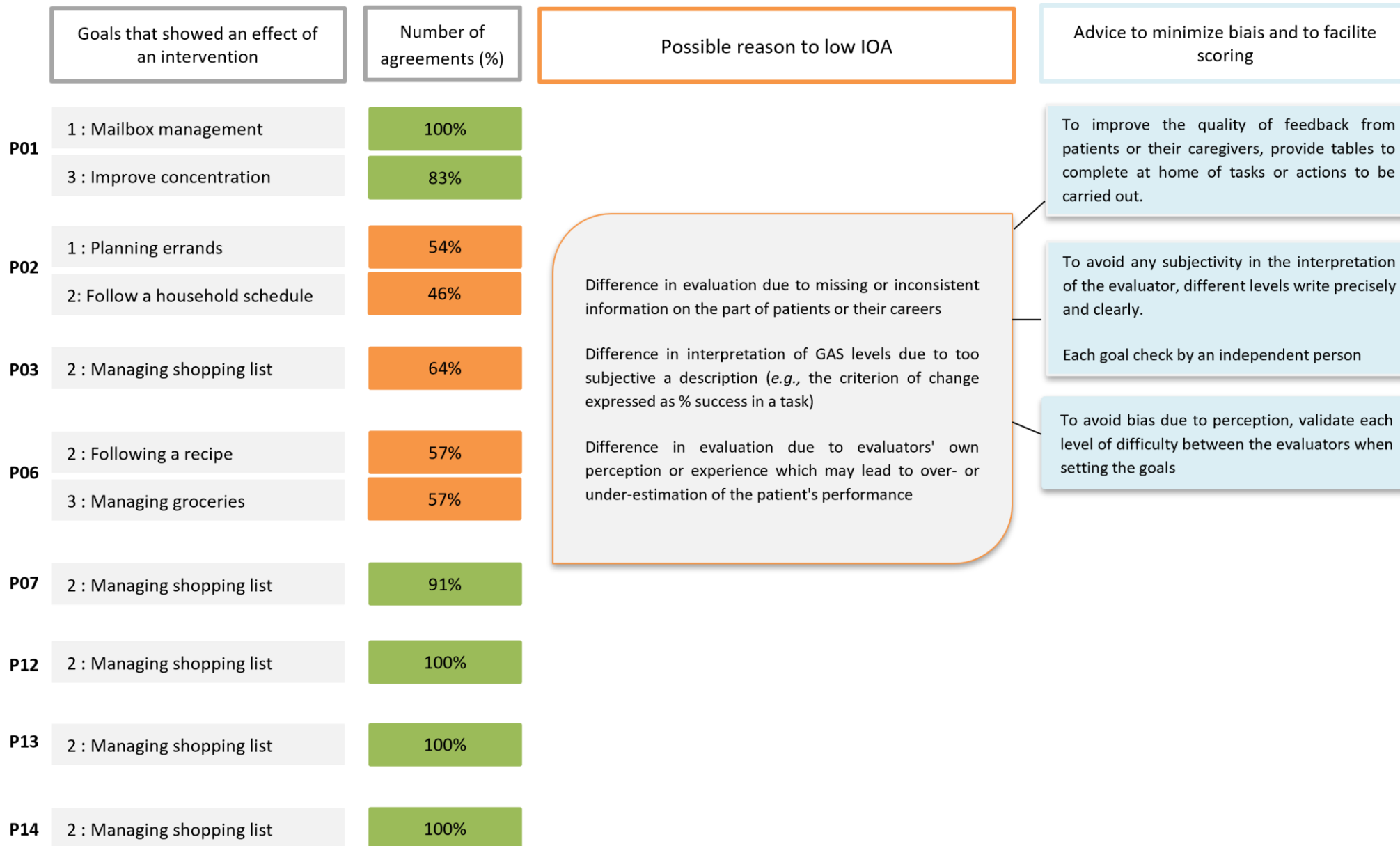


Figure 35. Number of agreements, possible reasons for low IOA and advice IOA for goals that showed an effect of an intervention. Green refers to an IOA>80% and orange to an IOA<80%.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 8. Scores on the Risk of Bias in N-of-1 Trials (RoBiNT) Scale

<i>Internal validity</i>	Score (range 0- 2)	Justification
1. Design	2	Three demonstration of treatment effect (multiple baseline design across 3 participants)
2. Randomisation	1	The introduction of the intervention phase (B) was randomised across the 3 subjects in the group
3. Sampling behaviour	2	There were at least 6 points per phase
4. Blinding participant therapist	0	No blinding of participant and therapist possible
5. Blinding assessor	2	The assessor who rates GAS is blind to the intervention phase
6. Inter rater reliability	1	At least 20% of the repeated measurements of each participant will be rated by 2 independent assessors for almost all measures (except for P11, P12, P13 and P14).
7. Treatment adherence	0	Treatment adherence has not been examined
<i>External validity</i>		
8. Baseline characteristics	2	Participants characteristics with cognitive impairment and neuropsychological assessment were provided
9. Therapeutic setting	1	The therapeutic setting is briefly described
10. Target behaviour	2	The methodology and scoring of GAS are detailed
11. Intervention	2	The frequency and duration of each session of the intervention are described
12. Raw data record	2	Raw data of target behaviour were provided for each phase (Appendix B in supplementary data)
13. Data analysis	2	Visual and statistical analysis were described
14. Replication	2	Original plus 4 replications
15. Generalisation	0	No generalisation measures have been performed

Total score: 21/30; internal validity: 8/14; external validity and interpretation: 13/16

“External validity”, with a score of 13/16 remains a strong point of this study. Therapeutic setting was only briefly described, and generalization measures were assessed only 3 times (before, immediately after the end of treatment and 1 month after). The assessments carried out using the TAP (Test of Attentional Performance) battery are not considered to be generalisable measures since they do not measure the same activity in a different context. These subtests measure the impact of the intervention on different elements of EF. This item was scored at 0.

“Internal validity” (8/14) could have been improved. However, given the nature of the intervention and the choice of design, some criteria such as “Blinding of participant and therapist” or “Adherence to treatment” were not possible or not relevant.

Concerning “Randomization”, only the introduction of the intervention phase (B) was randomized across the 3 subjects in each group. “Inter rater reliability” could not be verified for at least 20% of the measures for 4 participants (due to the unavailability of additional therapists within the team during this inclusion period). It should be noted that the design criterion— which is the most important—has been respected and gives this study an adequate experimental quality.

3.4 Contribution 3: EEG Spectral Power Changes in Patients with Dysexecutive Syndrome Following Cognitive Intervention

3.4.1 Contexte et objectifs

L'activité électrique du cerveau se caractérise par la présence d'ondes cérébrales qui représentent le moyen par lequel les neurones communiquent entre eux et coordonnent différentes fonctions cérébrales.

Il existe plusieurs ondes cérébrales qui varient en fréquence et en amplitude avec des ondes dites lentes ou de basses fréquences tels que les ondes Delta comprise entre 0.5 et 4 Hz et Thêta comprises entre 4 et 7 Hz ainsi que les ondes rapides tels que les ondes Alpha comprises entre 8 et 12 Hz, les ondes Beta comprises entre 13 et 30 Hz ou encore les ondes Gamma >30 Hz.

Il est possible d'explorer les changements d'activité oscillatoire de l'EEG par une analyse fréquentielle. Cette technique consiste à décomposer le signal selon les différentes bandes de fréquences d'intérêt, et à mesurer la puissance spectrale des bandes de fréquence.

A la suite d'une lésion cérébrale, des modifications de la puissance dans certaines bandes de fréquence peuvent être observées tels qu'une altération des ondes rapides et une augmentation de l'activité des ondes lentes. De plus, des ratios de puissance tels que Delta/Alpha (DAR) et Delta/Thêta (DTR) sont plus élevés (Sutcliffe et al., 2022) après une LCA. Il a d'ailleurs été montré que ces ratios semblent être des marqueurs physiologiques fiables pour prédire la récupération cognitive après une lésion cérébrale.

Dans cette troisième contribution expérimentale, notre objectif était d'évaluer les effets de l'intervention, Covirtua associée à la tRNS, sur les modulations des ondes cérébrales, tout en cherchant à explorer si cette intervention permet d'amoindrir les altérations de l'activité cérébrale observées après une LCA.

Pour cela, des mesures de l'activité électrique (EEG) ont été réalisées aux 3 temps d'évaluation (T0 : avant le début de l'intervention ; TF : immédiatement après la fin de l'intervention et TF+1 c'est-à-dire 1 mois après la fin de l'intervention).

Les puissances spectrales ont été comparées entre chaque temps d'évaluation, à travers trois conditions d'intérêt : au repos et pendant la réalisation des tests de la batterie TAP.

Cette étude exploratoire rend compte des modifications de l'activité cérébrale chez les adultes après une LCA, en se concentrant sur les variations de puissance spectrales dans les différentes bandes de fréquences entre le début et la fin de l'intervention. Elle permet de mieux comprendre les réorganisations cérébrales potentielles pouvant être induites par l'intervention et donc d'évaluer l'effet de l'intervention cognitive d'un point de vue neurophysiologique.

Nous avons également exploré l'impact de l'intervention sur le fonctionnement exécutif.

Pour cela, l'évolution des performances (pourcentage de réponses correctes et les temps de réaction) en mémoire de travail, attention divisée, inhibition et flexibilité ont été évaluées entre le début et 1 mois après la fin de l'intervention.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Il semble pertinent de combiner cette approche neurophysiologique avec les résultats des données comportementales (GAS) évalués lors de la deuxième contribution pour mieux comprendre l'impact de l'intervention. En effet, contrairement aux évaluations comportementales, les mesures électrophysiologiques présentent l'avantage d'être moins sensibles à certains biais, tels que l'effet test-retest.

Cette contribution soulève l'intérêt de l'utilisation de mesures électrophysiologiques en EEG, comme outils complémentaire aux données comportementales, pour évaluer l'effet d'une intervention d'autant plus lorsque les améliorations des performances peuvent se manifester plus tardivement.

Cette contribution expérimentale a été soumise dans le journal « *Brain and Behavior* » le 15/04/2024 et est en cours de révision.

EEG Spectral Power Changes in Patients with Dysexecutive Syndrome Following Cognitive Intervention

C.Lebely, E.Lepron, A.Lelièvre, C.Hamery, X.De Boissezon, S.Scannella

EEG Spectral Power Changes in Patients with Dysexecutive Syndrome Following Cognitive Intervention

C.Lebely^{a,b}, E.Lepron^c, I.Bigarre^{a,c}, C.Hamery^c, X.De Boissezon^{a,b}, S.Scannella^c

^a Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France.

^b ToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, France.

^c ISAE-SUPAERO, University of Toulouse, France

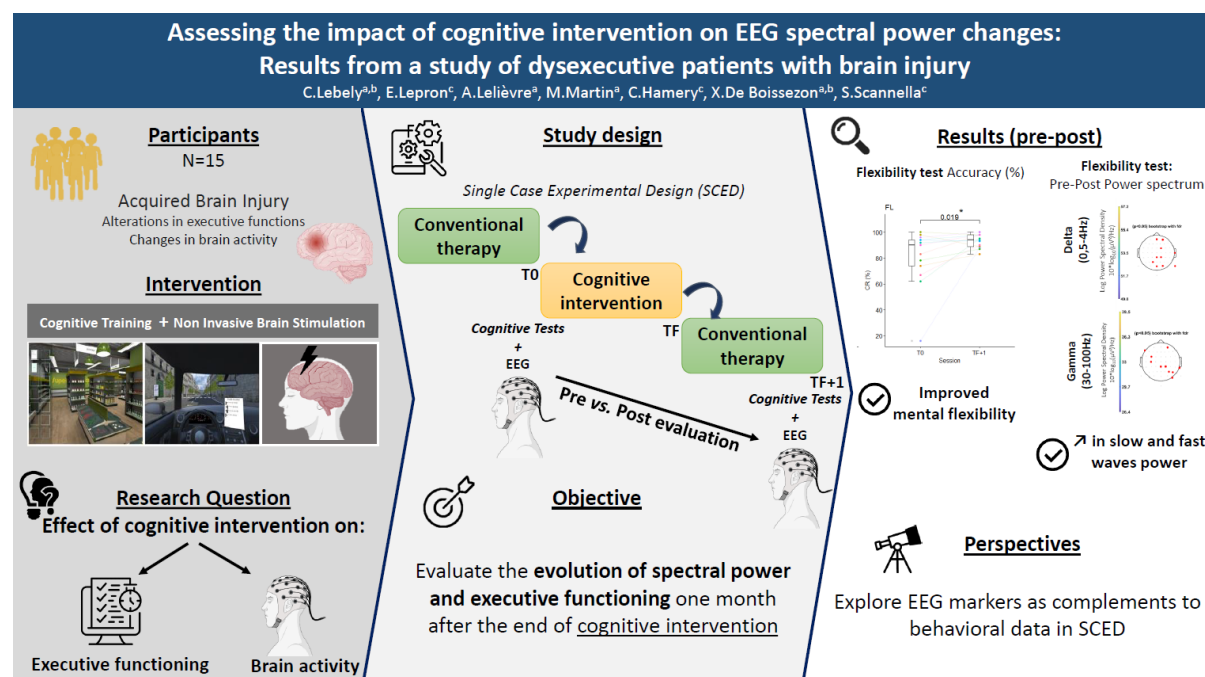


Figure 36. Graphical Abstract Image

Highlights

- Acquired brain injury (ABI) leads to cognitive deficits that can be compensated for by cognitive intervention and changes in brain activity, measured by electroencephalography (EEG).
- We suggest that electrophysiological biomarkers could be complementary to behavioral ones to evaluate cognitive interventions in Single Case Experimental Design (SCED)
- Power spectral analysis can provide information on the neural mechanisms mediating executive dysfunction and explore variations in neural activity induced by cognitive intervention.

Abstract

Background: Acquired brain injury (ABI) leads to cognitive deficiencies, alteration of brain activity associated with an increase in slow wave power (delta and theta bands) and a decrease in faster wave power (alpha, beta and gamma bands). To compensate for the cognitive deficits

that impact autonomy and quality of life, patients in a chronic phase can benefit from cognitive intervention.

Objective: The aim of this exploratory study is to evaluate the effects of a cognitive intervention on brain activity, using electroencephalography (EEG), and on executive functioning, assessed by Attentional Performance Test (TAP) battery.

Method: Along with a single-case experimental design (SCED), patients' performance in terms of correct responses percentage (CRs) and reaction times (RTs), as well as brain activity (EEG spectral powers) were assessed between the start and one month after the end of the intervention for the working memory (WM), divided attention (DA), inhibition (GO) and flexibility (FL) TAP tasks. EEG frequency powers were also assessed during resting states before and one month after the end of the intervention.

Results: Our study demonstrates a significant increase in CR and a significant decrease in RT for the flexibility subtest (FL) one month after the intervention. Moreover, an increase in all the frequency band powers was observed when patients practiced the FL, WM and DA cognitive tasks (except for alpha bands for DA). In the GO task, the spectral power of the delta, beta and gamma waves increased between after the intervention. Finally, no significant difference was found during resting-state.

Conclusion: The effects of the therapy are mostly reflected by changes in mental flexibility performance and some characteristics of the EEG signal during cognitive tasks. More precisely, results suggest that our cognitive intervention led to increases in spectral power in the slow and fast frequency bands of the EEG. We argue that cognitive intervention could amplify the compensatory mechanisms following brain damage and/or ease restoration mechanisms in the fast-frequency activity bands. Future SCEDs studies on the usefulness and reliability of these EEG measures as biomarkers of effective rehabilitation intervention in patients with chronic brain lesions are required.

Keywords: EEG, Power Spectral Analysis, Acquired brain injury, Cognitive training

Introduction

Cognitive impairment are common sequelae following acquired brain injury (ABI) (van der Flier et al., 2018), whether from traumatic or vascular origin, and can lead to alterations in executive functions (EFs) (Kennedy et al., 2008) such as flexibility, attention, or working memory (Clark & Manes, 2004; Godefroy et al., 2010; Rabinowitz & Levin, 2014). At the same time, understanding the neural mechanisms of EFs is also important to improve recovery after suffering from ABI. Indeed, over and above the observable behavioral changes, it has been shown that brain lesions lead to alterations in brain activity as measured by electroencephalography (EEG). EEG is a non-invasive electrophysiological method that records the brain's cortical electrical activity using electrodes placed over the scalp (S. P. Finnigan et al., 2004) with a high temporal resolution (Nunez & Srinivasan, 2006). Among several applications, EEG is used to indicate frequency-specific changes and to understand neurophysiological alterations in brain after ABI (Dockree & Robertson, 2011; S. Finnigan & van Putten, 2013). Some metrics extracted from EEG allow the identification of cognitive alterations after ABI. For instance the power spectral analysis technique (Keser et al., 2022) in different frequency bands, such as delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) and gamma (>30 Hz) has been used in several studies. Delta and theta waves are defined as low-frequency activity, whereas alpha, beta and gamma waves are mostly classified as high-frequency activity (Brito et al., 2021).

Following a stroke, it has been shown that there is an increased activity in slow rhythms (Assenza et al., 2013) and a decrease in fast rhythms powers (Kispaeva et al., 2011; Sutcliffe et al., 2022; Yang et al., 2021; J. J. Zhang et al., 2023). Another study comparing stroke patients with healthy subjects, revealed that alpha, theta and delta differed significantly with lower alpha power, higher theta and delta power for the stroke group during the resting and cognitive tasks (Hussain & Park, 2021). In addition, Amoniv et al., (2017) showed less theta power and more delta power during the acute phase of a stroke compared to non-stroke participants. Nevertheless, in the review of Sutcliffe and colleagues (2022), they pointed out that, although increased theta waves are frequently observed in stroke cases compared to control subjects, these findings are not systematic. After a Traumatic Brain Injury (TBI), Franke et al., (2016) also found an increase in low-frequency power, specifically in the right prefrontal and temporal regions. In Arciniegas' review (2011), the most consistent findings after TBI include a decrease in average alpha frequency power and a higher theta activity (Gosselin et al., 2009).

In addition to injury effect diagnosis, EEG has also been shown to be a reliable alternative method for predicting post-stroke recovery (Keser et al., 2022; Vatinno et al., 2022), whether global or domain-targeted, such as cognition. Studies have evaluated the correlations between changes in brain activity and global recovery scores such as modified Rankin Score (mRS) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Bentes et al., 2018; J. Rogers et al., 2020; Wu et al., 2016). In the cognitive field in particular, quantitative EEG analyses have shown that a decrease in alpha wave activity is associated with a higher risk of cognitive decline in stroke subjects both in the acute (Schleiger et al., 2014b, 2017) and chronic phases (Petrovic et al., 2017; J. Song et al., 2015). Likewise, in TBI patients, the frontal theta band seems to be a predictive recovery marker of cognitive control (Cavanagh et al., 2020).

Several neuroimaging studies have shown that cognitive rehabilitation can lead to changes in brain activation (Galetto & Sacco, 2017). According to Dockree and Robertson (2011), oscillatory activity from the EEG provides a rich source of data that offers complementary-to-behavioral insights into cognitive processes for a better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying cognitive deficits.

Despite these evidence, few studies have focused on the neural modifications and neuroplastic changes induced by cognitive treatment (Galetto & Sacco, 2017) in these populations. Moreover, most studies using EEG aim more at diagnosis and prognosis of recovery at resting state only and focus on the acute and sub-acute phases post ABI. As a consequence, for chronic patients, there is a lack of studies investigating the mechanisms of cerebral changes (Perlstein & Larson, 2011).

To rehabilitate and compensate for the deficits after ABI, cognitive intervention is offered to patients with dysexecutive syndrome (Cicerone et al., 2019; Galetto & Sacco, 2017; Tomaszczyk et al., 2014). Cognitive training has been shown to be essential for shaping plasticity and enabling recovery of behavioral outcomes (Chen & D'Esposito, 2010).

In the present study, a cognitive intervention, based on a combination of 2 approaches has been used. First, training of EFs has been achieved using functional exercises that simulate activities of daily living on a digital support (Covirtua Cognition®¹). Along with this cognitive training, we applied High-Definition transcranial Random Noise electrical Stimulation (HD-tRNS) over the right Dorsolateral Prefrontal Cortex (rDLPFC), a key region for executive functioning (Hanna-Pladdy, 2007). A 4X1 electrode HD-tRNS montage could lead to higher performance improvement compared to conventional (SD) montage (i.e., 2 electrodes); (Chenot et al., 2022). Some studies have shown that this cortical stimulation can modulate cortical excitability (Yang D et al, 2021), hence promoting cerebral plasticity (Elmasry et al., 2015; Snowball et al., 2013).

Research hypothesis and objectives

We hypothesized that the combination of cognitive training with HD-tRNS might potentiate the effects of this rehabilitation on behavioral performance and associated changes in brain activity, or even restore activity in frequency bands that have been altered after ABI.

To evaluate the efficacy of this innovative intervention, we used a single-case multiple study (SCED) with behavioral primary outcomes. This type of design makes it possible to evaluate the effectiveness of an intervention in a small number of patients compensated by several repeated measures.

A first part of this study focused on the analysis of behavioral data in repeated measures, assessed throughout the study by the achievement of personalized goals (GAS).

The present article focuses on secondary outcomes (EEG and TAP battery) which were only assessed twice—pre and post intervention.

Our aim was therefore to explore the impact of our cognitive intervention on changes in executive functioning (TEP scores) and brain activity (EEG spectral power in the different frequency bands), at rest and while patients were performing cognitive tasks.

Methods

Participants

Fifteen patients were included in this study. All received clear information and written informed consent from each patient or substitute decision maker was obtained to participate. Inclusion criteria included: (1) 20 to 75 year-old; (2) sufficient understanding of the French language; (3) frontal TBI or stroke responsible for a dysexecutive syndrome as assessed by the GREFEX/GRECO battery [25]; (4) affiliated to social security; and (5) signed informed consent.

Exclusion criteria were: (1) addiction (alcohol, drugs); (2) major uncorrected hearing or visual loss; (3) high blood pressure; (4) severe cardiac insufficiency; (5) uncompensated thyroid disorders; (6) major neuropsychological disorder and / or treatment targeting the central nervous system outside the treatments prescribed in the context of their pathology; (7) family or personal history of epilepsy; (8) pregnancy; (9) woman subject of childbearing without effective contraception; (10) participation in another experimental protocol involving brain stimulation within the last 4 weeks; (11) person under the protection of justice; (12) MRI contraindication; (13) refusal to be informed of a new anomaly detected during the MRI examination; and (14) other TBI or neuropsychological disorder.

Experimental procedure

Study design

This study was conducted in the Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University Hospital of Toulouse (France), over a period of 27 months. The trial was approved by the EST I ethics committee and registered at ClinicalTrials.gov (NCT04253522). The study design is display in Figure 37.

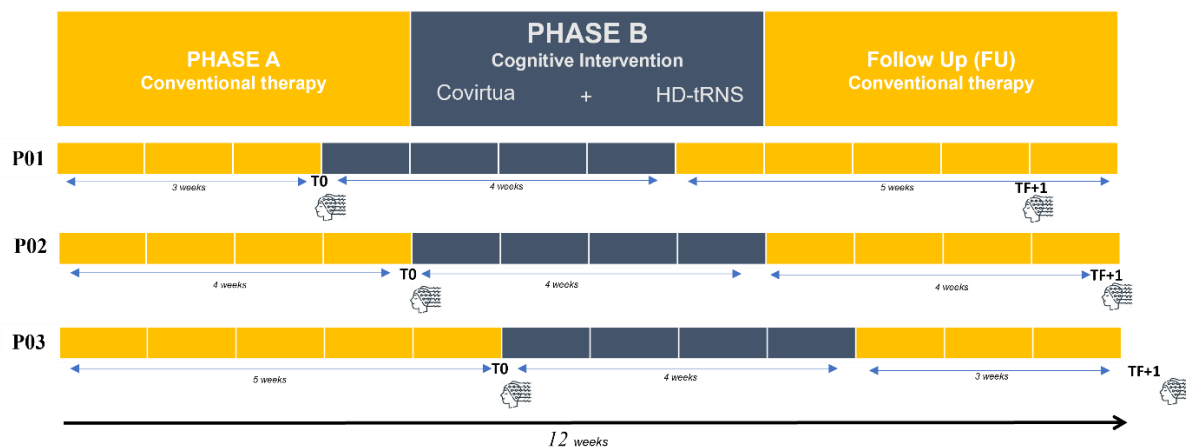


Figure 37. Multiple Baseline Design across 3 participants with 3 successive phases.

A. without cognitive intervention; B. with an intervention combining cognitive training (Covirtua Cognition® software) and transcranial random noise stimulation (tRNS), and FU (follow-up) without cognitive intervention. The baseline duration varies for each patient between 3, 4, and 5 weeks. The intervention phase (B) lasts for 4 weeks for all patients, and the total duration of the experimental procedure is 12 weeks for all participants. Each session lasts 45-minute coupled with 20 minutes of transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) over the right Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC) four times a week during the 20 first minutes of practicing the task. Assessment visits (EEG + TAP battery) were scheduled between the phases T0 (before the start of the intervention) and TF+1 (1-month follow-up).

Treatment

Cognitive training

Covirtua software is an interactive digital medium, between a therapist station (OMEN by HP) and a patient station (Microsoft Surface Pro). It proposes four close-to-real-life functional activities (see Figure 38).



Figure 38. Screen shot of Covirtua functionals tasks. Shopping in a supermarket (left) and following an itinerary (right).

Brain stimulation (tRNS)

HD-tRNS was performed using the Neuroelectrics Starstim2 device and NIC2.0 (Neuroelectrics®) software. It has been applied according to recommendations (Santarnecchi et al., 2015). An oscillating current of 1 mA (-0.5 mA to 0.5 mA peak to peak, offset = 0) was applied at a random frequency between 100 and 500 Hz over the right Dorsolateral Prefrontal Cortex (rDLPFC) while the patient performed the Covirtua task (see Figure 39).

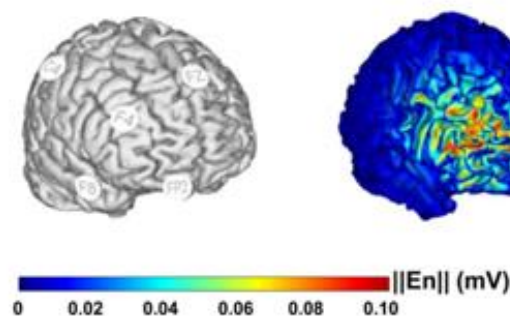


Figure 39. HD-tRNS montage with theoretical influence map over the white matter of the right DLPFC.

Extracted from NIC2 software v.2.0.10 (Neuroelectrics®). The electrodes (NG Pistim; contact area of $\pi \text{ cm}^2$ with signal gel) were positioned on the scalp using a neoprene cap labeled with a subset of the International 10-20 EEG System. To induce a more focal stimulation, we employed a high-definition (HD) montage that consisted of one central electrode placed over the rDLPFC at F4 as the stimulating site, and four other electrodes (F8, C4, FZ, and FP2) as current return electrodes.

Behavioral data: Attentional Performance Test (TAP)

Executive functions were assessed using the Attentional Performance Test (TAP) battery (Zimmerman & Fimm, 2009), which was carried out by the patients at both evaluation visits

(T0 and TF+1). Four subtests were used to assess reaction times (RTs) and correct responses (CRs) in working memory (WM), inhibition (GO), divided attention (DA) and flexibility (FL). For P07, the FL test requiring sufficient bimanual motor skills to press the response buttons could not be performed due to his motor deficit. At T0, median response time was missing for P12 WM, and P07 DA, due to an excessive number of false answers or omissions. The evolution of CRs and RTs between T0 and TF+1 were analyzed at the group level with Wilcoxon tests using RStudio (2023.09.1+494); effect sizes were calculated as the Z statistic (Tomczak & Tomczak, 2014) using *wilcox_effsize* function from the *rstatix* package.

EEG data

Electrophysiological measurements were also conducted at T0 and TF+1. Evaluating these measures enabled us to determine whether the treatment effect extended beyond behavioral changes, and to assess the impact of the intervention on brain activity between the beginning and the end of the intervention.

Acquisition and preprocessing

Electroencephalographic signals were recorded with a Biosemi Active-two amplifier at 2048 Hz. Raw data were measured from 64 pre-amplified Ag-Ag/Cl electrodes with conductive gel positioned over the head cap according to the 10-20 system.

The EEG recording was performed at rest, with closed eyes during 5 min, while the subject was seated and relaxed, and throughout the practice of the four subtests of the TAP.

Signal processing was carried out with Matlab® software (ver. R2020b), using the EEGLab toolbox (version 13.6.5b; Delorme & Makeig, 2004).

EEG data were re-referenced to the common average reference, resampled at 500Hz, band-pass filtered between 0.5 and 100 Hz. An additional notch filter at 50 Hz was also applied to remove European AC line noise. Each continuous EEG was then segmented into epochs according to the condition of interest. Artifact detection and rejection were performed using Independent Component Analyses (ICA, *Runica* with default parameters) implemented in EEGLAB. This function is a source decomposition algorithm that separates sources into independent component labels. Using the *ICLabel* function of EEGLAB, components that were classified as muscle, eye, heart, line noise and channel noise with at least 80 percent confidence were subsequently rejected.

Channels with remaining aberrant waveforms were excluded and interpolated using the *EEG-interpolate* function of EEGLAB with the “*spherical*” interpolation method.

Finally, EEGs were not included in analyses if they were contaminated by excessive noise identified by visual inspection. All exclusions were made prior to data analysis.

Data analyses

EEG cleaned epochs from each experimental condition were subjected to a Fast Fourier Transform (FFT) to calculate power spectral values. Absolute spectral power was calculated for all electrodes, at each session and for five frequency bands: delta (0.5–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (12–30 Hz) and gamma (30-100Hz). To evaluate statistical differences of spectral power bands between T0 vs. TF+1, we used bootstrap statistics (S.-E. Kim et al., 2018) with false discovery (FDR) correction provided by the EEGlab toolbox. FDR

correction permits to maintain the type-I error at a sufficient low level. Visualizations of these variations in each frequency band were finally done using the built-in "plot spectra" option.

Results

Participants

Erreur ! Source du renvoi introuvable.9 summarizes the demographic characteristics of each patient, including details about brain lesions and their neuropsychological profiles (e.g., Grefex score), highlighting a dysexecutive syndrome. One participant (P04) withdrew from the study due to family issues, resulting in the investigation of fourteen TBI patients (7 men; 8 women; 46 y/o). Among them, five patients had experienced post-traumatic brain injury, and ten had post-stroke conditions, with an average time since the brain lesion of 5 years.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 9. Participants characteristics (n=14)

Participant	Age	Gender	Diagnosis Time since injury (month)	Neuropsychological assessment GREFEX Score_ Standard deviation	
P1	56	Female	Stroke 34	Stroop (time, inter-deno)	NF*
				Trail Making Test (time, B-A)	-2.09
				Verbal fluency Categorical Letter	-2.96 -2.49
				WCST_Perseveration	-2.97
				Number of categories	0.30
				Total number of errors	-1.14
P2	54	Female	Stroke 33	Stroop (time, inter-deno)	-1.5
				Trail Making Test (time, B-A)	-4.29
				Verbal fluency Categorical Letter	-2.85 -2.49
				WCST_Perseveration	-4.79
				Number of categories	0.30
				Total number of errors	-1.78
P3	62	Female	Stroke 52	Stroop (time, inter-deno)	0.08
				Trail Making Test (time, B-A)	0.72
				Verbal fluency Categorical Letter	-3.03 -0.8
				WCST_Perseveration	-6.89
				Number of categories	-1.78
				Total number of errors	-2.76
P4	48	Male	Stroke 14	Stroop (time, inter-deno)	0.45
				Trail Making Test (time, B-A)	-0.67
				Verbal fluency Categorical Letter	-3.19 -2.17
				WCST_Perseveration	0.66
				Number of categories	-0.30
				Total number of errors	-0.60
P5**	22	Male	TBI 42	Stroop (time, inter-deno)	0.07
				Trail Making Test (time, B-A)	0.15
				Verbal fluency Categorical Letter	-1.73 -1.21
				WCST_Perseveration	-0.46
				Number of categories	0.18
				Total number of errors	0.24
P6	49	Female	Stroke 17	Stroop (time, inter-deno)	-2.04
				Trail Making Test (time, B-A)	0.14
				Verbal fluency Categorical Letter	-0.78 -1.53
				WCST_Perseveration	-13.88
				Number of categories	-9.13
				Total number of errors	-7.5
P7	63	Male	Stroke 9	Stroop (time, inter-deno)	NF*
				Trail Making Test (time, B-A)	-2.95
				Verbal fluency Categorical Letter	-2.92 -3.89
				WCST_Perseveration	-8.41
				Number of categories	-2.82
				Total number of errors	-3.33
P8	44	Male	TBI 22	Stroop (time, inter-deno)	-3.66
				Trail Making Test (time, B-A)	NF*
				Verbal fluency Categorical Letter	-0.48 0.86
				WCST_Perseveration	-2.57
				Number of categories	-17.95
				Total number of errors	-4.9

*. Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised*

****P05 and P13:** Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *****P11 and P15** had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 9. (continued)

Participant	Age	Gender	Diagnosis Time since injury (month)	Neuropsychological assessment GREFEX Score_ Standard deviation					
P9	40	Female	Stroke 20	Stroop (time, inter-deno)	-7.92				
				Trail Making Test (time, B-A)	-2.73				
				Verbal fluency Categorical	-1.97				
				Letter	-2.12				
				WCST _Perseveration	-1.4				
				Number of categories	-2.44				
				Total number of errors	-2.33				
P10	60	Female	TBI 423	Stroop (time, inter-deno)	0.56				
				Trail Making Test (time, B-A)	0.87				
				Verbal fluency Categorical	0.82				
				Letter	-0.07				
				WCST _Perseveration	-5.35				
				Number of categories	-3.86				
				Total number of errors	0.66				
P11***	20	Male	TBI 39	Stroop (time, inter-deno)	NF*				
				Trail Making Test (time, B-A)	NF*				
				Verbal fluency Categorical	-1.66				
				Letter	NF*				
				WCST _Perseveration	NF*				
				Number of categories	NF*				
				Total number of errors	NF*				
				Test of Attentional Performance					
				TAP (Zimmermann et Fimm, 2009)**					
				Shifting:					
				Total average time	799ms	C34			
				Falses	12	C5**			
				Overall performance index	-14,140	C8**			
				Speed/Quality ratio	-8,484	C16*			
				Inhibition :					
				Total average time	473ms	C16*			
				Falses	2	C34			
				Omissions	2	C4**			
				Work memory:					
				Total average time	824ms	C38			
				Falses	7	C7**			
				Omissions	4	C12**			
				Divided attention:					
Time Omissions Falses	Auditory 718ms								
	C3** 1	C31							
	Visual 761ms	C38 6							
	C1**								
	Total 7	C1** 1	C34						
P12	42	Female	Stroke 30	Stroop (time, inter-deno)	NF*				
				Trail Making Test (time, B-A)	-3.97				
				Verbal fluency Categorical	-3.13				
				Letter	-2.86				
				WCST _Perseveration	-4.95				
				Number of categories	-17.9				
				Total number of errors	-8.37				
P13**	39	Male	Stroke 10	Stroop (time, inter-deno)	0.42				
				Trail Making Test (time, B-A)	0.5				
				Verbal fluency Categorical	0.01				
				Letter	0.71				
				WCST _Perseveration	0.67				
				Number of categories	-0.26				
				Total number of errors	0.67				

Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised

P05 and P13: Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *P11 and P15 had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 9. (continued)

Participant	Age	Gender	Diagnosis Time since injury (month)	Neuropsychological assessment GREFEX Score_ Standard deviation	
P14	39	Female	Stroke 21	Stroop (time, inter-deno)	-1.88
				Trail Making Test (time, B-A)	-1.25
				Verbal fluency Categorical	-1.50
				Letter	-1.19
				WCST _Perseveration	-1.61
				Number of categories	-5.33
				Total number of errors	-2.56
P15***	46	Male	TBI 12	Stroop (time, inter-deno) ***	NF*
				Trail Making Test (time, B-A)	NF*
				Verbal fluency Categorical	NF*(perseveration on the same
				Letter	word)
				WCST _Perseveration	-4.15
				Number of categories	-8.86
				Total number of errors	-4.23
				Test of Attentionnal Performance	
				TAP (Zimmermann et Fimm, 2009)**	
				Shifting:	
				Total average time	NF*
				Falses	
				Overall performance index	
				Speed/Quality ratio	
				Inhibition :	
Total average time	564ms C4**				
Falses	1 C58				
Omissions	0 > C14				
Work memory:					
Total average time	NF*				
Falses					
Omissions					
Divided attention:					
Time Omissions Falses	Auditory 724ms C3** 1 C31				
	Visual 955ms C14** 0 C82				
	Total 1 C50 3 C12**				

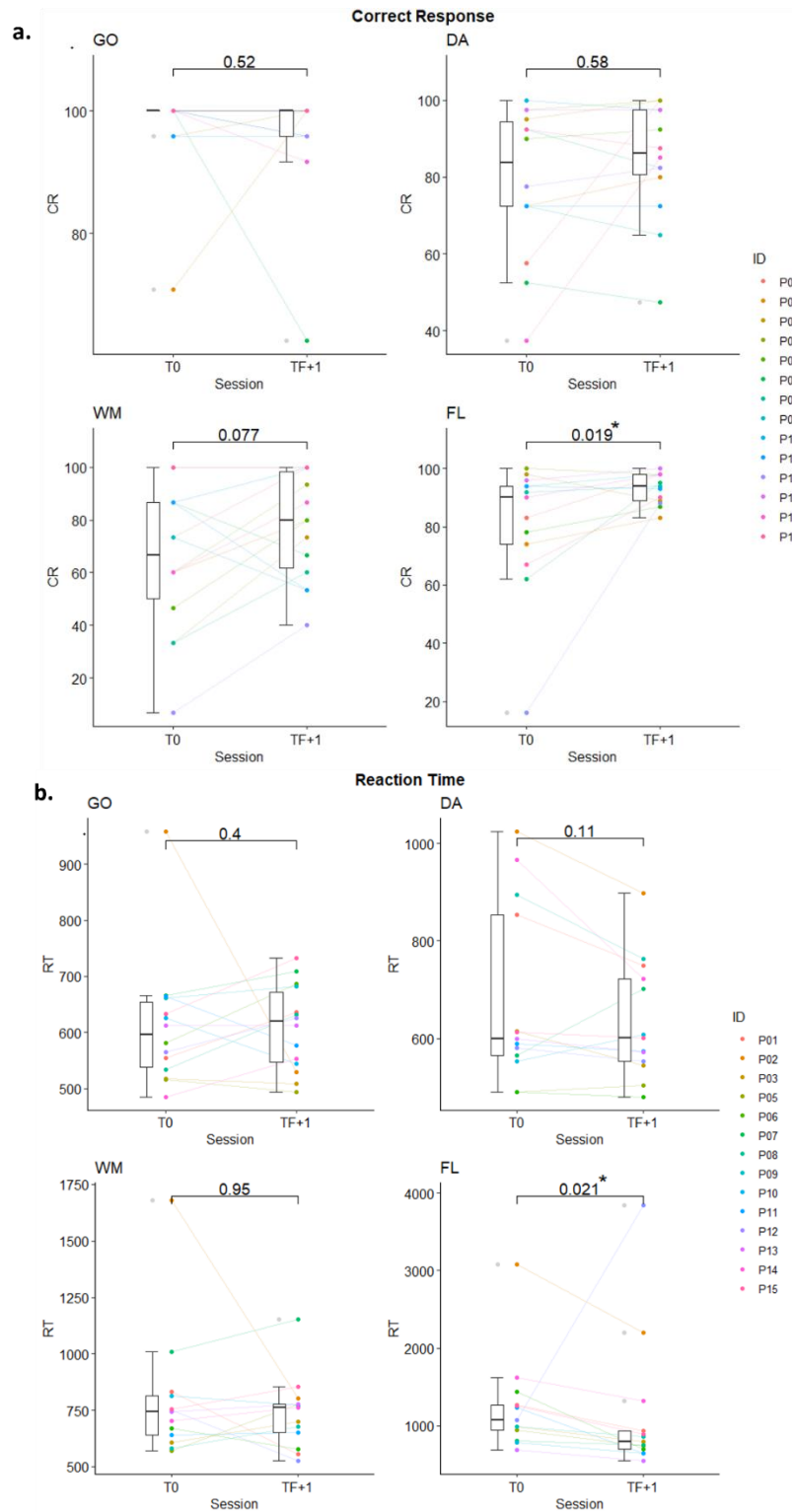
Bold:<-1.65 SD; *NF: Not finished or not realised

P05 and P13: Although the neuropsychological assessment scores seemed to fall within the normal range, "paper and pencil" tests may not always be sufficient to detect impaired functions. However, both patients experienced difficulties with attention and planning in their daily lives. *P11 and P15 had undergone a neuropsychological assessment using TAP's computerized test battery (Zimmerman & Fimm, 2009) less than 6 months before inclusion. Therefore, the neuropsychological assessment using the Grefex battery was not repeated at the time of inclusion.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Behavioral measures: Attentional Performance Test (TAP)

No significant results were observed between the two assessment times for the GO, WM and DA subtests, either in terms of CRs or RTs. However, the results show significant increase of CRs and decrease of RTs for the flexibility (FL) subtest between T0 and TF+1 (see Figure 40 [Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#)).



SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Figure 40. Results of the 4 subtests of the TAP battery in terms of correct responses (a) and reaction times (b) between T0 and TF+1.

*GO: Inhibition, WM: Working Memory (WM), DA: Divided Attention and FL: flexibility. * $p < .05$.*

The effect size estimate of CR and RT for the FL subtest show a moderate effect ($r=0.31$ for CR and $r=0.36$ for RT) between T0 and TF+1.

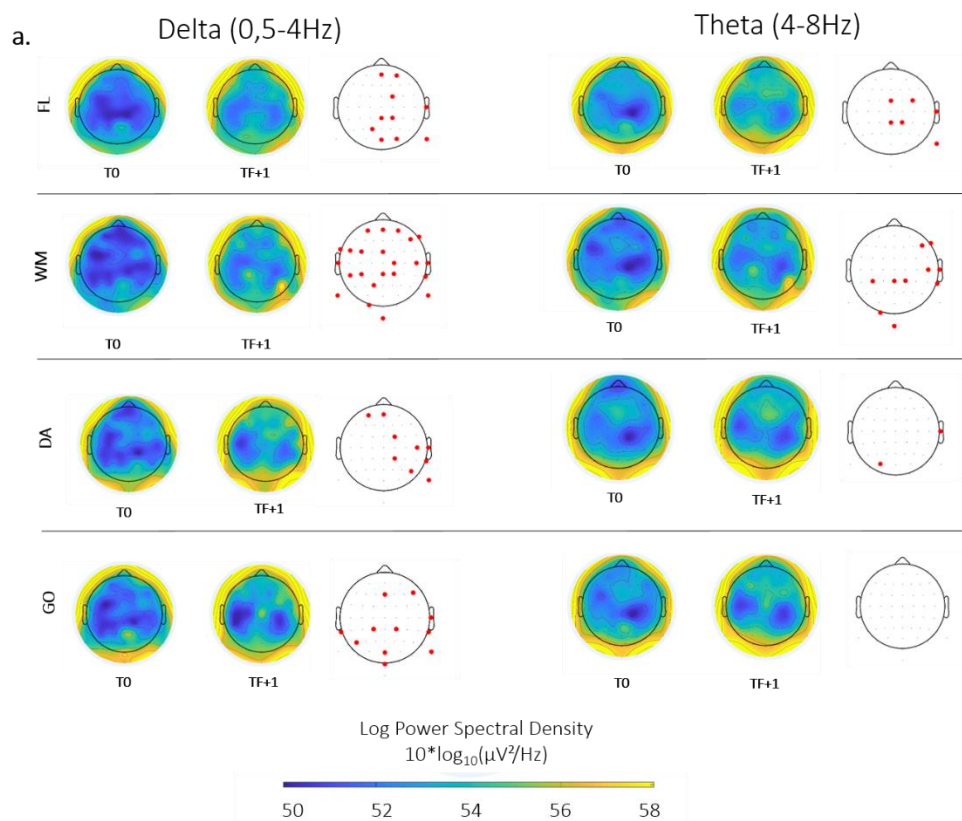
Electrophysiological measures: EEG data

For the rest condition, we excluded one participant because the signal was too noisy, and four EEG datasets were excluded due to poor signal quality during cognitive tasks. Eventually, for the rest condition, 13 EEG recordings were included, nine for DA, eight for FL, WM and Go/ conditions in the final sample.

The electrodes with significantly different spectral power between T0 and TF+1 are represented in red in Figure 41. There were no significant variations in the EEG power spectrum for each frequency band between T0 and TF+1 in the resting state condition.

Regarding slow-wave activities, we observed an increase in delta waves power for all 4 subtests of the TAP battery. Theta waves exhibited comparable modifications except for GO task.

Concerning fast wave activities, we also observed significant variations in these rhythms with an increase in alpha band for the FL and WM tests, an increase in beta band for FL, WM and AD tests and gamma band for all 4 subtests between T0 and TF+1. For the GO, we did not observe any significant effect of the intervention in the theta, alpha and beta frequency bands. See **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** and for results summary.



SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

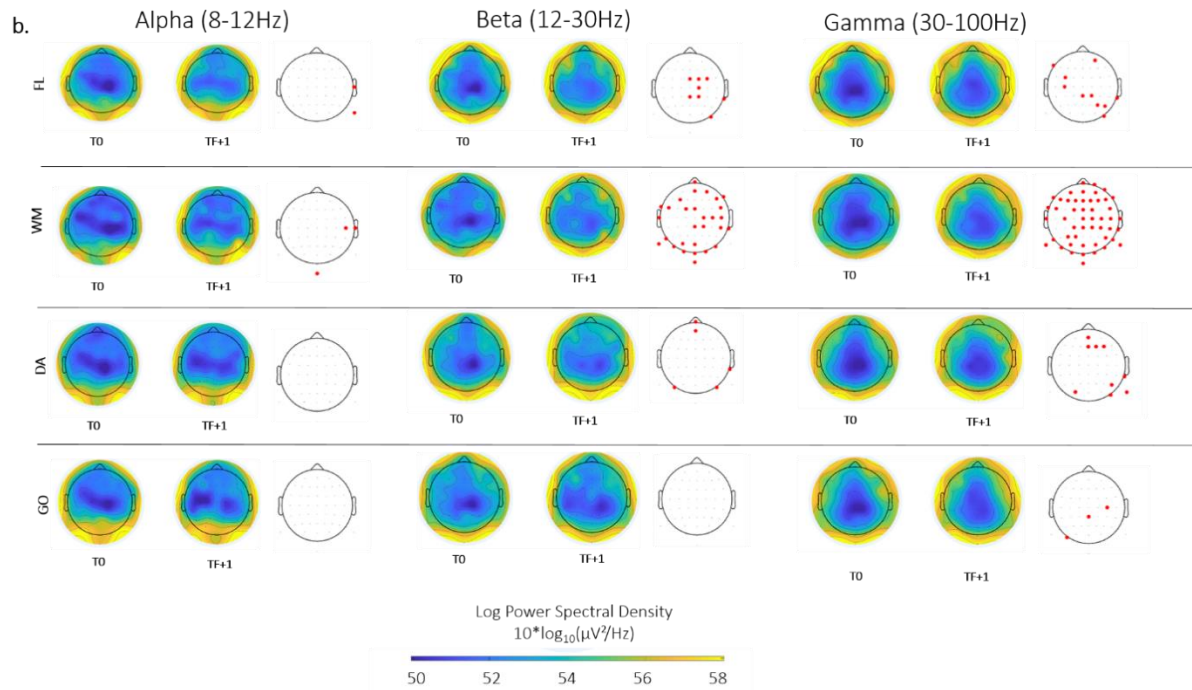


Figure 41. Topographical maps of the power spectrum of across the participants for each frequency band of interest during the cognitive task between T0 and TF+1. a. slow wave frequency activities. b. fast wave frequency activities. Bootstrap with FDR ($p < 0.05$). GO: Inhibition, WM: Working Memory (WM), DA: Divided Attention and FL: flexibility.

Table 10. Summary of spectral power evolutions for each frequency band between T0 and TF+1

		Power spectrum by frequency band				
		Delta (0,5-4Hz)	Thêta (4-8Hz)	Alpha (8-12Hz)	Beta (12-30Hz)	Gamma (30-100Hz)
Resting State		-	-	-	-	-
TEA	Flexibility	↗	↗	↗	↗	↗
	Working Memory	↗	↗	↗	↗	↗
	Divided Attention	↗	↗	-	↗	↗
	GoNoGo	↗	-	-	-	↗

Statistical bootstrap test with false discovery rate correction; FDR). The arrows indicate a significant increase in spectral power ($p < 0.05$) on at least one electrode.

Overall, after the cognitive intervention (T0 vs. TF+1), analyses of EEG data show an increase in slow (delta and theta) and fast (alpha, beta, and gamma) waves solely during the practice of the cognitive task (TAP).

Discussion

Main results

ABI leads to changes in cerebral activity and deficits in executive functioning. To compensate for these deficits, patients can benefit from a cognitive intervention. The purpose of the present study was to assess the impact of a cognitive intervention on pre-post cognitive tasks performance and related cerebral activity. We hypothesized that cognitive intervention induces changes in brain activity and improves executive functioning.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Regarding EFs, the results over the TAP battery demonstrates that cognitive training, combined with tRNS over the right DLPFC, mainly induced significant improvements in mental flexibility.

From an electrophysiological point of view, except for the alpha band while practicing the DA task and the theta, alpha and beta bands during the inhibition task (GO), our results relate that the cognitive intervention had an impact on all frequency bands during cognitive task performance.

After ABI, an increase of slow wave activities and a decrease of fast wave activities have been observed (Sutcliffe et al., 2022). Following an intervention, we would expect a restoration of these intrinsic parameters that is a decrease in slow wave and an increase in fast wave powers. In the present study however, although we did observe an increase in fast wave activities (alpha, beta, and gamma), we also found an a priori counterintuitive increase in slow wave activity (delta and theta) after the intervention.

It has been demonstrated that theta oscillations are observed during various cognitive tasks, with the anterior cingulate cortex as a key generator, an integral component of networks—including the rDLPFC—supporting cognitive processes (Mitchell et al., 2008; Cavanagh et al 2014). The post-intervention increase in theta and delta wave powers could thus be interpreted as a reinforcement of the compensatory mechanisms that took place after the lesion (Liu et al., 2021), hence facilitating task performance. Moreover, these oscillations are considered to orchestrate executive functioning in the prefrontal cortex (Cavanagh et al., 2020) and may lead to an increase in fast wave activity which could have also been achieved thanks to cross frequency coupling mechanisms (Canolty et al., 2006).

For the fast wave-related results, we can assume that the intervention induced restoration mechanisms in the alpha, beta and gamma frequency bands. However, it should be noted that these brain changes are accompanied by an improvement in mental flexibility performance only. No significant results were observed between each assessment time for the GO, WM and DA subtests, either in terms of percentage of CR or RT. As a consequence, these neurophysiological modifications do not appear to be sufficient to improve performance in these functions. In addition, for the Go test, a ceiling effect has been observed, which may have limited the detection of potential improvements in performance if any.

Finally, we did not observe any significant difference in spectral power at rest whatever the frequency band, which is an argument in favor of the specificity of our intervention during cognitive tasks.

Overall, after a brain injury, patients may require more resources to perform a cognitive task, necessitating an increase in the investigated brain wave activity. Cognitive intervention could lead to a readjustment of the mechanisms involved in the recovery process that is observable as a global spectral power increase.

Limits

The major limitation of our study is due to the assessment of EEG and TAP performance in a group-level pre-post intervention design in a small sample size. In SCED however, the sample size is tailored to conduct robust statistical analyses of the repeated measure; the secondary criteria however are not robust enough to the small sample size. This limitation restricts the

possibility of in-depth statistical analyses, as we lack sufficient data to establish reliable and robust correlations between behavioral performances and observed changes in spectral power within frequency bands. Finally, despite a specific effect for the flexibility task and not for the others or the rest condition, it is important to stress that the absence of a control group does not allow us to exclude the effect of time on performance improvement and brain changes.

Perspectives and clinical application

In view of these limitations, the first step would be to validate these EEG biomarkers as reliable enough to predict effective rehabilitation outcomes with a larger cohort of patients. In parallel, it would be relevant to use these biomarkers as repeated measures in a SCED.

Indeed, SCEDs are suitable to evaluate the effect of a cognitive intervention. The most common way to assess it is to use behavioral tasks however, which may be sensitive to certain biases (test-retest effect or influence of external factors) and mask or, on the contrary, amplify the real effectiveness of the intervention.

Furthermore, in the context of cognitive training strategy, behavioral effects may not be detectable until sometime after the intervention ends. Therefore, it would be interesting to dispose of brain markers that 1) can predict cognitive recovery (Tahmi et al., 2022), 2) can detect functional changes earlier and 3) are less sensitive to the issue of motor output, often associated with cognitive impairments in this population.

Moreover, significant EEG results without behavioral improvement could also help refine the selection of behavioral tests by directing towards tests that are more sensitive to changes, while being less sensitive to ceiling or floor effects, or towards tests that assess executive functions in a less isolated manner (i.e., more ecological).

We are convinced of the value of SCED and its 'person-centered' approach in such heterogeneous population with diverse symptoms and varying recovery trajectories. The choice of electrophysiological measurements as repeated measures would also make it possible to explore the cerebral reorganization that could be specific to each patient (Green, 2003). Combining behavioral and electrophysiological assessments seems to be a promising approach to enhance the quality of studies aiming at assessing the effectiveness of cognitive intervention, thereby improving the reliability of the results. This preliminary study paves the way for the use of new methods to measure the effects and mechanisms of interventions, enabling the development of personal interventions (A. J.-W. Chen & D'Esposito, 2010), increasing the effectiveness of existing therapies and providing insights into the underlying neuroplastic process (Keser et al., 2022).

Further research in this field is crucial to 1) gaining a better understanding of the characteristics of the neural activity induced by cognitive intervention 2) establishing correlations between electrophysiological results and behavioral data, and 3) deepening the value and potential application of EEG measurements as reliable biomarkers to assess the effectiveness of cognitive intervention, in association with clinical behavioral assessments.

Conclusion

Our study investigated the impact of a cognitive intervention on EEG changes and executive function impairments in patients with dysexecutive syndrome following an ABI in the chronic phase.

Our findings suggest that our cognitive intervention could have led to an improvement in mental flexibility associated with an increase in brain activity across both slow and fast cortical frequency bands activity during a cognitive task. EEG proves to be a sensitive tool for monitoring brain activity. We suggest that it could be used as a repeated measure in Single Case Experimental Designs (SCED), complementing behavioral assessments, to evaluate the effectiveness of a cognitive intervention.

Further research in electrophysiology, specifically examining changes in brain activity associated with cognitive interventions, will contribute to advancing intervention strategies and optimizing the care management of patients with brain injuries.

Funding

This study was funded by the French National Research Agency (ANR) and the Defence Procurement Agency (AID-DGA), ASTRID program [Grant number ANR-17-ASTR-0005] and financial support were provided from “Fondation des Gueules Cassées” [Grant number 52-2020; 46-2021 and 47-2022].

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgements

We would like to thank Alizée Lelièvre and Magali Martin for the conventional therapy and cognitive intervention sessions with the patients and for their assistance during the assessment visits. Moreover, we would like to thank the occupational therapy team of the Department of Physical Medicine and Rehabilitation for their help on this study.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

3.5 Contribution 4: Assessment of executive function (EF) impairments in adults with acquired brain injury across single case experimental design (SCED): a scoping review of primary outcomes

3.5.1 Contexte et objectif

Des réflexions sur la méthodologie des SCEDs et, principalement, sur le choix des mesures répétées ont émergé à la suite de notre étude. Cette dernière contribution prend la forme d'une revue de la littérature, type "scoping review".

Les SCEDs sont particulièrement adaptés aux populations hétérogènes, présentant des lésions cérébrales variées en termes de localisation, d'étendue et de déficits, notamment dans le domaine des FE. C'est pourquoi l'utilisation de ce type de design est en constante croissance pour évaluer l'efficacité d'intervention cognitive.

Cependant, les SCEDs nécessitent une méthodologie rigoureuse et, en particulier, un choix approprié du critère de jugement principal utilisé comme mesures répétées pour évaluer l'évolution des performances. En effet, pour permettre une interprétation fiable des résultats, les mesures répétées doivent satisfaire un maximum de conditions telles qu'être résistantes aux effets de répétition, être sensibles au changement ; être faciles à administrer ou encore ne pas être trop fatigantes ou ennuyeuses pour le patient. Ainsi, le choix du critère de jugement constitue une étape clé pour la qualité de l'étude et est essentiel pour conclure sur l'effet de l'intervention.

Le but de cette revue de la littérature a été de recenser et de synthétiser les principaux critères de jugement, utilisés comme mesure répétées, pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive chez les patients cérébro-lésés présentant des déficits des FE.

Une revue de la littérature a été réalisée en utilisant les recommandations d'Arksey et O'Malley (Arksey & O'Malley, 2005) et l'extension PRISMA-ScR. Cinq bases de données ont été consultées, ce qui a permis d'inclure vingt-et-une études qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les différentes études incluses sont récapitulées dans un tableau synthétique où le type de design, l'objectif de l'étude et chaque mesure répétée sont détaillés. Tous les critères de jugement ont été extraits et classés selon le type de mesure (analytique vs. fonctionnelle) et le niveau écologique (écologique vs standard).

En effet, les tests analytiques, qui évaluent les déficiences d'une FE spécifique (tels que les « tests crayon-papier » ou « tests de laboratoire »), ont été différenciés des évaluations fonctionnelles qui mesurent la performance lors de l'exécution d'une activité par exemple ou encore des questionnaires psychologiques. Le niveau écologique a également été pris en compte et classé en fonction du contexte dans lequel ces mesures ont été effectuées que ce soit en centre de rééducation, dans un environnement simulant la vie réelle ou dans des situations de vie réelle). De plus, pour chaque mesure, un code appartenant aux composantes des fonctions corporelles, de l'activité et de la participation de la CIF, a été attribué. Les principales composantes fonctionnelles, ainsi attribuées à chaque critère de jugement, sont représentées sous forme de « diagramme de bulles ». Cette cartographie des codes CIF fournit une vue

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

d'ensemble des domaines couverts par les différents outils d'évaluation. Enfin, les éventuels biais induits par la répétition de la mesure ont été identifiés.

Les résultats de cette « scoping review » mettent en lumière l'importance du critère de jugement en mesure répétée dans les SCEDs. Un schéma illustrant les inconvénients et les biais possibles rencontrés pour chaque catégorie de critères d'évaluation est proposé et fournit des conseils et recommandations pour les surmonter. Ce schéma constitue un outil visuel d'aide pour guider le choix de la mesure répétée pour les cliniciens et les chercheurs en neurosciences cognitives.

Cet article scientifique a été soumis une première fois dans le journal *Neuropsychological Rehabilitation* le 07 octobre 2022.

Les reviewers ont rendu leurs commentaires le 02 Septembre 2023 en proposant des corrections et des clarifications. À la suite de ces conseils, l'article a été modifié, puis soumis de nouveau le 03 octobre 2023. L'article a été accepté le 12 avril 2024.

Assessment of executive function (EF) impairments in adults with acquired brain injury across single case experimental design (SCED): a scoping review of primary outcomes

C.Lebely, E.Lepron, C.Villemonte, S.Scannella, X.De Boissezon

De plus, cette recherche a fait l'objet d'une présentation orale sous forme de « poster » lors du 39^{ème} congrès de la SOFMER (SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION), au Havre en octobre 2023.

Assessment of Executive Function (EF) Impairments in Adults with Acquired Brain Injury across Single Case Experimental Design (SCED): A Scoping Review of Primary Outcomes

C. Lebely^{a,b}, E. Lepron^c, C. Villepinte^{b,d}, S. Scannella^c, X. De Boissezon^{a,b}

Claire Lebely

lebely.c@chu-toulouse.fr

^a Physical Medicine and Rehabilitation Department, University of Toulouse Hospital, Toulouse, France.

^b ToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, France.

Evelyne Lepron

evelyne.lepron@gmail.com

^c ISAE-SUPAERO, University of Toulouse, France

Claire Villepinte

villepinte.c@chu-toulouse.fr

^b ToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, France.

^d Physiological Explorations Department, University of Toulouse Hospital, Toulouse, France.

Sebastien Scannella

sebastien.scannella@isae-supero.fr

^c ISAE-SUPAERO, University of Toulouse, France.

Xavier de Boissezon

deboissezon.xavier@chu-toulouse.fr

^a Physical Medicine and Rehabilitation Department, University of Toulouse Hospital, Toulouse, France.

^b ToNIC, NeuroImaging Center, University of Toulouse, Inserm, UPS, France.

ABSTRACT

The use of single-case experimental design (SCED) to evaluate cognitive remediation is growing. SCEDs require rigorous methodology and appropriate choice of primary outcomes.

Aim: To review primary outcomes that assess executive function impairments in patients with acquired brain injury (ABI).

Methods: A scoping review was conducted using the Arksey and O'Malley framework and the PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR). Five databases were searched resulting in the inclusion of twenty-one studies. Primary outcomes were extracted and classified according to the type of measure, ecological setting and sources of possible bias.

Results: A wide variety of primary outcomes were identified; the majority of which evaluated behavioral performance during a real-life activity or in a real-life simulated setting. The most frequent bias observed across outcomes was the coaching effect.

Conclusion: The findings of this scoping review highlight the importance of selecting appropriate outcomes for repeated measures in SCED studies. Direct observation of the target behavior is a potential gold standard for assessing the effectiveness of a cognitive intervention.

KEYWORDS: Cognitive rehabilitation; Single case experimental design; Executive functions; Target behavior assessment; Acquired brain injury.

INTRODUCTION

Executive Function and Impairments

Executive functions (EFs) can be defined as a heterogeneous set of high-level cognitive skills involved in the performance of goal-directed actions. These are responsible for regulation of thoughts, emotions and initiation of behaviors to accomplish new and/or complex tasks (Friedman & Miyake, 2017). EFs can be divided into cold and hot domains. Cold EFs refer to purely cognitive abilities (Salehinejad et al., 2021) while hot EFs involve the affective and socio-emotional domain (Zelazo et al., 2010). Cerebral lesions, from acquired brain injury (ABI), can result in EFs impairments, differentiated into behavioral (hot EFs) dysexecutive disorders such as disinhibition, loss of empathy, impaired social judgment, irritability or perseverative behaviors and cognitive dysexecutive disorders (cold EFs). In this study, we focused on cold EFs corresponding to cognitive dysexecutive syndrome with difficulties in focusing, planning, attention, working memory, action initiation and speed processing reduction, resulting in activity limitations and participation restrictions (Godefroy et al., 2010).

Intervention

Dysexecutive syndromes are often responsible for severe and longstanding disabilities when performing activities of daily living. Cognitive remediation addresses the fundamental need for symptom improvement in ABI patients. It aims to increase activity and participation in daily life (Azouvi et al., 2009). However, its efficacy, described by moderate effects, leads to unclear conclusions (J. M. Rogers et al., 2018). One major explanation lies in methodological and design issues.

Research Designs

Different types of research designs, such as randomized controlled trials (RCTs), are used to appraise the effectiveness of rehabilitation interventions. RCTs aim to test the effect of an intervention by comparing a group of patients with a matched control group, without intervention or with another intervention already considered effective. Treatment attribution is randomized for each participant. Theoretically, advantages of such designs are their ability to generalize results beyond the included participants yet inter-individual variability is poorly addressed. This can cause difficulties when interpreting the results, such as predicting the effectiveness of an intervention in a rehabilitation setting for each patient. Another consideration is that measurements are often confined to pre/post-intervention and follow-up periods. The limited number of measurement time-points may not be representative of daily patient performance. The health status assessment at one time-point, for instance (i.e., fatigue and/or pain), can mask the effects of an intervention (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Furthermore, RCTs implicate a large group of homogenous patients with strict inclusion and exclusion criteria which are often not representative of the population (Whyte, 2002). As a consequence, RCTs are less appropriate for heterogeneous patients (e.g., lesions and/or deficits) and individualized rehabilitation.

Single Case Experimental Designs (SCEDs)

In recent decades, the number of single case experimental designs (SCEDs) has increased (Barnard-Brak et al., 2020). This methodology provides practitioners and researchers with a rigorous method for evaluating therapy effectiveness. It is suitable for heterogeneous populations with a small number of individuals (Krasny-Pacini & Evans, 2018). This type of design requires a large number of measurements of the dependent variable (e.g., targeted behavior) throughout the study

(Krasny-Pacini & Evans, 2018b; Kratochwill et al., 2013). SCEDs are prominent in the disability literature and in behavior analysis. The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine¹⁵ now ranks the SCED as Level-1 evidence for treatment decision purposes in individual patients. SCEDs can be composed of different phases A-B-A where A represents the baseline and withdrawal phases (no intervention) and B the intervention phase. The introduction of the intervention is controlled. Several types of SCEDs exist and can be combined: 1) reversal/withdrawal N-of-1 trial, 2) multiple baselines design (MBD) and 3) alternating treatment design and changing criterion (R. Tate & Perdices, 2019).

Two crucial parameters characterize SCEDs. Firstly, SCED strength is rooted in the sequential and randomized introduction of the intervention across patients, settings and/or behaviors. For instance, the MBD can be based on the sequential introduction of the intervention across participants. Secondly, the effect of the intervention is measured with a repeated, systematic assessment of an outcome variable and participants can act as their own controls. The same dependent variable is measured throughout the investigation (i.e., 3 or more phases). Initial repeated measurements without intervention (i.e., baseline phase A) are used to determine the patient stability or for calculation of the trends in improvement or degradation. Collecting a

¹⁵ <http://www.cebm.net>

sufficient number of repetitions of the dependent variable is necessary to adequately conduct powered statistical analyses.

Even if SCEDs aim to present an individual statistical approach, a distinction between clinical case description/case report and single subject design is warranted. According to recommendations, case reports, single phase designs, bi-phasic A-B designs and pre/post-test evaluations were not considered as SCEDs. Indeed, these designs lack sequential introduction and withdrawal of the intervention and, with the exception of A-B designs, they do not employ quantitative repeated measures.

Recently, new types of SCEDs have emerged, such as repeated acquisition designs (RAD) (Kirby et al., 2021) or randomized AB designs (Michiels & Onghena, 2019), providing therapists with alternative design perspectives tailored to the clinical research field of cognitive neurosciences. Research teams have focused on the quality of SCED design, threats to validity (Slocum et al., 2022) as well as the potential risk of errors in conclusions (Lanovaz & Primiani, 2022). These studies offer methodological insights into both design and statistical procedures required to detect the effects of the intervention (Lanovaz & Turgeon, 2020).

Repeated Outcomes Measure in SCEDs

An important characteristic of SCEDs is the choice of measure that will be repeated throughout various phases to assess change in patients. The selection of the outcome measure is crucial as it aims to evaluate the alteration in cognitive performance in patients with dysexecutive disorders and heterogeneous impairments.

To appraise the benefits of a cognitive intervention, analytical tests (so called laboratory tests at the rehabilitation center; “paper and pencil” tests), functional measure (e.g., performance assessment for a given activity) or psychological questionnaires can be carried out.

Analytical scales assess impairments or aptitudes, namely disabilities and abilities, of a specific executive function. The Stroop Color Word Task, for instance, is a neuropsychological test evaluating inhibition. Note that these tests are susceptible to test-retest and ceiling effects. Furthermore, the impact of the deficient functions outside the test situation is incomplete and these tests may be insufficient to predict patient activity limitations across daily life (Chevignard et al., 2008).

Functional measure looks at task performance in a simulated environment (e.g., laboratory kitchen) or in real-life situations in a real environment (e.g., patient’s home). For example, the assessment of motor and process skills (AMPS) allows observation and evaluation of performance across standardized tasks of daily living. Direct observations of performance across an activity, patient or caregiver reporting, are classified under the “functional measure” category.

Questionnaires, such as the Dysexecutive Questionnaire Revised (DEX-R) ascertain difficulties reported across daily life activities within the home due to dysexecutive syndrome (Simblett et al., 2017).

Standardization of the outcome is not necessarily expected for a SCED (Nikles & Mitchell, 2015). Clinicians can create a specific outcome for the target behavior (Krasny-Pacini & Evans, 2018). As a result, even in the very specific area of dysexecutive patient rehabilitation, a variety of dependent variables can be used.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Finally, the repeated measure of SCEDs should aim to satisfy a maximum number of criteria to allow reliable interpretation including: 1) being robust to repetition and habituation effects; 2) being sensitive to change; 3) being short enough, easy to administer; 4) not being too tiring or boring for the patient; 5) being free of Hawthorne effect and environmental constraints (i.e., the specific effect of the intervention must be separable); 6) not training the targeted cognitive processes (i.e., not to be considered as a cognitive reeducation itself); and if possible 7) experimenters should be blind to the stage of the protocol. Selecting the most relevant outcome is therefore a key step in the quality of the study and essential to draw conclusions about the effect of the intervention.

Aims

There are several types of SCEDs and a wide range of target behaviors for assessing the effectiveness of an intervention although there is a lack of tools (i.e., guidelines) to help clinicians and researchers choose the most appropriate outcome.

The aim of this scoping review is to map, examine and explore the features, strengths, weaknesses and limits of repeated measure used in SCEDs in cognitive remediation. We will focus here on assessments of cold EF disorders in adults with chronic ABI.

Methods

Design of the Scoping

The scoping methodology was chosen to provide an overview of the choice of primary outcomes used as repeated measures in SCED studies to evaluate the effectiveness of cognitive rehabilitation. Scoping reviews are suitable for mapping and synthesizing studies available in the literature related to the topic of interest and identifying gaps .

The scoping review was conducted and reported according to the Arksey and O'Malley methodological framework . Our review also considered more recent recommendations to clarify and improve methodological rigor as proposed by Levac et al. (2010). This review followed recommendations (Arksey & O'Malley, 2005) for implementation of a 6 stage-methodological framework including: 1) establishing the research question; 2) identifying relevant studies; 3) study selection; 4) charting the data and 5) collating, summarizing and reporting the results. We did not implement the optional 6th stage which consists of consulting with stakeholders. The methods used for each step are described below. Furthermore, the PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR) checklist was followed (Tricco et al., 2018).

(1) Identifying the Research Question

The first step was to define the research question:

What primary outcomes are used as repeated measures in SCEDs to assess improvement of EFs in adults with ABI? What are the limitations, strengths and weaknesses of these outcomes?

(2) Identifying Relevant Studies

Studies written in English or French and published in scientific journals were searched in five electronic bibliographic databases: PubMed [1], WebOfScience [2], APA PsycInfo [3], NeuroBITE [4] and Cochrane [5]. The year of publication was not restricted. The last search

[1] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. [2] <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>.

[3] <https://psycnet.apa.org/home>. [4] <https://neurorehab-evidence.com/web/cms/content/home>

[5] <https://www.cochranelibrary.com/>

was performed on November 9th, 2021. A first selection of articles based on keywords was made. The search strategies (combination of keywords in the database) were defined through team discussion.

Different combinations of terms were used, like acquired brain injury, craniocerebral trauma, stroke, cerebrovascular disorders, cognitive, executive, single case design, single subjects, N-of-1. We used the operators “AND” and “OR” to constrain or to extend search results. Also asterisks were used in order to capture variations of terms such as *cerebrovasc**. The detailed search strategy is presented in the Supplementary Material with keywords described exhaustively. Articles from the five databases were then uploaded on to the Rayyan web application (Ouzzani et al., 2016).

(3) Selecting Studies

The third step of the screening was conducted using Rayyan software. Eligibility criteria were screened based on title and abstract only, followed by a full-text review. All titles and abstracts were read and labeled “include”, “exclude” or “maybe” independently by two Reviewers. Studies labeled “maybe” and those categorized differently by the two Reviewers (“conflict”) were discussed until agreement was found, by reading the full text if necessary. Disagreements between Reviewers were resolved with a third Reviewer and by consensus and discussion.

Eligibility Criteria

Studies were selected according to predetermined eligibility criteria based on populations-intervention-comparator-outcomes-study design (PICOS) approach (Methley et al., 2014).

Type of participants. The population of interest consisted of adult men and women with acquired brain injury (TBI or stroke). We only considered patients with cognitive disorders classified as cold executive functions, including difficulties in planning, organizing, initiating, inhibition, concentration, realizing intended actions, attention (including dual task situations and sustained attention), problem solving, working memory, mental flexibility, orientation or difficulties of managing multi-step instrumental activities of daily living (ADL) and reduced processing speed. No limitation was placed on the time of the post-acquired brain injury.

Types of intervention. Studies implementing cognitive remediation, focused on executive functions, were considered. Studies were excluded if participants had only undergone other types of therapy such as speech-language therapy or behavior therapy (emotional lability, mood, depression, apathy, and aggression/agitation/irritability) without a cognitive or metacognitive component. Studies incorporating combined multiple interventions of different types, (i.e., if at least one part of the intervention was cognitive and focused on executive functions or the implementation of cognitive strategies) were also included.

Type of study design. We selected studies according to the classification of common designs using a single participant in literature. Studies reporting single case experimental design such as withdrawal/reversal design; multiple baseline design; alternating treatment design or changing criterion design were included. We excluded randomized controlled trials and non-experimental designs such as case report; bi-phase A-B designs; pre-intervention/post-intervention design (where measurements were made once before and once after the intervention); and B-phase training (where data are not collected in phase B). In accordance with the quality level recommendations of RoBiNT (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013),

remaining studies were chosen that demonstrated 3 treatment effect transitions and at least 3 data points per phase.

Type of outcomes. We included studies that appraised EF improvement. Due to the focus on SCEDs, the primary outcome must have been appraised in a repeated manner throughout the study. We excluded studies assessing instrumental functions such as language (aphasia, reading and writing), visuospatial and visuomotor functions (spatial neglect/unilateral neglect or hemineglect, apraxia), behavior disorders, insomnia, long-term memory (anterograde, episodic, procedural memory) or motor functions. Studies using various repeated measures were included if at least one of the measures evaluated cognitive processes. To remain faithful to the aim of this exploratory study, whenever the outcomes were evaluated repeatedly, they were detailed regardless of whether they pertained to cold or hot aspects of EF.

(4)Charting the Data

Extracted information were defined jointly by 2 Reviewers in accordance with PICOS (Methley et al., 2014).

Data included. Participant characteristics (age, gender, sample size, deficiencies, post-onset delay); intervention (treatment approach, duration and frequency); primary outcomes (dependent variable, frequency and number of repeated measures); and study design. In accordance with the research question, data extraction data focused on primary outcomes.

Intervention type. We distinguished 4 types of intervention: analytical, functional, metacognitive and device. Analytical intervention, focused on deficits, involves breaking down and retraining cognitive processes individually (e.g., a specific program for training attentional processes as studied by Chittum et al., (1996). This includes pencil-and-paper tests, computerized assessments (such as the test of attentional performance) and/or breaking a task down into several simple steps.

Functional approaches, centered on activity limitations, represent an "ecological" perspective with consideration of patient environment to facilitate skill transfer (as illustrated in the study by Ehlhardt et al., (2005). Functional intervention aims to integrate restored or preserved cognitive abilities into concrete daily life activities. Its goal is to assist the patient in better adapting to their environment and thus improving their real-life autonomy.

Metacognitive interventions aim to enhance awareness and regulation of cognitive processes. They encourage the patient to reflect upon their own way of thinking and acting and to adjust their behaviors. The objective is to help the patient develop their own strategies to achieve goals (such as CO-OP: cognitive orientation to daily occupational performance in the study by McEwen et al., (2009).

Device intervention involves the use of external devices, (i.e., technological or digital systems), such as the use of a mobile phone as a compensatory memory aid (as exemplified in the study by Stapleton et al., (2007).

Primary outcomes. They were classified according to measurement type across 3 categories: analytical tests (i.e., capacity/incapacity assessment); functional tests (activity performance assessment); and questionnaires on psychological variables. With regard to functional tests, we have mentioned whether the assessment was carried out by the therapist or the patient themselves (i.e., self-evaluation). This classification was proposed by the Authors within the scope of the present review.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

We distinguished the ecological level according to real-life setting, simulated environment, real-life, daily life or a laboratory setting. Furthermore, primary outcome measures were categorized in line with the International Classification of Functioning, Disability and Health framework (ICF)(World Health Organization, 2001), (see Table 1 for details). ICF provides a conceptual framework to describe health, functioning and disability guiding categorization of target behaviors (i.e., repeated measures) in accordance with universal language with a more holistic and structured description (Ptyushkin et al., 2010). We focused on the body function, activity and participation components covering a large range of domains of life, such as learning new tasks or relationships with others. Body function and structure refers to physiological functions and anatomical parts of the body (Laxe et al., 2012). This element describes impairments (e.g., memory or attentional disability). Activities refer to task or action execution and participation refers to the implication in real-life situations (e.g., limitations in self-care or domestic life). ICF part 2 corresponds to contextual factors with 2 components: a) environmental factors and; b) personal factors. In a systemic review, Tate et al. (2013) provide a listing of currently used assessment tools used in TBI which cover all the main functional components of ICF.

Finally, possible biases induced by repetition of the measurement, such as retest effect, coaching effect and boredom effect were identified. The presence (=1) or absence (=0) of the effect was noted for outcomes.

We considered the retest effect as possible improvement due to the repetition of the task. This is the case for cognitive tasks such as working memory tasks or attention tasks that are likely to be improved with intensive and close repetitions. This is also true for any game and/or activity that a patient was not used to practicing before inclusion in the trial. The retest effect is limited for frequently performed activities in daily life by the patient (e.g., cooking, washing clothes). However, it is important to keep in mind that this test-retest effect only becomes a concern if the improvements resulting from the repeated measurement do not coincide with better execution of activities of daily living (ADLs). The primary aim of cognitive remediation is to enhance real-life skills rather than targeting a specific EF. Evaluating the effectiveness of the intervention should primarily focus on the patient's ability to transfer and generalize what they have learned to ADLs.

Coaching effect was defined as the therapist's motivational influence on patient performance. For instance, asking a patient to write and report the time of the day he/she took his/her medication (Evans et al., 1998) represents a motivational cue to take them on time. On the contrary, rating the individual's mood on a single item scale every day may not influence the mood level itself (Gertler & Tate, 2019). Any outcome in which a goal is to be reached and explicitly chosen with patient agreement may be susceptible to the coaching effect. Finally, a potential coaching effect may be induced by the therapist's observation when assessing the patient performing an activity such as cooking.

Cognitive tests, despite being performed under the supervision of an experimenter, were not considered as being susceptible to a coaching effect. Any motivational effect due to the presence of the experimenter may be limited and not increase over time and repetitions. Note that the coaching effect did not include Hawthorne effects which are inherent to any therapeutic attention the patient may benefit from.

Boredom effects were defined as a repetition factor leading participants to no longer want to continue the task due to annoyance and/or lack of meaning, hence leading to irrelevant results. Typically, cognitive tasks that are difficult and not recreational may induce unwillingness from the patient to perform them repeatedly. Furthermore, personal questionnaires that are long and insightful, such as Beck Depression Inventory (Gansler & McCaffrey, 1991), may lose their meaning when assessed in an iterative fashion.

Outcome measures were rated as dependent (=1) from the intervention when they were directly trained (e.g., measurement of errors when cooking while the intervention consists of developing strategies for cooking). They were deemed as independent (=0) when outcome measures were not directly targeted by the intervention. Finally, primary outcomes were rated as moderately independent from the intervention (=0.5) when targeting the same function but not directly trained by the intervention (see Table S1 in Supplementary Material for details). The nature of the data (i.e., ordinal, binomial or continuous) was also extracted.

(5) Collating, Summarizing and Reporting the Results

Data extraction was reviewed by another Reviewer and verified, if necessary, after discussion. Any modifications to extracted data were discussed and agreed.

RESULTS

Literature Search Results

Overall, 4342 articles were identified using our predefined search strategy (see Supplementary Material) in five databases and 3555 papers were screened after removing duplicates. The screening of titles and abstracts, full article and hand search of references led to the final inclusion of 21 studies from 1989 to 2021 (see details in Figure 42). Table 1 presents a description of aims, design, sample, intervention and primary outcomes for each study included.

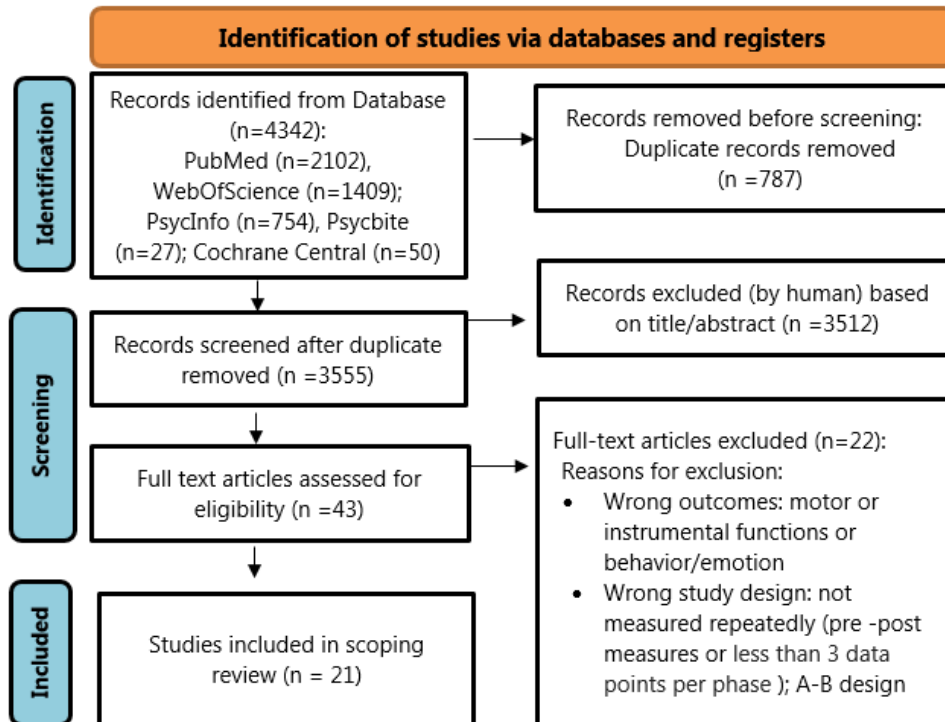


Figure 42. PRISMA flow diagram showing the study selection process

Study Characteristics

Participants

Sample sizes varied from 1 to 8 adults, aged between 16 and 64 years old. Feeney et al. included 2 participants, 1 of whom was 16 years old (Feeney & Achilich, 2014). Mean time since ABI onset was predominately chronic (> 6 months) except for 1 study presenting subacute ABI, between 14 days and 2 months (Nott et al., 2008). Most studies (n=17) contained patients with TBI while 3 studies included patients post-stroke and 1 study included patients with stroke, TBI and brain tumor (presented in Table1).

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 11. Aims, design, sample, and primary outcomes of included studies

Study	Intervention type	Aim of the study	Design	Study sample - N participants - Type of ABI - Age Range - Time since ABI	Primary Outcomes	ICF level	Number of repeated measures
(Chittum et al., 1996)	Analytical	To evaluate a combination of discussion and a game format to increase awareness of individual strengths and barriers.	MBD across behaviour	3 TBI Range 19-56y NA	% of game questions answered correctly during each scheduled game session and the generalization probes	A+P: d2. General task and demands (d210)	Pre-test: 1-2 Awareness game: 12-18 post-test: 2-3
(Gansler & McCaffrey, 1991)	Analytical	To evaluate an attention-remediation program for chronic attention deficits.	Withdrawal/Reversal design (A-B-A)	4 TBI 19-37y Range 4-27y	Reaction time and the total number of errors of commission and omission for 4 levels of attention. Self-rating of activities of daily life, beck depression inventory*, State trait Anxiety* and anger inventory*	BF: b1. Specific Mental functions (b140; b152) A+P: d5. self-care (d510-530) d9.Community, social and civic life (d910)	Weekly, Baseline=3-4, Treatment=8, Follow-up=1-3
(Gray & Robertson, 1989)	Analytical	To report attempts to improve the attentional function in patients with a variety of attentional deficits	MBD across behaviour	3 TBI Range 19-30y 6m, 3y	Digit span, backward digit span, arithmetic task (Number. of items correct)	BF: b1. Specific Mental functions (b144;b172)	Once per session, Baseline=3-6 Intervention=7-8
(Tam et al., 2003)	Analytical	To evaluate the effectiveness and perceived efficacy of the newly developed customized tele-cognitive rehabilitation program	Withdrawal/reversal design (A-B-A)	3 TBI Range 20-37y, NS	% of correct responses (overall change in cognitive abilities, level of prospective memory, word recognition performance)	BF: b1. Specific Mental functions (b144-b164). A+P: d1. Learning and application of knowledge (d140)	6 data points per phase

(continued)

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Study	Intervention type	Aim of the study	Design	Study sample - N participants - Type of ABI - Age Range - Time since ABI	Primary Outcomes	ICF level	Number of repeated measures
(Ehlhardt et al., 2005)	Functional	To evaluate an instructional package that facilitates learning and retention of multi-step procedures	MBD across participants	4 TBI Range 36-58y Range 16-31y	The number of correct e-mail steps (whole task and steps probe data)	A+P: d2. General task and demands (d210)	Baseline: weekly =4-5 Intervention: Daily =7-9-12-15, Maintenance=3
(Kirsch et al., 2004)	Device	To describe development of a generic, 'in house', alphanumeric paging system for therapeutic application and to evaluate whether the system could improve repetitive, prospective use of a daily planner.	Withdrawal/ Reversal design (A-B-A')	1 TBI 30 NA	% of scheduled activity entries attended by the patient on a treatment day in electronic device	A+P: d2. General task and demands (d230)	Daily. Baseline: 32, B: 21 A': 9
(Powell et al., 2015)	Device	To evaluate systematic instruction applied to Assistive Technology for Cognition (ATC) in a vocational setting.	MBD across behaviors	1 TBI 50y 20y	ATC use= % of correct steps completed for routine use of ATC, recall of work-related tasks and information	A+P: d8. major life area (d840-d859)	At the beginning of each work shift and once every two weeks thereafter (min 5 points/phase)
(Stapleton et al., 2007)	Device	To investigate the use of a 'reminders' function on a mobile phone as a compensatory memory aid	MBD across participants and withdrawal/ reversal design (A-B-A-B)	5 TBI Range 23-45y, Range 5-26y	Number of memory successes (% of target behaviours successfully achieved, mean number of minutes of the target time)	A+P: d2. General task and demands (d230), d5. Self-care (d510-d530), d6. domestic life (d630-d649; d650-d669), d9. Community, social and civic life (d920)	Every day. Baseline= 14-21 and 28 measures, B1= 49 ; B2=14

(continued)

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Study	Intervention type	Aim of the study	Design	Study sample - N participants - Type of ABI - Age Range - Time since ABI	Primary Outcomes	ICF level	Number of repeated measures
(Cruz et al., 2016)	Device	To evaluate the efficacy of a low-cost reminder system to support prospective memory and identified factors that contributed to the outcome.	MBD across behaviour	2 TBI 22-32y range 2-3y	3 Target activities were selected using the Canadian Occupational Performance Measure (COPM): successful/unsuccessful	A+P: d2. general task and demands (d220; d230, d5. self-care (d540; d570); d6. domestic life (d630-d649)	Every day, whether the activity was performed. >5 measures
(Feeney & Achilich, 2014)	Meta-cognitive	To report the results of an investigation of the effects of a multicomponent behavioural intervention on the challenging behaviour.	MBD across settings	2 TBI 16-24y 10-17y	Frequency and intensity of aggressive behaviour* and participation in schedule activities (% of tasks completed)	A+P: d6. Domestic life (d630-d649), d7.interpersonal interactions and relationships (d710-d729), d8. major life area (d810-d839)	Daily. Baseline =10-30; Intervention=5-25
(McEwen et al., 2009)	Meta-cognitive	To explore the potential of using the Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP) protocol to improve the functional performance	Withdrawal/reversal design (A-B with follow up)	2 TBI 22-32y Range 2-3y	Performance quality rating scale (PQRS), three functional goals.	A+P: d1. Learning and application of knowledge (d160-d179), d4. Mobility (d430-449; d450-d469; d470-d489), d5. Self-care (d510-530), d9. Community, social and civic life (d920)	Baseline=3-7, Intervention=3-18, Post-intervention=2-7 and at 1-month follow-up=2-5
(McEwen et al., 2010)	Meta-cognitive	To investigate the capacity of Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP) to improve performance in both trained and untrained self-selected skills	MBD across behaviors	3 Stroke Range 37-54y Range 12-35y	Performance Quality Rating Scale (PQRS)	A+P: d1. Learning and application of knowledge (d160-d179) d3.Communicating - producing (d330-d349), d4. Mobility (d410-d429; d430 d449; d450-d469) d5.self-care (d540), d6. domestic life (d650-d669)	Baseline= 5-12, Intervention= 2-18 Post-test and Follow up= 3-7
(Nott et al., 2008)	Metacognitive	To investigate the effectiveness of Occupational Therapy (OT) with adults demonstrating agitation and Post-Traumatic Amnesia (PTA).	Withdrawal/reversal design (A-B-A-B)	8, TBI, Range 22-56y 14-61d	PRPP System of Task Analysis (% total)	A+P: d5. Self-care, d6.domestic life, d9. Community, social and civic life	Daily, 6 measures per phase (=24)

(continued)

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Study	Intervention type	Aim of the study	Design	Study sample - N participants - Type of ABI - Age Range - Time since ABI	Primary Outcomes	ICF level	Number of repeated measures
(Ownsworth et al., 2006)	Metacognitive	To investigate neurocognitive, psychological, and socioenvironmental factors underlying unawareness for an individual with severe awareness deficits and develop an associated treatment rationale.	MBD across settings	1 TBI 36 4y	Errors behaviour and error frequency in the cooking and work setting	A+P: d6. Domestic life (d630-d649), d8. major life area (d840-d859)	Once per week Cooking task= 16 (A=4, B=4, C=4), Volunteer work=16 (A=12, B=4)
(Ownsworth et al., 2010)	Metacognitive	To evaluate the effects of Metacognitive Skills Training (MST) and Behavioural Practice (BP) on error self-regulation during a naturalistic task.	Withdrawal / reversal design (A-B-A)	3 TBI Range 26-46 Range 3-7y	Error frequency = checking and self-corrected error or SCE and therapist-corrected error or TCE during a complex naturalistic activity	A+P: d6. domestic life (d630-d649)	Phase A baseline= 4; Phase B= 8 Phase A2= 4
(Cho et al., 2019)	Metacognitive	To investigate the efficacy of a group treatment protocol called NICE (Noticing you have a problem, Identifying the information you need for help, Compensatory strategies, Evaluating progress) to train help-seeking when wayfinding	MBD across participant	7 TBI; LCVA =Left cerebrovascular accident and brain tumor Range 20-64y, 10-40 months	Help-seeking: Social Behaviour Rating Scale (SBRS), Wayfinding: Executive Function Route-Finding Task- Revised (EFRFT)	A+P: d1. Learning and application of knowledge (d160-d179); d7 interpersonal interactions and relationship (d710-d729)	Once a week. Baseline: 5, Intervention: 5.
(Gertler & Tate, 2019)	Meta-cognitive	To investigate whether Behavioural Activation (BA) improves activity participation and mood for people with depression	MBD across behaviours	3 TBI Range 26-46, 1-25y	Daily Activity Log (DAL) /Frequency of activity Mood rating*	BF: b1. Mental functions (b152) A+P: d4. Mobility (d450-d469), d6. Domestic life (d630-d649; d650-d669), d7.interpersonal interactions and relationships (d730-d779), d8. Major life area (d810-d839; d840-d859), d9. community, social and civic life (d910, d920)	

(continued)

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Study	Intervention type	Aim of the study	Design	Study sample - N participants - Type of ABI - Age Range - Time since ABI	Primary Outcomes	ICF level	Number of repeated measures
(Doig et al., 2020)	Meta-cognitive	To evaluate the efficacy of metacognitive strategy instruction for facilitating goal attainment and improving online awareness and executive function performance on goal-related tasks	MBD across behaviour	2 TBI 22-23y Range 4-5y	GAS scores, online awareness (=percentage of self-corrected errors: SCEs) and Executive Function Performance Test (EFPT)	A+P: d1. Learning and application of knowledge (d160-d179), d5. Self-care (d570); d6. Domestic life (d630-d649), d8. Major life area (d860-d879), d9. community, social and civic life (d920)	Daily or Weekly, GAS: 9-12 assessment. %SCEs, baseline/intervention= 3-6
(Tate et al., 2020)	Meta-cognitive	To develop a new goal-directed intervention, the Programme for Engagement, Participation and Activities (PEPA), and evaluate its effect.	MBD across behaviors	7 TBI Range 29-59y Range 3-14y	GAS and frequency. 3 target behaviours: 1 social, 1lifestyle and 1 leisure	A+P: d4. Mobility (d450-d469) d6. Domestic life (d630, d640), d9. Community, social and civic life (d920)	Daily by the participant and weekly during intervention sessions. baseline= 5-20; intervention= 5-19
(Dymowski et al., 2016)	Analytical and meta-cognitive	To examine the effects of individualized strategy training beyond the effects of APT-3 on performance on tests of attention, generalization to an ecological attentional task and rating scales of everyday attentional behaviour, and to examine subjective experience of these approaches.	Withdrawal/Reversal design (A-B-C-A)	3 TBI 21-53y Range 1-7y	Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Pencil and paper cancellation tasks: Automatic Speed Raw Score (ASRS); Controlled Speed Raw Score (CSRS).	BF: b1. Specific Mental functions (b140;b164)	9 assessments per phase, 2-3 per week
(Evans et al., 1998)	Device and functional	To evaluate the useful of NeuroPage for patients with executive impairments	Withdrawal/Reversal design (A-B-A-B and A-B-C-A-C)	1 Stroke 50y 7y	Taking medication (deviation in minutes from the target medication), Success or failure of performing task, time spent in the bath	A+P: d2. General task and demands (d230), d5. Self-care (d510-d530; d570), d6. domestic life (d630-d649; d650-d669)	Daily and the number of successes or failures in the execution of the task

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Study Design

SCEDs were classified according to the taxonomy of common design by Tate et al., (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013) namely withdrawal/reversal, MBD, alternating treatment designs or changing criterion designs. Figure 43 presents the design distribution of the studies included with an illustration of each type of design. Withdrawal/reversal design and the MBD across behaviors were most frequently used, followed by MBD across participants and setting respectively. One study combined a withdrawal/reversal and MBD across participant design (Stapleton et al., 2007). No alternating-treatments and changing criterion designs were included.

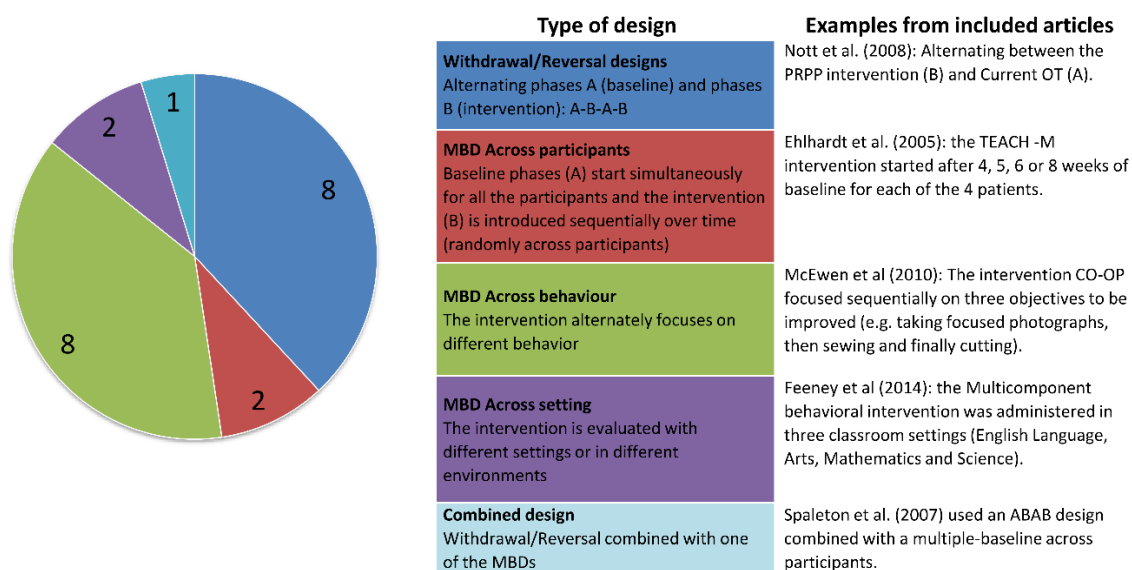


Figure 43. Number of Publications presented by study type, description and example.

Primary Outcomes Measures

Measure Type and Ecological Level

We have exhaustively listed the primary outcomes. For a given study, several repeated measures can be identified. Studies by Gansler et al. (1991), Gertler et al. (2019) and Feeney et al. (2014) also used behavioral measures such as mood assessment, psychological variables (i.e., Beck Depression Inventory, State Trait Anxiety Inventory and State Trait Anger Inventory) or measures of frequency and intensity of aggressive behavior in addition to cognitive measures. For Gansler's study (1991), the effectiveness of the attention remediation program was evaluated through attentional measures (i.e., reaction time and number of errors) and in the study conducted by Gertler et al. (2019), the effect of cognitive behavior therapy was appraised by the frequency of activities performed in daily life. Feeney et al. (2014) also assessed the effect of their multicomponent behavioral intervention by collecting the percentage of completed tasks. Figure 44A describes the nature and the repartition of these outcomes. Findings indicate a large diversity in the choice of these primary outcomes. Thirty-eight outcome measures were used across the 21 studies with only two scales identified twice each in different studies: performance quality rating scale (PQRS) and goal attainment scale (GAS). In the study carried out by Tate et al. , 3 GAS target behaviors were determined in accordance with lifestyle, social and leisure domains. McEwen et al. (2010) used the PQRS scale with 3 goals, for example, using a computer mouse, bicycling or swimming.

Percentage of errors and self-corrected errors were used in three studies. The majority of repeated measures (n=31) were categorized as functional, which refers to the assessment of

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

performance in an activity. Functional primary outcomes were evaluated by 2 methods: 1) direct observation (i.e., performance quality, frequency or time-based) and 2) indirect observation such as report-data and self-rating questionnaire (R. Tate & Perdices, 2019).

Twenty-two primary outcomes out of 38 assessed deficiencies using cognitive analytical tests such as digit span or arithmetic task . Only 2 measures were psychological questionnaires, such as Beck Depression Inventory (Gansler & McCaffrey, 1991). Overall, 22 outcomes out of 38 were evaluated by the therapist and 9 by the patient themselves.

Environment in which the primary outcomes were appraised are presented in Figure 44B. The majority of target behaviors were evaluated in real-life settings (24 outcomes out of 38). Feeney et al. (2014) assessed the primary outcome in a classroom setting. Seven of the primary outcomes out of 38 used an ecological task tested in a real-life simulated setting such as a work office in a brain research and training institute (Powell et al., 2015). Finally, seven out of the 38 outcomes were not ecological (i.e., determined in a rehabilitation center).

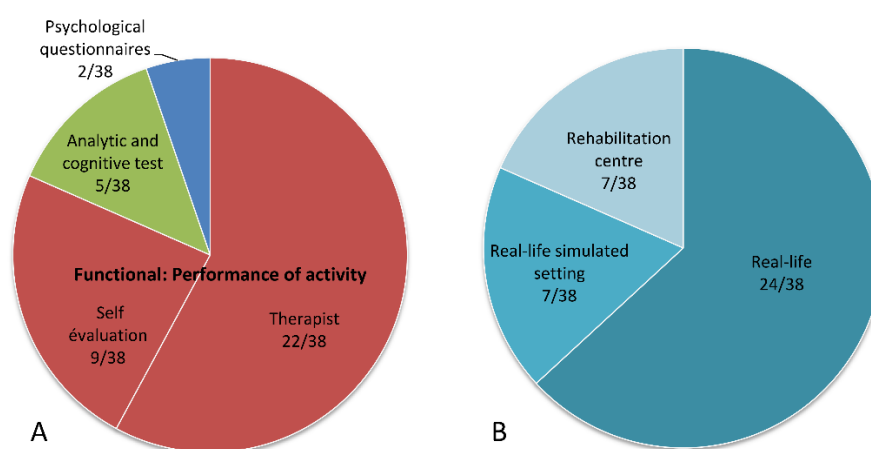


Figure 44. Repartition of measure types (A) and ecological levels (B) of the 38 identified outcomes across the 21 studies

Data Type

Most of the data were continuous (27 outcomes out of 38). Nine outcomes were evaluated using ordinal scales. Two primary outcomes out of 38 used binomial data such as “successful/unsuccessful” to rate the achievement of an activity.

Person-Centered Approach

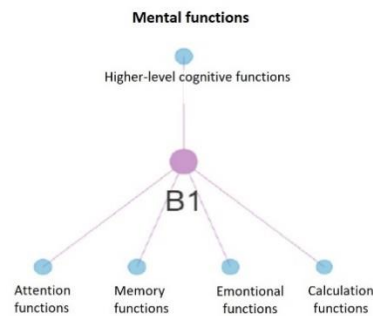
To gauge the effectiveness of the intervention, the majority of studies (26 out of 38) did not use the same task for all patients. Instead, they personalized the target behavior, consistent with SCED approaches catering to inter-individual variability .

ICF Classification

For each outcome, we assigned codes related to the activities and participation (presented in Figure 45). For analytical assessments, that did not refer to ADLs (e.g., arithmetic tasks), codes related to the body function and structures were also assigned. Domains were represented by primary outcomes with the majority of target behaviors covering domains of activities related to d6: domestic life (17 outcomes out of 38; mainly meal preparation), d9: community, social and civic life (10 outcomes out of 38) and d5: self-care (10 outcomes out of 38).

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

BODY FUNCTIONS



ACTIVITES AND PARTICIPATION

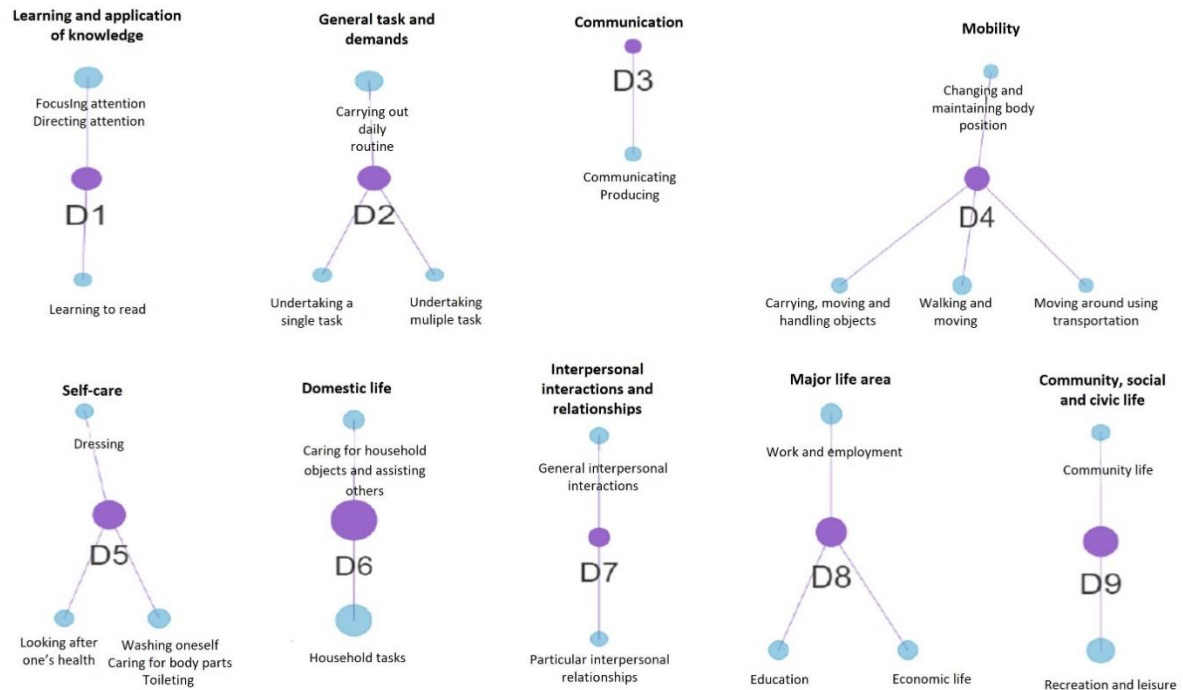


Figure 45. Mapping of ICF codes assigned for each primary outcome

The size of the bubble is proportionate to the number of outcomes in this category. The largest bubble d6 represents 17 outcomes out of 38 and the smallest b140 represents only 1 outcome.

Intervention

Sources of bias identified were retest, boredom and coaching effects. Relationships between dependent variable (i.e., target behaviors) and independent variable (i.e., intervention) were also determined. Primary outcomes were considered independent if they were not directly related to the intervention. A synthetic representation of the possible biases according to the intervention and the type of outcome is presented in Figure 46.

Analytical outcomes such as symbol digit modalities tests (Dymowski et al., 2016) presented possible risk of test-retest effect associated with the repetition of the task. They also presented high risk for boredom effect. No coaching effect was expected since the motivational aspect in such pure cognitive tests might rather be limited. These analytical outcomes always targeted the same function as the intervention and were therefore dependent or partly dependent on the intervention.

Most *functional outcomes* indicated coaching effects due to the presence of the therapist for assessment of regular behaviors or an activity with high motivational effects. Functional outcomes with low risk of coaching effects included self-rating outcomes (Gansler & McCaffrey, 1991; Kirsch et al., 2004) or those with delayed and/or indirect observation (Feeney & Achilich, 2014). As an example, for indirect observation, Feeney and Achilich

(Feeney & Achilich, 2014) measured two outcomes obtained by support staff indicating low risk of coaching effect including: 1) observation of challenging behaviors and; 2) percentage of tasks completed. The few functional outcomes identified with high risk of retest effect involved a rarely performed activity (e.g., sending emails) contrary to usual daily activities (e.g., cooking or bathing). Those new activities may improve independently from the intervention due to learning. Gansler et al. (1991) functional outcome indicated high risk of boredom owing to intensive repetition (i.e., every hour) of the three self-rating questionnaires regarding ADLs. The outcome measure was mostly a targeted behavior of the intervention and qualified as dependent from the intervention.

Psychological tests presented boredom effect. Long, exhaustive, validated and insightful psychological tests such as the Beck questionnaire (Gansler & McCaffrey, 1991) were not designed to be presented repeatedly. Two interventions were assessed by psychological tests, one was simple and short: mood rating (one question) on a 10-point scale every day (Gertler & Tate, 2019). In this study, all related possible biases were considered as low, including the boredom effect. These psychological tests were independent of the intervention.

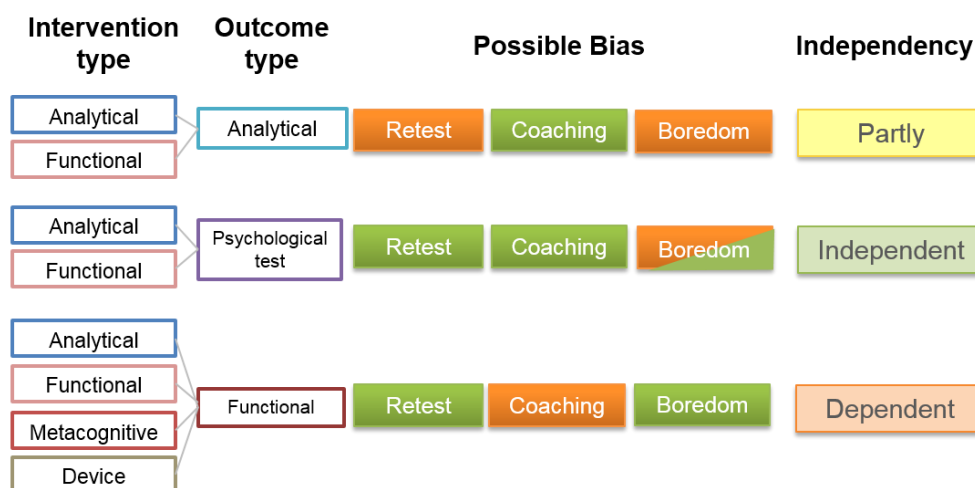


Figure 46. Bias sources observed across outcome categories.

Green: low risk; orange: high risk. Independency describes the relationship between the outcome and the intervention (see Table 12 in supplementary material).

Type of Intervention and Associated Primary Outcome

Interventions were classified into 4 categories: analytical (n=5), functional (n=2), metacognitive (n=11) and device (n=5). Two studies evaluated the effect of 2 combined interventions. Studies combining two types of interventions were counted twice. One study combined a paper and pencil checklist and mnemonic cueing system NeuroPage . The other study looked at the effect of an analytical intervention (APT-3: Attention Process Training-3) and an individualized strategy training corresponding to metacognitive intervention (Dymowski et al., 2016).

Two studies assessing a more behavioral therapy (Feeney & Achilich, 2014; Gertler & Tate, 2019) were included because part of the intervention contained a purely cognitive or metacognitive aspect such as implementation of strategies to achieve functional objectives.

Effectiveness of functional interventions was investigated by various measures: assessment of disabilities or activity performance, during exercise in the laboratory, cognitive test or in real-life. Assessments of activity performance in ecological or simulated environments were used as repeated measures to test the effects of metacognitive interventions and interventions using devices. Measures chosen to appraise the effects of analytical intervention were primarily cognitive tests evaluating deficits in a therapeutic context, with the exception of the study by

Dymowski and colleagues (2016). In this study, only analytical tests were used to ascertain the effectiveness of the intervention, both analytically and metacognitively. Primary outcomes assessing effects of metacognitive interventions, functional or devices referred mainly to the activity and participation component of ICF while the repeated measure for assessing analytical interventions corresponded to body functions.

DISCUSSION

Summary of Evidence

The main goal of this review was to assist researchers using SCEDs in selecting appropriate primary outcome measures to evaluate cognitive remediation effects in dysexecutive patients with ABI. Twenty-one studies were identified according to our inclusion criteria. This small quantity can be explained by the limited numbers of them actually meeting standards of SCEDs.

Results indicate a wide variety of primary outcomes; the majority of which were personalized and assessed performance-based tasks (i.e., functional outcomes) in ecological settings. These characteristics are consistent with intervention objectives to improve autonomy and social participation (Chan et al., 2008) in real life. In contrast, analytical primary outcomes, which were less frequent, did not reflect participation restrictions and difficulties encountered in daily life. Furthermore, they were also found to be more sensitive to retest effect making them less suitable for use in SCED studies.

The most frequent risks of bias were the coaching effect and dependency on the intervention which make it difficult to generalize the results to other behaviors. The present scoping review highlights the broad variety of primary outcomes used in the included studies which may be explained by the diversity of possible cognitive interventions. Most of them, however, fell into two categories, either metacognitive or functional.

At the end of each section below, we provide advice and recommendations to address the issue of primary outcome selection in SCEDs.

Personalization of the Outcome

SCED allows a person-centered approach for individualized intervention with personalized objectives and outcome measures, such as GAS and the perceive, recall, plan perform (PRPP) system of task analysis (Doig et al., 2020; Nott et al., 2008; R. L. Tate et al., 2020). The PRPP enables a performance focused, standardized assessment of cognitive strategies and information processing across task-performance for person-centered activities in ecological settings. These elements influence motivation and involvement of the person within therapy (Cruz et al., 2016; McEwen et al., 2010; Stapleton et al., 2007).

It is interesting to highlight that the main ICF domains or personalized outcomes were related to d6: domestic life (mainly meal preparation), d9: community, social and civic life and d1: learning and application of knowledge which are important aspects of the level of autonomy in the daily life of patients and therefore should be privileged.

This possibility to develop and use individualized scales (Krasny-Pacini & Evans, 2018) in SCEDs does however have a limitation: the lack of standardization (Cho et al., 2019; Ownsworth et al., 2006). Some studies have measured the number of errors made during the task, such as non-compliance with instructions, task execution time, incorrect use of materials, endangering oneself or others with different levels of risk (for example, adopting dangerous behaviors that may increase the risk of injury when handling sharp objects to perform a cooking task), but the interpretation remains subjective as the characterization of the type of error and the rating is not standardized (Ownsworth et al., 2010). Besides, the measure of errors rather than execution time is recommended as the indicator of performance (Poncet et al., 2018).

Execution time does not take into account the possibility of the task being completed over a longer time but with an improvement in the quality of the activity (Poncet et al., 2018).

Note that it is possible to standardize a measurement tool by establishing the metrological qualities of the scale: validity, reliability and sensitivity to change (Cook & Beckman, 2006).

Ecological Level

The advantage of ecological tests is that they allow limitations of ADLs to be assessed (Chevignard et al., 2006; Whyte, 2002). Furthermore, they take into account environmental and family contextual factors influencing the success of patients in achieving their goals. However, these settings also have the limits of poorly controlled environment such as noise or possible interruption (Tam et al., 2003).

In purely ecological settings (e.g., home without the experimenter), data on task completion can be reported directly by the patient or the caregiver, with for instance the use of a daily activity diary tracking daily progress. However, measures recorded this way may be affected by the patient's emotional state since the consistency between the data collected and what is actually achieved cannot be checked and blinding is not possible. Furthermore, subjective assessments are not reliable when patients have anosognosia. Therefore, it is important to describe the context of the patient's life and to work in collaboration to improve the accuracy of the information reported.

It should be noted that when the aim of the intervention is for its gain to be transferred to various or new daily life situations, at least one outcome measure should involve an ecological or simulated setting. For illustration purposes, to assess attentional abilities in a simulated setting, the target behavior could be the number of correct responses given after listening to a podcast while folding laundry or carrying out any other daily task. This example emphasizes the importance that the choice of the podcast and the parallel activity should be based on the patient's lifestyle. The dual-task activity must be routine for the patient and the selection of the podcast must be adapted to their interests and understanding (the objective must be personalized and meaningful). Furthermore, it is crucial to collect a large number of measures at each phase to increase the chances of maintaining a similar level throughout the study.

Video-recording to assess performance can be easily implemented in ecological situations while maintaining good objectivity from the experimenter. An independent rater can assess (Nott et al., 2008) the recordings in a random order making him/her blind to the phase of the intervention. Reliability issues can also be addressed through the use of electronic devices, for instance, by sending SMS or making phone calls at specific times to increase the accuracy of the recording.

Relationship between Primary Outcomes and Intervention

Most outcome measures fell into the same category as the intervention. It is indeed natural to first assess intervention efficacy in its own area. Moreover, the goal of some interventions is very specific to one particular behavior and their evaluation is therefore focused on the very same behavior as seen in the study conducted by Powell et al. (Powell et al., 2015) that investigated the effects of an assistive technology for cognition (ATC) through the percentage of scheduled activity entries made in an electronic device. An intervention can even focus on a particular case such as in the study carried out by Evans (Evans et al., 1998), for instance, which focused on one patient who had very specific issues (e.g., time spent in the bath). Other interventions, however, aim to investigate improving behaviors beyond the one targeted by the intervention. In these situations, the dependency between the outcome and the intervention may become an issue in terms of generalizing the results. An additional control or generalization outcome might thus be needed (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013) to demonstrate a transfer of

skills or the implementation of strategies. For example, strategies learnt from a cooking task in the laboratory could be transferred to other home-based activities.

Therefore, when the goal of the intervention is an overall improvement, even in a given cognitive domain, we propose to combine at least two measures, dependent and independent from the intervention. This complementary evaluation strengthens the methodology (R. Tate & Perdices, 2019) for further interpretation of the results. Here are two examples from the articles we reviewed of such combinations. First, Gansler et al. (1991) evaluated the effect of an attentional analytical intervention by combining several outcomes: analytical (reaction time and total number of errors in the attentional test); functional (self-report of activities of daily living); and psychological questionnaires (Beck Depression Inventory, State Anxiety Inventory and State Anger Inventory). Secondly, the effectiveness of an ATC used in the study led by Powell et al. (Powell et al., 2015) was assessed by one dependent outcome (percent of correct steps completed for routine use of ATC) and another independent outcome (recall of work-related tasks and information).

How to Avoid the Biases Induced by Intensive Repetition?

Retest and coaching effects. Analytical scales such as digit span or primary outcomes directly related to the intervention are more sensitive to the retest effect. For functional tasks, the repetition of the very same activity may induce an improvement of performance. Solutions, however, can be found to make them differ over time. For instance, when performing a cooking task, the retest effect can be reduced by alternating the recipes.

Repeatedly asking the same question (e.g., whether the patient is doing an activity or not) or even observing the patient while he/she is doing it, can lead to a coaching effect. This can be controlled by rating whether or not the activity was performed using information reported by the caregiver. Performance ratings of an activity can also be rated from video recordings to minimize this type of bias. Indirect observations, such as measuring attention when asking questions and not the accuracy of the response, can also improve the coaching effect.

Boredom effect. Consequences of boredom effect are often underestimated. However, results become invalid when a patient does not want to finish a test or answers randomly, just “to get rid of it.” For example, a patient who really dislikes a boring 10-min N-back task (updating and maintaining information in working memory) may agree to do it once but will not endure it four times a week. Psychological tests, although not frequently observed here (n=2), are sensitive to this type of bias. However, they can be adapted appropriately to overcome the issue of the necessary intensive repetition. We would not recommend long, exhaustive and insightful psychological tests (such as the Beck Questionnaire used in Gansler et al. (1991) because they have not been designed to be presented repeatedly, albeit standardized and widely validated. As a consequence, their validity in such a context is questionable. Nevertheless, a simple daily question on a 10-point scale like the one used by Gertler and Tate (2019) (i.e., “how is your mood today?”) could be an efficient way to assess a variety of subjective feelings and impressions as a complementary repeated measure. For instance, “How did you manage to focus on a conversation today?” can appraise attentional performance or “How did you manage your medical appointments this week?” permits the evaluation of the patient's organizational skills. This kind of question could easily be implemented on a smartphone application to be answered daily in a recreational manner.

Responses to boredom effect include: short passing time, recreational tests or activities that the patient enjoys. Note that psychological tests could also be considered as a secondary measure, complementary to the main repeated measurement.

Researcher bias: Another bias related to the high frequency of therapist-patient interactions has been noted by some Authors as “researcher bias”. This possible bias may occur when relationships develop over time between the patient and the experimenter. The latter may tend

to underestimate or overestimate his/her patient's abilities. The interpretation of the GAS, for instance, may be susceptible to this type of bias (Dymowski et al., 2016). This bias can be lessened with raters who are independent of the intervention team and by checking inter-rater reliability (Nott et al., 2008; Poncet et al., 2018). Furthermore it can also be reduced through assessment from recordings, by an assessor different from the therapist (Doig et al., 2020; Nott et al., 2008).

Type of Data

Choice of scale type may contribute to minimization of bias and improve sensitivity to changes in performance. Ordinal scales like the GAS have a narrow range of scores (i.e., 5 or 7-point scale) making them less sensitive to these changes and are prone to ceiling effects (e.g., maximum score of GAS is 2). In response to this issue, some researchers have directly evaluated patient performance corresponding to GAS levels (R. L. Tate et al., 2020) such as the frequency of executing a target activity or the number of steps performed. It is important to emphasize that behaviors with limited potential for change should be avoided, particularly when a baseline trend is expected. The use of quantitative scales with continuous variables, such as the PRPP task analysis system (Nott et al., 2008), curbs ceiling effects thanks to a wider range of unrestricted data (i.e., the number of correct responses or the frequency of tasks performed).

Binomial data such as “successful/unsuccessful” to rate the achievement of an activity can be used provided that there is a large number of measurements (see Wilson et al., 1998 as an example). As we have previously discussed, methodological quality of the SCEDs for rigorously assessing therapy effectiveness depends on the number of repeated measurements. Therefore, the number of measurements determined per phase will guide researchers in their choice of repeated measures. For instance, if the primary outcome is evaluated three times per phase (i.e., 3 data points), a lengthy assessment such as the AMPS can be used. Yet, if there are a substantial number of data points per phase, the researcher may benefit from using an outcome measure with a shorter administration time and/or appraise a target behavior within an ecological relevant environment observed by the patient and/or their caregiver.

Highlights and Perspectives

As result of our work, a decision tree tool has been created to represent the ecological level, possible biases and advantages and disadvantages for each type of measure by type of intervention (see details in Figure 47). This tool is meant to help researchers in their future study designs by limiting the above-mentioned bias effects.

Outcomes presenting advantages for avoidance of several biases will be emphasized. Among these outcomes, we can mention as an example the executive function performance test (EFPT) used in the study by Doig et al. (2020) that assesses executive function performance, such as initiation, execution and completion by rating assistance to the patient during execution of the goal-related tasks. Moreover, this scale can be evaluated from video recordings and by an independent and blinded assessor. In the study conducted by Feeney et al. (2014), repeated measures, which were frequency and intensity of aggressive behavior and percentage of tasks completed, presented low bias while reflecting the real behaviors of the patient. Indeed, data were reported during everyday life situations such as educational or meal planning settings by support staff who were not involved in the intervention.

To assist in the selection of outcomes, Authors may use a stroke-specific executive function tool which lists 17 performance-based instruments, classified according to the executive function being assessed (Poulin et al., 2013). According to this study, the executive function

performance test, the multiple errands test and the assessment of motor and process skills have shown the highest evidence of reliability and validity. Poncet et al. (2017) analyzed the way in which executive functions are taken into account in 12 tools of assessment of activities of daily living. This study provides a description of each of these tools, including a summary of psychometric qualities, aiming to guide researchers in their choice of assessment type.

In the same vein, Chan et al. (2008) proposed a core set of executive function tests that are categorized according to three levels of assessment properties, namely impairment level, disability level and handicap/participation level as well as their flaws. A systematic review (R. L. Tate, Godbee, et al., 2013) classified 728 instruments in TBI research according to ICF taxonomy, namely, body function, activities/participation, environmental factors and personal factors that could be used in SCEDs.

Regarding psychological interventions, Rochat et al. (2019) evaluated the impact of two therapies on reducing the frequency and intensity of anger outbursts (i.e., emotions recognition and self-regulation) with an A-B-maintenance and A-C-maintenance design. Repeated measures were assessed daily using a homemade diary in which the caregiver and patient were asked to tick a box each time the patient exhibited a target behavior (i.e., frequency). Intensity was evaluated according to a 10-point Likert scale ranging from 1, indicating irritability to 10 indicating strong outbursts of anger with physical contact. The various target behaviors identified were exaggerated irritability, shouting, screaming, sudden movements and verbal or physical aggression towards another person.

A meta-analysis demonstrated characteristics of SCED (n=7) (Byrne & Coetzer, 2016) with the various measured outcomes, such as frequency of target behaviors (i.e., physical aggression and verbal aggression), property destruction and aggressive outbursts.

A literature review of 24 studies including 12 SCED evaluating the efficacy of CBT in anxiety and depressive disorders affecting TBI patients presents tests in a summary table (Waldron et al., 2013). Single-case studies used checklists including: compulsion check list (CCL), impact of events scale (IES) or Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI).

In the field of behavioral therapies, innovations in terms of outcome criteria have emerged, such as the range-bound changing criterion (RBCC) and the distributed criterion (DC) (McDougall et al., 2006).

RBCC is particularly suited to studies that assess the progressive effects of an intervention on a patient target behavior. Changes of scale as the main measure allows adaptation for optimization of therapy.

DC can be used to evaluate interventions that aim to simultaneously change interdependent behaviors in multiple contexts. These measures, which may be based on “self-assessment” are adapted to appraise behavioral changes in an “ecological context.”

In addition to cognitive tests or behavior observation, new approaches of assessing the improvement of patient performance could be considered. For example, it would be interesting to investigate the relevance of electrophysiological measurements, such as EEG-based measures, as a biomarker of functional recovery. Pirondini et al. (2020) supported the use of resting-state EEG topographies as a tool for monitoring the rehabilitation process in subacute stroke patients. Hussain et al. (2021) showed differences in brain activity in stroke patients and healthy adults, notably during cognitive tasks. It would be interesting to add EEG-based measures to behavioral targets in cognitive intervention studies. This could help to avoid test-

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

retest bias due to repetition of the measure. It is important to note that for these markers to be reliable, they must be sensitive to change. In addition, these markers of cognitive recovery must be correlated both with paper-and-pencil tests and improvements in daily life activity performance. Future research is needed, however, to determine reliable markers of cognitive recovery in chronic brain damaged patients.

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

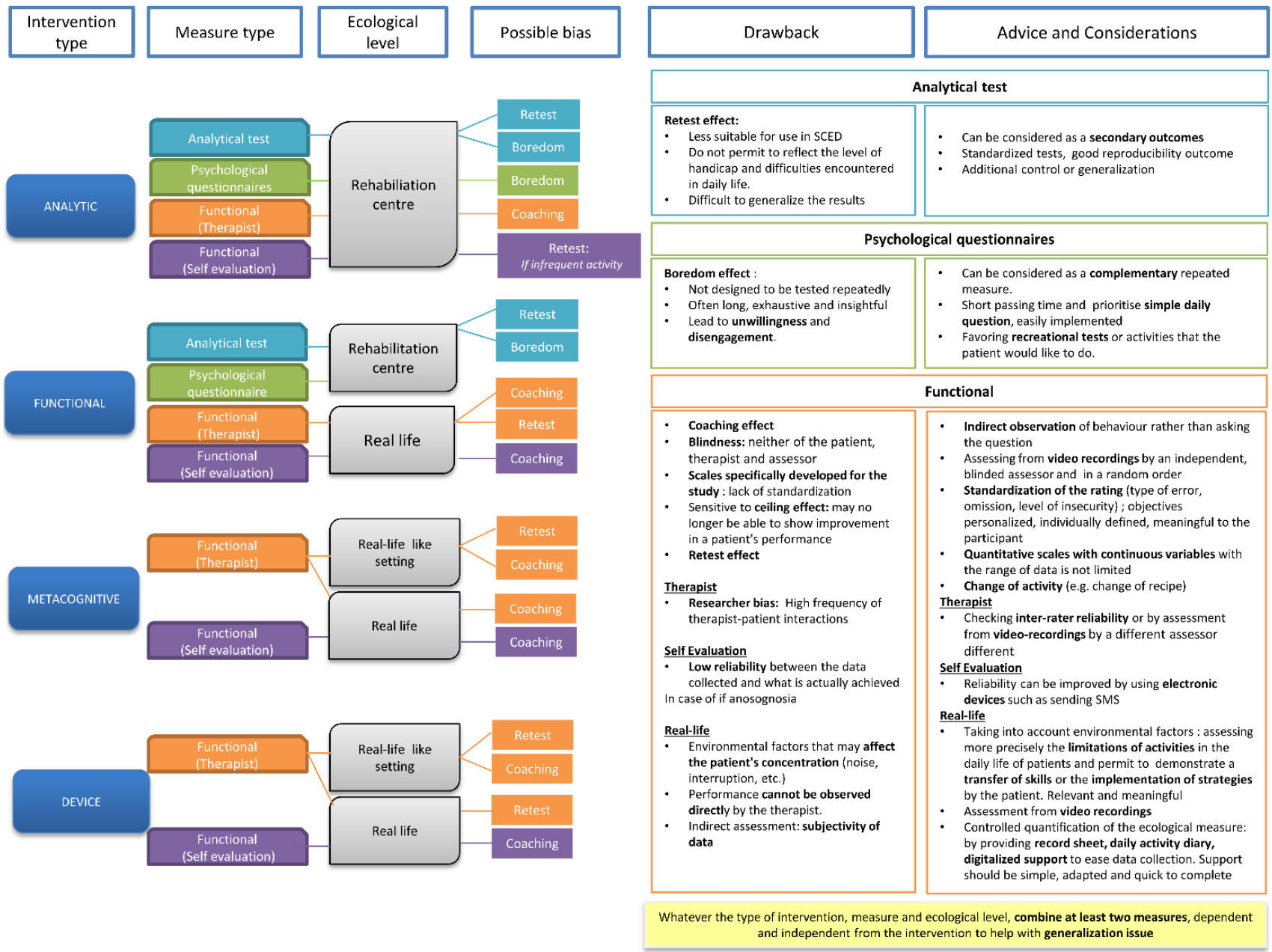


Figure 47. Decision tree for each type of measures by type of intervention, ecological level, possible biases, advantages and disadvantages

STUDY LIMITATIONS

This scoping review has some limitations. Definition of terms or concepts of our research strategy may have missed relevant publications if the Authors did not use these terms specifically. Indeed, this applies to articles published prior to the widespread adoption of reporting standards checklists. For example, if the term “single case experimental design” does not appear in the title and abstract, it was not included in the scoping review. Moreover, the full extent of literature available was not encompassed because we focused our search on five databases and without taking into account the grey literature.

Another limiting factor is that the selected studies included a wide variety of primary outcomes and interventions which may have made it difficult to achieve a sufficiently critical synthesis of the different studies.

Note that the assessment of biases for each primary outcome can be derived from our subjective experiences, meaning the results should be interpreted with caution.

Finally, to investigate further, we could have expanded upon conclusions drawn from the effectiveness of the intervention and highlighted the reliable primary outcomes that showed a positive effect. However, it should be kept in mind that depending on the quality of the research, the results are not generalizable and do not allow the intervention to be considered effective on all patients, making this last point difficult to implement in our exploratory review. Moreover, it is not possible to determine if the success or the failure of the intervention is due to the intervention itself or to the chosen outcome.

CONCLUSION

It is worth emphasizing that the gold standard measure of SCEDs, as established in the literature, is the direct observation of target behavior (R. Tate & Perdices, 2019) which supports our findings in the context of this study. Performance-based tests permit assessment of complex cognitive functioning processes needed in daily life activities (Romero-Ayuso et al., 2019) in contrast to current analytical tests that measure deficit of a cognitive function without necessarily highlighting the problems encountered in real life (Chan et al., 2008). The combination of several outcomes, appraised by an independent assessor or from video recordings or in different ecological levels, can facilitate the interpretation of results and draw conclusions about the effectiveness of a more robust intervention.

Authors should better justify their choice of primary outcomes by presenting psychometric properties (i.e., validity, reliability and sensitivity to change), advantages and limitations. Finally, when the aim of the rehabilitation is to be effective beyond the behavior targeted by the intervention, it is essential to have at least one measure of generalizability.

In order to carry out these SCED studies which aim to evaluate the effectiveness of cognitive intervention and reduce the risk of bias, it is important for researchers to comply with existing tools and recommendations, both for the design of the study (RoBiNT scale) (R. L. Tate, Perdices, et al., 2013) and quality of the publication (SCRIBE: Single-Case Reporting guideline In BEhavioral interventions) (Tate et al. 2016).

The challenge for future research will be to develop new standardized tests to assess patient functionality (Chan et al., 2008). These outcomes should be ecologically valid and avoid biases due to repetition.

Disclosure of Interest

The Authors declare that they have no competing interests.

Funding

This work was supported by the French National Research Agency (ANR) and the Defence Procurement Agency (DGA), ASTRID program [Grant number ANR-17-ASTR-0005].

The first Author also gratefully acknowledges financial support from “Fondation des Gueules Cassées” [Grant number 52-2020; 46-2021 and 47-2022].

Acknowledgments

We would like to thank Dr Quentin Chenot, Ines Bigarre and the Occupational Therapy Team at the Physical Medicine and Rehabilitation Department (Alizée Lelièvre, Corentin Bidou, Emilie Catella, Magali Martin and Baptiste Gentilhomme) for their help and for comments, expertise and insight on this review.

Supplementary material

Search strategy

PubMed database

1. acquired brain injury [MeSH Major Topic]
2. acquired brain injury[All Fields]
3. stroke [MeSH Major Topic]
4. stroke [All Fields]
5. Craniocerebral Trauma [Mesh]
6. cerebrovasc*
7. Cerebrovascular Disorders[MeSH Major Topic]
8. brain vascular accident [All Fields]
9. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8

10. cognitive [All Fields]
11. executive [All Fields]
12. 10 or 11

13. n-of-1[Title/Abstract]
14. single subject[Title/Abstract]
15. single case [Title/Abstract]
16. single patient [Title/Abstract]
17. within subject[Title/Abstract]
18. 13 or 14 or 15 or 16 or 17
19. 9 AND 12 AND 18

Web of Science database

#1TS= (acquired brain injury OR

acquired brain injury OR Craniocerebral Trauma OR stroke OR Cerebrovascular Disorders OR brain vascular accident OR cerebrovasc*)

#2 TS= (cognitive OR executive)

#3 TS= (n-of-1 OR single subject OR single case OR single patient OR within subject)

#3 AND #2 AND #1

APA PsycInfo database

S1 MA acquired brain injury or traumatic brain injury or head injury or tbi or abi

S2 TI acquired brain injury or traumatic brain injury or head injury or tbi or abi

S3 AB acquired brain injury or traumatic brain injury or head injury or tbi or abi

S4 AB stroke or cerebrovascular accident or cva

S5 TI stroke or cerebrovascular accident or cva

S6 MA stroke or cerebrovascular accident or cva

S7 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR

S8 AB cognitive

S9 TI cognitive

S10 MA cognitive

S11 AB executive function or executive dysfunction or executive functioning

S12 TI executive function or executive dysfunction or executive functioning

S13 MA executive function or executive dysfunction or executive functioning

S14 S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

S15 TI single case design or single subject design or single case research design

S16 AB single case design or single subject design or single case research design

S17 TI n of 1*

S18 AB n of 1*

S19 S15 OR S16 OR S17 OR S18

S20 S7 AND S14 AND S19

NeuroBITE (previously PsycBITE)

targetarea.id_targetArea2

Executive functioning

method.id_method2

Experimental

intervention.id_intervention1

Cognitive

neurologicalgroup.id_neurogroup1

Traumatic Brain Injury (TBI) / Head Injury

Stroke/CVA (cerebrovascular accident)

agegroup.ageGroup

agegroup.ageGroup LIKE '%Adults%'

Cochrane

(acquired brain injury OR stroke OR cerebrovascular) AND (cognitive OR executive) AND (single case)

SECONDE PARTIE : CONTRIBUTIONS EXPÉRIMENTALES

Table 12. Scoring of biases observed in the outcome categories

InventType	Study	Intervention	Primary Outcomes /Target behaviour	MEASURE TYPE F= Fonctionnel ; A=Analytic P=Psychological Questionnaire	RE TEST EFFECT	COACHING EFFECT	BOREDOM EFFECT	INDEPENDANCY WITH THE INTERVENTION 1=DEPENDANT; 0,5=PARTLY 0= INDEPENDANT
ANA	Tam et al. 2003	Tele-cognitive rehabilitation (remedial and adaptive approaches), game and tailor-made	% of correct responses word recognition performance	A	1	0	0	0,5
ANA	Gray et al. 1989	Microcomputer based training involving a variety of tasks	Number of items correct of digit span, backward digit span and arithmetic task	A	1	0	1	0,5
ANA	Gansler et al. 1991	Intensive, hierarchically ordered, attention-remediation	Attentional measures: Reaction time and the total number of errors of comission and omission for 4 levels of attention (tonic awareness, phasic awareness, selective attention and vigilance/substained attention).	A	1	0	1	1
ANA/META	Dymowski et al. 2016	APT-3 (Attention Process Training-3) /Individualized strategy training	Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	A	1	0	1	0,5
			Pencil and paper cancellation tasks: ASRS (Automatic Speed Raw Score) and CSRS Controlled Speed Raw Score)	A	1	0	1	0,5
META	Feeney, et al. 2014	Multicomponent behavioral intervention	Frequency and intensity of aggressive behavior	F	0	0	0	0
			Participation in schedule activities (% of tasks completed)	F	0	0	0	0
ANA	Gansler et al. 1991	intensive, hierarchically ordered, attention-remediation	Self rating of activities of daily life (concentration, satisfaction and quality of performance)	F	0	0	1	0
ANA	Tam et al. 2003	Tele-cognitive rehabilitation (remedial and adaptive approaches), game and tailor-made	% of correct responses (overall change in cognitive abilities, level of prospective memory) in a daily life activities	F	0	1	0	0,5
DEVICES	Stapleton et al. 2007	A 'reminders' function on a mobile phone as a compensatory memory aid	Number of memory successes (% of target behaviours successfully achieved)	F	0	1	0	1
DEVICES			Mean number of minutes off the target time	F	0	1	0	1
DEVICES/FUNC	Cruz et al. 2016	SMS notifications sent through Google Calendar	Canadian Occupational Performance Measure (COPM): successful/unsuccessful (3 Target activities)	F	0	1	0	1
			Time deviation from the target medication time	F	0	1	0	1
	Evans et al. 1998	Mnemonic cueing system (NeuroPage) /Paper and pencil checklist.	Success or failure of performing watering plants and washing underwear	F	0	1	0	1
			Time spent in the bath	F	0	1	0	1
META	Gertler et al. 2019	Behavior activation = cognitive behavior therapy, focusing on three activity domains: physical, social and functional	Daily Activity Log (DAL) /Frequency of activity	F	0	1	0	1
META	Tate et al. 2018	Programme for Engagement, Participation and Activities (PEPA)	GAS + frequency. 3 target behaviours (TB): 1 social, 1lifestyle and 1 leisure	F	0	1	0	0
META	Cho et al. 2019	NICE (Noticing you have a problem, Identifying the information you need for help, Compensatory strategies, Evaluating progress)	Help-seeking: Social Behavior Rating Scale (SBRS)	F	0	1	0	0
META			Wayfinding: Executive Function Route-Finding Task- Revised (EFRFT)	F	0	1	0	0
META	Doig et al. 2020	EGO-AWARE = Goal-directed and Occupation-based (EGO) + metacognitive strategies (AWARE)	Executive Function Performance Test (EFPT) during goal-related tasks	F	0	1	0	1
META			Online awareness = % of self-corrected errors	F	0	1	0	1
META			GAS scores, therapist-corrected errors (TCEs),	F	0	1	0	1
META	Owensworth et al. 2006	Metacognitive contextual intervention based on a conceptualization of neuro-cognitive, psychological, and socio-environmental factor	Error frequency in the cooking	F	0	1	0	1
			Error frequency in the work setting	F	0	1	0	1
			Self correction: error behavior on cooking task	F	0	1	0	1
META	Nott et al. 2008	Percieve, Recall, Plan, Perform (PRPP)	PRPP System of Task Analysis (% total)	F	0	1	0	1
META			SCE: error frequency of Self-Corrected Error	F	0	1	0	1
META	Owensworth et al. 2010	Metacognitive skills training (MST) and Behavioural practice sessions.	TCE: error frequency of Therapist-Corrected Error	F	0	1	0	1
			Checks	F	0	1	0	1
DEVICES	Kirsch et al. (2004)	Assistive technology for cognition (ATC)	% of scheduled activity entries attended by the participant on a treatment day in electronic device	F	1	0	0	1
ANA	Chittum et al. 1996	Board game format: training, instructing and discussing	% of game questions answered correctly during each scheduled game session and the generalization probes.	F	1	1	0	1
DEVICES	Powell et al. 2015	Systematic instruction of Assistive Technology for Cognition (ATC)	Recall of work-related tasks and information (1=no recall, 2=partiel recall, 3=full recall) .	F	1	1	0	0
			ATC use= % of correct steps completed for routine use of ATC,	F	1	1	0	1
FUNC	Ehlhardt et al. 2005	TEACH -M: learning 7-steps email task	Number of correct e-mail steps (whole task and steps probe data)	F	1	1	0	1
META	McEwen et al. 2010	Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP)	Performance Quality Rating Scale (PQRS)	F	1	1	0	0
META	McEwen et al. 2009	Cognitive Orientation to daily Occupational Performance (CO-OP)	Performance quality rating scale (PQRS) , three functional goals.	F	1	1	0	1
META	Gertler et al. 2020	Behavior activation = cognitive behavior therapy, focusing on three activity domains: physical, social and functional	Mood Rating	P	0	0	0	0
ANA	Gansler et al. 1991	Intensive, hierarchically ordered, attention-remediation	Psychological variables: beck depression inventory, State trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Inventory,	P	0	0	1	0

4. DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Synthèse des principaux résultats

Les principaux objectifs de ce travail de thèse visaient à **évaluer l'effet de l'intervention pseudo-écologique « Covirtua », couplée ou non à des stimulations électriques type tRNS, sur les performances comportementales en situation écologique (transfert d'apprentissage), et d'explorer l'impact de cette intervention sur la modulation de l'activité cérébrale en EEG.**

Enfin, compte tenu de la méthodologie SCED adoptée et de son utilisation croissante dans la littérature pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive, il nous a semblé pertinent de **recenser les critères de jugement utilisés comme mesure répétée et de discuter de leur fiabilité.**

Nous allons à présent discuter l'ensemble de ces résultats, les points forts et les limites de nos travaux puis nous terminerons par une présentation des perspectives de ce travail de thèse.

Covirtua® seul permet-il d'améliorer le transfert des acquis en VQ ?

La première partie de ce travail visait à évaluer uniquement d'un point de vue comportemental les effets de l'intervention Covirtua Cognition® seule sur le transfert d'apprentissages en VQ. Pour cela, les performances des participants sur des tâches écologiques (GAS) ont été suivies tout au long des trois phases de l'étude RéFEx.

Les scores GAS ont été comparés entre la phase de référence (A) et la rééducation active (B) permettant d'évaluer les effets à « court terme ». Pour les effets à long terme, c'est-à-dire entre 3 et 5 semaines après la fin de l'intervention, les scores de la GAS sont comparés entre la phase A et la phase B+FU.

Notre travail a montré des résultats hétérogènes sur les 12 patients inclus puisque l'intervention a permis à seulement 4 d'entre eux d'atteindre au moins 1 de leurs 3 objectifs à court terme. Il est intéressant de souligner que les résultats semblent davantage bénéfiques à distance de la fin de l'intervention puisqu'un objectif a pu être atteint pour 8 patients, lorsque évalué environ 1 mois après la fin de la phase B.

Le couplage avec de la tRNS permet-elle de potentialiser les effets d'apprentissage de Covirtua®?

Une deuxième étude a permis d'évaluer si l'apport d'une stimulation électrique transcrânienne, type tRNS appliqué pendant l'entraînement cognitif Covirtua, permettrait d'améliorer les performances en situations écologiques. Dans cette étude Modex, les performances en situation écologique ont également été évaluées grâce à l'atteinte d'objectif GAS.

Pour 14 patients ayant suivi le protocole, nous avons obtenu des résultats similaires : à savoir, 3 patients qui ont atteint l'un de leurs 3 objectifs à court terme et 8 à distance de l'intervention. Il est intéressant de souligner que pour ces 8 patients ayant bénéficié d'une intervention efficace, leurs aidants nous ont rapportés que les bénéfices persistaient jusqu'à six mois après la fin de l'intervention démontrant une certaine stabilisation des performances.

DISCUSSION GÉNÉRALE

S'agissant de Covirtua seul ou couplé à la tRNS, les effets de l'intervention sont principalement visibles à long terme. Les effets tardifs pourraient être expliqués par le fait que les patients aient pu nécessiter de temps supplémentaire pour développer et assimiler les stratégies cognitives nécessaires à l'atteinte de leurs objectifs. Nos résultats suggèrent que l'amélioration des performances cognitives via la stimulation cérébrale pourrait ne pas être aussi directe ou efficace.

Au vu des résultats similaires entre les 2 études, nous n'avons pas pu mettre en évidence de supériorité de la combinaison des deux approches par rapport à Covirtua® seule. La tRNS ne semble pas avoir d'effet potentialisateur sur l'amélioration des performances en vie quotidienne.

La troisième contribution avait pour but d'explorer l'impact de l'intervention cognitive Covirtua® associée à la tRNS sur le fonctionnement exécutif et sur l'activité cérébrale. Les évaluations, réalisées à l'aide de la batterie TAP ne sont pas considérées comme des mesures de généralisation puisqu'elles ne mesurent pas la même activité dans un contexte différent. Ces sous-tests ont permis de mesurer l'impact de l'intervention sur différentes FE. De plus, il est important de souligner qu'il s'agit de critères secondaires, et que seules des évaluations en pré-post intervention ont été réalisées. Par conséquent, nous ne disposons pas de données suffisantes pour mener des analyses robustes et n'avons pu établir des corrélations fiables et solides entre les performances comportementales (GAS et TAP) et les changements observés dans la puissance spectrale des bandes de fréquence. Ces résultats restent à ce stade exploratoire, l'interprétation des résultats doit donc être prudente et des études supplémentaires doivent être menées.

Le couplage Co-Virtua® + tRNS améliore-t-il le fonctionnement exécutif et entraîne-t-il des modifications de l'activité cérébrale ?

L'évaluation des performances cognitives avant et après la fin de l'entraînement cognitif a montré une augmentation significative du % de réponses correctes et une diminution des temps de réaction pour le sous-test de flexibilité uniquement. Aucune amélioration (que ce soit en termes de réponses correctes ou de temps de réaction) n'a été observée en mémoire de travail, attention divisée et inhibition.

D'un point de vue niveau neurophysiologique, après une LCA, une augmentation de puissance des ondes lentes et une diminution de celle des ondes rapides ont été observées (Franke et al., 2016; Sutcliffe et al., 2022). Nous avons donc comme hypothèse que l'intervention puisse restaurer ces paramètres intrinsèques, c'est-à-dire une diminution des ondes lentes et une augmentation des ondes rapides. Nous avons pu mettre en évidence que l'intervention cognitive a eu un impact sur toutes les bandes de fréquence pendant l'exécution des tâches cognitives de la batterie TAP, à l'exception de la bande alpha pendant la pratique de la tâche d'attention divisée et des bandes thêta, alpha et bêta pendant la tâche d'inhibition. Cependant, au repos, aucune modification significative de l'activité électrique n'a été démontrée entre le début et la fin de l'intervention. Nous suggérons que l'intervention pourrait amplifier les mécanismes compensatoires à la suite de lésions cérébrales et/ou faciliter les mécanismes de restauration dans les bandes d'activité à fréquence rapide.

DISCUSSION GÉNÉRALE

À la vue de nos résultats obtenus grâce à ces études menées en SCED, de nouveaux questionnements ont émergé, notamment concernant le choix de la mesure répétée. En effet, il s'agit d'un paramètre clef pour évaluer l'efficacité d'une intervention et le choix de ce critère est crucial pour garantir la qualité des études et la fiabilité dans l'interprétation des résultats. Une revue de la littérature a permis de recenser différentes mesures répétées utilisées en SCED, ainsi que les biais auxquels elles peuvent être soumises. La majorité d'entre elles évaluent la performance comportementale au cours d'une activité réelle ou dans un cadre simulé réel avec comme principal biais un effet d'entraînement. Cette scoping review met en lumière les limites potentielles des évaluations comportementales comme mesures répétées et soulève la question de les combiner avec d'autres types de mesures telles que des données électrophysiologiques en tant que biomarqueur de rééducation efficace.

A ce stade, des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir la valeur et l'application potentielle des mesures EEG en tant que biomarqueurs fiables pour évaluer l'efficacité de l'intervention cognitive, en association avec des évaluations comportementales cliniques.

- Les résultats obtenus sont **hétérogènes** avec pas ou peu d'effet de l'intervention à court terme et une amélioration des performances en situation écologique principalement visibles un mois plus tard.
- Les stimulations neuronales induites par la tRNS ne **semblent pas potentialiser les effets d'apprentissage** de l'intervention Covirtua Cognition®.
- Les **modifications de l'activité cérébrale** induites par l'entraînement cognitif, combiné à la tRNS sur le DLPFC droit s'accompagnent uniquement d'une amélioration de la **performance en flexibilité mentale, visible sur les résultats de la batterie TAP.**
- Il **serait pertinent de combiner des données comportementales et électrophysiologiques** pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive dans les SCED.

4.2 Apport de ce travail

4.2.1 Design de l'étude : le SCED

Points forts

Ce type de design est particulièrement adapté pour démontrer l'efficacité de l'intervention de manière rigoureuse dans une population de patients hétérogènes comme c'est le cas pour les patients inclus. En effet, les patients présentaient des types de lésions cérébrales de natures différentes (TC ou AVC) ainsi que des localisations et sévérité variées. A partir des IRM anatomiques (T1-3D) des patients inclus dans l'étude Modex, le détournage des lésions a été réalisé selon une approche restrictive c'est-à-dire en ciblant uniquement les tissus lésés, grâce aux outils *MRICron*. Pour les patients ayant présenté un TC avec des lésions axonales diffuses, sans lésion macroscopique, aucun masque lésionnel n'a été représenté. Les IRM ainsi que les masques lésionnels, le cas échéant, sont présentés en Annexe 1.

De plus, la force de la conception du SCED repose sur son approche individualisée qui permet une analyse « patient par patient » et ainsi permet d'explorer le profil des patients répondeurs et non répondeurs.

D'une part, la sévérité des troubles cognitifs a pu influencer la réponse des patients vis-à-vis de l'intervention. Les participants présentant un SD modéré semblent mieux répondre à ce type d'intervention que ceux présentant un SD « léger », pour lesquels l'amélioration perçue serait trop faible pour être visible au niveau comportemental.

D'autre part, nous avons exploré l'impact des troubles des FE dites « chaudes » associés à la lésion, sur l'efficacité de la rééducation. Pour cela, la part du versant « comportemental » du SD de chaque patient a été cotée avec un score allant de 0 à 3 (0= absence de trouble; 1= mineur; 2= modéré; 3= majeur). Cette cotation a été effectuée par 3 thérapeutes différents.

Qu'ils s'agissent de l'étude RéFEx ou Modex, il semblerait que les patients ayant des troubles du comportement soient de « moins bons répondeurs » à ce type d'intervention. Ces patients présentaient une impulsivité ainsi qu'une distractibilité importante entraînant des difficultés de concentration lors de la réalisation de tâches Covirtua. Ces difficultés attentionnelles ont pu limiter les bénéfices de cette intervention pour les patients, ne leur permettant pas d'améliorer leurs performances en VQ.

Les deux études SCED en MBD ont été conçues en suivant les recommandations de l'échelle des risques de biais de RoBiNT dans le but de limiter les risques de biais internes et externes. Cette échelle permet d'évaluer la qualité et les standards méthodologiques du SCED et est composée de 2 axes, un portant sur la validité interne et l'autre sur la validité externe. Les études RéFEx et Modex ont respectivement obtenu des scores de 23/30 et 21/30, démontrant ainsi une qualité méthodologique élevée. En effet, il est intéressant de mentionner que la moyenne des 21 études incluses dans la scoping review ne s'élève qu'à 16.5/30 avec un score allant de 9 à 22/30.

La validité interne concerne les éléments qui permettent d'attribuer les changements observés dans le comportement cible à l'intervention et non à des facteurs externes. La validité externe, quant à elle concerne l'applicabilité de l'intervention dans d'autres contextes (R. Tate & Perdices, 2019) et reste un point fort de ces deux études. Les items clefs permettant une qualité

DISCUSSION GÉNÉRALE

expérimentale adéquate se rapportant au « design » et au « nombre de points par phase » ont été respectés pour les deux études de ce travail de thèse.

Un point fort de l'étude RéFEx réside dans la possibilité de répliquer les résultats dans deux autres centres associés (Bordeaux et Lille). Ces deux réplifications, actuellement en cours dans le centre Bordeaux et de Lille, vont permettre de pouvoir généraliser les résultats puisqu'elles répondent à la règle empirique 5-3-20 proposée par What Works Clearinghouse (Krasny-Pacini & Evans, 2018a) : à la fin de l'étude RéFEx, 5 SCED auront été menés, par 3 équipes de recherche et 20 cas combinés (Kratowill et al., 2013).

Limites

Une des limites principales de notre design concerne la durée de la ligne de base qui a pu s'être avérée trop courte pour permettre une stabilité des performances des patients avant l'introduction de l'intervention. En effet, une tendance à l'amélioration a été observée chez certains patients suggérant que le nombre de mesures en ergothérapie classique n'était pas toujours suffisant. Dans ce cas, il peut s'agir soit d'une amélioration réelle, d'un effet temps passé avec le thérapeute ou encore d'un effet Hawthorne (situation dans laquelle les résultats d'une expérience ne sont pas dus aux facteurs expérimentaux mais au fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés, ce qui se traduit généralement par une plus grande motivation). Cette tendance à l'amélioration observée peut également être due à un effet test re-test c'est-à-dire que l'amélioration des scores ou des performances est due à la répétition du test et non à l'intervention elle-même.

Quelle qu'en soit la cause, cette tendance a pu masquer les effets de l'intervention dans les phases suivantes. Pour garantir que les changements de comportement étaient effectivement dus à l'intervention, chaque tendance de base monotone a été vérifiée et ajustée si nécessaire (i.e., quand la ligne de base n'était pas stable) à l'aide du coefficient de corrélation de rang (Tau). Pour pallier ce problème, nous pourrions envisager de prolonger la durée de la période de base jusqu'à ce que les scores soient stables avant l'introduction de l'intervention. Cependant, une durée « ajustable » d'une baseline semble difficile à mettre en place dans la pratique courante et une durée excessivement longue pour tous les patients engendrerait une sollicitation trop grande pour la plupart d'entre eux.

Une autre limite concerne la pertinence des mesures de généralisation d'une part et le nombre de ces mesures d'autre part. Les mesures de généralisation permettent d'évaluer l'effet de l'intervention au-delà des tâches entraînées. Elles mesurent les performances d'une même activité dans un contexte différent. Par conséquent, l'utilisation de mesures écologiques comme mesure de généralisation, semblerait être le plus adapté pour évaluer le transfert des acquis en VQ (Krasny-Pacini & Evans, 2018). Toutefois, dans Modex, l'évaluation du fonctionnement exécutif a été évalué uniquement par 4 sous-tests de la batterie TAP mais il ne s'agit pas de mesures de généralisation à proprement parler. En effet, ces tâches analytiques ne permettent pas d'évaluer les performances « fonctionnelles » du patient dans d'autres tâches de VQ que celles entraînées directement par l'intervention mais évalue une FE de manière isolée.

Dans l'étude RéFEx, en complément de la batterie TAP, le AMPS a été utilisé comme mesure de généralisation. Cette échelle écologique, standardisée et validée permet d'évaluer le

DISCUSSION GÉNÉRALE

transfert des acquis à d'autres activités que celles réalisées dans Covirtua. En effet, le AMPS est une échelle écologique, standardisée et validée, qui permet une évaluation simultanée des habiletés motrices (16 items) et des habiletés opératoires (20 items), et d'évaluer les effets de ces habiletés sur les capacités d'un individu de réaliser les activités de la vie quotidienne (AVQ) qui sont complexes ou instrumentales et personnelles (Fisher, 1993) (Annexe 2).

Enfin, le nombre d'évaluation des critères de jugement secondaires limite les analyses statistiques. En effet, ces analyses ne peuvent donc être qu'exploratoires puisque le nombre de patients et de mesures est insuffisant pour avoir une puissance statistique adéquate permettant de conclure de manière fiable. Par conséquent, aucune corrélation entre les données EEG et les mesures comportementales n'a pu être réalisée. Il aurait été intéressant d'investiguer si des variations de l'activité corticale, telles que mesurées en EEG, peuvent induire des effets comportementaux durables et observables à plus long terme sur un groupe de patients plus important.

Ces deux études montrent la **faisabilité des études en SCED** au sein d'un service de MPR et soulignent l'importance de prendre en compte les **spécificités des troubles cognitifs** de chaque patient afin de fournir des **soins individualisés**.

4.2.2 Interventions

4.2.2.1 Covirtua Cognition®

Points forts

L'objectif de la rééducation cognitive est d'améliorer les performances des patients dans leur AVQ, de généraliser leurs apprentissages à d'autres situations, contribuant ainsi à une meilleure autonomie et qualité de vie.

D'une part, Covirtua Cognition® propose des tâches fonctionnelles proches de la VQ dans un environnement contrôlé et sécurisé, sans avoir à se déplacer, et sans les risques et les coûts associés. Cette rééducation dite « pseudo-écologique » est un bon compromis entre l'accès aux activités de la VQ et les difficultés d'implémentation de ces activités dans un centre de MPR.

D'autre part, grâce à la méthodologie SCED, nous avons pu approfondir nos résultats. Ainsi, pour mieux comprendre les effets de l'intervention, nous avons pu explorer le niveau d'implication de chaque FE nécessaire à l'atteinte des objectifs qui ont montré un effet significatif. Pour cela, le niveau d'implication de chaque FE a été quantifié entre mobilisation majeure, notable, minime ou absente.

DISCUSSION GÉNÉRALE

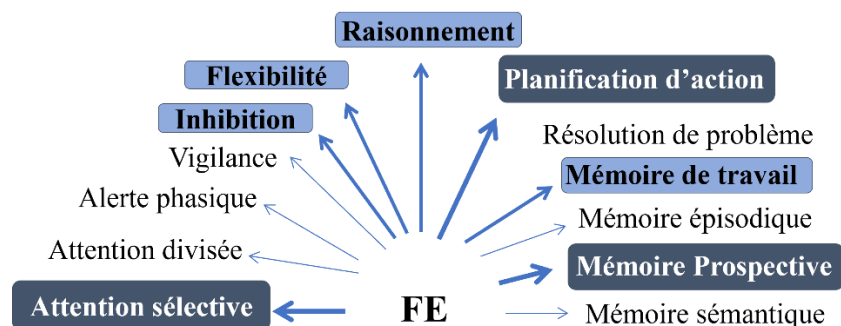


Figure 48. Fonctions exécutives ciblées par les objectifs montrant un effet de l'intervention de l'étude RéFEx et Modex.

En bleu foncé, les FE dont l'implication a été quantifiée de « majeure » pour les objectifs ayant montré un effet de l'intervention. En bleu clair, les FE dont l'implication a été considérée comme modérée.

Comme le montre la Figure 48, il semblerait que l'intervention ait eu un impact plus important sur les FE dites « froides », associées aux processus cognitifs nécessaires à l'exécution de tâches de haut niveau telles que la planification d'action ou encore le raisonnement, plutôt que sur les aspects émotionnels des FE, c'est-à-dire le versant « chaud ». Ce résultat corrobore les observations précédentes (Design de l'étude 4.2.1) faites sur le profil des patients présentant un SD de type "comportemental", qui sont de moins bons répondants à ce type d'intervention. Un autre avantage de cet outil réside dans la possibilité d'ajuster le niveau de difficulté des exercices en fonction des déficits des patients, permettant ainsi de s'adapter aux profils hétérogènes des patients et de s'inscrire dans une démarche de « médecine personnalisée ».

Limites

La validité écologique de Covirtua reste limitée. En effet, bien que l'objectif soit de recréer au mieux les similitudes entre les mondes réels et virtuels, certains facteurs environnementaux, contraintes de la vie réelle ou distracteurs, ne peuvent être introduits dans un environnement virtuel (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2004) (tels que des mauvaises conditions météo lors de l'activité de conduite ou encore des interactions physiques venant distraire le patient pendant la réalisation de l'activité des courses). De plus, les exercices étant réalisés sur tablette, cela a pu limiter l'immersion du patient dans les activités de VQ et également influencer ses performances. Afin d'optimiser la sensation d'immersion, un casque de réalité virtuelle aurait pu être proposé. En parallèle, il aurait aussi pu être proposé de mener les séances de rééducation dans une salle spécifique pour limiter les perturbations sonores. Toutefois, en raison du coût et des espaces disponibles, cette configuration n'est pas toujours réalisable dans un service de MPR. Enfin, il est possible que la durée de rééducation de 16 séances pendant 4 semaines soit considérée comme étant trop courte.

L'utilisation des activités simulées de la VQ en environnement simulé, permet de mieux comprendre **l'impact des troubles cognitifs dans la réalisation des AVQ**. Cette approche plus holistique et écologique présente l'avantage d'orienter spécifiquement les **stratégies de rééducation** selon les **performances et déficits** de chaque patient et ainsi **d'optimiser la récupération fonctionnelle**.

4.2.2.2 tRNS

Hypothèses du manque d'efficacité

S'agissant du manque d'effet de la stimulation électrique transcrânienne sur les performances comportementales, nous pouvons émettre plusieurs hypothèses.

Tout d'abord, le délai d'évaluation post-intervention a pu être trop court pour permettre aux mécanismes de plasticité cérébrale, induits par la tRNS, de se mettre en place ou même d'entraîner des améliorations mesurables au niveau comportemental. En effet, la littérature met en avant des effets comportementaux parfois retardés suite à des séances de stimulations électriques (Cappelletti et al., 2013; Cohen Kadosh et al., 2010; M. Nitsche et al., 2008; M. A. Nitsche et al., 2006; Pasqualotto et al., 2015). Les améliorations des performances comportementales nécessitent un processus de plasticité cérébrale fonctionnelle, ainsi qu'une période de temps nécessaire pour permettre une réorganisation cérébrale visible au niveau du comportement.

De plus, les paramètres d'intensité de stimulation, de durée ou le type de montage, peuvent entraîner des effets trop faibles pour engendrer des modifications comportementales objectivables. Il est en effet possible que l'intensité du courant appliqué fût trop faible (1 mA crête à crête) ou que la durée de stimulation dans cette étude n'ait pas été assez longue pour induire une plasticité corticale.

Il est intéressant de mentionner que l'amplitude du courant utilisé dans notre étude variait entre -0.5mA à et 0.5mA (Snowball et al., 2013) et oscillait donc entre un courant négatif et positif pouvant conduire à une atténuation de l'effet. Ainsi il pourrait être intéressant de modifier les paramètres et d'évaluer les effets d'un courant qui oscille entre +0.5mA et +1.5mA sans inversion de polarité (i.e., DCoffset) (Murphy et al., 2020).

S'agissant du type de montage, un compromis doit être trouvé entre l'intensité du courant appliquée et la surface stimulée. En effet, un montage HD (High Definition) permet une stimulation plus focale (Villamar et al., 2013) par rapport au montage conventionnel à simple définition, qui est plus diffus. Concernant la « diffusion » du courant, une autre étude a montré que les effets excitateurs de la tRNS unilatérale ne s'étendaient pas à la stimulation bilatérale et que ces effets ne persistaient pas lorsque l'on double simplement la durée de la stimulation (Parkin et al., 2019).

Enfin, l'étude de Brauer met en cause les paramètres de stimulation, comme la fréquence de stimulation utilisée, pour expliquer leurs résultats négatifs de la tRNS sur l'inhibition de réponse (Brauer et al., 2018).

La localisation de la zone stimulée est également un paramètre important à prendre en compte, d'autant plus chez des patients présentant des lésions axonales diffuses ou lorsque le tissu cérébral sous les électrodes de stimulation est lésé. Dans ces derniers cas, un effet plus faible de la stimulation peut être attendu. S'agissant de la localisation de la zone stimulée, la littérature montre des effets assez controversés de la tRNS. L'étude de Mulquiney et al., (2011), ont mis en évidence un manque d'efficacité de la tRNS, appliqué au niveau du CPFDL, sur les performances dans les tâches de mémoire de travail. Ils ont suggéré que l'effet excitateur de la tRNS pourrait être plus faible dans le CPFDL que celui produit dans le cortex moteur, comme montré dans l'étude de Terney et al., (2008). De plus, d'autres zones que le CPFDL peuvent

DISCUSSION GÉNÉRALE

être impliquées dans les processus cognitifs. En effet, l'étude de Pasqualotto et al.,(2015) a montré que la stimulation tRNS avait un effet sur les performances de mémoire uniquement lorsqu'elle est appliquée au niveau du cortex pariétal postérieur et non du CPFDL.

Capelletti et al., (2013) ont montré que la tRNS appliquée au niveau du cortex pariétal, améliore les performances cognitives associées aux lobes pariétaux, et que ces améliorations peuvent être transférables à d'autres compétences non entraînées liées aux mêmes régions cérébrales. A contrario, Wortha et al., (2018) ont montré que la tRNS pariétale n'avait aucun effet sur la performance dans l'addition à deux chiffres.

Dans notre étude, le CPFDL, région clefs des FEs a été stimulé. Il est probable que cette région ne sous-tende pas toutes les FEs nécessaires pour atteindre les objectifs GAS. En d'autres termes, certains objectifs pourraient être atteints sans que cette région ou ses réseaux associés soient impliqués. La localisation de la zone à stimuler reste un paramètre à éclaircir avec une probabilité que cette zone soit variable d'un patient à l'autre selon les localisations lésionnelles de chacun.

Malgré les biais de publication qui ont tendance à rapporter les résultats positifs (Fanelli, 2010), la littérature sur les effets tRNS reste assez controversée. Ce constat a également été observé au sein même de notre équipe avec des effets très modestes de la stimulation retrouvés chez les sujets sains par l'équipe de l'ISAE-SUPAERO avec la même configuration HD-tRNS (Chenot et al., 2022), et aucun effet observé chez les patients inclus dans l'étude Modex.

S'agissant des patients cérébro-lésés, il est également intéressant de mentionner que les mécanismes sous-jacents de la récupération dépendent de nombreuses variables telles que la topographie de la lésion cérébrale, le délai après l'apparition, la nature précise du déficit et le type d'objectif pouvant aussi conduire à des résultats controversés.

Les effets faibles ou absents de la stimulation cérébrale soulèvent des questions importantes sur les applications pratiques de telles techniques dans le domaine des entraînements cognitifs chez les patients cérébro-lésés. Il est important de souligner que les fondements physiologiques de l'effet de la tRNS ne sont pas encore bien expliqués scientifiquement (Parkin et al., 2019). Enfin, dans le cas où nous aurions tout de même obtenu des effets bénéfiques de la stimulation sur les performances comportementales du patient, il aurait été intéressant de pouvoir mesurer la taille de l'effet, nous permettant ainsi d'estimer le rapport bénéfices/contraintes pour le patient.

L'absence d'effet probant de la tRNS sur l'entraînement cognitif est d'intérêt pour les futures questions de recherche. En effet, ce résultat peut conduire à évaluer d'autres paramètres de stimulation, contribuant ainsi à **l'amélioration des connaissances sur les stimulations cérébrales transcrâniennes non invasives** (tels que le type de montage, l'intensité, et/ou la durée).

4.2.3 Évaluation comportementale : GAS

Points forts

La GAS, utilisée ici comme critère de jugement principal en SCED, est un outil pertinent et validé qui permet d'évaluer la performance, au plus près des considérations concrètes de la vie quotidienne. D'après la revue de littérature de Vu & Law (2012), la GAS est un outil fiable et sensible pour détecter le changement (Rockwood et al., 1997). La personnalisation des comportements cibles permettant d'évaluer l'atteinte des objectifs est cohérente avec les approches SCED qui prennent en compte la variabilité interindividuelle (Krasny-Pacini & Evans, 2018). De plus, le caractère personnalisé de chaque objectif, qui est pertinent pour le patient, est un élément clé de la motivation pour l'atteindre, mais aussi de son implication dans la rééducation. Cette mesure fonctionnelle de la performance des patients présente l'avantage d'être écologique. Qu'il s'agisse de l'étude RéFEx ou Modex, il a été pertinent de définir 3 objectifs pour chaque patient, ciblant différentes FE et habiletés de VQ et divers « niveau écologique ». En effet, parmi les 3 objectifs, il semble pertinent d'élaborer un objectif dont le comportement cible est observable directement sur site. Cette approche basée sur l'observation directe des performances du patient par l'ergothérapeute peut être qualifiée de mesure objective (Bard-Pondarré et al., 2023). Elle permet de mesurer les véritables progrès du patient, en milieu « contrôlé » donc s'affranchissant de l'impact de facteurs environnementaux. Cependant, cette approche « d'atteinte des objectifs mesurés » est moins écologique.

Pour rester en accord avec cette approche écologique, un objectif établi peut se rapporter à une activité réalisée en vie quotidienne (ex : le nombre de prises d'initiative pour mettre la table). L'atteinte ou non de cet objectif peut être évaluée à partir d'informations rapportées par le patient (PROM_Patient Reported Outcomes Measure) ou par son aidant, via différents outils (journal de bord à compléter, sms ou e-mail à envoyer, etc.). Ces évaluations peuvent être basées sur des entretiens ou sur des informations recueillies à l'aide d'un cahier du suivi complété par le patient lui-même ou par son proche aidant. Un exemple d'objectif GAS, en situation écologique, ainsi qu'un tableau journalier à compléter par l'aidant est fourni en Annexe 2. Il s'agit d'une perception subjective de l'atteinte des objectifs, il est donc important de déployer tous les efforts pour la rendre mesurable par le participant (Bard-Pondarré et al., 2023). Cette approche offre l'avantage de pouvoir coter des activités spécifiques du patient dans son environnement quotidien, ne pouvant pas être réalisées ou observées en service de MPR (p.ex. activité courses). Cette approche implique les patients dans l'évaluation des effets de la réadaptation. Enfin, l'observation de l'activité est indirecte et donc peut être moins intrusive, ce qui peut être bénéfique pour les patients qui pourraient être sensibles à la présence d'un évaluateur.

La cotation de l'activité en milieu naturel reste une source d'informations d'une grande richesse. En résumé, cette approche reflète de manière plus précise les compétences du patient en VQ, offrant une perspective plus holistique sur les habitudes et les performances du patient. L'utilisation des 2 types approches d'évaluation (selon la nature du comportement ciblé) dans nos études a donc permis d'obtenir une perspective plus globale pour évaluer l'effet de l'intervention.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce contexte où l'évaluation de la performance dans les AVQ est privilégiée, l'utilisation de la CIF se révèle particulièrement pertinente pour explorer l'impact de la rééducation dans ces domaines d'activités. En effet, la CIF a le potentiel de classer et d'interpréter les déficits cognitifs dans un langage universel et fournit des informations complémentaires quant aux composantes déficitaires qui affectent le fonctionnement des patients cérébro-lésés dans leurs AVQ. Cette classification étant compatible avec les échelles d'évaluation clinique couramment utilisées pour les AVC (T. Zhang et al., 2018), chaque objectif GAS a pu être relié à un code de cette composante « Activité et Participation ».

Nos résultats ont révélé que Covirtua entraîne une amélioration des performances des patients principalement dans le domaine d6. Vie domestique, d2. Tâches et exigences générales ainsi qu'au domaine d9. Vie communautaire, sociale et civique.

Il est intéressant de souligner que les objectifs du programme Covirtua se réfèrent principalement au domaine d6. Vie domestique, de la composante « activité et participation ». En effet, les tâches fonctionnelles « La liste » ou « Les courses » entraînent de manière plus directe les activités relatives à la préparation des repas ou l'acquisition de produits d'usage courant. Ainsi, pour les objectifs GAS reliés à cette même composante de la CIF, une distance de transfert plus courte pourrait faciliter le transfert des apprentissages et permettre d'atteindre l'objectif en VQ.

La distance de transfert entre l'objectif GAS et l'exercice proposé permet d'évaluer les effets de transfert, vers de nouvelles activités non entraînées spécifiquement en rééducation. On peut moduler la distance de transfert en modifiant le contexte dans lequel la tâche est réalisée ou les caractéristiques même de la tâche (Sorita, 2013). Plus la distance est grande, plus on va pouvoir évaluer les effets de transferts dans d'autres contextes tels que l'environnement naturel du patient.

L'entraînement direct ou indirect des objectifs par l'intervention, et donc cette distance de transfert, pourrait influencer les performances des patients dans les activités de la VQ. Il serait intéressant d'évaluer dans quelle mesure les objectifs et les tâches du programme de rééducation doivent appartenir à des domaines similaires de la CIF pour optimiser les effets de l'intervention. En d'autres termes, est-ce que les objectifs qui appartiennent au même domaine ou à des domaines proches de la CIF, montrent de meilleurs effets de l'intervention en VQ ?

Il est important de souligner que dans la plupart des études en SCED, les mesures de résultats relevaient de la même catégorie que l'intervention (Lebely et al., 2024). La scoping review réalisée pendant ce travail de thèse a notamment révélé que les principaux domaines de la CIF reliés aux critères de jugement personnalisés étaient aussi liés au domaine d6 : vie domestique et d9 : communauté, la vie sociale et civique qui sont des aspects importants du niveau d'autonomie dans la vie quotidienne des patients.

Concernant les interventions qui visent spécifiquement à amener le patient à trouver ses propres stratégies pour atteindre un objectif, telles que les interventions métacognitives, la distance de transfert entre l'intervention et l'évaluation doit être plus « éloignée ». Etablir 3 objectifs par patient a permis de combiner i) plusieurs types de mesures : observation directe de la performance ou PROM ; ii) différents niveaux écologiques (environnement naturel ou service de MPR) et iii) différents niveaux de dépendance entre l'entraînement et l'évaluation (entraînement direct ou indirect de l'objectif par l'intervention). Cette combinaison de mesure

DISCUSSION GÉNÉRALE

permet de renforcer la qualité de l'étude et l'interprétation des résultats (R. Tate & Perdices, 2019).

L'ensemble des études incluses dans la scoping review ainsi que nos propres travaux de recherches mettent l'accent sur l'intérêt d'adopter un langage universel, tel que la CIF, pour décrire l'impact des troubles des FE sur la performance des activités dans la VQ (Arthanat et al., 2004). Cela peut également aider à classifier les programmes de réadaptation en distinguant ceux qui ciblent une fonction organique de ceux qui ciblent une activité spécifique. De plus, cette démarche s'inscrit dans le plan « Inclus'IF 2030 »¹⁶ visant à améliorer la visibilité et la compréhension du contenu des programmes d'intervention et de leurs effets, permettant ainsi de favoriser leurs reproductibilités.

Limites

Bien que la GAS soit un outil permettant d'évaluer l'atteinte d'objectifs validés en recherche, son élaboration s'avère parfois complexe et peut-être soumise à certains biais.

Parmi ces biais, certains peuvent être dus à la répétition de la mesure, tels que les effets *test-retest* et des effets de motivation. En effet, le fait de réaliser plusieurs fois par semaine la même activité peut entraîner des améliorations due à un effet d'apprentissage et non directement lié à l'intervention. De plus, le fait de demander au patient si l'activité a bien été réalisée au domicile ou même l'observer pendant qu'il réalise la tâche peut entraîner un effet motivationnel « *coaching effect* » (Lebely et al., 2024). Les évaluations de performance d'une activité pourraient également être effectuées à partir d'enregistrements vidéo pour minimiser ce type de biais. De plus, l'évaluation à partir de résultats rapportés par l'aidant permet de contrôler ce biais.

Dans d'autres cas, des effets planchers ou plafonds peuvent être observés. En effet, les thérapeutes peuvent rencontrer des difficultés à retranscrire les déficits en objectifs GAS et conduire à un manque de fidélité à la réalité. Par exemple un niveau initial mal défini ou des niveaux de difficulté trop bas entre les paliers peuvent entraîner un effet plafond qui masque alors les effets possibles de l'intervention. Un effet plancher peut aussi se produire lorsque les niveaux de difficulté entre les paliers sont trop importants et que l'objectif à atteindre s'avère trop difficile.

La précision dans la rédaction des différents niveaux de la GAS est primordiale pour refléter les réelles difficultés du patient tout en étant sensible au changement.

Pour éviter ces biais, certains éléments ont été mis en place par l'équipe de recherche :

- Chaque objectif de la GAS a été élaboré par un thérapeute formé.
- Les objectifs ont été définis à plusieurs.
- La bonne construction des échelles GAS a été relue et validée par un expert en aveugle, indépendant de l'étude (Kiresuk & Sherman, 1968), et des modifications ont été apportées, le cas échéant.
- La cotation des GAS a été réalisée par un examinateur en aveugle indépendant de l'équipe qui a fixé les objectifs et indépendant du thérapeute désigné pour mener

¹⁶<https://www.iledefrance.ars.sante.fr/lars-ile-de-france-lance-le-plan-inclusif-2030-developpement-de-solutions-inclusives-pour-les-personnes-en-situation-de-handicap>

DISCUSSION GÉNÉRALE

l'intervention (Krasny-Pacini et al., 2013; Ottenbacher & Cusick, 1990; Steenbeek et al., 2008).

- La fidélité inter-juge a été testée (Steenbeek et al., 2010).

Malgré la pertinence écologique de la GAS, certaines limites peuvent être relevées. Dans certains cas, les difficultés occupationnelles en VQ du patient se sont avérées difficiles à retranscrire en objectif GAS mesurable. Prenons le cas d'un patient qui présente des difficultés en attention divisée, il a pu être proposé un comportement cible observable et mesurable en service de MPR, faisant intervenir cette FE (comme par exemple suivre une conversation tout en réalisant une activité motrice bimanuelle). Cependant, il est possible que cette activité ne reflète pas complètement et fidèlement les difficultés de performance réelle dans la vie quotidienne.

Un autre aspect sur lequel les thérapeutes doivent rester attentifs est la fiabilité des résultats lorsque ceux-ci sont rapportés (PROM) par le patient ou par l'aidant. Pour cette modalité d'évaluation, la bonne coopération du patient et de son aidant est essentielle.

De plus, les thérapeutes doivent garder à l'esprit que les AVQ sont composées de variables qui vont venir complexifier l'observation de la performance. En effet, des facteurs environnementaux peuvent influencer la réalisation de l'activité. C'est le cas par exemple, lorsqu'il s'agit d'un objectif relatif à la reprise d'une activité de jardinage et que la météo extérieure ne permet pas l'atteinte de cet objectif. D'autres facteurs environnementaux, tels que des événements imprévus (comme des vacances, une maladie, une hospitalisation ou des contraintes familiales), ou des facteurs personnels en lien avec l'activité peuvent également influencer la réalisation des objectifs. Dans ce contexte, les niveaux de contrôle sont complexes à mettre en œuvre et il paraît essentiel que chacun de ces facteurs soit recueilli et pris en compte dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

Une autre limite pouvant être mentionnée est le manque de GAS « contrôle ». Cette mesure « contrôle » permet d'évaluer la performance d'une tâche non cognitive donc non entraînée par la rééducation. La stabilité de ces scores GAS au long de l'étude permet de confirmer la spécificité de l'intervention au domaine cognitif mais également de distinguer le progrès dû à l'intervention de l'amélioration spontanée, de l'effet Hawthorne ou encore de l'effet coaching. Enfin, afin de confirmer la consolidation des résultats et pour répondre au questionnement du transfert des acquis, de nouveaux objectifs de transferts auraient pu être évalués à distance de l'intervention. Ce domaine reste à explorer.

Ces limites et biais sont à prendre en considération dans l'interprétation des résultats car ils peuvent masquer ou minimiser un effet positif d'une intervention. Au contraire, il faut également être vigilant aux biais qui entraînent une conclusion erronée avec un effet de l'intervention alors qu'il n'y en a pas, ceci en raison des effets d'apprentissage (*test-retest*) ou de coaching.

4.2.4 Évaluation électrophysiologiques (EEG)

Ces constats relatifs aux données comportementales ont amené des pistes de réflexions quant à la possibilité d'identifier des **marqueurs électrophysiologiques** complémentaires pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive. En effet, les technologies basées sur l'EEG, et notamment l'analyse **spectrale de puissance**, sont particulièrement prometteuses en tant que biomarqueurs post-AVC (Keser et al., 2022). Ces techniques pourraient venir compléter les données comportementales collectées lors de l'évaluation clinique en permettant la détection de modifications cérébrales, parfois subtiles, qui pourraient échapper à l'observation clinique. Cependant, la plupart des études visent davantage le diagnostic et le pronostic de récupération (Giaquinto et al., 1994), et se concentrent sur les phases aiguës et subaiguës après la LCA. Par conséquent, pour les patients chroniques, il y a un manque d'études portant sur les mécanismes des changements cérébraux suite à un entraînement cognitif (Perlstein & Larson, 2011). De plus, peu d'études se sont concentrées sur les modifications neuronales et les changements neuroplastiques induits par le traitement cognitif (Galletto & Sacco, 2017) dans ces populations.

Points forts

L'originalité de notre étude réside dans l'exploration des effets d'une intervention cognitive sur les modifications neurophysiologiques de l'activité cérébrale, chez des patients en phase chronique. Nous nous sommes intéressés à l'évolution de la puissance spectrale des différentes bandes de fréquences associées aux rythmes lents (telle que la bande thêta) et rapides (telle que la bande alpha). En effet, dans la littérature, il a été montré que l'activité de la bande alpha, en particulier au niveau frontal (Schleiger et al., 2014), est un biomarqueur pouvant refléter la capacité attentionnelle après un AVC.

D'autre part, l'utilisation de la bande thêta comme biomarqueur prédictif potentiel des fonctions cognitives, a été mis en évidence chez les patients ayant subi un AVC (Hussain & Park, 2021; Y. Song et al., 2015) ainsi qu'auprès d'adultes en bonne santé (S. Finnigan & Robertson, 2011). L'étude de Puma et ses collaborateurs (2018) a montré que l'augmentation de la puissance des bandes alpha et thêta de l'EEG reflétait une augmentation de l'implication des ressources cognitives pour l'accomplissement de multitâche chez des sujets sains.

Dans notre étude, nous avons observé une augmentation à la fois des ondes lentes et rapides post intervention. L'augmentation de la puissance des ondes rapides (alpha) pourrait s'expliquer par la mise en place de mécanismes de restauration. L'augmentation de la puissance des ondes lentes (thêta) pourrait être interprétée comme un renforcement des mécanismes compensatoires (Liu et al., 2021), facilitant ainsi les tâches (Figure 49). De plus, ces oscillations, considérées comme orchestrant le fonctionnement exécutif dans le CPF (Cavanagh et al., 2020), peuvent avoir entraîné une augmentation de l'activité des ondes rapides, et notamment la bande alpha, grâce à des mécanismes de couplage de fréquences (Canolty et al., 2006).

DISCUSSION GÉNÉRALE

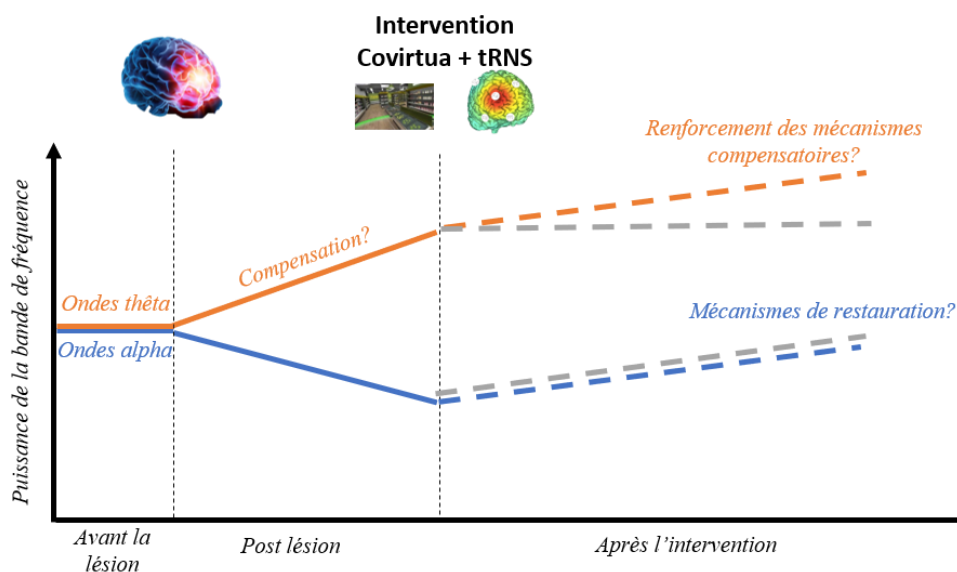


Figure 49. Représentation de l'évolution des ondes alpha et thêta après une LCA, tel que décrit dans la littérature, et post intervention

En orange et bleu : interprétation des résultats. En gris : hypothèses attendues post intervention.

En ce qui concerne le fonctionnement exécutif, il convient toutefois de noter que les changements cérébraux observés dans notre étude s'accompagnent d'une amélioration des performances uniquement en matière de flexibilité mentale. L'entraînement proposé dans le cadre de Covirtua vise une amélioration globale impliquant plusieurs FEs et ce, de manière dynamique, par conséquent, il est possible que le bénéfice de cet entraînement soit observable principalement à un niveau où les FEs sont « imbriquées » plutôt que lors de tâches cognitives impliquant une seule FE isolée. Ainsi, il est intéressant de noter que la flexibilité mentale ne peut pas être considérée comme « unitaire » (Dias et al., 1996) mais résulte plutôt de l'interaction de plusieurs composantes du fonctionnement exécutif ; ce qui pourrait expliquer sa sensibilité à notre intervention cognitive écologique.

Par ailleurs, aucun résultat significatif n'a été observé concernant l'inhibition, la mémoire de travail et l'attention divisée. Par conséquent, les modifications neurophysiologiques associées, si elles sont avérées, ne semblent pas suffisantes pour conduire à une amélioration significative de performance comportementale en lien avec ces fonctions. De plus, pour le test *Go*, un effet de plafond a été observé, ce qui peut avoir limité la détection d'améliorations potentielles des performances.

Enfin, l'absence de différence significative de puissance spectrale au repos, quelle que soit la bande de fréquence, est un argument en faveur de la spécificité de notre intervention lors des tâches cognitives.

Cependant, il convient de noter que dans notre étude, les données électrophysiologiques étaient des critères secondaires et n'ont pas été évaluées de manière répétée. Par conséquent, la faible puissance statistique ne permet pas d'établir des corrélations fiables et robustes entre les performances comportementales et les changements observés dans la puissance spectrale à l'intérieur des bandes de fréquence.

DISCUSSION GÉNÉRALE

De manière intéressante, notre étude a montré que l'intervention cognitive associée à la tRNS, pourrait entraîner un réajustement des mécanismes impliqués dans le processus de récupération, observé sous forme d'augmentation globale de la puissance spectrale.

Cette étude préliminaire ouvre la voie à l'utilisation de nouvelles méthodes pour évaluer l'efficacité d'une intervention, permettant le développement d'interventions personnalisées (A. J.-W. Chen & D'Esposito, 2010), augmentant l'efficacité des thérapies existantes et fournissant des informations sur le processus neuroplastique sous-jacent (Keser et al., 2022).

Cependant, la poursuite d'analyses complémentaires est primordiale afin de rechercher des biomarqueurs neurofonctionnels fiables, prédicteurs de l'efficacité d'une intervention cognitive. De nouvelles pistes de marqueurs électrophysiologiques sont détaillées dans les perspectives de cette thèse.

Approche « personne centrée » :

- La rééducation avec Covirtua, la GAS et les SCED s'inscrivent dans une démarche de **médecine personnalisée**, ce qui présente un intérêt particulier pour les patients présentant un profil hétérogène à la suite d'une LCA.

Approche plus écologique :

- L'outil interventionnel Covirtua et l'évaluation GAS suivent une démarche plus écologique, au plus proche de la VQ.

Utilisation des SCED en recherche clinique :

- Cette méthodologie permet d'évaluer l'impact spécifique de l'intervention sur chaque patient. Elle offre un bon compromis entre rigueur scientifique et faisabilité clinique.

Apport des données EEG :

- Les mesures électrophysiologiques deviendront-elles des biomarqueurs de la récupération cognitive ?

→ La poursuite d'investigations permettra d'affiner les patients répondeurs et non répondeurs, les modalités et paramètres de l'intervention ainsi que les critères d'évaluation de son efficacité

4.3 Perspectives de recherches

Poursuite des investigations en cours

Concernant l'approche en SCED des patients cérébro-lésés, l'étude RéFEx est en cours de réplication dans 2 autres services de MPR (Bordeaux et Lille). L'analyse de l'ensemble des scores GAS permettra de venir confirmer nos hypothèses. S'agissant des critères de jugement secondaires : l'évolution des performances occupationnelles par le AMPS ainsi que les performances exécutives (TAP) évaluées entre chaque phase seront analysées en fin d'étude. A travers ces 9 cohortes regroupant 27 patients, l'analyse des critères de jugement secondaires permettra d'établir des corrélations entre les mesures GAS et les scores du AMPS. La poursuite des analyses de l'étude RéFEx permettra la généralisation des résultats.

Intérêt du contexte écologique

Nous avons pu montrer que l'implémentation de cette intervention « pseudo-écologique » était faisable en service de MPR, avec une bonne acceptation des patients. Ces études ont encouragé l'équipe des rééducateurs à poursuivre ce type d'intervention avec l'utilisation de logiciels permettant de créer, d'adapter des scénarios en fonction des difficultés du patient tel que le logiciel ROGER¹⁷ (« *R.O.G.E.R Help software for the diagnosis and rehabilitation of cognitive disorders* ») ou encore le dispositif H'ability¹⁸. Ce type d'approche rééducative s'inscrit dans la démarche « personne-centrée » et « écologique ». Il est important de souligner que ces interventions cognitives en réalité virtuelle ne remplaceront pas les thérapies conventionnelles mais seront utilisées comme un complément pour les patients souffrant de déficits cognitifs, comme recommandé par l'HAS (*HAS - Rapport d'Activité 2022*, s. d.). En effet, cette technologie offre un environnement plus écologique et holistique ce qui permet une meilleure représentation des difficultés rencontrées dans la vie quotidienne. Cependant, il convient de souligner que les thérapies conventionnelles ne doivent pas être remplacées par ce type d'intervention. Leur efficacité a largement été démontré dans la littérature (K. Cicerone et al., 2006; Oliveira et al., 2022; Q. Zhang et al., 2021), de plus, elles impliquent une interaction humaine directe, pouvant fournir un soutien émotionnel, une motivation et un suivi personnalisé, qui sont des aspects essentiels pour de nombreux patients.

Enfin, la combinaison des thérapies conventionnelles avec les nouvelles interventions en RV s'aligne avec le concept de pratique fondée sur des preuves (Evidence-based practice). Cela signifie utiliser la meilleure preuve disponible pour prendre des décisions cliniques, ce qui peut impliquer une combinaison de nouvelles technologies et de méthodes éprouvées. A noter également que les thérapies conventionnelles peuvent aider les patients à transférer les compétences acquises en RV à des situations de la vie réelle. Cette complémentarité offre une approche de traitement plus complète, flexible et personnalisée permettant ainsi d'optimiser les résultats de rééducation tout en s'assurant que tous les aspects des besoins du patient sont adressés de manière adéquate.

Les tests écologiques offrent par ailleurs l'avantage d'évaluer les limitations présentes dans les AVQ (Chevignard et al., 2006a; Whyte, 2002). Cependant, les liens qui existent entre les

¹⁷ <http://www.rehal-it.com/>

¹⁸ <https://hability.fr/>

DISCUSSION GÉNÉRALE

performances fonctionnelles (au cours des AVQ) et le fonctionnement cognitif (tel qu'évalué en service de MPR) restent peu connus (Sorita, 2013). En effet, Chaytor et ses collaborateurs ont mis en évidence l'importance des « variables extra-tests », telles que les stratégies compensatoires et les demandes cognitives environnementales, pour améliorer la validité écologique des évaluations du fonctionnement exécutif (Chaytor et al., 2006) et ainsi rendre compte de manière plus fiable des capacités cognitives en vie réel.

Afin de mieux comprendre la relation entre cognition et performance, il est essentiel d'intégrer davantage d'écologie dans nos expérimentations. Ceci permettrait de pallier le manque d'outil diagnostique actuel qui conduit à des difficultés dans l'évaluation des troubles cognitifs dans l'exécution de tâches de la VQ.

Le développement de nouveaux outils avec une plus grande validité écologique doit ainsi viser à mieux appréhender la manière dont les capacités cognitives de base se manifestent dans les environnements réels et permettre d'analyser plus précisément les comportements observés dans la complexité de la vie quotidienne (Burgess et al., 2006; Pradat-Diehl & Peskine, 2006). Dans cette approche, un outil écologique, en particulier, pourrait s'avérer intéressant pour évaluer la répercussion des troubles de FEs en VQ. Il s'agit du Perceive, Recall, Plan, Perform (PRPP) (Annexe 3). Cette échelle permet d'évaluer l'impact des déficiences cognitives sur les processus de traitement de l'information et sur les stratégies cognitives nécessaires à la performance d'une tâche. Lors de cette évaluation standardisée, individualisée et écologique (Aubin et al., 2009a, 2009b; Nott et al., 2009; White et al., 2020), la personne est observée pendant l'accomplissement de l'activité ciblée de VQ et la performance est analysée en deux temps : 1) Maîtrise de la performance et 2) Analyse des stratégies cognitives lors de la performance selon 35 descripteurs de comportements observables. L'utilisation du PRPP semblerait particulièrement intéressante pour rendre compte des difficultés des patients en situation écologique (Toglia et al., 2010; White et al., 2020). De plus, il offre l'avantage de pouvoir être utilisé dans des situations significatives pour la personne, influençant ainsi sa motivation et son implication thérapeutique (Cruz et al., 2016; McEwen et al., 2010; Stapleton et al., 2007).

Malgré les progrès dans les connaissances du système de contrôle au sein du CPF et des avancées dans l'évaluation et les questions de "validité écologique", les praticiens ont toujours besoin de nouvelles façons de mesurer ces FEs (Burgess & Stuss, 2017) pour améliorer la compréhension des troubles cognitifs et proposer une prise en charge adaptée.

Comme nous allons le discuter dans le paragraphe suivant, les outils de neuro-imagerie permettant d'explorer les reconfigurations cérébrales offrent de nouvelles perspectives dans l'évaluation des effets d'une intervention cognitive en combinaison avec des données comportementales (A. J.-W. Chen & D'Esposito, 2010).

Vers de nouvelles pistes de marqueurs électrophysiologiques

Concernant nos données disponibles en EEG, des investigations supplémentaires pourraient être menées. En effet, plusieurs études se sont intéressées au thêta fronto-médian ainsi qu'au couplages de certaines bandes de fréquences, tels que couplage entre le thêta frontal et thêta pariétale ou encore des ratios comme le Delta/Alpha (DAR) ou Thêta/Bêta (TBR). Il existe un intérêt croissant pour les mesures du spectre des ondes lentes et rapides en EEG en lien avec les différences individuelles, notamment dans le contrôle cognitif (Putman et al., 2010). Par exemple, ces mêmes auteurs ont montré que le TBR est lié au contrôle attentionnel dont il

DISCUSSION GÉNÉRALE

pourrait être un biomarqueur potentiel. Une autre étude, chez des sujets sains, a démontré que le TBR frontal pourrait être un marqueur électrophysiologique fiable pour le contrôle exécutif et plus spécifiquement le contrôle attentionnel (Angelidis et al., 2016). Chez cette même population, l'étude de Griesmayr et al., (2014) a montré que l'activité thêta frontale serait impliquée dans le déploiement des ressources attentionnelles pendant la manipulation du contenu dans la mémoire de travail. De même, l'étude de van Son D et al., (2020) a mis en évidence l'utilité du TBR pour l'étude du contrôle exécutif, en psychologie normale et potentiellement anormale. Enfin, bien que le thêta fronto-médian semble jouer un rôle dans le traitement de la mémoire de travail et/ou dans l'attention soutenue, son implication fonctionnelle dans le traitement cognitif n'a pas été démontrée (Mitchell et al., 2008).

Concernant le DAR, des études ont comparé des patients victimes d'une LCA avec des sujets sains. Il a été montré que chez les patients victimes d'un AVC, ce ratio était plus élevé (Hussain & Park, 2021; Sutcliffe et al., 2022). Le DAR a été largement utilisé dans les études sur l'AVC (Brito et al., 2021) et peut être le biomarqueur le plus fiable pour classer les patients atteints d'AVC et les adultes en bonne santé (S. P. Finnigan et al., 2007; Hussain & Park, 2021) et fournir une valeur de pronostique de l'AVC aigu (Aminov et al., 2017). Chez des patients en phase aiguë, ce ratio a également montré les corrélations les plus élevées avec les résultats cognitifs du NIHSS et de la mesure d'indépendance fonctionnelle et d'évaluation fonctionnelle (Schleiger et al., 2014). Cette même étude a également mis en évidence une forte corrélation positive entre la puissance alpha frontale et les scores de résultats cognitifs (évalués à 3 mois post AVC). Les corrélations EEG-Résultats cognitifs étaient positives dans le cas de la puissance alpha et négatives pour le delta et le DAR, en d'autres termes, une puissance delta proportionnelle plus élevée (et DAR) et une puissance alpha proportionnelle plus faible étaient généralement associées à de moins bons résultats fonctionnels.

Une autre étude portant sur la récupération globale post AVC subaigu, a montré que le DAR, 48 heures après le début de l'AVC, était fortement corrélé aux scores NIHSS 30 jours après l'AVC (S. P. Finnigan et al., 2007). De même, qu'il s'agisse d'un patient souffrant d'une lésion cérébrale traumatique ou d'un accident vasculaire cérébral, le DAR était plus élevé chez les patients dont la récupération était moins bonne (Leon-Carrion et al., 2009). Une autre étude Shah et al., (2017) a montré que le DAR est un marqueur de l'état confusionnel post-traumatique et de la récupération fonctionnelle après une lésion. Enfin, une autre étude comparant des sujets sains à des sujets en phase aiguë post-AVC montre que la DTR peut être un marqueur potentiel du résultat cognitif post-AVC (Aminov et al., 2017).

Au vu des résultats de la littérature concernant ces potentiels marqueurs, il sera intéressant de poursuivre les investigations et d'explorer l'impact de l'intervention sur ces différents ratios avec un plus grand nombre de patients.

- **TBR** comme biomarqueurs du contrôle attentionnel ?
- **DAR** : biomarqueur le plus fiable pour classer les patients atteints d'AVC et prédire l'évolution
- **Puissance DAR élevée** → Prédicteurs d'une mauvaise récupération globale

DISCUSSION GÉNÉRALE

Nouvelle approche exploratoire : les micro-états en EEG

Les micro-états peuvent être définis comme des configurations pseudo-stables (80 à 120 ms) de l'activité électrique cérébrale qui sont récurrentes et transitoires. Ils sont représentés graphiquement par des cartes topographiques de distribution des courants électriques à la surface du scalp (Lehmann et al., 1987). Différents paramètres dynamiques caractérisent les micro-états comme leur fréquence d'occurrence, la durée de présence ou la probabilité de transition. Ces métriques permettent d'étudier les variations des micro-états qui alternent les uns après les autres (Lehmann & Michel, 2011; Pascual-Marqui et al., 2014). Les variations dynamiques des micro-états représenteraient l'activité de réseaux cérébraux sous-jacents. D'après la littérature récente, quatre cartes prototypiques (A, B, C et D) au moins, ou micro-états récurrents, ont été identifiés et répliqués par la suite dans de multiples études (Michel & Koenig, 2018). Les corrélations entre les réseaux identifiés en IRMf et les micro-états EEG ont permis d'associer à ces cartes types une signification fonctionnelle : le micro-état A serait associé au réseau auditif et corrélé avec une activation négative du signal IRMf dans les lobes temporaux supérieurs et moyens bilatéraux. Le micro-état B serait associé au réseau visuel et corrélé à une activation négative du signal IRMf dans le cortex occipital bilatéral. Le micro-état C est corrélé avec une activation positive du signal BOLD dans le cortex cingulaire antérieur dorsal, le cortex frontal inférieur bilatéral et la région insulaire droite et avec l'activation du cingulaire antérieur et de l'insula (Wang et al., 2022). Il serait ainsi associé au réseau du contrôle exécutif et sa fréquence d'occurrence est inversement corrélée à l'amélioration des scores d'intelligence fluide (Santarnecchi et al., 2017). Enfin, le micro-état D serait associé au réseau attentionnel et est corrélé à une activation négative du signal BOLD dans les zones dorsales et ventrales des régions frontales et pariétales (Wang et al., 2022). Chez les sujets sains, il a été montré que les tâches de raisonnement et d'arithmétique modifient significativement les métriques des micro-états C et D par rapport à un état de repos, révélant que ces micro-états sont vraisemblablement associés à des capacités cognitives spécifiques (K. Kim et al., 2021; Seitzman et al., 2017).

Chez les patients traumatisés crâniens, ces métriques ont également été utilisées et sont prometteuses à des fins pronostiques (Antonakakis et al., 2019). Suite à un AVC par exemple, des différences significatives dans la plupart des paramètres des micro-états A, B et C ont été mises en évidence par rapport aux sujets sains (Hao et al., 2022). De plus, Rubega et al., (2023) ont montré que la dynamique de ces micro-états est altérée chez les patients victimes d'un AVC, en phase aiguë et subaiguë, avec notamment un plus grand nombre d'occurrences par seconde et un pourcentage de présence plus élevé du micro-état D, dans l'hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit. De même, Zappasodi et al., (2017) ont montré chez les patients atteints d'un AVC aigu, que ces métriques permettent d'identifier les altérations neuronales ayant une importance pronostique. Par exemple, la durée du micro-état B expliquait 11% de la récupération effective selon l'échelle d'AVC de l'Institut national de la santé (NIHSS). Ils ont aussi montré qu'il existe une différence significative de la durée du micro-état C par rapport au micro-état D à la suite d'une lésion cérébrale, du côté gauche et du côté droit, par rapport aux sujets témoins. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les changements dans la dynamique des micro-états semblent être compensatoires et seraient liés à la reconfiguration fonctionnelle faisant suite aux perturbations cérébrales dues à l'AVC (Hao et al., 2022).

DISCUSSION GÉNÉRALE

Récemment, la pertinence de la détection systématique de 4 micro-états a été remise en question. Tarailis et al., (2023) ont repris dans leur revue la classification des micro-états de différentes études dans le but de l'uniformiser et de faciliter l'attribution d'un micro-état à un état fonctionnel cérébral. Il semblerait que le nombre pertinent de micro-états à rechercher devrait être décidé pour chaque étude, en s'appuyant sur différents critères avec, entre autres, la variance du signal expliquée par le choix de ce nombre de micro-états.

Enfin, pour faire le lien avec le paragraphe précédent, il est intéressant de mentionner une récente étude qui s'intéresse à la fois aux caractéristiques temporelles des micro-états et aux caractéristiques spectrales pour le diagnostic des troubles de la conscience post AVC (Yu et al., 2023). Cette étude a montré que l'intégration des dynamiques des micro-états avec le ratio DAR permet une meilleure compréhension des mécanismes neurologiques sous-jacents, offrant ainsi une piste prometteuse à l'utilisation de ces métriques en tant que biomarqueurs de diagnostic de ces troubles. De même, Chen et al., (2023) ont montré que les topographies et les paramètres des micro-états peuvent fournir des informations précieuses sur les schémas d'activité neuronale avec une structure temporelle dynamique. De plus, ces paramètres pourraient être utilisés en tant qu'indicateur potentiel pour distinguer les niveaux de charge de travail mental.

Il est important de souligner que les hypothèses formulées sur le rôle des micro-états lors de la sollicitation des réseaux sous-jacents pendant les tâches cognitives, sont basées sur leur enregistrement lors de périodes de repos. De la même manière que l'évaluation du rythme cardiaque au repos peut indiquer la performance pendant l'effort, nous postulons que l'activité intrinsèque du cerveau au repos pourrait également refléter les performances cognitives lors de tâches. Ainsi, nous supposons l'existence d'un réseau fonctionnel présent au repos dont l'expression est corrélée à son efficacité lors de l'exécution des tâches cognitives.

En conclusion, les caractéristiques des micro-états représentent un outil supplémentaire pour identifier différentes formes de réorganisation neuronale (Rubega et al., 2023). L'analyse des micro-états apparaît adaptée pour aider à l'application du diagnostic clinique et de l'évaluation en tant que marqueur neurologique, sensible et spécifique aux lésions cérébrales (Wang et al., 2022). Ils peuvent être considérés comme des marqueurs pertinents pour étudier la dynamique de l'activité cérébrale (Abreu et al., 2021) et pourraient être un moyen de caractériser les processus cognitifs.

De plus, si les micro-états sont de plus en plus étudiés dans des populations cérébro-lésées (TC, AVC), ils sont très peu étudiés chez des patients à un stade chronique de leur maladie. Très récemment, Corradini & Persinger, 2014 ont étudié les micro-états en tant que marqueur de moindre fonctionnement cognitif, à distance d'un traumatisme crânien modéré. Il s'agit d'une des rares études chez des patients en phase chronique et qui, de plus, retrouve une corrélation négative entre la durée moyenne de présence de chaque micro-état et l'atteinte neuropsychologique, c'est-à-dire plus la durée moyenne est faible plus l'atteinte est importante. Aussi, les 4 topographies retrouvées pour les patients considérés comme sans déficit neurocognitif semblent très différentes de celles retrouvées pour les patients avec déficit modéré à sévère suggérant ainsi un impact de la lésion cérébrale sur la topographie du micro-

DISCUSSION GÉNÉRALE

états. En complément de la dynamique spatio-temporelle, l'analyse des topographies des micro-états pourrait être un indicateur supplémentaire pertinent du degré de sévérité de la lésion et des déficits neurocognitifs.

Travail en cours et à venir

Comme vu précédemment, les lésions cérébrales perturbent les topographies des micro-états (Jerrett & Corsak, 1988). Ainsi, une étape importante est de valider la robustesse de ces topographies après une lésion cérébrale afin de pouvoir les utiliser comme éventuels biomarqueurs. Ce travail fait actuellement l'objet du stage de Master de Madame Inès Bigarré, interne en Médecine Physique et de Réadaptation, encadrée par Monsieur Sébastien Scannella). Cette contribution est le fruit d'un travail collaboratif entre l'équipe de l'ISAE-SUPAERO et le CHU de Toulouse.

Les compétences acquises par l'équipe de chercheurs de l'ISAE-SUPAERO ont permis de mettre au point une méthode pour extraire les micro-états cérébraux au repos des patients 1 à 15 inclus dans l'étude Modex. A ce stade, l'objectif initial est 1) de valider la méthodologie de cette technique chez des patients cérébro-lésés et dans un second temps, 2) de déterminer la fiabilité de ces paramètres comme marqueurs d'efficacité d'une intervention cognitive après une LCA. Pour cela, les distributions topographiques des micro-états de chaque patient sont explorées et comparées à celles d'une population contrôle saine. Des comparaisons visuelles et des cartes de dissimilarité des cartographies prototypiques de nos patients vs. sujets sains seront réalisées. Cette première étape va permettre de valider la fiabilité des topographies et paramètres dynamiques des micro-états après une LCA.

Ensuite, les liens entre les paramètres des micro-états et la dynamique des processus cognitifs chez les patients cérébro-lésés seront explorés. L'association des micro-états C et/ou D à des processus cognitifs ou attentionnels, permettra d'établir des corrélations entre les métriques des micro-états et les performances cognitives mesurées par la batterie TAP et aux performances en situations écologique (GAS).

La perspective à plus long terme est d'évaluer l'impact de l'intervention Covirtua + tRNS sur les paramètres dynamiques des micro-états cérébraux (en termes de fréquence d'occurrence, durée et probabilité de transition) et ainsi d'explorer leurs intérêts en tant que marqueurs d'une rééducation cognitive efficace.

A ce jour, 4 à 7 micro-états ont été isolés chez les patients et un groupe contrôle de 14 sujets sains, en utilisant une technique strictement similaire entre les 2 groupes. Visuellement, les 7 micro-états du groupe de patients semblent comparables à ceux retrouvés dans la littérature (Figure 50).

DISCUSSION GÉNÉRALE

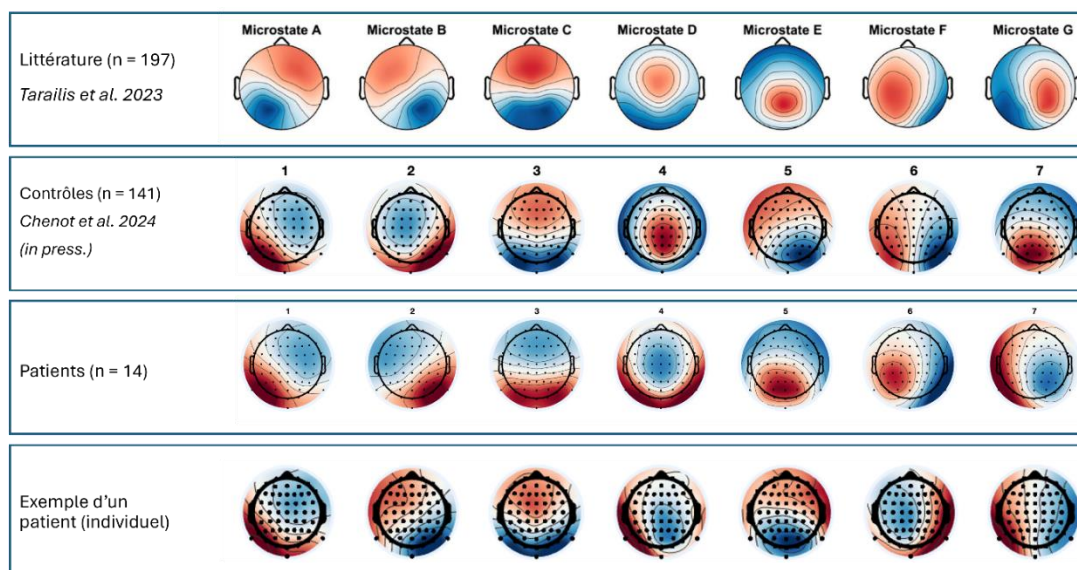


Figure 50. Microstates (MS) pour 3 groupes et 1 patient en individuel.

La polarité (rouge-bleu) étant invariante, seule la distribution des courants est à prendre en compte pour définir un micro-état.

En revanche, il existe une variabilité inter individuelle très forte, retrouvée visuellement et lors des premiers résultats des cartes de dissimilarité. Celles-ci sont obtenues en calculant la dissimilarité globale entre deux cartographies (ou GMD pour Global Map Dissimilarity). Si certains patients présentent des micro-états très typiques et facilement classifiables, d'autres ne sont pas conformes aux topographies usuelles. Ainsi il pourra être intéressant d'explorer si « la topologie de cerveau lésé », c'est-à-dire la taille et le type lésion, influence la dissimilarité des micro-états entre les sujets sains et les patients cérébro-lésés. Nous supposons que plus la lésion est importante, plus les cartographies prototypiques entre les sujets sains et LCA vont être différentes. Cette dernière étape pourra être réalisée en utilisant les données IRM anatomiques dans lesquelles les lésions ont été détournées pour calculer un volume lésionnel en nombre de voxels. De plus, l'analyse des micro-états cérébraux (sujets sains et patients) évolue vers une classification unique de chaque micro-états (Tarailis et al., 2023) afin de faciliter une catégorisation et, par conséquent, de faciliter l'attribution de chaque micro-état à une fonction cognitive en particulier. L'intérêt du travail en cours réside dans le choix de patients cérébro-lésés TC et AVC, à un stade chronique. L'approche en SCED semble pertinente pour explorer individuellement les micro-états, évaluer la fiabilité de ces marqueurs chez cette population de patients hétérogènes et permettra de dégager des hypothèses à confirmer lors d'études plus puissantes.

Micro-états en EEG comme marqueurs d'une réhabilitation efficace ?

L'analyse des micro-états en EEG permet de capturer la **dynamique cérébrale** électrique spatio-temporelle

Les métriques des **micro-états C et D** semblent être liées aux fonctions cognitives de haut niveau telles que les fonctions exécutives

L'analyse des micro-états évolue vers le choix d'un plus grand nombre de micro-états « prototypiques » qui faciliterait leur classification pour chaque patient

Pour les patients cérébro-lésés, les **micro-états** pourraient représenter un **marqueur intéressant** pour des études en mesures répétées individuellement de type SCED

DISCUSSION GÉNÉRALE

Utilisation de mesures électrophysiologiques comme mesures répétées en SCED ?

Comme nous venons de le voir, les micro-états ont un potentiel d'utilisation en SCED. Toutefois, la répétition intensive des mesures, imposée par le design SCED, entraîne certains biais inhérents à la plupart des mesures comportementales. Parmi eux, les effets d'entraînement et l'effet Hawthorne par exemple, peuvent masquer ou, au contraire, amplifier l'efficacité réelle de l'intervention. L'intérêt majeur des mesures électrophysiologiques présente l'avantage de ne pas être sensibles à ces biais. De plus, dans le contexte de la stratégie d'entraînement cognitif, les effets comportementaux peuvent n'être détectables qu'à plus long terme, après la fin de l'intervention, tandis que les réorganisations cérébrales, éventuellement induites par l'intervention, pourraient être détectables plus précocement. Ainsi, un objectif important serait d'identifier et de valider des biomarqueurs électrophysiologiques fiables et prédicteurs d'une remédiation cognitive efficace, dans le but de les utiliser comme mesures répétées en SCED.

Le choix des mesures électrophysiologiques comme mesures répétées permettrait également d'explorer la réorganisation cérébrale qui pourrait être spécifique à chaque patient (Green, 2003). La combinaison de ces deux types d'évaluations, comportementales et électrophysiologiques, semble être une approche prometteuse pour améliorer la qualité et la robustesse des études visant à évaluer l'efficacité de l'intervention cognitive. Ceci a d'ailleurs été suggéré dans d'autres études. Dockree & Robertson (2011) par exemple, ont mis en évidence l'utilité des signaux physiologiques comme marqueurs de résultats dans les études d'intervention cognitive en association avec les données comportementales. De plus, cette revue soutient l'idée selon laquelle les techniques d'électrophysiologie peuvent aider à élucider les mécanismes physiopathologiques en lien avec les déficits cognitifs avec un intérêt particulier pour les marqueurs électrophysiologiques du contrôle et du traitement attentionnel. Ils se sont plus particulièrement intéressés à l'activité oscillatoire de l'EEG et aux potentiels liés aux événements (ERP) des principaux déficits cognitifs liés aux TC. Ils ont notamment mis en évidence que ces marqueurs peuvent prédire des déficiences cognitives (tels que la diminution de la vitesse de traitement ou des changements dans l'intensité de l'attention) soulignant ainsi l'intérêt de leur utilisation de pour obtenir des informations sur la nature des déficiences cognitives et comportementales observées lors de l'évaluation clinique et tout au long de la rééducation des patients TC. En effet, mieux comprendre la sévérité des déficits grâce aux techniques de neuroimagerie pourra contribuer à adopter une approche rééducative plus ciblée, dite « personne centré ».

La revue de Perlstein & Larson, (2011) souligne ainsi la nécessité de recherches futures pour déterminer si les techniques électrophysiologiques représentent des indicateurs rentables, accessibles et robustes des changements neuronaux consécutifs à un TC.

Des recherches supplémentaires dans ce domaine sont donc cruciales pour 1) mieux comprendre les caractéristiques de l'activité cérébrale induite par l'intervention cognitive, 2) établir des corrélations entre les résultats électrophysiologiques et les données comportementales, et 3) approfondir la valeur et l'application potentielle des mesures EEG en tant que biomarqueurs fiables pour évaluer l'efficacité de l'intervention cognitive en SCED, en association avec des évaluations comportementales cliniques.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Afin de poursuivre les investigations et de pouvoir répondre à ces hypothèses, une nouvelle proposition de projet a été élaborée et déposée à l'ANR en fin d'année 2023. Ce projet de recherche proposait d'évaluer et de valider l'utilisation de marqueurs de l'activité cérébrale en EEG, au repos et en cours de tâche, comme critère de jugement principal en SCED, en complément d'une mesure comportementale, pour évaluer l'effet de remédiations cognitives. Pour cela, nous faisons l'hypothèse que la méthode d'analyse des micro-états et des valeurs spectrales dans différentes bandes de fréquences est sensible à l'entraînement cognitif.

L'objectif est donc de tester l'hypothèse selon laquelle ces marqueurs seraient une mesure fiable et sensible de l'efficacité de la remédiation cognitive à l'échelle individuelle. La première étape de ce projet serait donc d'étudier la relation entre l'EEG pendant l'état de repos et lors de trois tâches cognitives, puis de quantifier la sensibilité des marqueurs EEG aux performances cognitives. Pour cela, les paramètres des micro-états de l'EEG ainsi que les puissances spectrales seront analysés et corrélés aux données comportementales. La validation de cette mesure robuste, indépendante de la subjectivité du patient ou de l'expérimentateur, permettra de fournir des évaluations individualisées fiables et quantitatives de la remédiation cognitive, faciles à mettre en place en clinique.

Données IRM

A partir des données IRM acquises, des analyses complémentaires pourraient être réalisées. En effet, l'analyse de la séquence DTI (Imagerie en tenseur de diffusion) des IRM permettrait d'approfondir l'exploitation des données (Dockree & Robertson, 2011), notamment par des techniques dites de tractographie, permettant d'obtenir des « cartes de disconnectome » (Forkel, 2022). Ces techniques permettent de cartographier les voies de connexion dans le cerveau et d'identifier les régions qui ont perdu leur connexion normale avec d'autres régions cérébrales. Elles mettent en évidence les anomalies de la substance blanche et les déconnexions de faisceaux de la substance blanche qui surviennent à la suite d'une lésion cérébrale. Ces futures analyses pourraient permettre 1) d'approfondir nos connaissances concernant les réseaux cérébraux altérés à la suite de lésions cérébrales, mais également 2) d'établir des relations entre les déconnexions des faisceaux de substance blanche et les troubles des fonctions exécutives associés.

Bien que l'on puisse supposer que les marqueurs de l'IRM soient de bons candidats pour être utilisés dans les SCED à priori, la procédure reste trop fastidieuse et coûteuse pour être mise en œuvre comme évaluation régulière. Les biomarqueurs EEG, à *contrario*, peuvent être obtenus facilement avec des outils modernes (par exemple, en utilisant des électrodes EEG sèches) et peut être contraignant pour le patient. L'électrophysiologie fournit une technique peu onéreuse et accessible pour comprendre les mécanismes spécifiques du dysfonctionnement cognitif (Dockree & Robertson, 2011). L'utilisation de biomarqueurs fiables cependant, a été peu explorée et nécessite encore des étapes de validation avant de pouvoir être appliquée en recherche clinique (Vecchio et al., 2019).

4.4 Conclusion générale

Ce travail de thèse a été conduit dans le but de mieux appréhender les troubles cognitifs à la suite de LCA, ainsi que les plaintes et séquelles fonctionnelles des patients cérébro-lésés altérant leur autonomie et leur qualité de vie.

Malgré des résultats hétérogènes, nous avons pu montrer que 8 des 15 patients inclus dans l'étude Modex et 8 des 12 patients inclus dans l'étude RÉFEx ont atteint au moins un de leur objectif. Ces recherches ne nous ont pas permis de montrer un effet potentialisateur de la tRNS sur les performances comportementales. Enfin, d'un point de vue niveau neurophysiologique, nous avons montré que l'intervention induit des modifications de l'activité cérébrale qui s'accompagnent d'une amélioration de la performance en flexibilité mentale.

Sur le plan clinique, ce travail a contribué à optimiser la prise en charge des patients, en proposant un programme pseudo-écologique d'entraînement cognitif, spécifique et adapté aux problématiques de chaque patient. Nos résultats soulignent l'intérêt d'utiliser le SCED et de son approche "centrée sur la personne" pour une population aussi hétérogène avec des symptômes divers et des trajectoires de récupération variées. En effet, ce design nous a donné l'opportunité d'approfondir nos résultats et d'explorer de nouvelles voies pour mieux comprendre les LCA et leurs troubles cognitifs qui y sont associées, ce qui n'aurait pas été possible avec un essai clinique randomisé.

Ces recherches ont également souligné l'importance du choix du critère de jugement principal permettant d'évaluer l'efficacité de l'intervention cognitive en SCED. Il est essentiel de souligner que l'objectif de toute rééducation est d'avoir un impact sur la qualité de vie, et donc les mesures utilisées doivent être pertinentes sur le plan écologique, au-delà du contexte du service de MPR. La GAS utilisée comme mesure répétée dans nos 2 SCEDs s'inscrit dans cette démarche écologique et « personne-centrée ». Les données extraites de la revue de la littérature vont dans ce sens, car la majorité des mesures recensées évaluent la performance comportementale au cours d'une activité réelle ou dans un cadre simulé réel.

Cependant, les résultats de ces 2 études ainsi que ceux issus de la scoping review mettent en lumière les biais et limites potentielles des évaluations comportementales comme mesure répétées. Ce travail met donc en avant l'importance de disposer de mesures reflétant le fonctionnement cognitif dans des situations réelles, tout en visant à limiter les biais auxquelles elles sont exposées. Ceci soulève la question de les combiner avec d'autres types de mesures tel que des données électrophysiologiques en tant que biomarqueur de rééducation efficace.

En effet, l'EEG se révèle être un outil potentiellement sensible et pourrait être utilisé comme mesure répétée dans les SCED, complétant ainsi les évaluations comportementales.

Cette approche complémentaire s'avère prometteuse pour une évaluation plus complète et robuste des interventions cognitives, permettant ainsi l'amélioration des techniques de prise en charge des patients cérébro-lésés, en tenant compte de leurs besoins spécifiques.

Le choix de ces mesures répétées s'avère crucial pour garantir la qualité des études et la fiabilité dans l'interprétation des résultats. Il est primordial de poursuivre les recherches dans ce domaine pour identifier des biomarqueurs fiables des processus neuronaux impliqués dans les

DISCUSSION GÉNÉRALE

fonctions cognitives, afin d'optimiser les programmes de rééducation et de contribuer à l'amélioration des résultats cliniques.

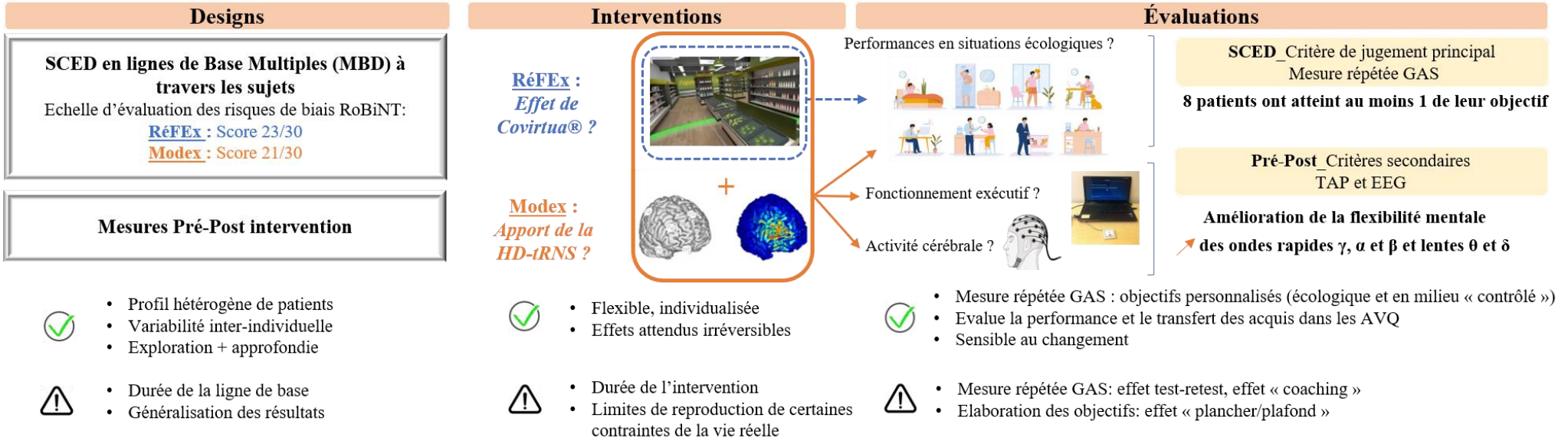
En réunissant les approches comportementales et électrophysiologiques, nous ouvrons la voie à une avancée majeure dans le champ de l'évaluation des processus cognitifs dans des contextes réalistes, permettant ainsi une meilleure adaptation des interventions aux besoins individuels des patients.

DISCUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION GÉNÉRALE

Études de la thèse

Évaluation de l'efficacité d'une intervention cognitive sur les performances en situations écologiques chez des patients cérébro-lésés



PERSPECTIVES

Combinaison d'évaluations comportementales et de neuroimagerie pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive ?



- Couplage de ces 2 approches :**
- en SCED → mesures répétées
 - en Pré-Post → mesures de généralisation

Complémentarité des techniques de rééducation conventionnelle

+/- Approche écologique :
Tâches fonctionnelles proches de la vie quotidienne

+/- Techniques de réalité virtuelle
Paramètres à affiner:
Durée, intensité, degrés d'immersion

+/- Stimulation cérébrale transcrânienne non invasive
Paramètres à affiner:
Durée, type de montage tRNS, localisation, intensité de stimulation ?

← Attribution d'un code CIF →

Choix des métriques d'évaluation

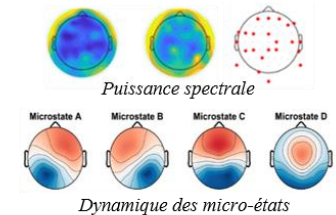
Données comportementales

Approche holistique et individualisée
Différents niveaux :
• écologiques
• dépendance avec les tâches entrainées

Évaluation multimodale des performances :

- Observation direct/indirect +/- PROM Patient Reported Outcomes Measure

Données électrophysiologiques
EEG → biomarqueurs fiables et prédicteur d'une récupération cognitive?



RÉFÉRENCES

- Abreu, R., Jorge, J., Leal, A., Koenig, T., & Figueiredo, P. (2021). EEG Microstates Predict Concurrent fMRI Dynamic Functional Connectivity States. *Brain Topography*, 34(1), 41-55. <https://doi.org/10.1007/s10548-020-00805-1>
- Alaoui, P., Mazaux, J., Masson, F., Vecsey, J., Destailats, J., Maurette, P., Vanier, M., Levin, H., Joseph, P., & Barat, M. (1998). Devenir neuropsychologique à long terme des traumatisés crâniens. Évaluation à 5 ans des troubles neuropsychologiques et comportementaux par l'échelle neurocomportementale révisée (à propos de 79 cas). *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 41(4), 171-181. [https://doi.org/10.1016/S0168-6054\(98\)80001-9](https://doi.org/10.1016/S0168-6054(98)80001-9)
- Alashram, A. R., Annino, G., Padua, E., Romagnoli, C., & Mercuri, N. B. (2019). Cognitive rehabilitation post traumatic brain injury : A systematic review for emerging use of virtual reality technology. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 66, 209-219. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.026>
- Allain, P. (2013). La prise de décision : Aspects théoriques, neuro-anatomie et évaluation. *Revue de neuropsychologie*, 5(2), 69-81. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0257>
- Allain P, Aubin G, Le Gall D. (2001). Approche théorique et fractionnement des fonctions exécutives. Rééducation orthophonique. In *Trouble Déficit de l'Attention/Hyperactivité: Vol. 208 (139-165)*. (p. 255-265). De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.trica.2017.01.0255>
- Allain P., Aubin G., Le Gall D.. (2006). L'évaluation des fonctions exécutives : Intérêts et limites des tests « papier-crayon ». In *Fonctions exécutives et Rééducation* . (Masson, p. 46-56).
- Allain P, Le Gall D. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Approche théorique des fonctions exécutives*. In *GODEFROY et le GREFEX (Groupe de Réflexion pour l'Evaluation des Fonctions Exécutives). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. (9-42)*. Marseille : Solal. De Boeck Supérieur. <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353270378-fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques>
- Almquist, J. N.-F., Mathan, S., Brem, A.-K., Plessow, F., McKanna, J., Santarnecchi, E., Pascual-Leone, A., Cohen Kadosh, R., Pavel, M., & Yeung, N. (2019). FAST : A Novel, Executive Function-Based Approach to Cognitive Enhancement. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 235. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00235>
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive Function and the Frontal Lobes : A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17-42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- Amini Gougeh, R., & Falk, T. H. (2022). Head-Mounted Display-Based Virtual Reality and Physiological Computing for Stroke Rehabilitation : A Systematic Review. *Frontiers in Virtual Reality*, 3. <https://doi.org/10.3389/frvir.2022.889271>
- Aminov, A., Rogers, J. M., Johnstone, S. J., Middleton, S., & Wilson, P. H. (2017). Acute single channel EEG predictors of cognitive function after stroke. *PLOS ONE*, 12(10), e0185841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185841>
- Andres, M., & Vandermeeren, Y. (2016). Chapitre 3. La stimulation cérébrale non invasive en revalidation. In *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte: Vol. 2e éd.* (p. 37-49). De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.seron.2016.01.0037>

- Angelelli, P., Paolucci, S., Bivona, U., Piccardi, L., Ciurli, P., Cantagallo, A., Antonucci, G., Fasotti, L., Di Santantonio, A., Grasso, M. G., & Pizzamiglio, L. (2004). Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients : A cross-sectional study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*(1), 55-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00297.x>
- Angelidis, A., van der Does, W., Schakel, L., & Putman, P. (2016). Frontal EEG theta/beta ratio as an electrophysiological marker for attentional control and its test-retest reliability. *Biological Psychology*, *121*(Pt A), 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.09.008>
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., & Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, *1*(2), 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation : Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, *2016*, 3616807. <https://doi.org/10.1155/2016/3616807>
- Antonakakis, M., Dimitriadis, S. I., Zervakis, M., Papanicolaou, A. C., & Zouridakis, G. (2019). Aberrant Whole-Brain Transitions and Dynamics of Spontaneous Network Microstates in Mild Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *13*, 90. <https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00090>
- Arciniegas, D. B. (2011). Clinical electrophysiologic assessments and mild traumatic brain injury : State-of-the-science and implications for clinical practice. *International Journal of Psychophysiology*, *82*(1), 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.03.004>
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, *568*(Pt 2), 653-663. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.088310>
- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies : Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, *8*(1), 19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
- Arthanat, S., Nochajski, S., & Stone, J. (2004). The international classification of functioning, disability and health and its application to cognitive disorders. *Disability and rehabilitation*, *26*, 235-245. <https://doi.org/10.1080/09638280310001644889>
- Assenza, G., Zappasodi, F., Pasqualetti, P., Vernieri, F., & Tecchio, F. (2013). A contralesional EEG power increase mediated by interhemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *31*(2), 177-188. <https://doi.org/10.3233/RNN-120244>
- Aubin, G., Allain, P. & Rousseau, T., Gatignol, P., Topouzkhian, S. (2013). Prise en charge des syndromes dysexécutifs. In *Les approches thérapeutiques en orthophonie*, (ortho-éditions, 4, 5, p. 155-163).
- Aubin, G., Chapparo, C., Gélinas, I., Stip, E., & Rainville, C. (2009). Use of the Perceive, Recall, Plan and Perform System of Task Analysis for persons with schizophrenia : A preliminary study. *Australian Occupational Therapy Journal*, *56*(3), 189-199. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1630.2007.00725.x>

- Azouvi, P., Arnould, A., Dromer, E., & Vallat-Azouvi, C. (2017). Neuropsychology of traumatic brain injury : An expert overview. *Revue Neurologique*, 173(7-8), 461-472. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.07.006>
- Azouvi, P., Vallat-Azouvi, C., Couillet, J., & Pradat-Diehl, P. (2009). Traitement des troubles dysexécutifs et attentionnels. *Revue de neuropsychologie*, 1(1), 71. <https://doi.org/10.3917/rne.011.0071>
- Azouvi, Philippe; Vallat-Azouvi, Claire. (2019). Evaluation des fonctions exécutives après un traumatisme crânien sévère. In *Les fonctions exécutives du traumatisé crânien adulte : Du trouble cognitif aux troubles du comportement*.
- Azouvi, Philippe; Vallat-Azouvi, Claire; Aubin, Ghislaine. (2014). *Société de neuropsychologie de langue française. Traumatismes crânio-cérébraux*. (De Boeck Supérieur).
- Backman, C. L., Harris, S. R., Chisholm, J.-A. M., & Monette, A. D. (1997). Single-subject research in rehabilitation : A review of studies using AB, withdrawal, multiple baseline, and alternating treatments designs. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(10), 1145-1153. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90142-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90142-8)
- Baddeley, A. (1986). *Working memory* (p. xi, 289). Clarendon Press/Oxford University Press.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer : A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7(2), 212-230. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(88\)90031-0](https://doi.org/10.1016/0278-2626(88)90031-0)
- Baguena, N., Thomas-Antérion, C., Scieessere, K., Truche, A., Extier, C., Guyot, E., & Paris, N. (2006). [Ecologic evaluation in the cognitive assessment of brain injury patients : Generation and execution of script]. *Annales De Readaptation Et De Medecine Physique: Revue Scientifique De La Societe Francaise De Reeducation Fonctionnelle De Readaptation Et De Medecine Physique*, 49(5), 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2006.02.007>
- Barbay, M., Diouf, M., Roussel, M., Godefroy, O., & GRECOGVASC study group. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46(5-6), 322-334. <https://doi.org/10.1159/000492920>
- Barbey, A. K., Colom, R., & Grafman, J. (2013). Architecture of cognitive flexibility revealed by lesion mapping. *NeuroImage*, 82, 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.087>
- Bard-Pondarré, R., Villepinte, C., Roumenoff, F., Lebrault, H., Bonnyaud, C., Pradeau, C., Bensmail, D., Isner-Horobeti, M.-E., & Krasny-Pacini, A. (2023). Goal Attainment Scaling in rehabilitation : An educational review providing a comprehensive didactical tool box for implementing Goal Attainment Scaling. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 55, jrm6498-jrm6498. <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.6498>
- Barlatti, S., Deste, G., De Peri, L., Ariu, C., & Vita, A. (2013). Cognitive remediation in schizophrenia : Current status and future perspectives. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2013, 156084. <https://doi.org/10.1155/2013/156084>

- Barnard-Brak, L., Richman, D. M., & Watkins, L. (2020). Treatment Burst Data Points and Single Case Design Studies : A Bayesian N-of-1 Analysis for Estimating Treatment Effect Size. *Perspectives on Behavior Science*, 43(2), 285-301. <https://doi.org/10.1007/s40614-020-00258-8>
- Bavelier, D., Green, C. S., Pouget, A., & Schrater, P. (2012). Brain Plasticity Through the Life Span : Learning to Learn and Action Video Games. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), Article 1. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-152832>
- Bayen, É., Jourdan, C., Azouvi, P., Weiss, J.-J., & Pradat-Diehl, P. (2012). Prise en charge après lésion cérébrale acquise de type traumatisme crânien. *L'information psychiatrique*, 88(5), 331-337. <https://doi.org/10.1684/ipe.2012.0924>
- Bayona, N. A., Bitensky, J., Salter, K., & Teasell, R. (2005). The role of task-specific training in rehabilitation therapies. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 12(3), 58-65. <https://doi.org/10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR>
- Bazin, N., Passerieux, C., & Hardy-Bayle, M.-C. (2010). ToMRemed : Une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 20(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2010.02.001>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience : Exploring the brain, 3rd ed* (p. xxxviii, 857). Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 10(3), 295-307. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.295>
- Béjot, Y., Bailly, H., Durier, J., & Giroud, M. (2016). Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 45(12 Pt 2), e391-e398. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.003>
- Bejot, Y., Rouaud, O., Gentil, A., Caillier, M., Manckoundia, P., Pfitzenmeyer, P., Osseby, G. V., Moreau, T., & Giroud, M. (2008). Les accidents vasculaires cérébraux du sujet âgé : Ce que nous a appris l'épidémiologie du sujet jeune. *Revue Neurologique*, 164(10), 809-814. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2008.07.015>
- Belin, P., Van Eeckhout, P., Zilbovicius, M., Remy, P., François, C., Guillaume, S., Chain, F., Rancurel, G., & Samson, Y. (1996). Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy : A PET study. *Neurology*, 47(6), 1504-1511. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.6.1504>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update : A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- Bentes, C., Peralta, A. R., Viana, P., Martins, H., Morgado, C., Casimiro, C., Franco, A. C., Fonseca, A. C., Geraldés, R., Canhão, P., Pinho E Melo, T., Paiva, T., & Ferro, J. M. (2018). Quantitative EEG and functional outcome following acute ischemic stroke. *Clinical Neurophysiology*, 129(8), 1680-1687. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.021>

- Ben-Yishay, Y., & Gold, J. (1990). Therapeutic milieu approach to neuropsychological rehabilitation. In *Neurobehavioural sequelae of traumatic brain injury* (p. 194-215). Taylor & Francis.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *87*(1), 527-570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Besnard, J., Richard, P., Banville, F., Nolin, P., Aubin, G., Le Gall, D., Richard, I., & Allain, P. (2016). Virtual reality and neuropsychological assessment : The reliability of a virtual kitchen to assess daily-life activities in victims of traumatic brain injury. *Applied Neuropsychology. Adult*, *23*(3), 223-235. <https://doi.org/10.1080/23279095.2015.1048514>
- Bickerton, W. L., Humphreys, G. W., & Riddoch, M. J. (2006). The use of memorised verbal scripts in the rehabilitation of action disorganisation syndrome. *Neuropsychological Rehabilitation*, *16*(2), 155-177. <https://doi.org/10.1080/09602010500172277>
- Bieck, S. M., Artemenko, C., Moeller, K., & Klein, E. (2018). Low to No Effect : Application of tRNS During Two-Digit Addition. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 176. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00176>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., ... Woods, A. J. (2016). Safety of transcranial Direct Current Stimulation : Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, *9*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Bilder, R. M. (2012). Executive control : Balancing stability and flexibility via the duality of evolutionary neuroanatomical trends. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *14*(1), 39-47.
- Bliss, T. V. P., & Cooke, S. F. (2011). Long-term potentiation and long-term depression : A clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, *66 Suppl 1*(Suppl 1), 3-17. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011001300002>
- Bouwens, S. F. M., van Heugten, C. M., & Verhey, F. R. J. (2009). The practical use of goal attainment scaling for people with acquired brain injury who receive cognitive rehabilitation. *Clinical Rehabilitation*, *23*(4), 310-320. <https://doi.org/10.1177/0269215508101744>
- Bovend'Eerd, T. J., Botell, R. E., & Wade, D. T. (2009). Writing SMART rehabilitation goals and achieving goal attainment scaling : A practical guide. *Clinical Rehabilitation*, *23*(4), 352-361. <https://doi.org/10.1177/0269215508101741>
- Brauer, H., Kadish, N. E., Pedersen, A., Siniatchkin, M., & Moliadze, V. (2018). No Modulatory Effects when Stimulating the Right Inferior Frontal Gyrus with Continuous 6 Hz tACS and tRNS on Response Inhibition : A Behavioral Study. *Neural Plasticity*, *2018*, e3156796. <https://doi.org/10.1155/2018/3156796>
- Brem, A.-K., Almquist, J. N.-F., Mansfield, K., Plessow, F., Sella, F., Santarnecchi, E., Orhan, U., McKanna, J., Pavel, M., Mathan, S., Yeung, N., Pascual-Leone, A., Kadosh, R. C., Brem, A.-K., Kadosh, R. C., Mansfield, K., Yeung, N., Plessow, F., Santarnecchi, E., ... Myers, E. (2018). Modulating fluid intelligence performance through combined cognitive training and brain stimulation. *Neuropsychologia*, *118*, 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.008>

- Brevet-Aeby, C., Mondino, M., Poulet, E., & Brunelin, J. (2019). Three repeated sessions of transcranial random noise stimulation (tRNS) leads to long-term effects on reaction time in the Go/No Go task. *Neurophysiologie Clinique*, 49(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.066>
- Brito, R., Baltar, A., Berenguer-Rocha, M., Shirahige, L., Rocha, S., Fonseca, A., Piscitelli, D., & Monte-Silva, K. (2021). Intrahemispheric EEG : A New Perspective for Quantitative EEG Assessment in Poststroke Individuals. *Neural Plasticity*, 2021, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2021/5664647>
- Britz, J., Van De Ville, D., & Michel, C. M. (2010). BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics. *NeuroImage*, 52(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.052>
- Brogard, H & Allain, P., Aubin, G., Le Gall, D. (2007). Mémoire de travail et contrôle attentionnel. In *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (Solal, p. 135-159).
- Broussy, S., Saillour-Glenisson, F., García-Lorenzo, B., Rouanet, F., Lesaine, E., Maugeais, M., Aly, F., Glize, B., Salamon, R., & Sibon, I. (2019). Sequelae and Quality of Life in Patients Living at Home 1 Year After a Stroke Managed in Stroke Units. *Frontiers in Neurology*, 10, 907. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00907>
- Bruns, J., & Hauser, W. A. (2003). The epidemiology of traumatic brain injury : A review. *Epilepsia*, 44(s10), 2-10. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x>
- Brunyé, T. T., Hussey, E. K., Fontes, E. B., & Ward, N. (2019). Modulating Applied Task Performance via Transcranial Electrical Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 140. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00140>
- Bryant, R. A., O'Donnell, M. L., Creamer, M., McFarlane, A. C., Clark, C. R., & Silove, D. (2010). The psychiatric sequelae of traumatic injury. *The American Journal of Psychiatry*, 167(3), 312-320. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09050617>
- Burgess, P. W., Alderman, N., Forbes, C., Costello, A., Coates, L. M.-A., Dawson, D. R., Anderson, N. D., Gilbert, S. J., Dumontheil, I., & Channon, S. (2006). The case for the development and use of « ecologically valid » measures of executive function in experimental and clinical neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 12(2), 194-209. <https://doi.org/10.1017/S1355617706060310>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Bizarre Responses, Rule Detection and Frontal Lobe Lesions. *Cortex*, 32(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(96\)80049-9](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(96)80049-9)
- Burgess, P. W., & Stuss, D. T. (2017). Fifty Years of Prefrontal Cortex Research : Impact on Assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23(9-10), 755-767. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000704>
- Byrne, C., & Coetzer, R. (2016). The effectiveness of psychological interventions for aggressive behavior following acquired brain injury : A meta-analysis and systematic review. *NeuroRehabilitation*, 39(2), 205-221. <https://doi.org/10.3233/NRE-161352>
- Campagne, A. (2010). *Méthodes de neuroimagerie : Electroencéphalographie & magnétoencéphalographie.*
- Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., Berger, M. S., Barbaro, N. M., & Knight, R. T. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human

neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5793), 1626-1628.
<https://doi.org/10.1126/science.1128115>

- Cappelletti, M., Gessaroli, E., Hithersay, R., Mitolo, M., Didino, D., Kanai, R., Cohen Kadosh, R., & Walsh, V. (2013). Transfer of Cognitive Training across Magnitude Dimensions Achieved with Concurrent Brain Stimulation of the Parietal Lobe. *The Journal of Neuroscience*, 33(37), 14899-14907. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1692-13.2013>
- Cassotti, M., Habib, M., Poirel, N., Aïte, A., Houdé, O., & Moutier, S. (2012). Positive emotional context eliminates the framing effect in decision-making. *Emotion (Washington, D.C.)*, 12(5), 926-931. <https://doi.org/10.1037/a0026788>
- Cassotti, M, Salvia, E., & Aïte, A & A. Roy, N. Fournet, D. Le Gall et J. L. Roulin Salvia, E., & Aïte, A. (2021). Fonctions exécutives et apprentissages chez l'enfant et l'adolescent. In *S fonctions exécutives de l'enfant—Approches théoriques et cliniques*. (De Boeck Supérieur.).
- Cavanagh, J. F., Rieger, R. E., Wilson, J. K., Gill, D., Fullerton, L., Brandt, E., & Mayer, A. R. (2020). Joint analysis of frontal theta synchrony and white matter following mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2210-2223. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00171-y>
- Chaieb, L., Antal, A., & Paulus, W. (2015). Transcranial random noise stimulation-induced plasticity is NMDA-receptor independent but sodium-channel blocker and benzodiazepines sensitive. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00125>
- Chan, R., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. (2008). Assessment of executive functions : Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.010>
- Chapparo, C., & Ranka, J. (2014, janvier 12). *The Perceive, Recall, Plan, Perform (PRPP) System of task analysis | Occupational Performance Model—OPM Australia*. <http://www.occupationalperformance.com/the-perceive-recall-plan-perform-prpp-system-of-task-analysis/>
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2004). The Ecological Validity of Neuropsychological Tests : A Review of the Literature on Everyday Cognitive Skills. *Neuropsychology review*, 13, 181-197. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000009483.91468.fb>
- Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(3), 217-227. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.12.002>
- Chen, A. J.-W., & D'Esposito, M. (2010). Traumatic Brain Injury : From Bench to Bedside to Society. *Neuron*, 66(1), 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.004>
- Chen, J., Ke, Y., Ni, G., Liu, S., & Ming, D. (2023). Evidence for modulation of EEG microstates by mental workload levels and task types. *Human Brain Mapping*, 45(1), e26552. <https://doi.org/10.1002/hbm.26552>
- Chenot, Q., Hamery, C., Lepron, E., Besson, P., De Boissezon, X., Perrey, S., & Scannella, S. (2022). Performance after training in a complex cognitive task is enhanced by high-definition transcranial random noise stimulation. *Scientific Reports*, 12(1), 4618. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08545-x>

- Chevignard, M., Pillon, B., Pradat-Diehl, P., Taillefer, C., Rousseau, S., Le Bras, C., & Dubois, B. (2000). An ecological approach to planning dysfunction : Script execution. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 36(5), 649-669. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70543-4](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70543-4)
- Chevignard, M., Taillefer, C., Picq, C., Poncet, F., & Pradat-Diehl, P. (2006). Évaluation du syndrome dysexécutif en vie quotidienne. In *Évaluation des troubles neuropsychologiques en vie quotidienne* (p. 47-65). Springer-Verlag. https://doi.org/10.1007/2-287-34365-2_6
- Chevignard, M., Taillefer, C., Picq, C., & Pradat-Diehl, P. (2008). Évaluation écologique des fonctions exécutives chez un patient traumatisé crânien. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 51(2), 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2007.10.008>
- Chittum, W. R., Johnson, K., Chittum, J. M., Guercio, J. M., & McMorrow, M. J. (1996). Road to awareness : An individualized training package for increasing knowledge and comprehension of personal deficits in persons with acquired brain injury. *Brain Injury*, 10(10), 763-776. <https://doi.org/10.1080/026990596124034>
- Cho, Y. S., Sohlberg, M. M., Albin, R., Diller, L., Horner, R., Rath, J., & Bullis, M. (2019). Training adults with acquired brain injury how to help-see when wayfinding : An understudied critical life skill. *Neuropsychological Rehabilitation*, 29(6), Article 6. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1344131>
- Cicerone, K. D., Dahlberg, C., Kalmar, K., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., Felicetti, T., Giacino, J. T., Harley, J. P., Harrington, D. E., Herzog, J., Kneipp, S., Laatsch, L., & Morse, P. A. (2000). Evidence-based cognitive rehabilitation : Recommendations for clinical practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(12), 1596-1615. <https://doi.org/10.1053/apmr.2000.19240>
- Cicerone, K. D., Goldin, Y., Ganci, K., Rosenbaum, A., Wethe, J. V., Langenbahn, D. M., Malec, J. F., Bergquist, T. F., Kingsley, K., Nagele, D., Trexler, L., Fraas, M., Bogdanova, Y., & Harley, J. P. (2019). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation : Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 100(8), Article 8. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.02.011>
- Cicerone, K. D., Langenbahn, D. M., Braden, C., Malec, J. F., Kalmar, K., Fraas, M., Felicetti, T., Laatsch, L., Harley, J. P., Bergquist, T., Azulay, J., Cantor, J., & Ashman, T. (2011). Evidence-Based Cognitive Rehabilitation : Updated Review of the Literature From 2003 Through 2008. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(4), 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.11.015>
- Cicerone, K. D., & Wood, J. C. (1987). Planning disorder after closed head injury : A case study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68(2), 111-115.
- Cicerone, K., Levin, H., Malec, J., Stuss, D., & Whyte, J. (2006). Cognitive rehabilitation interventions for executive function : Moving from bench to bedside in patients with traumatic brain injury. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(7), 1212-1222. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.7.1212>
- Cieslik, E. C., Mueller, V. I., Eickhoff, C. R., Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2015). Three key regions for supervisory attentional control : Evidence from neuroimaging meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 48, 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.003>

- Cipresso, P., Giglioli, I. A. C., Raya, M. A., & Riva, G. (2018). The Past, Present, and Future of Virtual and Augmented Reality Research : A Network and Cluster Analysis of the Literature. *Frontiers in Psychology, 9*, 2086. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02086>
- Clark, L., & Manes, F. (2004). Social and Emotional Decision-making Following Frontal Lobe Injury. *Neurocase, 10*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1080/13554790490882799>
- Clark-Wilson, J., Giles, G. M., & Baxter, D. M. (2014). Revisiting the neurofunctional approach : Conceptualizing the core components for the rehabilitation of everyday living skills. *Brain Injury, 28*(13-14), 1646-1656. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.946449>
- Cohadon F. (2008). *Les Traumatisés crâniens. De l'accident à la réinsertion*, Paris, Arnette Blackwell.
- Cohen Kadosh, R., Soskic, S., Iuculano, T., Kanai, R., & Walsh, V. (2010). Modulating Neuronal Activity Produces Specific and Long-Lasting Changes in Numerical Competence. *Current Biology, 20*(22), 2016-2020. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.007>
- Cohen, L. L., Feinstein, A., Masuda, A., & Vowles, K. E. (2014). Single-case research design in pediatric psychology : Considerations regarding data analysis. *Journal of Pediatric Psychology, 39*(2), 124-137. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jst065>
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data*. MIT Press. <https://mitpress.mit.edu/9780262019873/analyzing-neural-time-series-data/>
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping, 25*(4), 409-423. <https://doi.org/10.1002/hbm.20118>
- Collins, A., & Koechlin, E. (2012). Reasoning, Learning, and Creativity : Frontal Lobe Function and Human Decision-Making. *PLoS Biology, 10*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001293>
- Collura, T. F. (1993). History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society, 10*(4), 476-504. <https://doi.org/10.1097/00004691-199310000-00007>
- Cook, D. A., & Beckman, T. J. (2006). Current concepts in validity and reliability for psychometric instruments : Theory and application. *The American Journal of Medicine, 119*(2), 166.e7-16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.036>
- Corradini, P. L., & Persinger, M. A. (2014). Spectral power, source localization and microstates to quantify chronic deficits from « mild » closed head injury : Correlation with classic neuropsychological tests. *Brain Injury, 28*(10), 1317-1327. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.916819>
- Cramer, S. C. (2008). Repairing the human brain after stroke : I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology, 63*(3), 272-287. <https://doi.org/10.1002/ana.21393>
- Cramer, S. C., Richards, L. G., Bernhardt, J., & Duncan, P. (2023). Cognitive Deficits After Stroke. *Stroke, 54*(1), 5-9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041775>

- Crick F et Koch C. (s. d.). *Towards a Neurobiological Theory of Consciousness—Digital Collections—National Library of Medicine*. Consulté 1 avril 2024, à l'adresse <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-101584582X469-doc>
- Cristofori, I., Cohen-Zimmerman, S., & Grafman, J. (2019). Executive functions. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 163, p. 197-219). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2>
- Cruz, G., Petrie, S., Goudie, N., Kersel, D., & Evans, J. (2016). Text messages reduce memory failures in adults with brain injury : A single-case experimental design. *British Journal of Occupational Therapy*, 79(10), 598-606. <https://doi.org/10.1177/0308022616640299>
- Cudennec, T. (2019). AVC, première cause de handicap acquis de l'adulte. *Soins. Gerontologie*, 24(138), 9-27. <https://doi.org/10.1016/j.sger.2019.04.005>
- Curtin, M., Egan, M., & Adams, J. (2017). *Occupational therapy for people experiencing illness, injury or impairment : Promoting occupation and participation*. Elsevier.
- Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error*. HarperCollins.
- Dan Hoofien, Assaf Gilboa, Eli Vaki. (2001). Traumatic brain injury (TBI) 10?20 years later : A comprehensive outcome study of psychiatric symptomatology, cognitive abilities and psychosocial functioning. *Brain Injury*, 15(3), 189-209. <https://doi.org/10.1080/026990501300005659>
- Daviet, J. C., Verdié-Kessler, C., Stuit, A., Popielarz, S., Sinzakaraye, A., Munoz, M., Salle, J. Y., & Dudognon, P. (2006). Facteurs prédictifs du devenir fonctionnel et du retour à domicile après un premier accident vasculaire cérébral hémisphérique. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 49(2), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2005.10.005>
- Davis, S. E., & Smith, G. A. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation Use in Warfighting : Benefits, Risks, and Future Prospects. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 114. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00114>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB : An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1). <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- de Peretti, C. (2012). *Prévalence des accidents vasculaires cérébraux et de leurs séquelles et impact sur les activités de la vie quotidienne : Apports des enquêtes déclaratives Handicap-santé-ménages et Handicap-santé-institution, 2008-2009*.
- Derouesné, J., Seron, X., & Lhermitte, F. (1975). [Rehabilitation of patients with frontal lesions]. *Revue Neurologique*, 131(10), 677-689.
- Derrfuss, J., Brass, M., & von Cramon, D. Y. (2004). Cognitive control in the posterior frontolateral cortex : Evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage*, 23(2), 604-612. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.007>
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., Ranieri, F., Tombini, M., Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Di Lazzaro, V. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke : A

novel model for neurorehabilitation. *Nature Reviews Neurology*, 10(10), Article 10.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>

- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), Article 1.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380(6569), 69-72. <https://doi.org/10.1038/380069a0>
- Dijkers, M. P., Murphy, S. L., & Krellman, J. (2012). Evidence-based practice for rehabilitation professionals : Concepts and controversies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(8 Suppl), S164-176. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.12.014>
- Dikmen, S. S., Corrigan, J. D., Levin, H. S., Machamer, J., Stiers, W., & Weisskopf, M. G. (2009). Cognitive outcome following traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 24(6), 430-438. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e3181c133e9>
- Dockree, P. M., & Robertson, I. H. (2011). Electrophysiological markers of cognitive deficits in traumatic brain injury : A review. *International Journal of Psychophysiology*, 82(1), 53-60.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.01.004>
- Doig, E. J., Fleming, J., & Ownsworth, T. (2020). Evaluation of an occupation-based metacognitive intervention targeting awareness, executive function and goal-related outcomes after traumatic brain injury using single-case experimental design methodology. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-30. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1786410>
- Dondé, C., Brevet-Aeby, C., Poulet, E., Mondino, M., & Brunelin, J. (2019). Potential impact of bifrontal transcranial random noise stimulation (tRNS) on the semantic Stroop effect and its resting-state EEG correlates. *Neurophysiologie Clinique*, 49(3), 243-248.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.03.002>
- Donoghue, J. P., Suner, S., & Sanes, J. N. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Experimental Brain Research*, 79(3), 492-503. <https://doi.org/10.1007/BF00229319>
- Douiri, A., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. A. (2013). Prevalence of poststroke cognitive impairment : South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*, 44(1), 138-145.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670844>
- Dunlop, S. A. (2008). Activity-dependent plasticity : Implications for recovery after spinal cord injury. *Trends in Neurosciences*, 31(8), 410-418. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.05.004>
- Dymowski, A. R., Ponsford, J. L., & Willmott, C. (2016). Cognitive training approaches to remediate attention and executive dysfunction after traumatic brain injury : A single-case series. *Neuropsychological Rehabilitation*, 26(5-6), Article 5-6.
<https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1102746>
- Edmans, J. A., Gladman, J. R. F., Cobb, S., Sunderland, A., Pridmore, T., Hilton, D., & Walker, M. F. (2006). Validity of a virtual environment for stroke rehabilitation. *Stroke*, 37(11), 2770-2775.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000245133.50935.65>

- Ehlhardt, L. A., Sohlberg, M. M., Glang, A., & Albin, R. (2005). TEACH-M : A pilot study evaluating an instructional sequence for persons with impaired memory and executive functions. *Brain Injury, 19*(8), 569-583. <https://doi.org/10.1080/002699050400013550>
- Elmasry, J., Loo, C., & Martin, D. (2015). A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training. *Restorative Neurology and Neuroscience, 33*(3), 263-278. <https://doi.org/10.3233/RNN-140473>
- Engstad, T., Almkvist, O., Viitanen, M., & Arnesen, E. (2003). Impaired Motor Speed, Visuospatial Episodic Memory and Verbal Fluency Characterize Cognition in Long-Term Stroke Survivors : The Tromsø Study. *Neuroepidemiology, 22*(6), 326-331. <https://doi.org/10.1159/000072921>
- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation : Patient EVR. *Neurology, 35*(12), 1731-1741. <https://doi.org/10.1212/wnl.35.12.1731>
- Evans, J. J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). External cueing systems in the rehabilitation of executive impairments of action. *Journal of the International Neuropsychological Society, 4*(4), 399-408. <https://doi.org/10.1017/S1355617798003993>
- Fanelli, D. (2010). « Positive » results increase down the Hierarchy of the Sciences. *PloS One, 5*(4), e10068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010068>
- Faria, A. L., Andrade, A., Soares, L., & I Badia, S. B. (2016). Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living : A randomized controlled trial with stroke patients. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, 13*(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0204-z>
- Feeney, T. J., & Achilich, J. (2014). Structured flexibility and context-sensitive behavioral support for the chronically cranky. *NeuroRehabilitation, 34*(4), 709-723. <https://doi.org/10.3233/NRE-141088>
- Feigin, V. L., Theadom, A., Barker-Collo, S., Starkey, N. J., McPherson, K., Kahan, M., Dowell, A., Brown, P., Parag, V., Kydd, R., Jones, K., Jones, A., Ameratunga, S., & BIONIC Study Group. (2013). Incidence of traumatic brain injury in New Zealand : A population-based study. *The Lancet Neurology, 12*(1), 53-64. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70262-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70262-4)
- Ferracci, L., Hainselin, M., Aubin, G., Bernat, C., & Allain, P. (2009). *Intérêt d'une prise en charge des activités complexes de vie quotidienne : Le cas FT* (p. 119-142).
- Fertonani, A., & Miniussi, C. (2017). Transcranial Electrical Stimulation : What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry, 23*(2), 109-123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Fertonani, A., Pirulli, C., & Miniussi, C. (2011). Random Noise Stimulation Improves Neuroplasticity in Perceptual Learning. *Journal of Neuroscience, 31*(43), 15416-15423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2002-11.2011>
- Finnigan, S. P., Rose, S. E., Walsh, M., Griffin, M., Janke, A. L., McMahon, K. L., Gillies, R., Strudwick, M. W., Pettigrew, C. M., Semple, J., Brown, J., Brown, P., & Chalk, J. B. (2004). Correlation of quantitative EEG in acute ischemic stroke with 30-day NIHSS score : Comparison with diffusion and perfusion MRI. *Stroke, 35*(4), 899-903. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000122622.73916.d2>

- Finnigan, S. P., Walsh, M., Rose, S. E., & Chalk, J. B. (2007). Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clinical Neurophysiology*, *118*(11), 2525-2532. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.021>
- Finnigan, S., & Robertson, I. H. (2011). Resting EEG theta power correlates with cognitive performance in healthy older adults. *Psychophysiology*, *48*(8), 1083-1087. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01173.x>
- Finnigan, S., & van Putten, M. (2013). EEG in ischaemic stroke : Quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *124*(1). <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.003>
- Fisher, A. G., & Jones, K. B. (2012). *Assessment of motor and process skills* (7th ed., rev). Three Star Press.
- Fisher, A. G., Liu, Y., Velozo, C. A., & Pan, A. W. (1992). Cross-Cultural Assessment of Process Skills. *The American Journal of Occupational Therapy*, *46*(10), 876-885. <https://doi.org/10.5014/ajot.46.10.876>
- Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*. (2022, janvier 14). De Boeck Supérieur. <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353270378-fonctions-executives-et-pathologies-neurologiques-et-psychiatriques>
- Forkel, S. J. (2022). Lesion-Symptom Mapping : From Single Cases to the Human Disconnectome. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd edition* (p. 142-154). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819641-0.00056-6>
- Franke, L. M., Walker, W. C., Hoke, K. W., & Wares, J. R. (2016). Distinction in EEG slow oscillations between chronic mild traumatic brain injury and PTSD. *International Journal of Psychophysiology*, *106*, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.05.010>
- Freeman, W. J. (1991). The physiology of perception. *Scientific American*, *264*(2), 78-85. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0291-78>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2017). Unity and diversity of executive functions : Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*, *86*, 186-204. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.023>
- Fuchs P, Richir S. (2003). Réalité virtuelle et conception : Principes et applications. In *Encyclopédie des Technique de l'ingénieur, volume L'entreprise industrielle*.
- Fuster, J. (1997). The Prefrontal Cortex Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe. In *V. Clinical studies*.
- Galetto, V., & Sacco, K. (2017). Neuroplastic Changes Induced by Cognitive Rehabilitation in Traumatic Brain Injury : A Review. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *31*(9), 800-813. <https://doi.org/10.1177/1545968317723748>
- Gall, D., Besnard, J., Louisy, T., Richard, P., & Allain, P. (2008). Utilisation de la Réalité Virtuelle en neuropsychologie clinique. *Neuropsych News*, *7*, 152-155.

- Gansler, D. A., & McCaffrey, R. J. (1991). Remediation of chronic attention deficits in traumatic brain-injured patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 335-353. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(91\)90010-7](https://doi.org/10.1016/0887-6177(91)90010-7)
- Ganz, J. B., & Ayres, K. M. (2018). Methodological standards in single-case experimental design : Raising the bar. *Research in Developmental Disabilities*, 79, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2018.03.003>
- García-Molina, A. (2012). Phineas Gage and the enigma of the prefrontal cortex. *Neurología (English Edition)*, 27(6), 370-375. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2010.03.002>
- Gertler, P., & Tate, R. L. (2019). Behavioural activation therapy to improve participation in adults with depression following brain injury : A single-case experimental design study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1-23. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1696212>
- Giaquinto, S., Cobianchi, A., Macera, F., & Nolfe, G. (1994). EEG recordings in the course of recovery from stroke. *Stroke*, 25(11), 2204-2209. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.11.2204>
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Retzlaff, P. D., & Espy, K. A. (2002). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 8(4), 249-257. <https://doi.org/10.1076/chin.8.4.249.13513>
- Godefroy, O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *Journal of Neurology*, 250(1), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0918-2>
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome : Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology*, 68(6), Article 6. <https://doi.org/10.1002/ana.22117>
- Godefroy, O. & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*.
- Godefroy, O. & GREFEX. (2015). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. DE BOECK UNIVERSITE.
- Godefroy, O., Martinaud, O., Narme, P., Joseph, P.-A., Mosca, C., Lhommée, E., Meulemans, T., Czernecki, V., Bertola, C., Labauge, P., Verny, M., Bellmann, A., Azouvi, P., Bindschaedler, C., Bretault, E., Boutoleau-Bretonniere, C., Robert, P., Lenoir, H., Krier, M., & Roussel, M. (2018). Dysexecutive disorders and their diagnosis : A position paper. *Cortex*, 109, 322-335. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.09.026>
- Godefroy, O., Roussel-Pierronne, M., Routier, A., & Tourbier, V. (2006). Les troubles comportementaux du syndrome dysexécutif. Dans P. Pradat-Diehl, P. Azouvi & V. Brun (dir.), *Fonctions exécutives et rééducation*. In *Les troubles comportementaux du syndrome dysexécutif*. (p. 57-62).
- Godefroy, O., & Stuss, D. (2007). Dysexecutive syndromes. In *The behavioral and cognitive neurology of stroke* (p. 369-406). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544880.020>
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58(3), 601-622.

- Gosselin, N., Lassonde, M., Petit, D., Leclerc, S., Mongrain, V., Collie, A., & Montplaisir, J. (2009). Sleep following sport-related concussions. *Sleep Medicine*, *10*(1), 35-46.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.11.023>
- Grafman, J. (1989). Plans, actions, and mental sets : Managerial knowledge units in the frontal lobes. In *Integrating theory and practice in clinical neuropsychology* (p. 93-138). Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Graham, J. E., Karmarkar, A. M., & Ottenbacher, K. J. (2012). Small Sample Research Designs for Evidence-Based Rehabilitation : Issues and Methods. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(8), S111-S116. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.12.017>
- Gray, J. M., & Robertson, I. (1989). Remediation of attentional difficulties following brain injury : Three experimental single case studies. *Brain Injury*, *3*(2), 163-170.
<https://doi.org/10.3109/02699058909004548>
- Green, J. B. (2003). Brain Reorganization After Stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *10*(3), 1-20.
<https://doi.org/10.1310/H65X-23HW-QL1G-KTNQ>
- Griesmayr, B., Berger, B., Stelzig-Schoeler, R., Aichhorn, W., Bergmann, J., & Sauseng, P. (2014). EEG theta phase coupling during executive control of visual working memory investigated in individuals with schizophrenia and in healthy controls. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, *14*(4), 1340-1355. <https://doi.org/10.3758/s13415-014-0272-0>
- Guleyupoglu, B., Schestatsky, P., Edwards, D., Fregni, F., & Bikson, M. (2013). Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of Neuroscience Methods*, *219*(2), 297-311.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.07.016>
- Hanna-Pladdy, B. (2007). Dysexecutive syndromes in neurologic disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT*, *31*(3), 119-127. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31814a63c2>
- Hao, Z., Zhai, X., Cheng, D., Pan, Y., & Dou, W. (2022). EEG Microstate-Specific Functional Connectivity and Stroke-Related Alterations in Brain Dynamics. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 848737.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.848737>
- Hart, T., & Bagiella, E. (2012). Design and implementation of clinical trials in rehabilitation research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(8 Suppl), S117-126.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.11.039>
- Harty, S., & Cohen Kadosh, R. (2019). Suboptimal Engagement of High-Level Cortical Regions Predicts Random-Noise-Related Gains in Sustained Attention. *Psychological Science*, *30*(9), 1318-1332.
<https://doi.org/10.1177/0956797619856658>
- HAS. (2007). *Rapport d'activité HAS*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/has_2007_rapport_activite.pdf
- HAS. (2009). *Rapport d'activité HAS*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/has_rapport_activite_2009_2011-02-25_11-31-57_229.pdf
- HAS. (2012). *Accident vasculaire cérébral : Méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1334330/fr/accident-vasculaire-cerebral-methodes-de-reeducation-de-la-fonction-motrice-chez-l-adulte

- HAS - Rapport d'Activité 2022. (s. d.). Consulté 17 avril 2024, à l'adresse <https://has-sante.fr/rapport-d-activite/2022/index.html#/page/1-HAS-Rapport-d-Activite-2022.html>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*. Wiley.
- Hemphill, J. C., Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., Fung, G. L., Goldstein, J. N., Macdonald, R. L., Mitchell, P. H., Scott, P. A., Selim, M. H., Woo, D., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, & Council on Clinical Cardiology. (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *46*(7), 2032-2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
- Hofgren, C., Björkdahl, A., Esbjörnsson, E., Sunnerhagen, K., & Stibrant-Sunnerhagen, K. (2007). Recovery after stroke : Cognition, ADL-function and return to work. *Acta neurologica Scandinavica*, *115*, 73-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00768.x>
- Holmes, J., Byrne, E. M., Gathercole, S. E., & Ewbank, M. P. (2016). Transcranial Random Noise Stimulation Does Not Enhance the Effects of Working Memory Training. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *28*(10), 1471-1483. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00993
- Hölscher, C. (1997). Long-term potentiation : A good model for learning and memory? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *21*(1), 47-68. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(96\)00159-5](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(96)00159-5)
- Howick, J. (2011). *OCEBM Levels of Evidence* [Web Page]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>
- Hussain, I., & Park, S.-J. (2021). Quantitative Evaluation of Task-Induced Neurological Outcome after Stroke. *Brain Sciences*, *11*(7), 900. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070900>
- Hyder, A. A., Wunderlich, C. A., Puvanachandra, P., Gururaj, G., & Kobusingye, O. C. (2007). The impact of traumatic brain injuries : A global perspective. *NeuroRehabilitation*, *22*(5), 341-353.
- Inukai, Y., Saito, K., Sasaki, R., Tsuiki, S., Miyaguchi, S., Kojima, S., Masaki, M., Otsuru, N., & Onishi, H. (2016). Comparison of Three Non-Invasive Transcranial Electrical Stimulation Methods for Increasing Cortical Excitability. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00668>
- Jacoby, M., Averbuch, S., Sacher, Y., Katz, N., Weiss, P. L., & Kizony, R. (2013). Effectiveness of executive functions training within a virtual supermarket for adults with traumatic brain injury : A pilot study. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, *21*(2), 182-190. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2235184>
- Jacova, C., Pearce, L. A., Costello, R., McClure, L. A., Holliday, S. L., Hart, R. G., & Benavente, O. R. (2012). Cognitive impairment in lacunar strokes : The SPS3 trial. *Annals of Neurology*, *72*(3), 351-362. <https://doi.org/10.1002/ana.23733>
- Jacquin, A., Binquet, C., Rouaud, O., Graule-Petot, A., Daubail, B., Osseby, G.-V., Bonithon-Kopp, C., Giroud, M., & Béjot, Y. (2014). Post-stroke cognitive impairment : High prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *40*(4), 1029-1038. <https://doi.org/10.3233/JAD-131580>

- Jaillard, A., Naegele, B., Trabucco-Miguel, S., LeBas, J. F., & Hommel, M. (2009). Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke*, *40*(7), 2473-2479. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541144>
- Jennett, B., & Bond, M. (1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet (London, England)*, *1*(7905), 480-484. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5)
- Jerrett, S. A., & Corsak, J. (1988). Clinical utility of topographic EEG brain mapping. *Clinical EEG (Electroencephalography)*, *19*(3), 134-143. <https://doi.org/10.1177/155005948801900307>
- Jetter, W., Poser, U., Freeman, R. B., & Markowitsch, H. J. (1986). A Verbal Long Term Memory Deficit in Frontal Lobe Damaged Patients. *Cortex*, *22*(2), 229-242. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(86\)80047-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(86)80047-8)
- Jokic C, Enot-Joyeux F, Le Thiec F. (1997). *Rééducation des fonctions exécutives (1997)*. In EUSTACHE F, LAMBERT J, VIADER F. *Rééducation neuropsychologiques : Historique, développements actuels et évaluation. : Vol. (237-256)* (De Boeck).
- Jollivet, M., Fortier, J., Besnard, J., Gall, D., & Allain, P. (2018). *Neuropsychologie et technologies numériques | Cairn.info*. <https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2018-1-page-69.htm?ref=doi>
- Jongbloed, L. (1986). Prediction of function after stroke : A critical review. *Stroke*, *17*(4), 765-776. <https://doi.org/10.1161/01.str.17.4.765>
- Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., Vive-Larsen, J., Støier, M., & Olsen, T. S. (1995). Outcome and time course of recovery in stroke. Part I : Outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *76*(5), 399-405. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80567-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80567-2)
- Josman, N., Kizony, R., Hof, E., Goldenberg, K., Weiss, P. L., & Klinger, E. (2014). Using the virtual action planning-supermarket for evaluating executive functions in people with stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *23*(5), 879-887. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.013>
- Jourdan C, Azouvi P, Genet F, Selly N, Josseran L, Schnitzler A. (2015, octobre 8). *Prévalence des séquelles de traumatisme crânien en population générale française*. [Communication orale au 30ème congrès de la SOFMER].
- Jourdan, C., Bosserelle, V., Azerad, S., Ghout, I., Bayen, E., Aegerter, P., Weiss, J. J., Mateo, J., Lescot, T., Vigué, B., Tazarourte, K., Pradat-Diehl, P., Azouvi, P., & members of the steering committee of the Paris-TBI study. (2013). Predictive factors for 1-year outcome of a cohort of patients with severe traumatic brain injury (TBI) : Results from the Paris-TBI study. *Brain Injury*, *27*(9), 1000-1007. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.794971>
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence : An individual-differences perspective. *Psychonomic Bulletin & Review*, *9*(4), 637-671. <https://doi.org/10.3758/BF03196323>
- Katz, D. I., White, D. K., Alexander, M. P., & Klein, R. B. (2004). Recovery of ambulation after traumatic brain injury1. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*(6), 865-869. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.11.020>

- Kazdin, A. E. (1982). *Single-case research designs : Methods for clinical and applied settings*. Oxford University Press.
- Kennedy, M. R. T., Coelho, C., Turkstra, L., Ylvisaker, M., Moore Sohlberg, M., Yorkston, K., Chiou, H.-H., & Kan, P.-F. (2008). Intervention for executive functions after traumatic brain injury : A systematic review, meta-analysis and clinical recommendations. *Neuropsychological Rehabilitation, 18*(3), 257-299. <https://doi.org/10.1080/09602010701748644>
- Keser, Z., Buchl, S. C., Seven, N. A., Markota, M., Clark, H. M., Jones, D. T., Lanzino, G., Brown, R. D., Worrell, G. A., & Lundstrom, B. N. (2022). Electroencephalogram (EEG) With or Without Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) as Biomarkers for Post-stroke Recovery : A Narrative Review. *Frontiers in Neurology, 13*, 827866. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.827866>
- Kim, C., Cilles, S. E., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching : A meta-analysis. *Human Brain Mapping, 33*(1), 130-142. <https://doi.org/10.1002/hbm.21199>
- Kim, J. Y., Boudier-Revéret, M., & Chang, M. (2020). Can repetitive transcranial magnetic stimulation enhance motor outcomes in cerebral infarct patients? *Journal of Integrative Neuroscience, 19*(1), 119-123. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2020.01.20>
- Kim, K., Duc, N. T., Choi, M., & Lee, B. (2021). EEG microstate features according to performance on a mental arithmetic task. *Scientific Reports, 11*(1), 343. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79423-7>
- Kim, N. Y., Wittenberg, E., & Nam, C. S. (2017). Behavioral and Neural Correlates of Executive Function : Interplay between Inhibition and Updating Processes. *Frontiers in Neuroscience, 11*, 378. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00378>
- Kim, S.-E., Ba, D., & Brown, E. N. (2018). A Multitaper Frequency-Domain Bootstrap Method. *IEEE signal processing letters, 25*(12), 1805-1809. <https://doi.org/10.1109/lsp.2018.2876606>
- Kirby, M. S., Spencer, T. D., & Ferron, J. (2021). How to Be RAD : Repeated Acquisition Design Features that Enhance Internal and External Validity. *Perspectives on Behavior Science, 44*(2-3), 389-416. <https://doi.org/10.1007/s40614-021-00301-2>
- Kiresuk, T. J., & Sherman, R. E. (1968). Goal attainment scaling : A general method for evaluating comprehensive community mental health programs. *Community Mental Health Journal, 4*(6), 443-453. <https://doi.org/10.1007/BF01530764>
- Kirsch, N. L., Shenton, M., & Rowan, J. (2004). A generic, 'in-house', alphanumeric paging system for prospective activity impairments after traumatic brain injury. *Brain Injury, 18*(7), 725-734. <https://doi.org/10.1080/02699050310001646161>
- Kispaeva, T. T., Kichuk, I. V., Shetova, I. M., Memetova, D. S., Gudkova, V. V., Ivanova, G. E., & Skvortsova, V. I. (2011). [Clinical-electrophysiological characteristics of the cognitive sphere in patients in the acute period of the first cerebral ischemic stroke]. *Zhurnal Nevrologii I Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova, 111*(8 Pt 2), 25-30.
- Klinger, É. (2006). *Apports de la réalité virtuelle à la prise en charge de troubles cognitifs et comportementaux* [These de doctorat, Paris, ENST]. <https://theses.fr/2006ENST0002>

- Kolb, B., Harker, A., & Gibb, R. (2017). Principles of plasticity in the developing brain. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(12), 1218-1223. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13546>
- Krasny-Pacini, A. (2023). Single-case experimental designs for child neurological rehabilitation and developmental disability research. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 65(5), 611-624. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15513>
- Krasny-Pacini, A., & Evans, J. (2018). Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation : A practical guide. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 61(3), 164-179. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.12.002>
- Krasny-Pacini, A., Evans, J., Sohlberg, M. M., & Chevignard, M. (2016). Proposed Criteria for Appraising Goal Attainment Scales Used as Outcome Measures in Rehabilitation Research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97(1), 157-170. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.08.424>
- Krasny-Pacini, A., Hiebel, J., Pauly, F., Godon, S., & Chevignard, M. (2013). Goal Attainment Scaling in rehabilitation : A literature-based update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(3), 212-230. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.02.002>
- Kratochwill, T. R., Hitchcock, J. H., Horner, R. H., Levin, J. R., Odom, S. L., Rindskopf, D. M., & Shadish, W. R. (2013). Single-Case Intervention Research Design Standards. *Remedial and Special Education*, 34(1), 26-38. <https://doi.org/10.1177/0741932512452794>
- Kristensen, H., Lund, H., Jones, D., & Ytterberg, C. (2015). Achieving a holistic perspective in stroke rehabilitation : An overview of the use of the ICF by Danish physiotherapists and occupational therapists. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 22, 460-469. <https://doi.org/10.12968/ijtr.2015.22.10.460>
- Kurt Goldstein. (1944). The Mental Changes Due to Frontal Lobe Damage. *The Journal of Psychology*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00223980.1944.9917192>
- Kwah, L. K., Harvey, L. A., Diong, J., & Herbert, R. D. (2013). Models containing age and NIHSS predict recovery of ambulation and upper limb function six months after stroke : An observational study. *Journal of Physiotherapy*, 59(3), 189-197. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70183-8](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70183-8)
- Kwakkel, G., Veerbeek, J. M., van Wegen, E. E. H., & Wolf, S. L. (2015). Constraint-induced movement therapy after stroke. *The Lancet. Neurology*, 14(2), 224-234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70160-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70160-7)
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Lane, J. D., & Gast, D. L. (2014). Visual analysis in single case experimental design studies : Brief review and guidelines. *Neuropsychological Rehabilitation*, 24(3-4), Article 3-4. <https://doi.org/10.1080/09602011.2013.815636>
- Lane, J. D., Ledford, J. R., & Gast, D. L. (2017). Single-Case Experimental Design : Current Standards and Applications in Occupational Therapy. *American Journal of Occupational Therapy*, 71(2), 7102300010p1. <https://doi.org/10.5014/ajot.2017.022210>

- Langhorne, P., Bernhardt, J., & Kwakkel, G. (2011). Stroke rehabilitation. *Lancet (London, England)*, 377(9778), 1693-1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60325-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60325-5)
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury : A brief overview. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(5), 375-378. <https://doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>
- Lanovaz, M. J., & Primiani, R. (2022). Waiting for baseline stability in single-case designs : Is it worth the time and effort? *Behavior Research Methods*. <https://doi.org/10.3758/s13428-022-01858-9>
- Lanovaz, M. J., & Turgeon, S. (2020). How Many Tiers Do We Need? Type I Errors and Power in Multiple Baseline Designs. *Perspectives on Behavior Science*, 43(3), 605-616. <https://doi.org/10.1007/s40614-020-00263-x>
- Larson, E. B., Feigon, M., Gagliardo, P., & Dvorkin, A. Y. (2014). Virtual reality and cognitive rehabilitation : A review of current outcome research. *NeuroRehabilitation*, 34(4), 759-772. <https://doi.org/10.3233/NRE-141078>
- Laver, K. E., Lange, B., George, S., Deutsch, J. E., Saposnik, G., & Crotty, M. (2017). Virtual reality for stroke rehabilitation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(11), CD008349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>
- Law, M. C., Baptiste, S., Carswell, A., McColl, M. A., Polatajko, H., & Pollock, N. (1998). *Canadian occupational performance measure : COPM*. CAOT Publ. ACE. https://www.academia.edu/download/44517519/Canadian_Occupational_Performance_Measur20160407-1067-1d1vlnm.pdf
- Law, M., Polatajko, H., Pollock, N., McColl, M. A., Carswell, A., & Baptiste, S. (1994). Pilot testing of the Canadian Occupational Performance Measure : Clinical and measurement issues. *Canadian Journal of Occupational Therapy. Revue Canadienne D'ergotherapie*, 61(4), 191-197. <https://doi.org/10.1177/000841749406100403>
- Laxe, S., Tschiesner, U., Zasler, N., López-Blazquez, R., Tormos, J. M., & Bernabeu, M. (2012). What domains of the International Classification of Functioning, Disability and Health are covered by the most commonly used measurement instruments in traumatic brain injury research? *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(6), 645-650. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.12.038>
- Le Thiec, F., Jokic, C., Enot-Joyeux, F., Durand, M., Lechevalier, B., & Eustache, F. (1999). Évaluation écologique des fonctions executives chez les traumatisés crâniens graves : Pour une meilleure approche du handicap. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 42(1), 1-18. [https://doi.org/10.1016/S0168-6054\(99\)80030-0](https://doi.org/10.1016/S0168-6054(99)80030-0)
- Lebely et al. (2024). Assessment of Executive Function (EF) Impairments in Adults with Acquired Brain Injury across Single Case Experimental Design (SCED) : A Scoping Review of Primary Outcomes. *Neuropsychological Rehabilitation*. <https://doi.org/DOI - 10.1080/09602011.2024.2345410>
- Lecoffre et al. (2017). *L'accident vasculaire cérébral en France : Patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident->

vasculaire-cerebral/l-accident-vasculaire-cerebral-en-france-patients-hospitalises-pour-avc-en-2014-et-evolutions-2008-2014

- Lee, J. B., & Cherney, L. R. (s. d.). *Tau-U: A Quantitative Approach for Analysis of Single-Case Experimental Data in Aphasia*. 9.
- Lehmann, D., & Michel, C. M. (2011). EEG-defined functional microstates as basic building blocks of mental processes. *Clinical Neurophysiology*, *122*(6), 1073-1074. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.11.003>
- Lehmann, D., Ozaki, H., & Pal, I. (1987). EEG alpha map series : Brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *67*(3), 271-288. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90025-3)
- Lema, A., Carvalho, S., Fregni, F., Gonçalves, Ó. F., & Leite, J. (2021). The effects of direct current stimulation and random noise stimulation on attention networks. *Scientific Reports*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85749-7>
- Lemmens, R. J. M., Timmermans, A. A. A., Janssen-Potten, Y. J. M., Smeets, R. J. E. M., & Seelen, H. A. M. (2012). Valid and reliable instruments for arm-hand assessment at ICF activity level in persons with hemiplegia : A systematic review. *BMC Neurology*, *12*, 21. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-21>
- Leon-Carrion, J., Martin-Rodriguez, J. F., Damas-Lopez, J., Barroso Y Martin, J. M., & Dominguez-Morales, M. R. (2009). Delta-alpha ratio correlates with level of recovery after neurorehabilitation in patients with acquired brain injury. *Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.021>
- Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J., & Członkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(4), 356-363. <https://doi.org/10.1159/000162262>
- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies : Advancing the methodology. *Implementation Science*, *5*(1), 69. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, *17*(1-4), 281-297. <https://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Linden, M., Zubaegel, D., Baer, T., Franke, U., & Schlattmann, P. (2005). Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(1), 36-42. <https://doi.org/10.1159/000082025>
- Liu, S., Shi, C., Ma, X., Zhao, B., Chen, X., & Tao, L. (2021). Cognitive deficits and rehabilitation mechanisms in mild traumatic brain injury patients revealed by EEG connectivity markers. *Clinical Neurophysiology*, *132*(2), 554-567. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.034>
- Logan, G. D. (1985). Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*, *60*(2), 193-210. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(85\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(85)90055-1)
- Looi, C. Y., Lim, J., Sella, F., Lolliot, S., Duta, M., Avramenko, A. A., & Cohen Kadosh, R. (2017). Transcranial random noise stimulation and cognitive training to improve learning and cognition of the atypically developing brain : A pilot study. *Scientific Reports*, *7*(1), 4633. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04649-x>

- Loubinoux, I., Brihmat, N., Castel-Lacanal, E., & Marque, P. (2017). Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair. *Revue Neurologique*, 173(9), 577-583. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.09.007>
- Luria, A. R. (1961). *The role of speech in the regulation of normal and abnormal behavior* (p. x, 148). Liveright.
- Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. Basic Books.
- Maas, A. I. R., Menon, D. K., Adelson, P. D., Andelic, N., Bell, M. J., Belli, A., Bragge, P., Brazinova, A., Büki, A., Chesnut, R. M., Citerio, G., Coburn, M., Cooper, D. J., Crowder, A. T., Czeiter, E., Czosnyka, M., Diaz-Arrastia, R., Dreier, J. P., Duhaime, A.-C., ... InTBIR Participants and Investigators. (2017). Traumatic brain injury : Integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet. Neurology*, 16(12), 987-1048. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30371-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30371-X)
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), Article 8. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maité, camara lopez, & Cleeremans, A. (2016). *Intérêts et limites de la réalité virtuelle en revalidation neuropsychologique* (p. 389-410). <https://doi.org/10.3917/dbu.seron.2016.01.0389>
- Majdan, M., Plancikova, D., Brazinova, A., Rusnak, M., Nieboer, D., Feigin, V., & Maas, A. (2016). Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe : A cross-sectional analysis. *The Lancet. Public Health*, 1(2), e76-e83. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)
- Manivannan, S., Al-Amri, M., Postans, M., Westacott, L. J., Gray, W., & Zaben, M. (2019). The Effectiveness of Virtual Reality Interventions for Improvement of Neurocognitive Performance After Traumatic Brain Injury : A Systematic Review. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 34(2), E52-E65. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000412>
- Manolov, R., & Moeyaert, M. (2017). How Can Single-Case Data Be Analyzed? Software Resources, Tutorial, and Reflections on Analysis. *Behavior Modification*, 41(2), 179-228. <https://doi.org/10.1177/0145445516664307>
- Mansouri, F. A., Koechlin, E., Rosa, M. G., & Buckley, M. J. (2017). Managing competing goals—A key role for the frontopolar cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(11), Article 11.
- Margolis, A., & Giuliano, C. (2019). Making the switch : From case studies to N-of-1 trials. *Epilepsy & Behavior Reports*, 12, 100336. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2019.100336>
- Marshall, L. F., Gautille, T., Klauber, M. R., Eisenberg, H. M., Jane, J. A., Luerssen, T. G., Marmarou, A., & Foulkes, M. A. (1991). The outcome of severe closed head injury. *Journal of Neurosurgery*, 75(Supplement), S28-S36. <https://doi.org/10.3171/sup.1991.75.1s.0s28>
- Martínez-Molina, N., Siponkoski, S.-T., & Särkämö, T. (2022). Cognitive efficacy and neural mechanisms of music-based neurological rehabilitation for traumatic brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1515(1), 20-32. <https://doi.org/10.1111/nyas.14800>
- Masson, E. (2010). *Protéger le cerveau en comprenant et mobilisant ses capacités de plasticité*. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/999779/protoger-le-cerveau-en-comprenant-et-mobilisant-se>

- Mathé, J.-F., Richard, I., & Rome, J. (2005). Santé publique et traumatismes crâniens graves. Aspects épidémiologiques et financiers, structures et filières de soins. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24(6), 688-694. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2005.03.029>
- Maulden, S. A., Gassaway, J., Horn, S. D., Smout, R. J., & DeJong, G. (2005). Timing of initiation of rehabilitation after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 86(12 Suppl 2), S34-S40. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.08.119>
- Mazaux, J. M., Destailats, J.-M., Belio, C., Pélissier, J., & foncti, A. E. de rééducation et réadaptation. (2011). *Handicap et famille : Approche neuro-systémique et lésions cérébrales*. Elsevier Masson.
- Mazaux JM, Joseph PA, Seron X, Van Der Linden. (2000). La récupération cognitive après traumatisme crânien. In *Traité de Neuropsychologie Clinique, volume 2* (Solal, p. 31-38).
- McCrimmon, S., & Oddy, M. (2006). Return to work following moderate-to-severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 20(10), 1037-1046. <https://doi.org/10.1080/02699050600909656>
- McDonnell, M. D., & Abbott, D. (2009). What is stochastic resonance? Definitions, misconceptions, debates, and its relevance to biology. *PLoS Computational Biology*, 5(5), e1000348. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000348>
- McDougall, D., Hawkins, J., Brady, M., & Jenkins, A. (2006). Recent Innovations in the Changing Criterion Design : Implications for Research and Practice in Special Education. *The Journal of Special Education*, 40(1), 2-15. <https://doi.org/10.1177/00224669060400010101>
- McEwen, S. E., Polatajko, H. J., Huijbregts, M. P. J., & Ryan, J. D. (2009). Exploring a cognitive-based treatment approach to improve motor-based skill performance in chronic stroke : Results of three single case experiments. *Brain Injury*, 23(13-14), 1041-1053. <https://doi.org/10.3109/02699050903421107>
- McEwen, S. E., Polatajko, H. J., Huijbregts, M. P. J., & Ryan, J. D. (2010). Inter-task transfer of meaningful, functional skills following a cognitive-based treatment : Results of three multiple baseline design experiments in adults with chronic stroke. *Neuropsychological Rehabilitation*, 20(4), 541-561. <https://doi.org/10.1080/09602011003638194>
- Mellon, L., Brewer, L., Hall, P., Horgan, F., Williams, D., Hickey, A., & ASPIRE-S study group. (2015). Cognitive impairment six months after ischaemic stroke : A profile from the ASPIRE-S study. *BMC Neurology*, 15, 31. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0288-2>
- Mendis, S. (2013). Stroke disability and rehabilitation of stroke : World Health Organization perspective. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 8(1), 3-4. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00969.x>
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., Maas, A. I., & Demographics and Clinical Assessment Working Group of the International and Interagency Initiative toward Common Data Elements for Research on Traumatic Brain Injury and Psychological Health. (2010). Position statement : Definition of traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637-1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Methley, A. M., Campbell, S., Chew-Graham, C., McNally, R., & Cheraghi-Sohi, S. (2014). PICO, PICOS and SPIDER : A comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*, 14(1), 579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>

- Meulemans, T. (2006). *Les fonctions exécutives : Approche théorique* (p. 1-10).
- Michael Curtin, Mary Egan, Jo Adams. (2016). *Occupational Therapy for People Experiencing Illness, Injury or Impairment Promoting occupation and participation*.
- Michel, C. M., & Koenig, T. (2018). EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks : A review. *NeuroImage, 180*, 577-593.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062>
- Michiels, B., & Onghena, P. (2019). Randomized single-case AB phase designs : Prospects and pitfalls. *Behavior Research Methods, 51*(6), 2454-2476. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-1084-x>
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience, 24*, 167-202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(8), 1702-1712.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.014>
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D., & Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal « theta ». *Progress in Neurobiology, 86*(3), 156-185.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.005>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks : A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moreno, S., & Bidelman, G. M. (2014). Examining neural plasticity and cognitive benefit through the unique lens of musical training. *Hearing Research, 308*, 84-97.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2013.09.012>
- Moret, B., Donato, R., Nucci, M., Cona, G., & Campana, G. (2019). Transcranial random noise stimulation (tRNS) : A wide range of frequencies is needed for increasing cortical excitability. *Scientific Reports, 9*(1), 15150. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51553-7>
- Mulquiney, P., Hoy, K., Daskalakis, Z., & Fitzgerald, P. (2011). Improving working memory : Exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 122*, 2384-2389.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.009>
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology, 18*(1).
<https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Murphy, O. W., Hoy, K. E., Wong, D., Bailey, N. W., Fitzgerald, P. B., & Segrave, R. A. (2020). Transcranial random noise stimulation is more effective than transcranial direct current stimulation for enhancing working memory in healthy individuals : Behavioural and electrophysiological evidence. *Brain Stimulation, 13*(5), 1370-1380. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.07.001>

- Nee, D. E., Brown, J. W., Askren, M. K., Berman, M. G., Demiralp, E., Krawitz, A., & Jonides, J. (2013). A meta-analysis of executive components of working memory. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(2), 264-282. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs007>
- Neves, G., Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus : A neural network approach to causality. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(1), 65-75. <https://doi.org/10.1038/nrn2303>
- Niedermeyer, E., & Silva, F. H. L. da. (2005). *Electroencephalography : Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(2), Article 2. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5>
- Nikles, J., & Mitchell, G. (Éds.). (2015). *The Essential Guide to N-of-1 Trials in Health*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-7200-6>
- Nishiyama, M., Togashi, K., Aihara, T., & Hong, K. (2010). GABAergic activities control spike timing- and frequency-dependent long-term depression at hippocampal excitatory synapses. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2, 22. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2010.00022>
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1651-1657. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 568(Pt 1), 291-303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>
- Nitsche, M., Cohen, L., Wassermann, E., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1, 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Norman Doidge, MD. (s. d.). *The Brain that Changes Itself*. Norman Doidge, MD. Consulté 3 avril 2024, à l'adresse https://normandoidge.com/?page_id=1259
- Nott, M. T., Chapparo, C., & Heard, R. (2008). Effective occupational therapy intervention with adults demonstrating agitation during post-traumatic amnesia. *Brain Injury*, 22(9), 669-683. <https://doi.org/10.1080/02699050802227170>
- Nott, M. T., Chapparo, C., & Heard, R. (2009). Reliability of the Perceive, Recall, Plan and Perform System of Task Analysis : A criterion-referenced assessment. *Australian Occupational Therapy Journal*, 56(5), 307-314. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1630.2008.00763.x>

- Npochinto Moumeni, I., Njankouo Mapoure, Y., Gracies, J. M., Moyse, E., Temgoua, M., Moulangu, J. P., & Moumeni, N. A.-N. (2021). Plasticité musculaire et traitement physique dans la parésie spastique déformante : Physiopathologie de la sous-utilisation et réversibilité par le réentraînement intensif. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, *21*(124), 227-242. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.03.003>
- Nudo, R. J. (2006). Plasticity. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *3*(4), 420-427. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.006>
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain : The neurophysics of EEG* (Second edition). Oxford University Press.
- Nys, G. M. S., van Zandvoort, M. J. E., de Kort, P. L. M., van der Worp, H. B., Jansen, B. P. W., Algra, A., de Haan, E. H. F., & Kappelle, L. J. (2005). The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology*, *64*(5), 821-827. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152984.28420.5A>
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *23*(3), 186-189. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000220079.61973.6c>
- Oliveira, J., Gamito, P., Lopes, B., Silva, A. R., Galhordas, J., Pereira, E., Ramos, E., Silva, A. P., Jorge, Á., & Fantasia, A. (2022). Computerized cognitive training using virtual reality on everyday life activities for patients recovering from stroke. *Disability and Rehabilitation. Assistive Technology*, *17*(3), 298-303. <https://doi.org/10.1080/17483107.2020.1749891>
- Ottenbacher, K. J., & Cusick, A. (1990). Goal attainment scaling as a method of clinical service evaluation. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, *44*(6), 519-525. <https://doi.org/10.5014/ajot.44.6.519>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, *5*(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Owensworth, T., Fleming, J., Desbois, J., Strong, J., & Kuipers, P. (2006). A metacognitive contextual intervention to enhance error awareness and functional outcome following traumatic brain injury : A single-case experimental design. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(1), 54-63. <https://doi.org/10.1017/S135561770606005X>
- Owensworth, T., Quinn, H., Fleming, J., Kendall, M., & Shum, D. (2010). Error self-regulation following traumatic brain injury : A single case study evaluation of metacognitive skills training and behavioural practice interventions. *Neuropsychological Rehabilitation*, *20*(1), 59-80. <https://doi.org/10.1080/09602010902949223>
- Parker, R. I., Vannest, K. J., Davis, J. L., & Sauber, S. B. (2011). Combining nonoverlap and trend for single-case research : Tau-U. *Behavior Therapy*, *42*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2010.08.006>
- Parkin, B. L., Bhandari, M., Glen, J. C., & Walsh, V. (2019). The physiological effects of transcranial electrical stimulation do not apply to parameters commonly used in studies of cognitive neuromodulation. *Neuropsychologia*, *128*, 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.030>

- Parsons TD. (2016). *Clinical Neuropsychology and Technology : What's New and How We Can Use It* / SpringerLink. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-31075-6>
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Faber, P., Milz, P., Kochi, K., Yoshimura, M., Nishida, K., Isotani, T., & Kinoshita, T. (2014). The resting microstate networks (RMN) : Cortical distributions, dynamics, and frequency specific information flow. *arXiv:1411.1949 [q-Bio]*. <http://arxiv.org/abs/1411.1949>
- Pasqualotto, A., Kobanbay, B., & Proulx, M. J. (2015). Neural Stimulation Has a Long-Term Effect on Foreign Vocabulary Acquisition. *Neural Plasticity, 2015*, 671705. <https://doi.org/10.1155/2015/671705>
- Patel, M., Coshall, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. A. (2003). Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Clinical Rehabilitation, 17*(2), 158-166. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr596oa>
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation, 21*(5), 602-617. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>
- Peeters, W., van den Brande, R., Polinder, S., Brazinova, A., Steyerberg, E. W., Lingsma, H. F., & Maas, A. I. R. (2015). Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochirurgica, 157*(10), 1683-1696. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2512-7>
- Péneau, E., & Franck, N. (2015). [Psychoeducation and cognitive remediation, which place in rehabilitation?]. *Soins. Psychiatrie, 300*, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.spsy.2015.06.006>
- Peng, C.-Y. J., & Chen, L.-T. (2021). Assessing Intervention Effects in the Presence of Missing Scores. *Education Sciences, 11*(2), 76. <https://doi.org/10.3390/educsci11020076>
- Perez-Marcos, D., Bieler-Aeschlimann, M., & Serino, A. (2018). Virtual Reality as a Vehicle to Empower Motor-Cognitive Neurorehabilitation. *Frontiers in Psychology, 9*, 2120. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02120>
- Perlstein, W. M., & Larson, M. J. (2011). Psychophysiology and brain imaging of cognition and affect following traumatic brain injury : An overview of the special issue. *International Journal of Psychophysiology, 82*(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.07.013>
- Perrault, A., & Giroux, C. (2021). OT'Hope : Conception et mise en œuvre d'un outil d'aide à l'élaboration des objectifs pédiatriques en ergothérapie. *ANAE-Apport de l'ergothérapie dans l'accompagnement des enfants avec troubles du neurodéveloppement, 172*, 285-293.
- Petrovic, J., Milosevic, V., Zivkovic, M., Stojanov, D., Milojkovic, O., Kalauzi, A., & Saponjic, J. (2017). Slower EEG alpha generation, synchronization and “flow”—Possible biomarkers of cognitive impairment and neuropathology of minor stroke. *PeerJ, 5*, e3839. <https://doi.org/10.7717/peerj.3839>
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization : Basic principles. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 110*(11), 1842-1857. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00141-8)

- Pirondini, E., Goldshuv-Ezra, N., Zinger, N., Britz, J., Soroker, N., Deouell, L. Y., & Ville, D. V. D. (2020). Resting-state EEG topographies : Reliable and sensitive signatures of unilateral spatial neglect. *NeuroImage: Clinical*, 26, 102237. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102237>
- Pitel, A. L., Beaunieux, H., Lebaron, N., Joyeux, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2006). Two case studies in the application of errorless learning techniques in memory impaired patients with additional executive deficits. *Brain Injury*, 20(10), 1099-1110. <https://doi.org/10.1080/02699050600909961>
- Pohjasvaara, T., Leskelä, M., Vataja, R., Kalska, H., Ylikoski, R., Hietanen, M., Leppävuori, A., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. (2002). Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome. *European Journal of Neurology*, 9(3), 269-275. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.00396.x>
- Poncet F, Pradat-Diehl P & Xavier de Boissezon, Philippe Azouvi, Pascale Pradat-Diehl, Claire Jourdan, Vincent Brun -. (2019). Les programmes de réadaptation multidisciplinaires : Une approche holistique. In *Les fonctions exécutives du traumatisé crânien adulte -*.
- Poncet, F., Swaine, B., Dutil, E., Chevignard, M., & Pradat-Diehl, P. (2017). How do assessments of activities of daily living address executive functions : A scoping review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 27(5), 618-666. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1268171>
- Poncet, F., Swaine, B., Migeot, H., Lamoureux, J., Picq, C., & Pradat, P. (2018). Effectiveness of a multidisciplinary rehabilitation program for persons with acquired brain injury and executive dysfunction. *Disability and Rehabilitation*, 40(13), 1569-1583. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1300945>
- Poncet, F., Swaine, B., Taillefer, C., Lamoureux, J., Pradat-Diehl, P., & Chevignard, M. (2015). Reliability of the Cooking Task in adults with acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(2), 298-317. <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.971819>
- Poncet, F., Taillefer, C., Chevignard, M., Picq, C., & Pradat-Diehl, P. (2009). Évaluations écologiques du syndrome dysexécutif : Un défi de taille pour l'ergothérapie. *La Lettre de médecine physique et de réadaptation*, 25(2), 88-98. <https://doi.org/10.1007/s11659-009-0138-y>
- Popescu, T., Krause, B., Terhune, D. B., Twose, O., Page, T., Humphreys, G., & Cohen Kadosh, R. (2016). Transcranial random noise stimulation mitigates increased difficulty in an arithmetic learning task. *Neuropsychologia*, 81, 255-264. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.028>
- Potok, W., Bächinger, M., Groen, O. van der, Cretu, A. L., & Wenderoth, N. (2021). Transcranial Random Noise Stimulation Acutely Lowers the Response Threshold of Human Motor Circuits. *Journal of Neuroscience*, 41(17), 3842-3853. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2961-20.2021>
- Poulin, V., Korner-Bitensky, N., & Dawson, D. R. (2013). Stroke-specific executive function assessment : A literature review of performance-based tools. *Australian Occupational Therapy Journal*, 60(1), 3-19. <https://doi.org/10.1111/1440-1630.12024>
- Povlishock, J. T., & Katz, D. I. (2005). Update of neuropathology and neurological recovery after traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 20(1), 76-94. <https://doi.org/10.1097/00001199-200501000-00008>
- Powell, L. E., Glang, A., Pinkelman, S., Albin, R., Harwick, R., Ettel, D., & Wild, M. R. (2015). Systematic instruction of assistive technology for cognition (ATC) in an employment setting following

acquired brain injury : A single case, experimental study. *NeuroRehabilitation*, 37(3), 437-447.
<https://doi.org/10.3233/NRE-151272>

Pradat-Diehl, P., & Peskine, A. (2006). *Évaluation des troubles neuropsychologiques en vie quotidienne*.
<https://doi.org/10.1007/2-287-34365-2>

Pribram, K. H. (1973). Chapter 14—THE PRIMATE FRONTAL CORTEX – EXECUTIVE OF THE BRAIN. In K. H. Pribram & A. R. Luria (Éds.), *Psychophysiology of the Frontal Lobes* (p. 293-314). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-564340-5.50019-6>

Prigatano, G. P., & Wong, J. L. (1999). Cognitive and affective improvement in brain dysfunctional patients who achieve inpatient rehabilitation goals. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(1), 77-84. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90311-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90311-8)

Ptyushkin, P., Vidmar, G., Burger, H., & Marincek, C. (2010). Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 24(13-14), 1519-1527. <https://doi.org/10.3109/02699052.2010.523054>

Puma, S., Matton, N., Paubel, P.-V., Raufaste, É., & El-Yagoubi, R. (2018). Using theta and alpha band power to assess cognitive workload in multitasking environments. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 123, 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.004>

Putman, P., van Peer, J., Maimari, I., & van der Werff, S. (2010). EEG theta/beta ratio in relation to fear-modulated response-inhibition, attentional control, and affective traits. *Biological Psychology*, 83(2), 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.10.008>

Quintard, B., Croze, P., Mazaux, J. M., Rouxel, L., Joseph, P. A., Richer, E., Debelleix, X., & Barat, M. (2002). Satisfaction de vie et devenir psychosocial des traumatisés crâniens graves en Aquitaine. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 45(8), 456-465.
[https://doi.org/10.1016/S0168-6054\(02\)00296-9](https://doi.org/10.1016/S0168-6054(02)00296-9)

Rabinowitz, A. R., & Levin, H. S. (2014). Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *The Psychiatric Clinics of North America*, 37(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.11.004>

Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex : Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(3), 184-194.
<https://doi.org/10.1038/nrn1343>

Rand, D., Basha-Abu Rukan, S., Weiss, P. L. T., & Katz, N. (2009). Validation of the Virtual MET as an assessment tool for executive functions. *Neuropsychological Rehabilitation*, 19(4), 583-602.
<https://doi.org/10.1080/09602010802469074>

Rasquin, S. M. C., Lodder, J., & Verhey, F. R. J. (2005). Predictors of reversible mild cognitive impairment after stroke : A 2-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 229-230, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.11.015>

Remedios, L., Mabil, P., Flores-Hernández, J., Torres-Ramírez, O., Huidobro, N., Castro, G., Cervantes, L., Tapia, J. A., De la Torre Valdovinos, B., & Manjarrez, E. (2019). Effects of Short-Term Random Noise Electrical Stimulation on Dissociated Pyramidal Neurons from the Cerebral Cortex. *Neuroscience*, 404, 371-386. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.035>

- Renee R. Taylor. (2006). *Kielhofner's Research in Occupational Therapy : Methods of Inquiry for Enhancing Practice—F.A. Davis Company.*
- Renison, B., Ponsford, J., Testa, R., Richardson, B., & Brownfield, K. (2012). The ecological and construct validity of a newly developed measure of executive function : The Virtual Library Task. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 18(3), 440-450. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001883>
- Ridderinkhof, K. R. (2004). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), Article 5695. <https://doi.org/10.1126/science.1100301>
- Riepe, M. W., Riss, S., Bittner, D., & Huber, R. (2004). Screening for Cognitive Impairment in Patients with Acute Stroke. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(1-2), 49-53. <https://doi.org/10.1159/000074082>
- Rizzo, A. A., & Buckwalter, J. G. (1997). Virtual reality and cognitive assessment and rehabilitation : The state of the art. *Studies in Health Technology and Informatics*, 44, 123-145.
- Rizzo, A., Schultheis, M., Kerns, K., & Mateer, C. (2004). Analysis of assets for virtual reality applications in neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation - NEUROPSYCHOL REHABIL*, 14, 207-239. <https://doi.org/10.1080/09602010343000183>
- Rizzo, A. "Skip", & Kim, G. J. (2005). A SWOT Analysis of the Field of Virtual Reality Rehabilitation and Therapy. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 14(2), 119-146. <https://doi.org/10.1162/1054746053967094>
- Rochat, L., Manolov, R., Aboulafia-Brakha, T., Berner-Burkard, C., & Van Der Linden, M. (2019). Reducing anger outbursts after a severe TBI : A single-case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 29(1), 107-130. <https://doi.org/10.1080/09602011.2016.1270837>
- Rockwood, K., Joyce, B., & Stolee, P. (1997). Use of goal attainment scaling in measuring clinically important change in cognitive rehabilitation patients. *Journal of Clinical Epidemiology*, 50(5), 581-588. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00014-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00014-0)
- Rogers, J. M., Foord, R., Stolwyk, R. J., Wong, D., & Wilson, P. H. (2018). General and Domain-Specific Effectiveness of Cognitive Remediation after Stroke : Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 28(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9378-4>
- Rogers, J., Middleton, S., Wilson, P. H., & Johnstone, S. J. (2020). Predicting functional outcomes after stroke : An observational study of acute single-channel EEG. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 27(3), 161-172. <https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1673576>
- Romeiser-Logan, L., Slaughter, R., & Hickman, R. (2017). Single-subject research designs in pediatric rehabilitation : A valuable step towards knowledge translation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(6), 574-580. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13405>
- Romero-Ayuso, D., Castellero-Perea, Á., González, P., Navarro, E., Molina-Massó, J. P., Funes, M. J., Ariza-Vega, P., Toledano-González, A., & Triviño-Juárez, J. M. (2019). Assessment of cognitive instrumental activities of daily living : A systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1665720>

- Rose, F., Brooks, B., & Rizzo, A. (2005). Virtual Reality in Brain Damage Rehabilitation : Review. *Cyberpsychology & behavior : the impact of the Internet, multimedia and virtual reality on behavior and society*, 8, 241-262; discussion 263. <https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.241>
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., Fox, P. T., & Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory : A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1), 830-846. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050>
- Roy, A., Roulin, J. L., Fournet, N., Le Gall, D., Krasny-Pacini, A., & Chevignard, M. & S. Majerus, M. Poncelet, M. Van der Linden, I. Jambaqué et L. Mottron. (2020). Les troubles des fonctions exécutives. In *Traité de neuropsychologie de l'enfant* (De Boeck Supérieur., p. 219-241).
- Rubega, M., Facca, M., Curci, V., Sparacino, G., Molteni, F., Guanziroli, E., Masiero, S., Formaggio, E., & Del Felice, A. (2023). EEG Microstates as a Signature of Hemispheric Lateralization in Stroke. *Brain Topography*. <https://doi.org/10.1007/s10548-023-00967-8>
- Runchey, S., & McGee, S. (2010). Does this patient have a hemorrhagic stroke? : Clinical findings distinguishing hemorrhagic stroke from ischemic stroke. *JAMA*, 303(22), 2280-2286. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.754>
- Saiote, C., Turi, Z., Paulus, W., & Antal, A. (2013). Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 435. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00435>
- 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* [Preprint]. Open Science Framework. <https://doi.org/10.31219/osf.io/5sghe>
- Sánchez-León, C. A., Sánchez-López, Á., Gómez-Climent, M. A., Cordones, I., Kadosh, R. C., & Márquez-Ruiz, J. (2020). *Impact of chronic transcranial Random-Noise Stimulation (tRNS) on prefrontal cortex excitation-inhibition balance in juvenile mice* (p. 2020.09.04.282889). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.282889>
- Sanei, S., & Chambers, J. (2007). *EEG Signal Processing*.
- Santaracchi, E., Brem, A.-K., Levenbaum, E., Thompson, T., Kadosh, R. C., & Pascual-Leone, A. (2015). Enhancing cognition using transcranial electrical stimulation. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 171-178. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.06.003>
- Santaracchi, E., Khanna, A. R., Musaeus, C. S., Benwell, C. S. Y., Davila, P., Farzan, F., Matham, S., Pascual-Leone, A., Shafi, M. M., Connor, A., Plessow, F., Almquist, J., Dillard, M., Orhan, U., Mathan, S., McKanna, J., Erdogmus, D., Pavel, M., Brem, A.-K., ... on behalf of Honeywell SHARP Team authors. (2017). EEG Microstate Correlates of Fluid Intelligence and Response to Cognitive Training. *Brain Topography*, 30(4), Article 4. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0565-z>
- Santé publique France. (s. d.). *Traumatismes crâniens : Deux nouvelles publications de Santé publique France*. Consulté 1 avril 2024, à l'adresse <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2019/traumatismes-craniens-deux-nouvelles-publications-de-sante-publique-france>

- Santé Publique France. (2019). *Accident vasculaire cérébral*.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral>
- Schachter, S., & Singer, J. E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379-399. <https://doi.org/10.1037/h0046234>
- Schacter, D. L., & Crovitz, H. F. (1977). Memory function after closed head injury : A review of the quantitative research. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 13(2), 150-176. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(77\)80006-3](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(77)80006-3)
- Schleiger, E., Sheikh, N., Rowland, T., Wong, A., Read, S., & Finnigan, S. (2014). Frontal EEG delta/alpha ratio and screening for post-stroke cognitive deficits : The power of four electrodes. *International Journal of Psychophysiology*, 94(1), 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.06.012>
- Schleiger, E., Wong, A., Read, S., Rowland, T., & Finnigan, S. (2017). Poststroke QEEG informs early prognostication of cognitive impairment. *Psychophysiology*, 54(2), 301-309. <https://doi.org/10.1111/psyp.12785>
- Schmahmann, J. D., & Caplan, D. (2006). Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(Pt 2), 290-292. <https://doi.org/10.1093/brain/awh729>
- Schnitzler, A., Woimant, F., Tuppin, P., & de Peretti, C. (2014). Prevalence of self-reported stroke and disability in the French adult population : A transversal study. *PloS One*, 9(12), e115375. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115375>
- Schoen, I., & Fromherz, P. (2008). Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na⁺ channels by weak capacitive currents on a silicon chip. *Journal of Neurophysiology*, 100(1), 346-357. <https://doi.org/10.1152/jn.90287.2008>
- Seitzman, B. A., Abell, M., Bartley, S. C., Erickson, M. A., Bolbecker, A. R., & Hetrick, W. P. (2017). Cognitive manipulation of brain electric microstates. *NeuroImage*, 146, 533-543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.002>
- Seron, X. (2009). L'individualisation des fonctions exécutives : Historique et repères: *Revue de neuropsychologie*, Volume 1(1), 16-23. <https://doi.org/10.1684/nrp.2009.0003>
- Seron, X., Van Der Linden, M. (2016). *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte*. <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353273157-traite-de-neuropsychologie-clinique-de-l-adulte>
- Shah, S. A., Mohamadpour, M., Askin, G., Nakase-Richardson, R., Stokic, D. S., Sherer, M., Yablon, S. A., & Schiff, N. D. (2017). Focal Electroencephalographic Changes Index Post-Traumatic Confusion and Outcome. *Journal of Neurotrauma*, 34(19), 2691-2699. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4911>
- Shallice, T., & Burgess, P. (1996). The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 351(1346), 1405-1411; discussion 1411-1412. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0124>

- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, *114*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.727>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 : Elaboration and explanation. *BMJ*, *349*, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
- Shaw, C. A., & McEachern, J. (Éds.). (2001). *Toward a Theory of Neuroplasticity*. Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9780203759790>
- Shen, K., Welton, T., Lyon, M., McCorkindale, A. N., Sutherland, G. T., Burnham, S., Fripp, J., Martins, R., & Grieve, S. M. (2020). Structural core of the executive control network : A high angular resolution diffusion MRI study. *Human Brain Mapping*, *41*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1002/hbm.24870>
- Shin, H., & Kim, K. (2015). Virtual reality for cognitive rehabilitation after brain injury : A systematic review. *Journal of Physical Therapy Science*, *27*(9), 2999-3002. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.2999>
- Shin, J.-H., Bog Park, S., & Ho Jang, S. (2015). Effects of game-based virtual reality on health-related quality of life in chronic stroke patients : A randomized, controlled study. *Computers in Biology and Medicine*, *63*, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.03.011>
- Shipstead, Z., Redick, T. S., & Engle, R. W. (2012). Is working memory training effective? *Psychological Bulletin*, *138*(4), 628-654. <https://doi.org/10.1037/a0027473>
- Sieroff, É. (2008). Chapitre 18. L'attention. In *Traité de neuropsychologie clinique* (p. 263-293). De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.eusta.2008.01.0263>
- Simblett, S. K., Ring, H., & Bateman, A. (2017). The Dysexecutive Questionnaire Revised (DEX-R) : An extended measure of everyday dysexecutive problems after acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, *27*(8), 1124-1141. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1121880>
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, *46*(1), 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.015>
- Slocum, T. A., Pinkelman, S. E., Joslyn, P. R., & Nichols, B. (2022). Threats to Internal Validity in Multiple-Baseline Design Variations. *Perspectives on Behavior Science*, *45*(3), 619-638. <https://doi.org/10.1007/s40614-022-00326-1>
- Smith, J. (2012). Single-case experimental designs : A systematic review of published research and current standards. *Psychological Methods*, *17*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1037/a0029312>
- Snowball, A., Tachtsidis, I., Popescu, T., Thompson, J., Delazer, M., Zamarian, L., Zhu, T., & Cohen Kadosh, R. (2013). Long-Term Enhancement of Brain Function and Cognition Using Cognitive Training and Brain Stimulation. *Current Biology*, *23*(11), 987-992. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.045>
- Société Française Neuro-Vasculaire (SFNV). (2022, octobre). *AVC : chaque minute compte Des traitements qui sauvent à condition d'agir vite dès les premiers symptômes !* [Communiqué de Presse].

- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation : Theory and practice* (p. xviii, 414). The Guilford Press.
- Sohlberg, M. M., Mateer, C. A., & Stuss, D. T. (1993). Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 8(1), 45-58. <https://doi.org/10.1097/00001199-199303000-00006>
- Sohlberg, M. M., & Turkstra, L. S. (2011). *Optimizing cognitive rehabilitation : Effective instructional methods* (p. xii, 292). The Guilford Press.
- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., & Tucker, D. (2015). EEG source localization : Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.015>
- Song, Y., Zang, D.-W., Jin, Y.-Y., Wang, Z.-J., Ni, H.-Y., Yin, J.-Z., & Ji, D.-X. (2015). Background rhythm frequency and theta power of quantitative EEG analysis : Predictive biomarkers for cognitive impairment post-cerebral infarcts. *Clinical EEG and Neuroscience*, 46(2), 142-146. <https://doi.org/10.1177/1550059413517492>
- Sorita, E. (2013). *Impact fonctionnel des troubles cognitifs dans les activités de la vie quotidienne chez les personnes cérébrolésées adultes : Apports de la réalité virtuelle* [These de doctorat, Bordeaux 2]. <https://theses.fr/2013BOR22128>
- Sorita, E., N'Kaoua, B., Larrue, F., Criquillon, J., Simion, A., Sauzéon, H., Joseph, P.-A., & Mazaux, J.-M. (2013). Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disability and Rehabilitation*, 35(16), 1371-1379. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.738761>
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Stamm, T., Cieza, A., Machold, K., Smolen, J., & Stucki, Prof. Dr. med. G. (2006). Exploration of the link between conceptual occupational therapy models and the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Australian Occupational Therapy Journal*, 53, 9-17. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1630.2005.00513.x>
- Stapleton, S., Adams, M., & Atterton, L. (2007). A mobile phone as a memory aid for individuals with traumatic brain injury : A preliminary investigation. *Brain Injury*, 21(4), 401-411. <https://doi.org/10.1080/02699050701252030>
- Steenbeek, D., Ketelaar, M., Galama, K., & Gorter, J. W. (2008). Goal Attainment Scaling in paediatric rehabilitation : A report on the clinical training of an interdisciplinary team. *Child: Care, Health and Development*, 34(4), 521-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.00841.x>
- Steenbeek, D., Ketelaar, M., Lindeman, E., Galama, K., & Gorter, J. W. (2010). Interrater reliability of goal attainment scaling in rehabilitation of children with cerebral palsy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(3), 429-435. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.10.013>
- Stuss, D. T. (2011). Traumatic brain injury : Relation to executive dysfunction and the frontal lobes. *Current Opinion in Neurology*, 24(6), 584-589. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834c7eb9>

- Sun, J.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2014). Post-stroke cognitive impairment : Epidemiology, mechanisms and management. *Annals of Translational Medicine*, 2(8), 80. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05>
- Sutcliffe, L., Lumley, H., Shaw, L., Francis, R., & Price, C. I. (2022). Surface electroencephalography (EEG) during the acute phase of stroke to assist with diagnosis and prediction of prognosis : A scoping review. *BMC Emergency Medicine*, 22(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12873-022-00585-w>
- Sylvester, C.-Y. C., Wager, T. D., Lacey, S. C., Hernandez, L., Nichols, T. E., Smith, E. E., & Jonides, J. (2003). Switching attention and resolving interference : fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia*, 41(3), 357-370. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00167-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00167-7)
- Tagliaferri, F., Compagnone, C., Korsic, M., Servadei, F., & Kraus, J. (2006). A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica*, 148(3), 255-268; discussion 268. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0651-y>
- Tahmi, M., Kane, V. A., Pavol, M. A., & Naqvi, I. A. (2022). Neuroimaging biomarkers of cognitive recovery after ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.923942>
- Tam, S.-F., Man, W. K., Hui-Chan, C. W. Y., Lau, A., Yip, B., & Cheung, W. (2003). Evaluating the efficacy of tele-cognitive rehabilitation for functional performance in three case studies. *Occupational Therapy International*, 10(1), 20-38. <https://doi.org/10.1002/oti.175>
- Tarailis, P., Koenig, T., Michel, C. M., & Griškova-Bulanova, I. (2023). The Functional Aspects of Resting EEG Microstates : A Systematic Review. *Brain Topography*. <https://doi.org/10.1007/s10548-023-00958-9>
- Tarlow, K. R. (2017). An Improved Rank Correlation Effect Size Statistic for Single-Case Designs : Baseline Corrected Tau. *Behavior Modification*, 41(4), 427-467. <https://doi.org/10.1177/0145445516676750>
- Tate, R. L., Godbee, K., & Sigmundsdottir, L. (2013). A systematic review of assessment tools for adults used in traumatic brain injury research and their relationship to the ICF. *NeuroRehabilitation*, 32(4), 729-750. <https://doi.org/10.3233/NRE-130898>
- Tate, R. L., & Perdices, M. (2019). *Single-Case Experimental Designs for Clinical Research and Neurorehabilitation Settings : Planning, Conduct, Analysis and Reporting* (Routledge). <https://doi.org/10.4324/9780429488184>
- Tate, R. L., Perdices, M., Rosenkoetter, U., McDonald, S., Togher, L., Shadish, W., Horner, R., Kratochwill, T., Barlow, D. H., Kazdin, A., Sampson, M., Shamseer, L., & Vohra, S. (2016). The Single-Case Reporting Guideline In BEhavioural Interventions (SCRIBE) 2016 : Explanation and elaboration. *Archives of Scientific Psychology*, 4(1), 10-31. <https://doi.org/10.1037/arc0000027>
- Tate, R. L., Perdices, M., Rosenkoetter, U., Wakim, D., Godbee, K., Togher, L., & McDonald, S. (2013). Revision of a method quality rating scale for single-case experimental designs and *n* -of-1 trials : The 15-item Risk of Bias in *N* -of-1 Trials (RoBiNT) Scale. *Neuropsychological Rehabilitation*, 23(5), 619-638. <https://doi.org/10.1080/09602011.2013.824383>

- Tate, R. L., Wakim, D., Sigmundsdottir, L., & Longley, W. (2020). Evaluating an intervention to increase meaningful activity after severe traumatic brain injury : A single-case experimental design with direct inter-subject and systematic replications. *Neuropsychological Rehabilitation, 30*(4), 641-672. <https://doi.org/10.1080/09602011.2018.1488746>
- Tate, R., & Perdices, M. (2019). *Single-Case Experimental Designs for Clinical Research and Neurorehabilitation Settings : Planning, Conduct, Analysis and Reporting*. <https://doi.org/10.4324/9780429488184>
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Stern, Y., Paik, M., Sano, M., & Bagiella, E. (1994). Cognitive impairment after stroke : Frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 57*(2), 202-207.
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet (London, England), 2*(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Teplan, M. (2002). FUNDAMENTALS OF EEG MEASUREMENT. *MEASUREMENT SCIENCE REVIEW, 2*.
- Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2008). Increasing Human Brain Excitability by Transcranial High-Frequency Random Noise Stimulation. *Journal of Neuroscience, 28*(52), 14147-14155. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008>
- Thornhill, S., Teasdale, G. M., Murray, G. D., McEwen, J., Roy, C. W., & Penny, K. I. (2000). Disability in young people and adults one year after head injury : Prospective cohort study. *BMJ : British Medical Journal, 320*(7250), 1631-1635.
- Togher, L., Wiseman-Hakes, C., Douglas, J., Stergiou-Kita, M., Ponsford, J., Teasell, R., Bayley, M., Turkstra, L. S., & INCOG Expert Panel. (2014). INCOG recommendations for management of cognition following traumatic brain injury, part IV : Cognitive communication. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation, 29*(4), 353-368. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000071>
- Toglia, J., Goverover, Y., Johnston, M. V., & Dain, B. (2011). Application of the Multicontextual Approach in Promoting Learning and Transfer of Strategy Use in an Individual with TBI and Executive Dysfunction. *OTJR: Occupation, Participation and Health, 31*(1_suppl), S53-S60. <https://doi.org/10.3928/15394492-20101108-09>
- Toglia, J., Johnston, M. V., Goverover, Y., & Dain, B. (2010). A multicontext approach to promoting transfer of strategy use and self regulation after brain injury : An exploratory study. *Brain Injury, 24*(4), 664-677. <https://doi.org/10.3109/02699051003610474>
- Tomczak, M., & Tomczak, E. (2014). *The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. 1*.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) : Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine, 169*(7), 467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds : Transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology--a review of current data and future

- implications. *Neuropsychologia*, 48(10), 2789-2810.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002>
- Vallat-Azouvi, C. (2017). [Cognitive disorders of head trauma patients]. *Revue De L'infirmiere*, 66(229), 28-30. <https://doi.org/10.1016/j.revinf.2016.12.028>
- Van Der Linden M, Seron X, Coyette F. (2000). La prise en charge des troubles exécutifs. In *Traité de neuropsychologie clinique. Tome II*. (Solal, p. 253-268).
- Van der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L. H., & Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 18003.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- Van de Ven, R. M., Schmand, B., Groet, E., Veltman, D. J., & Murre, J. M. J. (2015). The effect of computer-based cognitive flexibility training on recovery of executive function after stroke : Rationale, design and methods of the TAPASS study. *BMC Neurology*, 15, 144.
<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0397-y>
- van Son D, van der Does W, Band GPH, & Putman P. (2020). EEG Theta/Beta Ratio Neurofeedback Training in Healthy Females. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), Article 3.
- Vannest, K. J., & Ninci, J. (2015). Evaluating Intervention Effects in Single-Case Research Designs. *Journal of Counseling & Development*, 93(4), 403-411. <https://doi.org/10.1002/jcad.12038>
- Vanneste, S., Mohan, A., Yoo, H. B., Huang, Y., Luckey, A. M., McLeod, S. L., Tabet, M. N., Souza, R. R., McIntyre, C. K., Chapman, S., Robertson, I. H., & To, W. T. (2020). The peripheral effect of direct current stimulation on brain circuits involving memory. *Science Advances*, 6(45), eaax9538.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aax9538>
- Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604-607.
<https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Van Zomeren, A. H., & van den Burg, W. (1985). Residual complaints of patients two years after severe head injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48(1), 21-28.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.48.1.21>
- Vatinno, A. A., Simpson, A., Ramakrishnan, V., Bonilha, H. S., Bonilha, L., & Seo, N. J. (2022). The Prognostic Utility of EEG in Stroke Recovery : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 36(4-5), 255-268.
<https://doi.org/10.1177/15459683221078294>
- Vecchio, F., Tomino, C., Miraglia, F., Iodice, F., Erra, C., Di Iorio, R., Judica, E., Alu, F., Fini, M., Rossini, P., Vecchio, F., Tomino, C., Miraglia, F., Iodice, F., Erra, C., Di Iorio, R., Judica, E., Alu, F., Fini, M., & Rossini, P. M. (2019). Cortical connectivity from EEG data in acute stroke : A study via graph theory as a potential biomarker for functional recovery. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOPHYSIOLOGY*, 146, 133-138.
- Villamar, M. F., Volz, M. S., Bikson, M., Datta, A., Dasilva, A. F., & Fregni, F. (2013). Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS). *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, 77, e50309.
<https://doi.org/10.3791/50309>

- Vohra, S., Shamseer, L., Sampson, M., Bukutu, C., Schmid, C. H., Tate, R., Nikles, J., Zucker, D. R., Kravitz, R., Guyatt, G., Altman, D. G., Moher, D., Altman, D. G., Bukutu, C., Clark, J., Cogo, E., Gabler, N. B., Guyatt, G., Kravitz, R., ... Zucker, D. R. (2016). CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015 Statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, *76*, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.05.004>
- Von Cramon, D. Y., Matthes-von Cramon, G., & Mai, N. (1991). Problem-solving deficits in brain-injured patients : A therapeutic approach. *Neuropsychological Rehabilitation*, *1*(1), 45-64. <https://doi.org/10.1080/09602019108401379>
- Voskuhl, J., Strüber, D., & Herrmann, C. S. (2018). Non-invasive Brain Stimulation : A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 211. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Vu, M., & Law, A. V. (2012). Goal-attainment scaling : A review and applications to pharmacy practice. *Research in Social & Administrative Pharmacy: RSAP*, *8*(2), 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2011.01.003>
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention : A meta-analysis. *NeuroImage*, *22*(4), 1679-1693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.052>
- Wang, Z., Liu, Z., Chen, L., Liu, S., Xu, M., He, F., & Ming, D. (2022). Resting-state electroencephalogram microstate to evaluate post-stroke rehabilitation and associate with clinical scales. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 1032696. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1032696>
- White, J., Nott, M. T., Barr, C., Chapparo, C. J., & George, S. (2020). Stroke survivors' occupational performance and cognitive strategy use : A pilot exploration of strengths and difficulties using the Perceive Recall Plan Perform System of Task Analysis. *British Journal of Occupational Therapy*, *83*(11), 701-709. <https://doi.org/10.1177/0308022620951028>
- Whyte, J. (2002). Traumatic brain injury rehabilitation : Are there alternatives to randomized clinical trials? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *83*(9), 1320-1322. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.34807>
- Wiley, E., Khattab, S., & Tang, A. (2022). Examining the effect of virtual reality therapy on cognition post-stroke : A systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation. Assistive Technology*, *17*(1), 50-60. <https://doi.org/10.1080/17483107.2020.1755376>
- Wilson, B. A. (2002). Towards a comprehensive model of cognitive rehabilitation. *Neuropsychological Rehabilitation*, *12*(2), 97-110. <https://doi.org/10.1080/09602010244000020>
- Wilson, B. A., Evans, J. J., Alderman, N., Burgess, P. W., & Emslie, H. (1997). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. In *Methodology Of Frontal And Executive Function*. Routledge.
- Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L. R., Cramer, S. C., Deruyter, F., Eng, J. J., Fisher, B., Harvey, R. L., Lang, C. E., MacKay-Lyons, M., Ottenbacher, K. J., Pugh, S., Reeves, M. J., Richards, L. G., Stiers, W., Zorowitz, R. D., & American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2016). Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery : A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *47*(6), e98-e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>

- Wolfe, K., Barton, E. E., & Meadan, H. (2019). Systematic Protocols for the Visual Analysis of Single-Case Research Data. *Behavior Analysis in Practice*, 12(2), 491-502. <https://doi.org/10.1007/s40617-019-00336-7>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031-1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Wortha, S., Artemenko, C., Moeller, K., & Klein, E. (2018). Low to No Effect : Application of tRNS During Two-Digit Addition. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 176. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00176>
- Wu, J., Srinivasan, R., Burke Quinlan, E., Solodkin, A., Small, S. L., & Cramer, S. C. (2016). Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *Journal of Neurophysiology*, 115(5), 2399-2405. <https://doi.org/10.1152/jn.00978.2015>
- Yang, D., Shin, Y.-I., & Hong, K.-S. (2021). Systemic Review on Transcranial Electrical Stimulation Parameters and EEG/fNIRS Features for Brain Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 629323. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.629323>
- Yu, F., Gao, Y., Li, F., Zhang, X., Hu, F., Jia, W., & Li, X. (2023). Resting-state EEG microstates as electrophysiological biomarkers in post-stroke disorder of consciousness. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1257511. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1257511>
- Zappasodi, F., Croce, P., Giordani, A., Assenza, G., Giannantoni, N. M., Profice, P., Granata, G., Rossini, P. M., & Tecchio, F. (2017). Prognostic Value of EEG Microstates in Acute Stroke. *Brain Topography*, 30(5), 698-710. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0572-0>
- Zelazo, P. D., Qu, L., & Kesek, A. C. (2010). Hot executive function : Emotion and the development of cognitive control. In S. D. Calkins & M. A. Bell (Éds.), *Child development at the intersection of emotion and cognition*. (p. 97-111). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12059-006>
- Zhang, J. J., Sánchez Vidaña, D. I., Chan, J. N.-M., Hui, E. S. K., Lau, K. K., Wang, X., Lau, B. W. M., & Fong, K. N. K. (2023). Biomarkers for prognostic functional recovery poststroke : A narrative review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.1062807>
- Zhang, L., & Liu, G. (2009). *Study and Design of 3D Virtual Scenes of Virtual Laboratory*. 1, 629-633. <https://doi.org/10.1109/CIS.2009.246>
- Zhang, Q., Fu, Y., Lu, Y., Zhang, Y., Huang, Q., Yang, Y., Zhang, K., & Li, M. (2021). Impact of Virtual Reality-Based Therapies on Cognition and Mental Health of Stroke Patients : Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 23(11), e31007. <https://doi.org/10.2196/31007>
- Zhang, R., Geng, X., & Lee, T. M. C. (2017). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition : An fMRI meta-analysis. *Brain Structure & Function*, 222(9), 3973-3990. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1443-x>

- Zhang, T., Liu, L., Xie, R., Peng, Y., Wang, H., Chen, Z., Wu, S., Ni, C., Zheng, J., Li, X., Liu, H., Xu, G., Fan, J., Zhu, Y., Zhang, F., Du, Y., Wang, X., Wang, Y., Xiao, W., ... Li, B. (2018). Value of using the international classification of functioning, disability, and health for stroke rehabilitation assessment : A multicenter clinical study. *Medicine*, 97(42), e12802.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012802>
- Zimmerman P, Fimm B. (s. d.). *TAP - Tests d'Évaluation de l'Attention*. Consulté 21 novembre 2023, à l'adresse <https://www.psytest.net/fr/tests/tap-tests-d-evaluation-de-l-attention/objectif>
- Zimmerman, P., & Fimm, B. (2009). *Test d'évaluation de l'attention. Version 2.1*.
- Zimmermann P. (2001). Evaluation informatisée de l'attention. In *La neuropsychologie de l'attention*. (p. 103 25).
- Zinn, S., Dudley, T. K., Bosworth, H. B., Hoenig, H. M., Duncan, P. W., & Horner, R. D. (2004). The effect of poststroke cognitive impairment on rehabilitation process and functional outcome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(7), 1084-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.10.022>

5. ANNEXES

Annexe 1

IRM des 14 patients inclus dans l'étude Modex

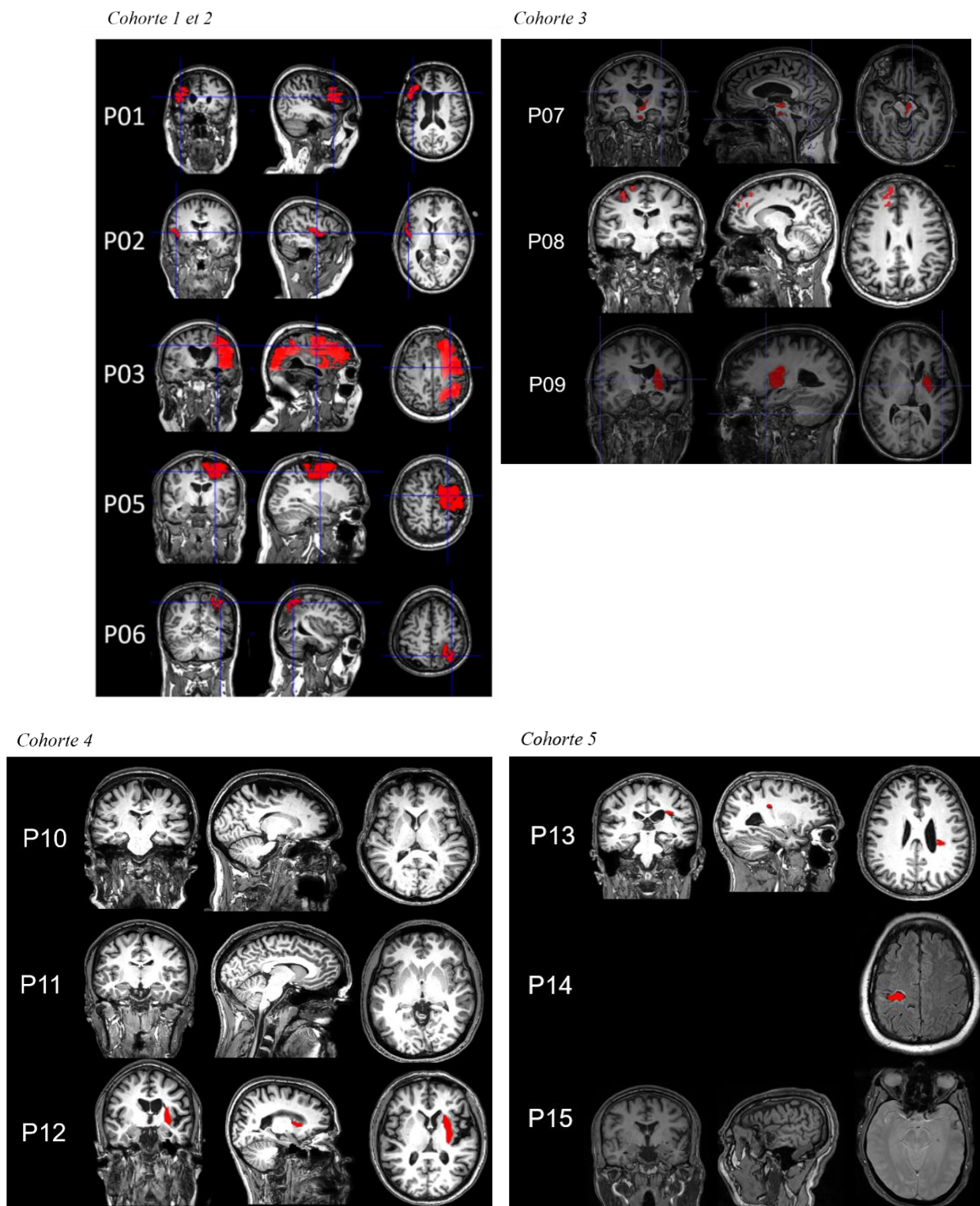


Figure 51. IRM des 14 patients (cohorte 1 à 5) inclus dans l'étude Modex. En rouge, l'étendue des lésions d'un point de vue coronal (gauche), sagittal (milieu) et axial (droite).

En haut à gauche: cohorte 1 et 2; en haut à droite: cohorte 3; en bas à gauche: cohorte 4 et en bas à droite: cohorte 5.

Echelle permettant d'évaluer l'impact des troubles cognitifs sur le fonctionnement global

Assessment of Motor and Process Skills_AMPS (Fisher & Jones, 2012).

L'AMPS permet d'évaluer la qualité de la performance occupationnelle dans des activités de la VQ. Elle contient deux grilles, l'une est motrice et contient 16 items, l'autre est procédurale et contient 20 items. La passation prend de 30 à 40 minutes pour être administré et elle ne nécessite aucun équipement spécialisé. Les tâches sont réalisées en service de MPR. L'évaluateur sélectionne un sous-ensemble de trois à cinq tâches d'AVQ (parmi lesquelles le participant en choisira deux ou trois à réaliser) à partir d'une liste de tâches standardisées qui sont décrites dans le manuel de l'AMPS (choix de 110 tâches standardisées). Le thérapeute observe le patient réaliser la tâche. Cette observation doit prendre en compte les erreurs commises, l'intervention ou non du thérapeute, l'efficacité et la sécurité. L'AMPS est simple à coter et elle utilise une échelle ordinale à quatre points de Likert. Les scores sont analysés en utilisant le logiciel informatique de cotation spécifique. L'AMPS peut seulement être administrée par un ergothérapeute qui a complété un atelier de formation et de calibration d'une durée de cinq jours.

FEUILLE DE COTATION AMPS (page 1 sur 2)

Nom : _____ Numéro d'identification : _____
 Ergothérapeute : _____
 Genre : Homme Femme Diagnostic principal : _____
 Date de naissance : _____ Diagnostic secondaire : _____
 Date d'évaluation : _____ Numéro d'observation : 1 2 3 4
 Numéro de tâche : _____ Nom de la tâche : _____

COTER LA QUALITE DE PERFORMANCE (QdP) DE LA PERSONNE DANS CETTE TÂCHE

	<i>Pas de problème</i>	<i>Questionnable</i>	<i>Minimal</i>	<i>Modéré</i>	<i>Marqué</i>	<i>Excessif; ne peut être testé</i>
<i>Effort augmenté</i>	1	2	3	4	5	6
<i>Efficacité diminuée</i>	1	2	3	4	5	6
<i>Sécurité diminuée</i>	1	2	3	4	5	6
<i>Assistance nécessaire</i>	1	2	3	4	5	6

LIGNE DE BASE GLOBALE : _____

ESTIMEZ LA CAPACITE GLOBALE DE LA PERSONNE A VIVRE DANS LA COMMUNAUTE (considérez tout ce que vous savez sur la personne)

- La personne peut/pourrait vivre de façon indépendante
- La personne a/aurait besoin d'une assistance ou supervision minimale
- La personne a/aurait besoin d'une assistance modérée à maximale

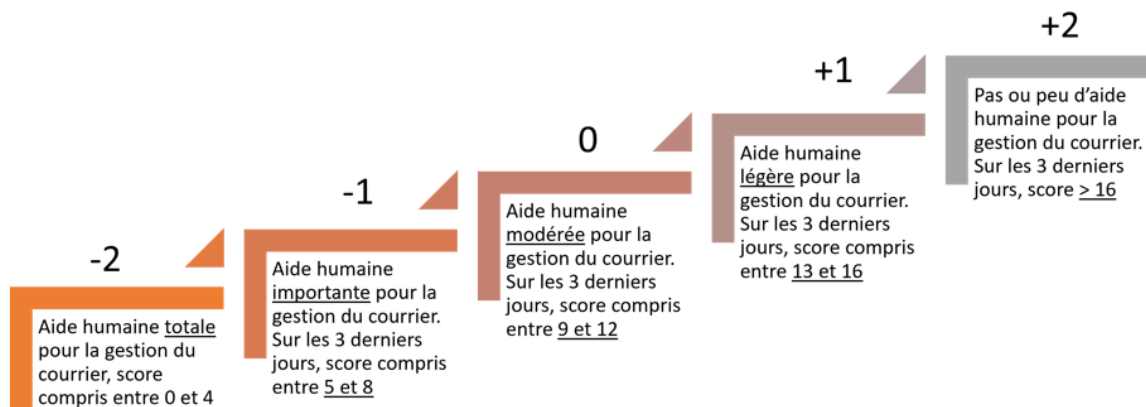
NOTES

FEUILLE DE COTATION AMPS (page 2 sur 2)

SCORES BRUTS DES ITEMS

Habilités motrices AVQ			Habilités opératoires AVQ	
POSITION DU CORPS			SOUTENIR LA PERFORMANCE	
1.	Se stabilise	4 3 2 1	16.	Rythme Déjà coté sous habiletés motrices
2.	S'aligne	4 3 2 1	17.	Est attentif 4 3 2 1
3.	Se positionne	4 3 2 1	18.	Maintient son but 4 3 2 1
OBTENIR ET TENIR DES OBJETS			APPLIQUER DES CONNAISSANCES	
4.	Atteint	4 3 2 1	19.	Choisit 4 3 2 1
5.	Se penche	4 3 2 1	20.	Utilise 4 3 2 1
6.	Attrape	4 3 2 1	21.	Manie 4 3 2 1
7.	Manipule	4 3 2 1	22.	Demande 4 3 2 1
8.	Coordonne	4 3 2 1	ORGANISATION TEMPORELLE	
SE MOUVOIR ET MOUVOIR DES OBJETS			23.	Initie 4 3 2 1
9.	Déplace	4 3 2 1	24.	Continue 4 3 2 1
10.	Soulève	4 3 2 1	25.	Séquence 4 3 2 1
11.	Marche	4 3 2 1	26.	Termine 4 3 2 1
12.	Transporte	4 3 2 1	ORGANISER L'ESPACE ET LES OBJETS	
13.	Calibre	4 3 2 1	27.	Recherche/Localise 4 3 2 1
14.	Est fluide	4 3 2 1	28.	Rassemble 4 3 2 1
SOUTENIR LA PERFORMANCE			29.	Organise 4 3 2 1
15.	Endure	4 3 2 1	30.	Range 4 3 2 1
16.	Rythme	4 3 2 1	31.	Navigue 4 3 2 1
			ADAPTER LA PERFORMANCE	
			32.	Remarque/réagit 4 3 2 1
			33.	Ajuste 4 3 2 1
			34.	Adapte 4 3 2 1
			35.	Tire Bénéfice 4 3 2 1

Exemple d'un objectif GAS : Gestion du courrier (ouverture, tri, traite et /ou range)



Afin de faciliter la cotation de cet objectif, nous avons proposé à l'aidant de compléter tous les jours un « tableau d'activité ». En fonction de la réalisation ou non de l'activité, des points ont été attribués. Les thérapeutes ont ensuite coté cet objectif en se basant sur un score obtenu par l'addition des points sur les 3 derniers jours. Il est intéressant de mentionner que ce système de cotation a permis d'augmenter de manière considérable la fidélité inter-juge.

OBJECTIF_GESTION DU COURRIER													
MOIS/ JOUR	Date	Ouverture du courrier		Score	Tri du courrier		Score	Traite et/ou range		Score	TOTAL	SCORE GAS	
SEPTEMBRE	Vendredi	16-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		score entre 0 et 4	-2
	Samedi	17-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		score entre 5 et 8	-1
	Lundi	19-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		score entre 9 et 12	0
	Mardi	20-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		score entre 13 et 16	+1
	Mercredi	21-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		score > 16	+2
	Jeudi	22-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)			
	Vendredi	23-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)			
	Samedi	24-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)			
	Lundi	26-sept.	<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)		<input type="checkbox"/> Oui (1) <input type="checkbox"/> Non (0)	<input type="checkbox"/> avec aide (0) <input type="checkbox"/> sans aide (1)			

Perceive, Recall, Plan, Perform_PRPP (Chapparo, C., & Ranka, J., 2014)

Le PRPP évalue l'impact des déficiences cognitives sur les processus de traitement de l'information et sur les stratégies cognitives nécessaires pour à la performance selon le contexte. Le PRPP permet une évaluation selon 4 quadrants : 1) Percevoir ; 2) Se rappeler ; 3) Planifier et ; 4) Exécuter (Figure 52). Chaque quadrant utilise 35 descripteurs pour évaluer le traitement de l'information et l'impact des troubles cognitifs sur la performance d'une tâche (White et al., 2020). Une évaluation PRPP se déroule en 2 étapes. Tout d'abord, il est nécessaire de séquencer l'activité choisie par le patient afin de pouvoir répertorier ses erreurs. Chaque tâche sera séquencée en plusieurs étapes pour distinguer les stratégies cognitives et permettre la détection de 4 types d'erreurs : omission, temporalité, précision et répétition. Cela permet de déterminer un score de performance à la tâche. La seconde étape est la description des différents processus du traitement de l'information selon les 4 quadrants du PRPP et ses discriminants. Un score de 1 (ne répond pas aux attentes du critère) à 3 (répond aux attentes du critère) est attribué pour chaque discriminant. L'addition de ces scores permet de déterminer un pourcentage de déficit de performance par rapport à une norme et former un graphe radar permettant de visualiser l'axe ou les axes cognitifs atteints par des troubles. La durée de passation est de 1 à 2 heures pour 4 tâches.

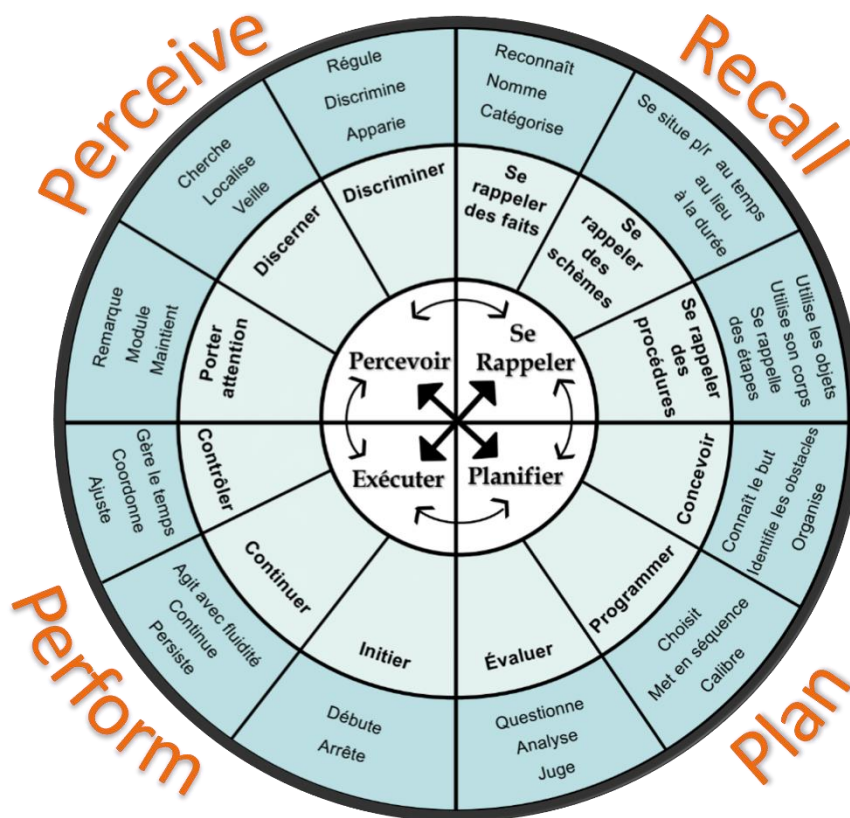


Figure 52. PRPP System of Task Analysis
(Chapparo, C., & Ranka, J., 2014); Traduction libre selon (Aubin et al., 2009)

Le Système d'Analyse PRPP: Feuille de Cotation						
Nom:	Date: 16/11/2020	Echantillon Occupation(s):	Thérapeute:			
ANALYSE ÉTAPE UN: Maîtrise de la Performance			ANALYSE ÉTAPE DEUX: Utilisation de la Stratégie Cognitive			
Critère: Performance Attendue			Cotation du Descripteur:			
85% de maîtrise de la tâche			3=Repond aux attentes du critère: durée raisonnable, sans assistance, sans incitations: raisonnable, 2=Repond aux attentes du critère: mais le type/nombre d'incitations requises, le critère pose question 1=Ne repond pas aux attentes du critère; la performance est inhibée			
Tâches/Compétences					Score des Descripteurs	
ITEMS	ERREURS				PERCEVOIR	
	Pré	Om	Rep	Temps	Score Brut/9	
PORTER L'ATTENTION:					Score Brut/9	
Remarque					1 2 3	
Module					1 2 3	
Maintient					1 2 3	0%
DISCERNER:					Score Brut/9	
Cherche					1 2 3	
Localise					1 2 3	
Réagit					1 2 3	0%
DISCRIMINER:					Score Brut/9	
Régularise					1 2 3	
Discrimine					1 2 3	
Assortit					1 2 3	0%
SERAPPELER					Score Brut/9	
SERAPPELER DES FAITS:					Score Brut/9	
Reconnaît					1 2 3	
Nomme					1 2 3	
Catégorise					1 2 3	0%
SERAPPELER DES SCHEMES:					Score Brut/9	
Contextualise au temps					1 2 3	
Contextualise au lieu					1 2 3	
Contextualise à durée					1 2 3	0%
SERAPPELER DES PROCEDURES:					Score Brut/9	
Utilise objets					1 2 3	
Utilise corps					1 2 3	
Se rappelle des étapes					1 2 3	0%
PLANIFIER					Score Brut/9	
CONCEVOIR UN PLAN:					Score Brut/9	
Connaît le but					1 2 3	
Identifie les obstacles					1 2 3	
Organise					1 2 3	0%
METTRE LE PLAN EN ŒUVRE					Score Brut/9	
Choisit					1 2 3	
Met en séquences					1 2 3	
Calibre					1 2 3	0%
EVALUER:					Score Brut/9	
Questionne					1 2 3	
Analyse					1 2 3	
Juge					1 2 3	0%
EXECUTER					Score Brut/9	
INITIER:					Score Brut/9	
Commence					1 2 3	
Arrête					1 2 3	0%
CONTINUER:					Score Brut/9	
Agit avec fluidité					1 2 3	
Continue					1 2 3	
Persiste					1 2 3	0%
CONTRÔLER:					Score Brut/9	
Gère les temp					1 2 3	
Coordonne					1 2 3	
Ajuste					1 2 3	0%
Maitrise en % (nbr de tapes sans erreur / nbr total)					TOTAL Perc	
					0 0%	
					TOTAL Serap	
					0 0%	
					TOTAL Planif	
					0 0%	
					TOTAL Execut	
					0 0%	

Le Système d'Analyse PRPP: Grille d'Interprétation

	PORTER ATTENTION	DISCERNER	DISCRIMINER
PERCEVOIR	Remarque	Cherche	Régule
	Module	Localise	Discrimine
	Maintient	Veille	Apparie
	SE RAPPELER DES FAITS	SE RAPPELER DES SCHEMES	SE RAPPELER DES PROCEDURES
RAPPEL	Reconnaît	Se situe par rapport au temps	Utilise objects
	Nomme	Se situe par rapport au lieu	Utilise son corps
	Catégorise	Se situe par rapport à la durée	Se rappelle des étapes
	CONCEVOIR	PROGRAMMER	EVALUER
PLANIFIER	Connaît le but	Choisit	Questionne
	Identifie les obstacles	Met en séquences	Analyse
	Organise	Calibre	Juge
	INITIER	CONTINUER	CONTROLLER
EXECUTER	Commence	Agit avec fluidité	Temps
	Arrête	Continue	Corodonne
		Persiste	Ajuste

Titre : Améliorer la prise en charge des troubles des fonctions exécutives chez le patient cérébro-lésé. Apports de la rééducation pseudo-écologique et de la stimulation électrique transcrânienne sur la performance comportementale et l'activité électrophysiologique

Mots clés : Remédiation cognitive, tâches écologiques, syndrome dysexécutif, lésion cérébrale acquise, étude en multiple cas unique, fonctions exécutives

Résumé : Les lésions cérébrales acquises, qu'elles soient traumatiques ou vasculaires, sont à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et cognitives. Les troubles des fonctions exécutives contribuent à l'altération de l'accomplissement des tâches en vie quotidienne, et ont un impact majeur sur la qualité de vie et de l'autonomie des patients. Pour compenser ces déficits et améliorer leur autonomie, les patients atteints d'un syndrome dysexécutif nécessitent une prise en charge adaptée et spécifique. Actuellement, les batteries de rééducation et les techniques disponibles présentent souvent une faible validité écologique ce qui limite les possibilités de transfert d'apprentissage vers la vie quotidienne. Afin de favoriser ce transfert, il semble crucial de proposer des interventions impliquant des activités fonctionnelles représentatives de la vie quotidienne. Dans cette perspective, nous avons proposé un entraînement cognitif informatisé (Covirtua Cognition®) simulant des situations réelles dans un environnement virtuel. Le premier objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer l'efficacité de ce programme de rééducation sur les performances dans la réalisation des activités de la vie quotidienne en situation réelle (transfert d'apprentissage). Pour cela, deux études en multiples cas uniques (SCED) ont été menées, utilisant comme mesure répétée une échelle d'atteinte d'objectifs individualisés, la Goal Attainment Scale. Ce type d'étude permet d'évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive avec un échantillon restreint de patients, en recueillant un grand nombre de mesures répétées tout au long de l'étude. Dans la seconde étude, afin de potentialiser les effets de la rééducation, des stimulations cérébrales ont été appliquées pendant l'entraînement cognitif. L'objectif de cette étude a été d'explorer l'efficacité de cet entraînement cognitif « pseudo-écologique », couplé à des stimulations électriques transcrâniennes de type tRNS (transcranial Random Noise Stimulation), appliqué sur le cortex préfrontal droit, chez des patients cérébro-lésés ayant des troubles des fonctions exécutives. Dans cette seconde étude, deux grands axes de recherche ont été définis pour évaluer l'impact de ce programme sur les performances comportementales d'une part et les modifications de l'activité cérébrale mesurée en EEG d'autre part. D'un point de vue comportemental, nous avons évalué les performances, en situation de vie quotidienne, grâce à la Goal Attainment Scale. De plus, le fonctionnement exécutif a été évalué par la batterie de tests informatisés « Test Attentional Performance » avant et après l'intervention. Un dernier article, sous la forme d'une « scoping review », répertorie l'ensemble des critères de jugement principaux, utilisés comme mesures répétées en SCED, pour évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive à l'échelle individuelle. Nos résultats mettent en évidence des effets modérés de l'intervention visibles principalement à long terme, tant au niveau comportemental qu'électrophysiologique. De plus, il semble que la stimulation n'ait pas renforcé les effets de l'intervention puisque nous avons retrouvé des résultats similaires dans nos 2 études menées en SCED à savoir une atteinte d'au moins 1 des 3 objectifs fixés pour 8 patients. Enfin, les conclusions de la « scoping review » mettent en évidence l'importance du choix de la mesure répétée dans les études SCED, tout en proposant un outil visuel pour aider dans ce choix. Cette thèse contribue à l'avancée des connaissances de la réadaptation du syndrome dysexécutif, permettant d'affiner le profil de patients répondeurs et non répondeurs afin d'optimiser leurs prises en charge. Par ailleurs, ce travail permet de mieux comprendre l'impact d'un programme cognitif sur l'activité cérébrale. De futures investigations sont nécessaires pour identifier des marqueurs neurofonctionnels, plus objectifs, en EEG, prédicteurs d'une rééducation efficace.

Title: Improving the management of executive function disorders in brain-injured patients. Contributions of pseudo-ecological remediation and transcranial electrical stimulation to behavioral performance and electrophysiological activity.

Key words: Cognitive Remediation, Ecological task, Dysexecutive Syndrome, Acquired brain injury, single experimental design, executive function

Abstract: Acquired brain injury, whether traumatic or vascular, lead to motor, sensory and cognitive impairments. Executive function disorders contribute to the impairment of daily tasks, significantly impacting patients' quality of life and autonomy. To compensate for these deficits and improve their independence, patients with dysexecutive syndrome require tailored and specific treatment. Currently, available rehabilitation batteries and techniques often lack ecological validity, limiting the transfer learning to daily life. To facilitate this transfer, it is crucial to propose more "ecological" interventions involving functional activities representative of daily life. In this perspective, we proposed a computerized cognitive training (Covirtua Cognition®) simulating real-life situations in a virtual environment. The first objective of the present thesis work was to evaluate the effectiveness of this rehabilitation program on performance in carrying out activities of daily living in real-life situations (transfer of learning). For this purpose, two single-case experimental design studies (SCEDs) were conducted, using an individualized goal attainment scale, the Goal Attainment Scale, as a repeated measure. This type of study allows evaluating the effectiveness of a cognitive intervention with a small sample of patients by collecting a large number of repeated measures throughout the study. In the second study, to enhance the effects of rehabilitation, brain stimulations were applied during cognitive training. The objective of this study was to explore the effectiveness of this "pseudo-ecological" cognitive training, coupled with transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) applied to the right prefrontal cortex, in patients with acquired brain injuries with executive function disorders. In this second study, two main research axes were defined to evaluate the impact of this program on behavioral performances on one hand, and changes in brain activity measured by EEG on the other hand. At behavioral level we assessed performances in daily life situations using the Goal Attainment Scale. Additionally, executive functioning was evaluated using the computerized Test of Attentional Performance battery before and after the intervention. A final article, in the form of a scoping review, lists all the main outcome criteria used as repeated measures in SCED studies to evaluate the effectiveness of cognitive intervention at the individual level. Our results highlight moderate effects of the intervention, mainly visible in the long term, on both behavior and electrophysiology. Furthermore, it seems that transcranial stimulation did not enhance the effects of the intervention results were comparable in our two SCED studies, with at least one of the three objectives achieved for 8 patients out of 15 in both cases. Finally, the conclusions of the scoping review highlight the importance of choosing wisely the repeated measure in SCED studies, while providing a visual tool to aid in this choice. This thesis contributes to advancing knowledge on the rehabilitation of dysexecutive syndrome, allowing for the refinement of profiles of responder and non-responder patients to optimize their management. Furthermore, this work helps to better understand the impact of a cognitive program on brain activity. Future investigations are needed to identify more objective neurofunctional markers in EEG as effective rehabilitation predictors.