



HAL
open science

Neuropsychologie et neuroimagerie des troubles de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal

Sophie Hennion

► **To cite this version:**

Sophie Hennion. Neuropsychologie et neuroimagerie des troubles de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2015. Français. NNT : 2015LIL2S048 . tel-01424154

HAL Id: tel-01424154

<https://theses.hal.science/tel-01424154>

Submitted on 2 Jan 2017

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.

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II

Discipline : **NEUROSCIENCES**

ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

Présentée et soutenue publiquement par

Sophie Hennion

Le mercredi 16 septembre 2015

<p>NEUROPSYCHOLOGIE ET NEUROIMAGERIE DES TROUBLES DE COGNITION SOCIALE DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL</p>

Réalisée au sein de l'unité INSERM U-1171

et du service de neurophysiologie clinique, unité d'épileptologie, du CHRU de Lille

Composition du jury

Frédérique Bonnet-Brilhault	Professeur des Universités, Tours	Examineur
Xavier Delbeuck	Docteur en Psychologie, Lille	Collaborateur
Philippe Derambure	Professeur des Universités, Lille	Directeur
François Mauguière	Professeur des Universités, Lyon	Rapporteur
Dana Samson	Professeur des Universités, Louvain	Rapporteur
William Szurhaj	Maître de conférences, Lille	Directeur

« Le problème ce n'est pas que les meilleures choses aient une fin mais les pires un début. »

Stéphane Charbonnier.

*A Sophie et Jean Sielski,
A Thérèse et Marcel Hennion,
A Bertrand Hollemaert*

Je remercie vivement les rapporteurs de ce travail de thèse,

Monsieur le Professeur François Mauguière,

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté d'être rapporteur et membre du jury de ce travail de thèse. Je vous remercie vivement d'avoir agréé ce travail par votre regard scientifique et clinique en épileptologie au cours des différents comités de suivi de thèse réalisés.

Madame le Professeur Dana Samson,

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être rapporteur et membre du jury de ce travail de thèse. Je vous remercie vivement d'avoir partagé votre expertise dans le domaine de la cognition sociale lors des différents comités de suivi de thèse réalisés. Vos conseils et questionnements avisés ont contribué à enrichir nos études.

Ainsi que les autres membres du jury,

Madame le Professeur Frédérique Bonnet-Brilhault,

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être membre du jury de ce travail de thèse. Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements et mon profond respect.

Monsieur le Docteur Xavier Delbeuck,

Je te suis très reconnaissante de ton implication dans ce travail de thèse. Je te remercie vivement pour le partage de ton expertise en neuropsychologie, ta disponibilité, tes multiples relectures, tes conseils avisés et tes encouragements tout au long de ce travail. Je suis ravie que nous continuions à développer des projets de recherche communs. Un autre défi s'offre à nous... tes 40 ans, et je n'ai aucun doute sur son accomplissement !

Monsieur le Professeur Philippe Derambure,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté, et même d'avoir encouragé, l'arrivée d'une neuropsychologue de plus au sein du service. Vous vous êtes montré disponible, bienveillant et encourageant tout au long de ce travail de thèse. Je suis ravie d'avoir intégré l'équipe des neuro-psycho-physiologistes et que nous puissions poursuivre les projets engagés !

Monsieur le Docteur William Szurhaj,

Je te remercie vivement d'avoir accepté de te lancer dans un tel projet ! Tu m'as fait découvrir le monde de l'épilepsie dans son aspect recherche mais également clinique. Ces dernières années ont été pour moi très formatrices. Je te suis très reconnaissante pour le temps que tu as consacré au suivi de ce travail et à son bon déroulement, pour tes conseils et tes encouragements, ainsi que pour l'autonomie et la confiance que tu m'as accordées afin de le mener.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui ont permis de mener à bien ce travail de thèse,

L'ensemble des participants des études menées, pour le temps consacré lors des passations et la confiance qu'ils m'ont accordée. Les échanges qui ont eu lieu lors de ces rencontres ont été pour moi très constructifs d'un point de vue professionnel mais également humain.

Renaud Lopes, pour m'avoir initié à la programmation Matlab (même si ce n'est pas encore gagné !), pour ton assistance technique lors des enregistrements IRM (aucun boîtier réponse ne te résiste) et pour m'avoir transmis un peu de tes savoirs dans le traitement des données de neuroimagerie. Je suis ravie que nous continuions à collaborer sur des projets de recherche.

Hélène Béhal, pour ton aide et tes conseils précieux lors de la réalisation des statistiques des études comportementales menées. Je te remercie pour ta disponibilité et d'avoir supporté ma psychorigidité statistique.

Louise Tyvaert, pour ton aide dans le recrutement des patients, pour ta participation aux appels à projets réalisés, tes encouragements et surtout pour m'avoir permis de progresser en anglais sans jamais me ridiculiser publiquement (oui oui... you « know » do it !). Tes intuitions scientifiques (telles que celles menant à la conclusion que le rythme Lambda est nécessaire à la réalisation d'un Sudoku) me manquent. Je n'ai aucun doute sur le fait que nous accomplirons très prochainement des projets de recherche Ch'ti-Nancéiens ou des escapades en ultralight avec la Big-Agnes.

Les infirmières de l'unité d'épileptologie, et notamment Françoise Derisbourg, Haquima Belfar, Céline Goron, Aurore Beaurain et Aurélie Aubry, pour le temps que vous avez consacré à éplucher les dossiers des patients les vendredis après-midis, pour les petits cafés les lundis matins au 4^{ème} « en attendant... » et pour vos encouragements. Les vidéos attestent que j'ai encore des progrès à faire dans l'interrogatoire des patients lors d'une crise... J'ai donc encore beaucoup à apprendre à vos côtés.

Les épéptologues, et notamment Christine Monpeurt, Céline Tard, Maxime Chochoi, Arnaud Delval, Marie-Pierre Perriol, pour leur contribution au recrutement des patients et leur intérêt pour les études que nous avons menées.

Les neuroradiologues, et notamment Christine Delmaire et Jérôme Hodel, pour l'interprétation des données d'imagerie structurelle des participants recrutés au cours des études.

Katia Koelkebeck, pour sa collaboration lors de la mise en place de l'étude en IRM fonctionnelle, qui a mené à la réalisation d'un des articles de ce travail de thèse.

Fabien d'Hondt, pour sa collaboration lors de la mise en place d'une des études comportementales de ce travail de thèse, mais également pour ses conseils et corrections avisés lors de la rédaction de l'article correspondant.

Henrique Sequeira, pour sa collaboration lors de la mise en place d'une des études comportementales de ce travail de thèse, et pour ses conseils et corrections avisés lors de la rédaction de l'article correspondant. Vous m'avez fait découvrir l'univers des neurosciences affectives dès ma seconde année de Licence de Psychologie à l'Université de Lille 3 et je vous en remercie. J'ai toujours en mémoire ce premier cours de neuroanatomie, qui a sans nul doute orienté mon choix de spécialisation en neuropsychologie et mon inscription en thèse de neurosciences.

Kathy Dujardin, pour avoir pris le temps de me contacter au cours de mon Master 2 Recherche, notre échange m'avait encouragé à poursuivre la recherche. J'ai toujours été très impressionnée par vos qualités professorales, d'analyse scientifique et l'étendue de vos savoirs en neuropsychologie. Je vous suis très reconnaissant pour votre soutien tout au long de mon parcours, et notamment pour vos conseils avisés de collaborations ainsi que vos propositions professionnelles qui m'ont beaucoup touchée.

Isabelle Bonnotte, pour m'avoir initiée à la recherche en Master 1 de Psychologie à l'Université Lille 3. J'ai une profonde admiration pour vos qualités humaines et professionnelles. Je prends pour modèle votre rigueur scientifique, vos connaissances littéraires et musicales, votre bienveillance à l'égard d'autrui et vos capacités d'analyses des conduites humaines. Vous m'avez permis de croire tout au long de mon parcours universitaire que la persévérance, l'enthousiasme et l'intégrité permettent de dépasser le champ du possible. J'espère que nous aurons très vite l'occasion de reprendre nos moments d'échanges dans ce lieu qui nous est maintenant familier.

Marine Brion et Nathalie Pecheux, pour votre contribution à la réalisation des évaluations neuropsychologiques des patients et vos encouragements.

Marion Clignet, pour votre engagement dans la recherche en épileptologie qui nous a permis de financer l'étude en IRM fonctionnelle menée dans le cadre de ce travail de thèse. J'ai été très impressionnée de faire votre rencontre et honorée de votre intérêt pour nos projets de recherche.

Les partenaires financiers de ce travail de thèse, le Conseil Régional du Nord-Pas de Calais, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, la Fédération Française pour la Recherche sur l'Epilepsie, l'Ecole Doctorale Biologie-Santé de l'Université Lille 2 et the 30th International Epilepsy Congress, pour l'intérêt qu'ils ont porté à nos projets de recherche.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien indispensable au cours de ces dernières années (et même bien plus encore),

Ma famille et mes amis,

Papounet et Mamounette, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels ! J'ai toujours pu accomplir mes rêves grâce à vous... Ps. Cette fois ci, c'est promis... j'arrête !

Juju, Ali et (plus récemment) **Zoulette**, vous m'avez permis de reconsidérer les priorités lors des moments passés dans votre « petite maison dans la prairie ». Toi seul (mon frère préféré et adoré) le sais « ce qui me caractérise de façon perpétuelle... ».

PTC (qui se reconnaîtra !), merci d'avoir agrémenté mes lectures d'envolées littéraires quelque peu métaphoriques (telles que le « nour'Īsāge ») et d'enrichir mes réflexions de considérations pluri..., multi..., géo.... ! Sunday smile.

Sylvie, pour m'avoir généreusement et en toute simplicité ouvert les portes de sa demeure et m'avoir fait profiter de ses compétences culinaires lors de la rédaction du manuscrit.

Mon Parrain, Nathalie, Choupie et MAC, qui doivent très fréquemment supporter de tomber sur mon répondeur ou l'absence de réponse à leurs textos (promis je change de téléphone très prochainement). Je vais maintenant avoir un peu plus de temps libre pour initier ma filleule à la randonnée et pourquoi pas dans quelques années à la voile près des côtes Bretonnes ? Rq. Ouf, j'ai quand même terminé les études avant que ma filleule ne passe le Bac !

B. qui m'a « toujours connu en thèse » ! Tu as su m'épargner de toutes les contraintes du quotidien au cours de ces derniers mois avec beaucoup de patience. Je ne vais pas dévoiler mes/nos lundis matins... Sans toi, ton affection et tes attentions par milliers, tout aurait été bien plus compliqué ! On va pouvoir maintenant compléter ensemble mon petit carnet « si j'avais... ». Ps. Vivement la prochaine soupe à la tomate.

Marie-Hélène et Luc, cette journée est importante pour de multiples raisons ! Merci pour vos encouragements !

Lucie, je te décerne officiellement le prix Nobel du sauvetage de la thésarde en détresse pour (entre autres) : tes corrections orthographiques agrémentées de commentaires humoristiques, le prêt de tes biens personnels (ex. un ordinateur fonctionnel à quelques semaines de la soutenance !), ta gestion de l'impression d'un manuscrit de la plus haute importance dans un délai limité, la livraison de la carbonnade flamande, tes conseils en communication, mais également pour tous ces fous rires dont quelques reliques sont affichées dans mon bureau ! Notre mission « thèse » est accomplie mais bien heureusement nous avons finis par trouver (après un temps de réflexion inestimable sur divers bancs et terrasses franco-italiennes) un nouveau projet, la dentelle de Bailleul !

Maxime, mon colocataire, merci pour les pauses sur les bancs du jardin de Salengro et pour avoir rendu mes weekends de labeur à l'hôpital plus conviviaux ! Je ne te promets pas d'être présente lors de toutes tes futures gardes, mais à l'occasion, en souvenir d'un temps révolu, je viendrai savourer un ou deux de tes sushis. Ps. Ce n'est pas la peine de changer la plaque du bureau !

Perrine, mon ancienne colocataire, qui supporte et encourage depuis maintenant quelques années les thésardes de l'équipe ! Merci de m'avoir laissé envahir un de tes bureaux et quelques-unes de tes étagères lors de mon arrivée au 1^{er}, d'avoir partagé ta bouilloire et quelques-uns de tes raccourcis sous word, de me faire réviser mon solfège et notamment mes gammes, et de contribuer au bonheur auditif de mon voisin en me photocopiant les partitions des chansons de notre adolescence (ex. Reality).

Fabienne, merci pour toutes tes attentions à mon égard : les petits chocolats, les pauses cigarettes, la carte postale, les stylos quatre couleurs, le papier photo, le recrutement de dernière minute de participants...

Amélie F, merci pour ta bonne humeur, ton humour (encore plus fin que Michelle Laroque) et la diversité de tes sujets de conversation lors de nos sessions pédestres matinales « Répu-CHRU ».

Laurence, merci pour les envoies de figures du livre sacré des neurosciences !

Amélie P, merci pour tes encourageants. Il faudra que tu m'expliques comment tu fais pour avoir une testothèque si remplie ? Allez courage, c'est bientôt la fin !

Hervé, merci pour les moments de débriefing dans ton bureau et tes encouragements !

Marie-Dominique et Isabelle, merci pour votre bonne humeur et vos encouragements !

Asma, merci pour le prêt de ton ordinateur !

Christopher et Alexandre, merci pour vos encouragements et les « tea-time » souvent accompagnés de quelques sucreries. Vous êtes les prochains sur la liste ! Bon courage pour cette dernière ligne droite !

La fine équipe du RéZoo (dont les anciens), Emeric, Priscilla, Myrtille, Jordan, Hélène, Charlotte. Vous avez été très soutenant pendant mon Master 2 Recherche et vous n'avez pas cessé de m'encourager pendant la thèse. Votre enthousiasme à dépatouiller des situations impossibles me manque toujours autant.

L'équipe du FAM, et notamment Audrey, Estelle, Amélie, Esla, Sidonie, Denise et Vincent. Un grand merci pour votre accueil, ainsi que pour la compensation de mes troubles attentionnels et de mes anomalies, les repas mijotés le midi, la prescription d'huiles essentielles, la séance de relaxation en salle Snoez, les modifications d'emploi du temps... pendant les mois de rédaction.

Caroline, depuis le RTC (même si tu n'es pas allée à Rang-du-Fliers)... Merci pour les « blablablas de 5 minutes grand max ! » accompagnés de p'tits cafés en neurophy, les soirées champ' et tarte au camembert, pour tous mes anniversaires (dont celui dans les arbres), pour tous mes cadeaux à pois et pour m'avoir fait dormir avec la photocopieuse le jour de tes 30 ans ! A toi de jouer maintenant !

Myriam, qui est exceptionnelle en tout point ! Tu m'as montré la voie pour bien des choses ! Merci pour tes conseils, tes encouragements, ton enthousiasme, nos petits moments au pain quotidien et nos petites pauses café au conservatoire, pour le sauvetage de formations, pour ma première session couture... Vivement notre prochain DU et nos prochaines soirées à l'ONL !

Cécile (ou Lio) et Fred, les meilleurs voisins du monde !

Sarah, qui m'a rendu plus résistante aux tentations des sopranes et m'a fait découvrir son univers musical.

Amélie C, merci de m'avoir chaleureusement accueillie à Montréal après ma présentation à l'IEC !

Yon, Perrine, David, Delphine, Ztazou, un quintette exceptionnel, qui peut corriger les fautes d'orthographe d'un manuscrit de thèse en un temps record ! Merci pour les grandes bouffées d'air sur fond musical, les chemins de rando en Patagonie, les pensées en direct de l'Inde, de l'Allemagne, de la Bretagne, le tirage des cartes via gmail, les cartons dans la cave, mes ailes de coccinelles... et pour avoir supporté mes monologues sur la thèse ! C'est promis, je lève le pied l'année prochaine !

Sommaire

Résumé.....	9
Abréviations.....	11
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux.....	13
Introduction générale.....	14
Partie théorique.....	17
Chapitre 1.....	18
L'épilepsie du lobe temporal.....	18
1. Généralités sur les épilepsies.....	18
1.1. Historique.....	18
1.2. Critères diagnostiques.....	19
1.3. Classifications.....	19
2. Généralités sur l'épilepsie du lobe temporal.....	20
2.1. Classification.....	20
2.2. Prise en charge thérapeutique.....	22
2.3. Mécanismes étiologiques.....	22
3. Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe temporal.....	24
3.1. Historique.....	24
3.2. Objectifs de l'évaluation neuropsychologique.....	25
3.3. Troubles cognitifs associés à l'épilepsie du lobe temporal.....	26
3.4. Troubles cognitifs et qualité de vie.....	27
3.5. Conclusion.....	28
4. Troubles dépressifs et épilepsie du lobe temporal.....	29
4.1. Historique.....	29
4.2. Prévalence des troubles dépressifs.....	29
4.3. Une symptomatologie dépressive atypique.....	30
4.4. Approche dimensionnelle des troubles dépressifs.....	31
4.4.1. Troubles dépressifs et anxieux.....	31
4.4.2. Troubles dépressifs et anhédonie.....	32
4.4.3. Troubles dépressifs et apathie ?.....	33
4.4.4. Troubles dépressifs et alexithymie.....	34
4.5. Mécanismes étiologiques des troubles dépressifs.....	35
4.5.1. Processus intrinsèques.....	35

4.5.2. Processus extrinsèques	36
4.6. Conséquences des troubles dépressifs.....	37
4.6.1. Diminution du contrôle des crises	37
4.6.2. Augmentation du risque suicidaire.....	37
4.6.3. Altération de la qualité de vie.....	37
4.7. Conclusion.....	38
Chapitre 2	40
Les capacités de cognition sociale.....	40
1. Définir la cognition sociale	40
2. Le traitement émotionnel.....	40
2.1. Historique.....	41
2.2. Les approches théoriques contemporaines du concept d'émotion	42
2.3. Les bases cérébrales du traitement émotionnel	45
2.3.1. Des structures cérébrales spécifiquement dédiées aux émotions primaires ?.....	45
2.3.2. L'amygdale.....	45
2.3.3. Le cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal	46
2.3.4. Une latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel ?	47
2.4. La reconnaissance émotionnelle.....	48
2.4.1. La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles	49
2.4.1.1. La perception des visages	49
2.4.1.2. Le modèle de Bruce et Young (1986)	49
2.4.1.3. Le modèle de Haxby et collaborateurs (2000).....	50
2.4.1.4. Le modèle d'Adolphs (2002).....	51
2.4.2. La reconnaissance des expressions vocales émotionnelles	53
2.4.2.1. L'expression vocale émotionnelle	53
2.4.2.2. Le modèle de Schirmer et Kotz (2006)	54
2.4.2.3. Latéralisation hémisphérique de la reconnaissance des expressions vocales émotionnelles	55
2.4.2.4. Implication de l'amygdale et de la formation hippocampique dans la reconnaissance des expressions vocales émotionnelles	56
2.4.3. Développement des capacités de reconnaissance émotionnelle	56
2.4.4. Les tâches de reconnaissance émotionnelle.....	57
2.5. L'expérience émotionnelle	58
2.5.1. Modèles théoriques centraux de l'expérience émotionnelle.....	58
2.5.2. Modèles théoriques périphériques de l'expérience émotionnelle.....	59
2.5.3. Une méthode d'évaluation de l'expérience émotionnelle	60

3. La théorie de l'esprit.....	60
3.1. Historique.....	61
3.2. Approches théoriques de la théorie de l'esprit.....	62
3.3. Distinctions fonctionnelles relatives à la théorie de l'esprit.....	64
3.3.1. Décodage des états mentaux et raisonnement sur les états mentaux.....	64
3.3.2. Théorie de l'esprit cognitive et théorie de l'esprit affective.....	64
3.3.3. Architecture cognitive de la théorie de l'esprit.....	65
3.4. Bases cérébrales des capacités de théorie de l'esprit.....	66
3.5. Développement des capacités de théorie de l'esprit.....	68
3.6. Tâches de théorie de l'esprit.....	70
4. Capacités de cognition sociale et empathie.....	71
5. Conclusion.....	73
Chapitre 3.....	74
Capacités de cognition sociale et épilepsie du lobe temporal.....	74
1. Les capacités de reconnaissance émotionnelle.....	75
1.1. Etudes comportementales des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles.....	75
1.1.1. Troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de valence négative ..	75
1.1.2. Effet de la présence d'une lésion cérébrale temporo-mésiale.....	76
1.1.3. Effet de la latéralité de l'épilepsie.....	76
1.1.4. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie.....	77
1.1.5. Effet du type d'épilepsie du lobe temporal.....	78
1.2. Etudes comportementales des capacités de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles.....	78
1.2.1. Troubles de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles de valence négative ..	78
1.2.2. Effet de la latéralité de l'épilepsie.....	80
1.2.3. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie.....	81
1.3. Troubles de reconnaissance émotionnelle, troubles dépressifs et altération de la qualité de vie	82
1.4. Etude en neuroimagerie structurelle et fonctionnelle du traitement émotionnel des expressions faciales émotionnelles de peur.....	84
2. Les capacités d'expérience émotionnelle.....	87
2.1. Etudes comportementales des capacités d'expérience émotionnelle.....	87
2.2. Etudes en neuroimagerie fonctionnelle du traitement émotionnel de scènes.....	89
3. Les capacités de théorie de l'esprit.....	90
3.1. Etudes comportementales des capacités de théorie de l'esprit.....	90
3.1.1. Troubles de théorie de l'esprit à la tâche des faux pas.....	90
3.1.1.1. Etude princeps.....	90

3.1.1.2. Effet de la présence d'une lésion cérébrale temporo-mésiale	91
3.1.1.3. Effet de la latéralité de l'épilepsie	91
3.1.1.4. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie	91
3.1.1.5. Effet du type et de l'étiologie de l'épilepsie du lobe temporal.....	92
3.1.1.6. Effet de la nature des états mentaux inférés	93
3.1.2. Troubles de théorie de l'esprit identifiés à partir d'autres tâches de théorie de l'esprit	93
3.2. Troubles de théorie de l'esprit, troubles dépressifs et altération de la qualité de vie	95
3.3. Etudes en neuroimagerie fonctionnelle des troubles de théorie de l'esprit	96
4. Troubles de cognition sociale et empathie	98
5. Perspectives de recherche.....	98
Chapitre 4	99
Objectifs et hypothèses.....	99
1. Etudes comportementales des troubles de cognition sociale associés à l'épilepsie du lobe temporal	100
1.1. Caractérisation des troubles de cognition sociale.....	100
1.1.1. Caractérisation des troubles de reconnaissance émotionnelle	100
1.1.2. Caractérisation des capacités d'expérience émotionnelle.....	101
1.1.3. Caractérisation des troubles de théorie de l'esprit.....	102
1.1.4. Caractérisation des capacités d'empathie	102
1.2. Identification des facteurs de risque cliniques de troubles de cognition sociale	103
1.3. Etude des relations entre les troubles de cognition sociale, les troubles dépressifs, l'altération de la qualité de vie.....	103
2. Etude en neuroimagerie fonctionnelle des bases cérébrales des troubles de théorie de l'esprit chez les patients épileptiques du lobe temporal.....	104
 Partie expérimentale	106
Chapitre 5	107
Etudes comportementales des troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal.....	107
1. Participants (communs aux études 1, 2 et 3).....	107
2. Procédures expérimentales	108
2.1. Evaluation des capacités de cognition sociale.....	108
2.1.1. Tâches de reconnaissance émotionnelle (étude 1).....	109
2.1.1.1. Tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles	109
2.1.1.2. Tâche de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles	110
2.1.2. Tâche d'évaluation de l'expérience émotionnelle (étude 2).....	111

2.1.3. Tâches de théorie de l'esprit (étude 3).....	113
2.1.3.1. Tâche des faux pas.....	114
2.1.3.2. Tâche de compréhension de sarcasmes	115
2.1.3.3. Tâche de compréhension d'actions mentales	116
2.2. Evaluation psychocomportementale (commune aux études 1, 2 et 3).....	117
2.3. Evaluation de la qualité de vie (commune aux études 1, 2 et 3)	118
3. Analyses des données.....	118
3.1. Analyses des données communes aux études 1, 2 et 3.....	118
3.2. Analyses des données spécifiques à l'étude 1	119
3.3. Analyses des données spécifiques à l'étude 2	120
3.4. Analyses des données spécifiques à l'étude 3	120
4. Manuscrits études 1, 2 et 3	122
4.1. Manuscrit étude 1	123
4.2. Manuscrit étude 2	124
4.3. Manuscrit étude 3	125
Chapitre 6.....	126
Etude en neuroimagerie fonctionnelle des troubles de théorie de l'esprit chez les patients épileptiques du lobe temporal mésial avec sclérose hippocampique.....	126
1. Participants.....	126
2. Procédure expérimentale	127
2.1. Tâche de théorie de l'esprit	127
2.2. Acquisition des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.....	129
3. Analyses des données.....	130
3.1. Analyse des données comportementales	130
3.2. Analyse des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.....	130
4. Manuscrit étude 4	133
Synthèse et perspectives.....	134
Chapitre 7.....	135
Discussion générale.....	135
1. Impact d'une épilepsie du lobe temporal sur les capacités de cognition sociale.....	135
1.1. Troubles de reconnaissance émotionnelle	136
1.1.1. Troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive	136
1.1.2. Présence de biais émotionnels.....	138
1.1.3. Dissociation entre les troubles de reconnaissance des expressions émotionnelles de peur en modalité visuelle et auditive.....	138

1.1.4. Effet de la latéralité et de la présence d'une sclérose hippocampique sur les capacités de reconnaissance des expressions faciales de peur.....	139
1.1.5. Absence d'effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie sur les capacités de reconnaissance émotionnelle ?	141
1.1.6. Interprétation des troubles de reconnaissance émotionnelle	142
1.2. Troubles des capacités d'expérience émotionnelle	143
1.2.1. Présence d'un hyperarousal pour les stimuli émotionnellement neutres.....	143
1.2.2. Congruence partielle entre les troubles de reconnaissance émotionnelle et d'expérience émotionnelle	143
1.3. Troubles des capacités de théorie de l'esprit.....	144
1.3.1. Troubles des capacités de théorie de l'esprit cognitive et affective	144
1.3.2. Absence d'effet du type, de l'étiologie et de la latéralité de l'épilepsie.....	146
1.3.3. Effet de l'âge et de la durée de l'épilepsie.....	146
1.3.4. Interprétation des troubles de théorie de l'esprit	147
1.4. Troubles de cognition sociale et empathie	147
1.5. Association entre les troubles de cognition sociale, les troubles dépressifs et l'altération de la qualité de vie chez les patients épileptiques du lobe temporal	149
1.5.1. Caractérisation des troubles dépressifs associés à l'épilepsie du lobe temporal à partir d'une approche dimensionnelle.....	149
1.5.2. Association entre les troubles de cognition sociale, la symptomatologie dépressive, et l'altération de la qualité de vie	150
2. Impact d'une épilepsie du lobe temporal sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de cognition sociale.....	152
2.1. Anomalies cérébrales fonctionnelles et troubles de théorie de l'esprit	152
2.2. Anomalies cérébrales structurelles et troubles de théorie de l'esprit	155
3. Limites expérimentales générales des études menées	156
Chapitre 8.....	158
Perspectives de recherche et conclusion.....	158
1. Etude des liens entre les troubles dépressifs et l'apathie.....	158
2. Etude des bases cérébrales des troubles du traitement émotionnel	159
3. Caractérisation d'autres capacités de cognition sociale	160
3.1. Définir la cognition morale	161
3.2. Cognition morale et épilepsie du lobe temporal.....	161
4. Caractérisation de l'effet d'une chirurgie de l'épilepsie du lobe temporal sur les capacités de cognition sociale.....	162
4.1. Facteurs associés aux modifications cognitives au décours d'une chirurgie.....	163

4.2. Troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal post-chirurgicaux	164
4.3. Etudes longitudinales des capacités de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal pré et post-chirurgicaux.....	164
4.4. Objectifs des études futures.....	166
5. Etude des possibilités de remédiation des troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal.....	167
6. Conclusion.....	167
Bibliographie.....	169
Annexes.....	210
Annexe 1. Extraits de la traduction d'Emile Littré (1861) « <i>de morbo sacro</i> », « <i>la maladie sacrée</i> »	210
Annexe 2. Curriculum Vitae	211

Résumé

Chez les patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal (ELT), des troubles cognitifs sont fréquemment décrits. Toutefois, certaines capacités cognitives restent à ce jour peu explorées dans le domaine de la recherche en épiléptologie et non évaluées en pratique clinique, telles que les capacités de cognition sociale. Pourtant, des difficultés psychosociales et psychocomportementales ainsi qu'une altération de la qualité de vie (notamment dans sa dimension sociale) sont relevées chez les patients ELT et elles pourraient être en relation avec des perturbations de la cognition sociale. Par ailleurs, les anomalies cérébrales retrouvées chez ces patients, situées à proximité mais également plus à distance du foyer épileptique, comprennent des structures sous-tendant les capacités de cognition sociale. Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse était la caractérisation des capacités de cognition sociale des patients ELT d'un point de vue comportemental et en neuroimagerie.

Les études comportementales menées ont permis de préciser l'impact d'une ELT unilatérale sur les capacités de cognition sociale. Il est notamment mis en évidence chez les patients ELT : (i) des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive associés à la présence de biais émotionnels, (ii) une modification de l'expérience émotionnelle, et (iii) des déficits de théorie de l'esprit (TdE) plus particulièrement prononcés sur le versant affectif de cette capacité. Certaines caractéristiques cliniques (âge de début, durée, latéralité de l'épilepsie, présence d'une sclérose hippocampique) peuvent moduler la sévérité de ces troubles. Par ailleurs, ces troubles sont associés à certaines perturbations psychocomportementales (anhédonie, apathie, modifications de l'affectivité et de l'empathie) et à une altération de la qualité de vie des patients.

Sur base de ces études comportementales, nous avons identifié que les troubles de TdE apparaissent fréquents, affectant plus de 80 % des patients ELT. Une étude en neuroimagerie fonctionnelle et l'analyse de données de neuroimagerie structurelle préliminaires ont permis de préciser l'impact d'une ELT sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE. Nous relevons notamment que chez les patients ELT mésial avec sclérose hippocampique, les troubles de TdE semblent liés à des anomalies cérébrales situées principalement à distance du foyer épileptique, dépendantes de la latéralité de l'ELT et modulées par l'âge de début d'épilepsie.

En conclusion, dans une perspective de compréhension et de prise en charge globale des patients ELT, il convient de ne pas négliger l'étude des troubles de cognition sociale chez ces patients, et leur évaluation en pratique clinique devrait être plus systématique.

Mots clés : épilepsie du lobe temporal, cognition sociale, imagerie fonctionnelle, traitement émotionnel, théorie de l'esprit, troubles psychocomportementaux, empathie, qualité de vie.

In patients suffering from temporal lobe epilepsy (TLE), cognitive disorders are frequently described. However, until now some cognitive capacities remain poorly explored in the field of epileptology research and not evaluated in clinical practice, such as social cognition capacities. However, psychosocial and psychobehavioral difficulties and an impaired quality of life (particularly in its social dimension) are raised in TLE patients and could be related to social cognition disorders. Furthermore, the cerebral abnormalities found in TLE patients, located close to the epileptic focus and also in more distant regions, include structures that support social cognition capacities. In this context, the general objective of this thesis was the characterization of social cognition capacities in TLE patients from a behavioral and neuroimaging point of view.

Behavioral studies have allowed to specify the impact of unilateral TLE on social cognition capacities. It is notably identified in TLE patients: (i) emotion recognition disorders in both visual and auditory modality associated with emotional biases, (ii) changes in emotional experience, and (iii) theory of mind (ToM) disorders especially affecting the affective dimension of this capacity. Some clinical characteristics (age at onset, duration, laterality of epilepsy and presence of hippocampal sclerosis) can modulate the severity of these disorders. Furthermore, these disorders are associated with several psychobehavioral disorders (anhedonia, apathy, modified affectivity and empathy) and a worse quality of life for patients.

On the basis of behavioral studies, it is identified that ToM impairments appear common, affecting more than 80 % of TLE patients. A functional neuroimaging study and preliminary structural imaging data analysis have allowed to specify the TLE impact on the cerebral network underlying the ToM capacities. It is notably identified that in mesial TLE patients with hippocampal sclerosis, ToM disorders mainly reflect cerebral abnormalities located in distant cerebral regions from the epileptic focus, dependent of the laterality of epilepsy and modulated by the age at onset of epilepsy.

In conclusion, in order to improve the understanding and the overall care of TLE patients, the investigation of social cognition disorders in these patients should not be neglected, and their assessment in clinical practice should be more regular.

Key words: temporal lobe epilepsy, social cognition, functional imaging, emotional process, theory of mind, psychobehavioral disorders, empathy, quality of life.

Abréviations

BDI = Beck Depression Inventory
DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG = électroencéphalographie/électroencéphalographique(s)
ELT = épilepsie du lobe temporal/épileptiques du lobe temporal
FDR = False Discovery Rate
FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery
fNART = french adaptation of the National Adult Reading Test
IAPS = International Affective Picture System
ILAE = International League Against Epilepsy
IRI = Interpersonal Reactivity Index
IRM = imagerie par résonance magnétique
LARS = Lille Apathy Rating Scale
MATLAB = Matrix Laboratory
MoCA = Montreal Cognitive Assessment
PANAS = Positive and Negative Affect Schedule
PAS = Physical Anhedonia Scale
PM-47= Raven's Coloured Progressive Matrices
QI = quotient intellectuel
QOLIE-31 = Quality of Life Inventory in Epilepsy-31
QOLIE-89 = Quality of Life Inventory in Epilepsy-89
SAS = Social Anhedonia Scale
SH = sclérose hippocampique
STAI = State-Trait Anxiety Inventory
TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale-20
TdE = théorie de l'esprit
TEMP = tomographie à émission monophotonique
TEP = tomographie par émission de positons

Liste des figures

Figure 1. Représentation schématique des structures temporo-mésiales et du lobe temporal.....	21
Figure 2. Les photographies des expressions faciales émotionnelles primaires ou basiques utilisées par Ekman dans des études interculturelles	42
Figure 3. Représentation de la relation entre la dimension de valence et la dimension d’arousal de l’expérience émotionnelle	43
Figure 4. Représentation schématique du modèle des processus composants	44
Figure 5. Représentation schématique du modèle de Bruce et Young (1986)	50
Figure 6. Représentation schématique du modèle de Haxby et collaborateurs (2000).....	51
Figure 7. Représentation schématique du modèle d’Adolphs (2002).....	53
Figure 8. Représentation schématique du modèle de Schirmer et Kotz (2006)	55
Figure 9. Représentation schématique de l’architecture cognitive de la théorie de l’esprit	66
Figure 10. Exemples de visages féminins représentant les six catégories d’expressions faciales émotionnelles utilisées	109
Figure 11. Procédure de la tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles	110
Figure 12. Exemples de photographies sélectionnées issues de la base de données IAPS.....	111
Figure 13. Protocole de la tâche d’évaluation de l’expérience émotionnelle	113
Figure 14. Exemples de scénarios sans faux pas et avec un faux pas.....	114
Figure 15. Exemples de scénarios se terminant par une remarque sarcastique directe, indirecte, et sincère.....	116
Figure 16. Exemples de scénarios se terminant par une action mentale et une action physique.....	117
Figure 17. Exemple du déroulement temporel d’une animation présentée	128
Figure 18. Procédure de la tâche the animated shapes	129

Liste des tableaux

Tableau 1. Valence (moyenne ; médiane \pm écart-type) et arousal (moyenne ; médiane \pm écart-type) des photographies déplaisantes, neutres et plaisantes sélectionnées	112
--	-----

Introduction générale

*« L'homme est un être sociable ;
la nature l'a fait pour vivre avec ses semblables. »
Aristote - Extrait de Ethique à Nicomaque*

L'épilepsie se caractérise par une prédisposition durable du cerveau à générer des crises et par des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychocomportementales et sociales à cette affection. L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est le syndrome épileptique focal le plus fréquent. Chez les patients épileptiques du lobe temporal (patients ELT), le retentissement de la pathologie épileptique sur la qualité de vie, l'intégration sociale, familiale et professionnelle est important. Le handicap peut être expliqué en partie par la survenue imprévisible et itérative des crises d'épilepsie. Toutefois, il ne faut pas négliger l'impact des troubles cognitifs et psychocomportementaux, représentant de fréquentes comorbidités.

La neuropsychologie de l'épilepsie représente un domaine d'étude majeur depuis presque un siècle. Les études en neuropsychologie de l'épilepsie ont pu mettre en exergue la présence de difficultés cognitives chez les patients ELT, touchant notamment leurs capacités mnésiques. Associées aux dysfonctionnements de réseaux cérébraux spécifiques, elles apportent une information clinique utile à la caractérisation de la pathologie épileptique. Leur évaluation ainsi que leur remédiation apparaissent indispensables dans une perspective de compréhension et de prise en charge globale des patients. Néanmoins, l'implication des troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT dans l'altération de leur qualité de vie demeure peu étayée et controversée.

Parmi les troubles psychocomportementaux associés à l'ELT, les troubles dépressifs sont les plus fréquemment rencontrés. Ils constituent spécifiquement un facteur majeur de l'altération de la qualité de vie des patients et un risque important de passage à l'acte suicidaire. Par ailleurs, ils ont un impact négatif sur la réponse aux traitements, pharmacologique et chirurgical, augmentant ainsi le risque de pharmaco-résistance et de non suppression des crises après une chirurgie de l'épilepsie du lobe temporal. Le dépistage des troubles dépressifs chez les patients épileptiques ainsi que leur prise en charge représentent un challenge en épileptologie. En effet, les troubles dépressifs associés à l'épilepsie partagent rarement l'ensemble des critères diagnostiques classiques et leurs mécanismes étiologiques n'ont pas encore été clairement identifiés. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une implication des troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT sur, d'une part, l'émergence de troubles dépressifs et, d'autre part, l'altération de la qualité de vie. Néanmoins, cette hypothèse s'avère peu étayée jusqu'à ce jour.

Certaines compétences cognitives restent à ce jour sous-explorées dans le domaine de la recherche en épileptologie et non évaluées dans la pratique clinique chez le patient épileptique, telles que les capacités de cognition sociale. La cognition sociale fait référence à l'ensemble des connaissances et processus impliqués dans l'établissement d'interactions sociales satisfaisantes et adaptées. Parmi les capacités de cognition sociale, la reconnaissance des émotions chez autrui (à partir de ses expressions faciales, vocales et de sa posture), un ressenti émotionnel adapté face à l'ensemble des situations auxquelles nous pouvons être confrontés, et la possibilité d'inférer de façon adéquate des états mentaux chez autrui à partir de ses actions ou de son discours apparaissent nécessaires à notre intégration dans un environnement social. Dans une perspective développementale, les interactions sociales sont également indispensables à notre survie et contribuent à un développement harmonieux, au niveau physique, intellectuel, et psychocomportemental. L'homme est ainsi un être fondamentalement social, se construisant dans et par sa relation à l'autre. Dans toutes les pathologies où les capacités de cognition sociale sont altérées, des troubles psychocomportementaux, une faible intégration sociale, familiale et professionnelle, et plus globalement une altération de la qualité de vie sont relevés. Parmi ces pathologies, on peut notamment citer l'autisme ou la schizophrénie dont les perturbations des relations à l'autre et à l'environnement social constituent la problématique principale. Mais des troubles de cognition sociale sont également relevés dans des proportions variables chez les patients déprimés ou anxieux, et dans de nombreuses pathologies neurologiques telles que la démence fronto-temporale, les tumeurs cérébrales, l'accident vasculaire cérébral ou le traumatisme crânien par exemple. Les difficultés rencontrées chez ces patients font écho à celles rencontrées chez les patients ELT. Ainsi les troubles psychocomportementaux (tels que les troubles dépressifs) et l'altération de la qualité de vie (notamment dans sa dimension sociale) chez les patients ELT pourraient être étroitement associés à la présence de troubles de cognition sociale. Des études récentes soutiennent la présence de tels troubles chez les patients ELT. Notons que la présence de troubles de cognition sociale est compatible avec l'étendue des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles retrouvées chez les patients ELT, situées à proximité mais également plus à distance du foyer épileptique, et incluant des structures prenant en charge les capacités de cognition sociale. Par conséquent, notre travail de thèse avait pour objectif général d'étudier d'un point de vue comportemental et en neuroimagerie les troubles de cognition sociale chez les patients ELT.

La partie théorique est divisée en quatre chapitres. Le premier chapitre présente un état des lieux de certaines connaissances à ce jour disponibles sur l'ELT. Plus spécifiquement, au cours des deux premières parties de ce chapitre, quelques généralités sur l'épilepsie et l'ELT sont exposées. Une troisième partie est consacrée à la neuropsychologie de l'ELT et une quatrième partie traite des troubles dépressifs associés à l'ELT. Le second chapitre présente un bref aperçu des connaissances à ce jour disponibles dans le domaine de la cognition sociale. Nous centrons notamment notre propos sur les capacités de traitement émotionnel (et notamment sur les capacités de reconnaissance émotionnelle et d'expérience émotionnelle) et de théorie de l'esprit. Le troisième chapitre est dédié à

la présentation des résultats des principales études comportementales et en neuroimagerie récentes portant sur les capacités de cognition sociale chez les patients ELT. En lien avec les données de la littérature actuelle, les objectifs et les hypothèses de notre travail de thèse sont détaillés au cours d'un quatrième chapitre.

La partie expérimentale expose la méthodologie des études que nous avons menées afin de répondre à nos objectifs et hypothèses de thèse. Les résultats de ces études sont présentés sous la forme d'articles scientifiques. Cette partie expérimentale est divisée en deux chapitres. Le cinquième chapitre expose la méthodologie et les résultats des études comportementales réalisées, tandis que le sixième chapitre expose la méthodologie et les résultats de l'étude menée en neuroimagerie.

Enfin, la partie synthèse et perspectives est divisée en deux chapitres. Un septième chapitre est l'objet d'une réflexion sur les apports de nos travaux dans l'étude des troubles de cognition sociale mais également des perturbations psychocomportementales et de la qualité de vie chez les patients ELT, en regard des données de la littérature actuelle. Le huitième chapitre dresse quelques perspectives de recherche et fournit une conclusion générale de nos travaux.

Partie théorique

Chapitre 1.

L'épilepsie du lobe temporal

1. Généralités sur les épilepsies

L'épilepsie est l'une des pathologies neurologiques les plus fréquentes touchant environ 50 millions de personnes dans le monde [1] et 500 000 personnes en France¹. Sa prévalence instantanée est estimée entre 0.5 et 1 % et son incidence médiane à 50 pour 100 000 par an [2–4]. Toutefois, l'épilepsie n'est pas une entité clinique unique et différents types d'épilepsies peuvent être distingués.

Au cours de la première partie de ce chapitre, un bref retour historique sur les anciennes conceptualisations de l'épilepsie est réalisé. La conceptualisation moderne de l'épilepsie ainsi que ses critères diagnostiques sont présentés. Les classifications internationales en vigueur à ce jour, ainsi que leurs critères, sont exposés.

1.1. Historique

L'épilepsie était déjà connue des Babyloniens dans le « *Code d'Hammurabi* » sous la dénomination de « *benu* », et chez les égyptiens dans le « *Papyrus Ebers* » sous la dénomination de « *nsjt* ». Le terme « épilepsie » dérive du mot latin « *epilepsia* » qui provient lui-même du verbe grec « *επιλαμβάνειν* » signifiant « *prendre par surprise, saisir, attaquer* ». Nous devons à Hippocrate, au V^{ème} siècle avant JC, les premières descriptions de l'épilepsie comme une « *maladie sacrée* » ayant pour étiologie un dysfonctionnement cérébral. Le cerveau était par ailleurs décrit comme à la base des états mentaux, qu'ils soient cognitifs ou affectifs, normaux ou pathologiques (Annexe 1). Toutefois, l'épilepsie fut considérée comme le reflet d'une possession démoniaque jusqu'à la fin du XVIII^{ème} siècle. Les contributions de Tissot (1789) et de Jackson (1873), portant sur les manifestations anatomo-cliniques et physiopathologiques de l'épilepsie, ont permis l'émergence de la conception actuelle de l'épilepsie, redonnant à l'épilepsie son statut de pathologie neurologique [5,6].

¹<http://www.fondation-epilepsie.fr/>

1.2. Critères diagnostiques

L'épilepsie est caractérisée par une prédisposition durable du cerveau à générer des crises d'épilepsie et par des conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales [7]. Une crise d'épilepsie est définie par la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité cérébrale anormale, excessive ou synchrone [8]. La crise d'épilepsie résulte d'une perte d'équilibre entre les excitations et les inhibitions au sein des réseaux cérébraux [9]. L'épilepsie est ainsi décrite comme une pathologie des réseaux cérébraux corticaux et sous-corticaux [10,11].

D'un point de vue clinique, le diagnostic d'épilepsie est établi lorsque : (i) soit au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) surviennent dans un laps de temps de plus de 24 heures d'intervalle, (ii) soit une crise non provoquée (ou réflexe) survient et la probabilité de nouvelles crises est similaire au risque de récurrence générale après deux crises non provoquées (au moins 75 %) au cours des dix prochaines années, (iii) soit après le diagnostic d'une épilepsie syndrome [7]. L'épilepsie active fait généralement référence à un minimum d'une crise non provoquée au cours des cinq années précédentes. Lorsqu'après deux essais de traitement pharmacologique antiépileptique (en monothérapie ou en polythérapie) les patients ne sont pas libres de crises, la pharmacorésistance d'une épilepsie est retenue [12]. A l'inverse, une épilepsie est considérée comme résolue pour les patients : (i) qui ont présenté un syndrome épileptique âge-dépendant mais ayant maintenant passé l'âge applicable à ce syndrome ou, (ii) qui sont restés sans crise les dix dernières années et sans traitement pharmacologique antiépileptique pendant au moins les cinq dernières années [7].

1.3. Classifications

La ligue internationale contre l'épilepsie (*International League Against Epilepsy* : ILAE) a proposé une classification des épilepsies initialement publiée en 1960 et mise à jour en 1989. Cette classification repose essentiellement sur la mise en évidence de manifestations cliniques et électroencéphalographiques (EEG). Les épilepsies partielles (ou focales) sont différenciées des épilepsies généralisées [13]. Les épilepsies partielles sont les épilepsies pour lesquelles les premières manifestations cliniques et EEG des crises indiquent l'implication initiale d'un réseau cérébral limité à une partie d'un hémisphère cérébral. On distingue ainsi les épilepsies frontales, centrales, temporales, pariétales et occipitales. Les épilepsies généralisées sont les épilepsies pour lesquelles les premières manifestations cliniques et EEG des crises indiquent l'implication initiale des deux hémisphères cérébraux. Les épilepsies partielles représentent environ 60 % des épilepsies [14]. Etiologiquement, il est possible de distinguer les épilepsies : (i) idiopathiques ou présumées génétiques, (ii) symptomatiques ou secondaires à une anomalie ou à une lésion cérébrale connue, (iii) cryptogéniques ou présumées symptomatiques.

Une nouvelle terminologie, encore sujette aux débats, a récemment été proposée [15–17]. Cette classification distingue : (i) les syndromes électrocliniques, souvent en relation avec des causes génétiques et pour lesquels l'âge d'apparition ou de disparition des symptômes est lié au développement, (ii) les constellations cliniques, associées à des lésions spécifiques telles que l'épilepsie du lobe temporal méstral avec sclérose hippocampique, permettant un diagnostic précis et de potentielles prises en charge thérapeutiques notamment chirurgicales, (iii) les épilepsies en relation avec des anomalies structurelles ou métaboliques ne correspondant toutefois pas à des syndromes électrocliniques spécifiques connus et enfin, (iv) les épilepsies de cause inconnue. Les épilepsies généralisées et focales sont redéfinies. Les crises des épilepsies généralisées impliquent rapidement de larges réseaux cérébraux bilatéraux, tandis que les crises des épilepsies partielles impliquent des réseaux cérébraux limités à un seul hémisphère. De même, la classification des étiologies est modifiée : les étiologies génétiques, structurelles ou métaboliques et inconnues sont distinguées.

2. Généralités sur l'épilepsie du lobe temporal

Parmi les épilepsies, l'ELT est l'épilepsie de l'adulte la plus fréquente, représentant 24 % des épilepsies et 66 % des épilepsies partielles [18].

Au sein de cette seconde partie, quelques généralités sur l'ELT sont présentées. Dans un premier temps, la classification des différents types d'ELT est exposée. Puis, notre propos est axé sur la prise en charge, pharmacologique et chirurgicale, des patients ELT. Enfin, les mécanismes étiologiques de l'ELT sont présentés.

2.1. Classification

Wieser (1983) a proposé une première classification des différents types d'ELT reposant sur la localisation temporelle des crises : (i) temporo-basale limbique, (ii) temporo-polaire, (iii) temporo-néocorticale postérieure, (iv) operculaire et, (v) fronto-basale cingulaire [19]. Cette classification a ensuite été révisée par l'ILAE en 1989, proposant de classer les ELT en deux types, toujours selon la localisation temporelle des crises : (i) temporo-mésiale (ELT méstral), représentant 90 % des ELT et (ii) temporo-latérale (ELT latéral), représentant 10 % des ELT [20].

La région cérébrale temporo-mésiale inclut un ensemble de structures interconnectées : l'hippocampe proprement dit, le gyrus denté, le complexe subiculaire, l'amygdale, le fornix et les cortex entorhinal, périrhinal et parahippocampique (Figure 1). L'hippocampe comprend l'hippocampe proprement dit (« *hippocampus proper* » ou Corne d'Ammon, incluant les couches CA1 à CA3) et le gyrus denté ; tandis que la formation hippocampique inclut l'hippocampe, le complexe subiculaire et le cortex entorhinal. Le gyrus parahippocampique (ou T5) est par ailleurs composé du cortex

entorhinal (partie antérieure du gyrus) et du cortex parahippocampique (partie postérieure du gyrus). Toutefois, les terminologies utilisées varient selon les auteurs. Ainsi, le cortex entorhinal n'est pas forcément inclus dans la formation hippocampique. La région cérébrale temporo-latérale fait référence au néocortex de la face latérale du lobe temporal (au niveau des gyri temporaux supérieur ou T1, moyen ou T2, et inférieur ou T3) et de la base (au niveau du gyrus fusiforme ou T4).

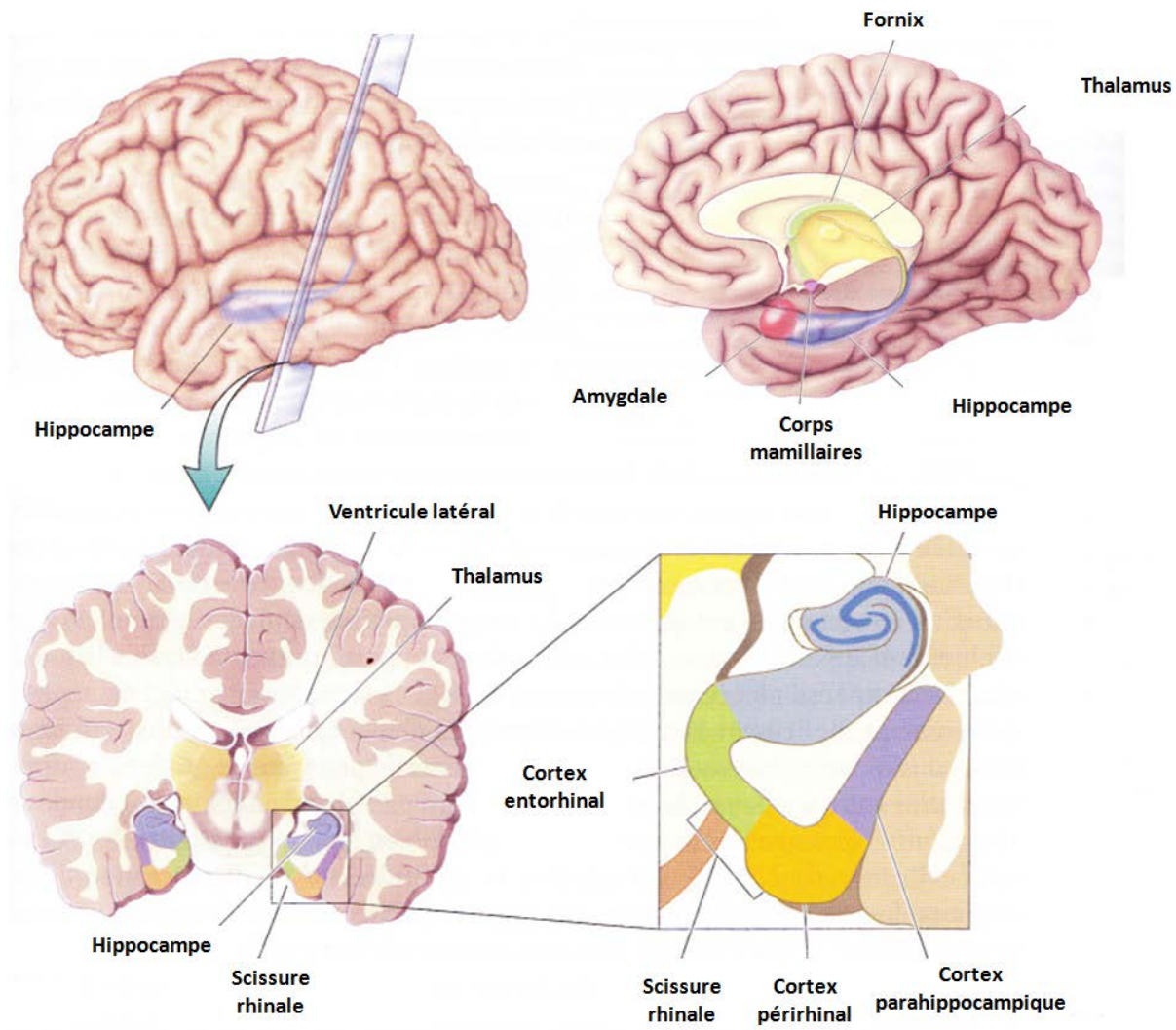


Figure 1. Représentation schématique des structures temporo-mésiales et du lobe temporal (adaptée de Bear et collaborateurs (2007) [21]).

Le diagnostic de l'ELT et la distinction entre une ELT mésial et une ELT latéral repose essentiellement sur la mise en évidence de manifestations cliniques (sémiologie des crises) et EEG (données EEG de scalp et vidéo-EEG, en inter-critique et critique) [22]. Toutefois, d'autres explorations sont à ce jour fréquemment utilisées en pratique clinique afin de mieux caractériser le type et l'étiologie des crises. Elles associent notamment l'évaluation neuropsychologique et les techniques de neuroimagerie structurale et fonctionnelle (telles que l'imagerie par résonance

magnétique (IRM), la tomographie à émission monophotonique inter-critique et per-critique (TEMP), la tomographie par émission de positons (TEP)) [23–25].

2.2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des patients ELT dépend de nombreux facteurs tels que l'âge et le genre du patient, la fréquence des crises, la résistance aux traitements antiépileptiques, l'étiologie de l'épilepsie et la présence de troubles associés [26,27]. A ce jour, une vingtaine de traitements pharmacologiques antiépileptiques différents sont disponibles. Ces derniers visent à augmenter le seuil épileptogène en réduisant les processus excitateurs de l'activité cérébrale et/ou en augmentant les processus inhibiteurs de cette activité. Toutefois, une résistance aux traitements pharmacologiques antiépileptiques est fréquente chez les patients ELT. Ainsi, seuls 20 % des patients ELT sont libres de crises après un an de thérapeutique [18]. Pour les patients pharmaco-résistants, représentant 30 % des patients ELT, la chirurgie de l'épilepsie peut constituer une alternative thérapeutique efficace [28]. Elle consiste en une résection de la zone épileptogène (i.e. une lobectomie temporale antérieure ou amygdalo-hippocampectomie sélective ou semi-sélective). Toutefois, elle ne peut être proposée que lorsque la zone épileptogène est unilatérale, parfaitement localisée et que sa résection est supposée sans retentissement moteur, sensoriel, cognitif ou psychocomportemental notable. Ainsi, la décision chirurgicale n'est envisagée qu'à l'issue d'une évaluation pré-chirurgicale comprenant de nombreuses explorations : EEG de scalp et vidéo-EEG (inter-critique et critique), IRM structurelle et fonctionnelle, évaluation neuropsychologique, évaluation psychiatrique, TEMP, TEP et dans certains cas stéréo-EEG (correspondant à un enregistrement EEG intracrânien). Toutefois, environ 30 % des patients ELT ne sont pas libres de crises après cette intervention chirurgicale [29,30]. Ainsi, le lobe temporal n'apparaît pas le seul impliqué dans les mécanismes étiologiques de l'ELT.

2.3. Mécanismes étiologiques

La sclérose hippocampique (SH) constitue l'étiologie la plus fréquemment décrite chez les patients ELT mésial [31]. Cette lésion cérébrale est caractérisée par une perte neuronale et une gliose au niveau des différentes couches de l'hippocampe et du gyrus denté [32]. Dans l'étude réalisée par Blümcke & Spreafico (2012), l'analyse histologique après résection chirurgicale des tissus cérébraux chez 5392 patients épileptiques pharmaco-résistants a révélé la présence d'une SH chez 38.7 % des patients [33]. Dans l'étude réalisée par Semah et collaborateurs (1998), l'analyse de données d'IRM structurelle de 2200 patients épileptiques suivis en milieu hospitalier retrouve une SH chez 20.6 % des patients avec une épilepsie partielle et 50.42 % des patients ELT [18]. En IRM structurelle, la SH se manifeste par une hyperdensité des images pondérées en T2 et en *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

(FLAIR) ainsi qu'une atrophie visible sur les images pondérées en T1 [34]. Chez les patients avec une SH, des antécédents de convulsions fébriles durant la petite enfance (i.e. de crises associées à un épisode de fièvre) sont fréquemment retrouvés. Il n'est cependant pas encore établi si la SH constitue la cause ou la conséquence des convulsions fébriles [35]. Outre la SH, l'ELT peut être également résulter d'accidents vasculaires cérébraux, de malformations corticales du développement, de malformations artério-veineuses, d'infections du système nerveux central, de tumeurs gliales, d'hamartomes ou de traumatismes crâniens [36]. Toutefois, l'étiologie de l'ELT peut demeurer inconnue, on parle alors d'ELT cryptogénique. Dans l'étude réalisée par Semah et collaborateurs (1998), aucune lésion cérébrale n'était relevée en IRM structurale chez 29 % des patients avec une épilepsie partielle [18].

Le développement dans les années 1990 de techniques d'acquisition et d'analyse des données d'IRM a permis l'exploration des atteintes cérébrales structurales et fonctionnelles associées à l'ELT chez un grand nombre de patients. De nombreuses études ont corroboré les atteintes histologiques auparavant identifiées et ont également identifié de nouveaux marqueurs neuropathologiques de l'ELT. Toutes ces études ont montré la présence d'anomalies cérébrales distribuées chez les patients ELT au niveau des structures temporo-mésiales (telles que la formation hippocampique, les cortex rhinaux et parahippocampiques et l'amygdale) mais également au sein des structures corticales temporales et extra-temporales (telles que le cortex temporo-latéral, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, le cortex fronto-central, le cortex temporo-occipital et le cortex pariétal) et sous-corticales (telles que le thalamus) [37-43]. Les anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles associées à l'ELT sont retrouvées bilatéralement même si elles prédominent du côté ipsilatéral au foyer épileptique notamment au niveau des régions temporo-mésiales. Par ailleurs, elles apparaissent majorées en fonction des caractéristiques cliniques reflétant la sévérité et la chronicité de l'ELT, telles qu'un âge de début précoce et une longue durée d'ELT, une fréquence élevée de crises, la présence de convulsions fébriles et d'une SH. Par conséquent, l'ELT est considérée comme une pathologie évolutive des réseaux cérébraux corticaux et sous-corticaux [11,44]. Les conséquences cognitives de l'ELT identifiées au travers des études en neuropsychologie de l'épilepsie reflètent ces anomalies cérébrales distribuées.

3. Neuropsychologie de l'épilepsie du lobe temporal

Au-delà des crises, des troubles cognitifs sont fréquemment décrits chez les patients ELT. Généralement associés aux dysfonctionnements de réseaux cérébraux spécifiques, ils apportent une information clinique utile à la caractérisation de la pathologie épileptique. Leur évaluation ainsi que leur remédiation apparaissent indispensables dans une perspective de compréhension et de prise en charge globale des patients. Au cours de ces trente dernières années, la compréhension des répercussions cognitives associées à l'épilepsie n'a cessé de croître en lien avec : (i) l'évolution de la compréhension des mécanismes de traitement cognitif et le développement des procédures d'évaluation cognitive, (ii) la multiplication des investigations auprès de larges échantillons de patients épileptiques, (iii) l'établissement de classifications internationales des épilepsies en fonction de caractéristiques cliniques permettant une mise en évidence de profils cognitifs spécifiques à certains types d'épilepsies, (iv) l'évolution des techniques d'investigation en neuroimagerie structurale et fonctionnelle précisant les bases cérébrales des troubles cognitifs associés à l'épilepsie [45].

Au sein de cette troisième partie, un retour historique sur le développement de la neuropsychologie de l'épilepsie est effectué. Puis, les objectifs de l'évaluation neuropsychologique actuelle en épileptologie sont présentés. Ensuite, les troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT sont exposés et les conséquences de tels troubles sur la qualité de vie des patients discutées. Enfin, les perspectives de recherche en neuropsychologie de l'épilepsie sont présentées.

3.1. Historique

Initiée au début des années 1900, l'étude des répercussions cognitives de l'épilepsie s'est d'abord focalisée sur la mesure de l'efficacité intellectuelle des patients épileptiques en lien avec certaines caractéristiques cliniques telles que l'âge de début d'épilepsie et la fréquence des crises [46,47]. L'étude des répercussions de l'épilepsie sur le fonctionnement cognitif a pu émerger du fait : (i) du développement des théories et des méthodes d'évaluation des compétences cognitives, (ii) du développement de programmes en chirurgie de l'épilepsie impliquant des neuropsychologues tels que Milner et Hebb à Montréal, Halstead à Chicago et Meyer à Londres [48,49]. Les premières chirurgies de l'ELT, réalisées par Penfield et Jasper à Montréal, Bailey et Gibbs à Chicago, épargnaient la formation hippocampique et l'amygdale, en lien avec le risque supposé de conséquences psychocomportementales associées à leur résection [50–52]. A cette époque, les compétences cognitives sous-tendues par les structures mésiales du lobe temporal étaient encore largement méconnues. Toutefois, la résection des structures temporo-mésiales est devenue une approche classique de la chirurgie de l'ELT du fait de leur implication fréquente dans le réseau épileptogène. Au décours de ces chirurgies du lobe temporal, la présence de troubles mnésiques sévères (de type

amnésie antérograde) a été rapportée chez certains patients. Milner et Penfield ont notamment publié deux études de cas présentant ce type de difficultés [53]. Les auteurs ont supposé que la résection unilatérale de la formation hippocampique associée à des lésions de la formation hippocampique controlatérale étaient à l'origine de ces troubles mnésiques. Cette hypothèse a ensuite été confirmée par Scoville et Milner décrivant, chez le patient Henry Gustav Molaison (HM), une amnésie antérograde au décours d'une chirurgie de l'épilepsie sans atteinte de l'efficacité intellectuelle [54]. Cette chirurgie, réalisée à des fins curatives d'une ELT pharmaco-résistante, consistait en une résection bilatérale des structures temporo-mésiales du lobe temporal (incluant l'amygdale, les deux tiers de la formation hippocampique et le gyrus parahippocampique). Ainsi, il a été mis en évidence que la chirurgie du lobe temporal pouvait être associée à un déclin des performances cognitives, et cela indépendamment d'un bon contrôle des crises. Afin de prévenir de telles difficultés cognitives post-chirurgicales, Milner a convaincu la communauté scientifique d'intégrer l'évaluation neuropsychologique aux procédures d'évaluations pré-chirurgicales des patients épileptiques [55]. Cette évaluation systématique avant et après une chirurgie de l'épilepsie a contribué à l'avancement des connaissances en neuropsychologie de l'épilepsie. Par ailleurs, les conférences *Palm Desert*, portant sur l'établissement de critères de sélection des patients épileptiques candidats à la chirurgie de l'épilepsie, ont souligné l'importance de la caractérisation précise de l'épilepsie en incluant notamment le profil cognitif des patients [56].

3.2. Objectifs de l'évaluation neuropsychologique

Actuellement, l'évaluation neuropsychologique administrée en pratique clinique permet de réaliser un état des lieux du fonctionnement cognitif des personnes épileptiques. Ainsi, les compétences cognitives altérées et préservées sont objectivées et le retentissement fonctionnel de l'épilepsie est estimé. Par ailleurs, l'évaluation neuropsychologique participe à la détermination de la latéralisation et de la localisation du foyer épileptique et plus globalement à l'estimation de l'étendue du réseau épileptogène [57]. Dans le cadre de la chirurgie de l'épilepsie, elle renseigne sur les répercussions cognitives possibles de la résection de zones cérébrales spécifiques [58].

L'évaluation neuropsychologique administrée en routine clinique auprès des patients épileptiques se décline au travers d'une mesure de l'efficacité intellectuelle, des capacités mnésiques, exécutives et attentionnelles, des capacités instrumentales (phasiques, gnosiques, visuo-constructives et visuo-spatiales, de calcul) [59]. Elle implique la sélection d'épreuves neuropsychologiques sensibles aux capacités des hémisphères dominant et non dominant pour le langage. Chez les patients ELT, des épreuves évaluant les dysfonctionnements des structures temporo-latérales ou temporo-mésiales sont également proposées [60].

Depuis quelques années, la neuropsychologie de l'épilepsie bénéficie également de l'apport des techniques d'IRM fonctionnelle afin de déterminer l'organisation cérébrale de certaines compétences cognitives. L'IRM fonctionnelle est utilisée en pratique clinique afin de déterminer la latéralisation et la localisation des structures cérébrales sous-tendant les capacités phasiques afin de prévenir l'aphasie post-opératoire [61–64]. L'IRM fonctionnelle est également utilisée pour tester l'implication des structures mésiales du lobe temporal dans les capacités mnésiques épisodiques afin de prévenir l'amnésie antérograde post-opératoire (ou des déficits mnésiques importants) [64–67]. L'IRM fonctionnelle constitue ainsi une technique d'exploration non-invasive qui permet de remplacer l'exploration invasive de la latéralisation cérébrale des compétences cognitives à partir du test de Wada² [69–71].

3. 3. Troubles cognitifs associés à l'épilepsie du lobe temporal

Les troubles mnésiques antérogades constituent « *la principale signature cognitive* » des patients ELT [72]. Par conséquent, ils ont représenté la thématique principale de nombreuses études en neuropsychologie de l'épilepsie. La présence de troubles mnésiques antérogades chez les patients ELT n'est pas surprenante étant donné que leur foyer épileptique se situe dans une région cérébrale sous-tendant de telles capacités [73]. Milner a été la première à décrire des déficits mnésiques antérogades « *matériels spécifiques* » chez des patients ELT unilatéral en dehors de toute chirurgie de l'épilepsie [74]. Ainsi, une ELT gauche est associée à des déficits sélectifs de la mémoire verbale, alors qu'une ELT droite serait associée à des déficits sélectifs de la mémoire non verbale (cette dernière relation demeure néanmoins moins bien établie). Les études en neuropsychologie ont cependant mis en évidence la présence de dysfonctionnements cognitifs beaucoup plus diffus chez les patients ELT [75–77]. Ainsi, une altération des capacités mnésiques associée à un ralentissement psychomoteur, des difficultés phasiques, exécutives et attentionnelles, visuo-spatiales, et une baisse de l'efficacité intellectuelle ont pu être identifiés chez les patients ELT.

Toutefois, la présence et la sévérité de ces troubles cognitifs varient d'un patient ELT à un autre. Différents profils cognitifs chez les patients ELT ont pu être établis. Ils sont répartis comme tel : (i) environ un quart des patients ELT présente des troubles cognitifs sévères non limités aux compétences mnésiques, (ii) environ un quart des patients ELT présente des troubles cognitifs essentiellement mnésiques, et (iii) environ la moitié restante des patients ELT présente des troubles cognitifs légers [75,78].

² Le test de Wada consiste à injecter un anesthésique (en général de l'amobarbital sodique) dans l'une des artères carotides internes (droite ou gauche), produisant ainsi une anesthésie temporaire des capacités cognitives de chaque hémisphère cérébral indépendamment [68].

Les déficits cognitifs des patients ELT étant favorisés par un âge de début précoce et une longue durée d'épilepsie, une détérioration cognitive progressive a été supposée chez ces patients. Cette hypothèse a été confirmée au cours de plusieurs études décrivant une détérioration cognitive plus marquée qu'au cours du vieillissement normal [79,80]. Par ailleurs, l'épilepsie est associée à un risque majoré de développer une pathologie neurodégénérative [81,82].

3.4. Troubles cognitifs et qualité de vie

La qualité de vie peut être définie comme : « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* » (Organisation Mondiale de la Santé [83]). Ainsi, la qualité de vie est un concept multidimensionnel englobant différentes dimensions telles que le bien-être physique, psychologique et social. L'évaluation de la qualité de vie est à ce jour reconnue comme indispensable à l'appréhension des conséquences de l'épilepsie dans la vie quotidienne des patients [84].

La qualité de vie des patients épileptiques peut être évaluée de façon composite, à l'aide de différents questionnaires reflétant tout ou une partie des multiples dimensions de la qualité de vie. Deux types de questionnaires sont utilisés afin d'évaluer la qualité de vie des patients épileptiques : (i) des questionnaires génériques, c'est-à-dire non spécifiques aux patients épileptiques ni même à une pathologie donnée, et (ii) des questionnaires spécifiques aux patients épileptiques [85]. Le questionnaire le plus utilisé dans les domaines de la recherche et de la clinique en épileptologie est le *Quality of Life Inventory in Epilepsy* (QOLIE). Il s'agit d'un questionnaire spécifique aux patients épileptiques disposant de bonnes qualités psychométriques. Il en existe trois versions variant en fonction du nombre d'items proposé : (i) le QOLIE-89 (composé de 89 items, [86]), (ii) le QOLIE-31 (composé de 31 items, [87]) et le QOLIE-10 (composé de 10 items) [88]. Le QOLIE-31 et le QOLIE-10 constituent des formes abrégées du QOLIE-89. Ils ont pour avantage d'être plus rapide d'administration mais présentent l'inconvénient d'être beaucoup moins exhaustif que le QOLIE-89. A partir du QOLIE-89, dix-sept dimensions relatives à la qualité de vie des patients épileptiques peuvent être appréhendées : « la qualité de vie globale », « le bien-être émotionnel », « l'impact des problèmes physiques et émotionnels », « le soutien social », « l'isolement social », « l'énergie et la fatigue », « l'inquiétude par rapport aux crises », « les conséquences du traitement », « le découragement au sujet de la santé », « les limitations sociales notamment sur le travail et la conduite », « l'attention et la concentration », « le langage », « la mémoire », « les activités physiques », « la perception de la santé en général », « les changements au niveau de la santé par rapport à l'année précédente », « la

satisfaction dans les relations sexuelles ». Un sous-score sur 100 peut être calculé pour chacune des dimensions ainsi qu'un score global de qualité de vie sur 100.

L'association entre la présence de troubles cognitifs et l'altération de la qualité de vie des patients épileptiques a été relativement peu explorée jusqu'à ce jour. Quelques études soutiennent que la présence de troubles cognitifs constitue un facteur prédictif d'une altération de la qualité de vie chez les patients épileptiques [89–91]. Toutefois, d'autres études n'ont pas confirmé cette association [92–94]. Chez les patients ELT, les capacités exécutives et attentionnelles ont été identifiées comme prédictives de la qualité de vie globale des patients [95]. Néanmoins, la perception des capacités cognitives (i.e. par les patients ELT eux-mêmes) pourrait représenter un facteur prédictif plus fiable de la qualité de vie [95,96]. Notons que chez des patients épileptiques souffrant d'autres types d'épilepsies que l'ELT, une association entre la perception des capacités cognitives et la qualité de vie a également été retrouvée [97].

3.5. Conclusion

L'enjeu des investigations actuelles en neuropsychologie de l'épilepsie repose sur l'identification des marqueurs neurobiologiques des troubles cognitifs classiquement décrits. Il y a maintenant une accumulation de données désignant que les déficits cognitifs des patients ELT sont le reflet d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles distribuées plutôt que circonscrites au lobe temporal. Ainsi, les anomalies des structures cérébrales corticales et sous-corticales ont été associées aux troubles cognitifs décrits chez les patients ELT [45,64,72,98]. Ces anomalies concernent notamment la formation hippocampique, l'amygdale, le thalamus, les ganglions de la base, les cortex temporo-mésiaux et latéraux, les cortex préfrontaux et le cervelet.

L'implication des troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT dans leur quotidien, et plus spécifiquement sur leur qualité de vie, est souvent considérée *de facto*. Néanmoins, les études ayant cherché à valider cette hypothèse se sont révélées peu concluantes. Outre la présence de troubles cognitifs, l'ELT est fréquemment associée à la présence de troubles psychocomportementaux³ [99,100]. Parmi ces troubles, les troubles dépressifs sont les plus fréquemment rapportés [101]. Ces troubles dépressifs apparaissent associés de façon plus consistante à une altération de la qualité de vie des patients.

³ Cette terminologie et ses dérivés sont employés dans l'ensemble du manuscrit pour se référer aux troubles psychiatriques associés à l'épilepsie dans un souci d'harmonisation avec la littérature actuelle.

4. Troubles dépressifs et épilepsie du lobe temporal

L'étude des liens entre les troubles dépressifs et l'épilepsie suscite un intérêt important dans le domaine de la recherche et de la clinique en épileptologie. L'existence d'une relation bidirectionnelle entre ces deux pathologies est maintenant bien établie.

Au cours de cette quatrième partie, un détour historique succinct portant sur la conceptualisation de cette bidirectionnalité est effectué. Puis, quelques données épidémiologiques sur les troubles dépressifs associés à l'épilepsie, et plus spécifiquement à l'ELT, sont présentées. Ensuite, nous concentrons nos propos sur la présentation clinique des troubles dépressifs associés à l'épilepsie, souvent atypiques et encourageant une approche dimensionnelle de la symptomatologie dépressive. Les principaux mécanismes étiologiques de ces troubles dépressifs sont également présentés. Puis, les principales conséquences de tels troubles dans le quotidien des patients, identifiées au cours d'investigations récentes, sont décrites. Enfin, quelques perspectives de recherche sont exposées.

4.1. Historique

Dans l'ouvrage *Épidémies VI*, Hippocrate écrivait : « *les mélancoliques deviennent d'ordinaire épileptiques, et les épileptiques mélancoliques; de ces deux états, ce qui détermine l'un de préférence c'est la direction que prend la maladie : si elle se porte sur le corps, épilepsie, si sur l'intelligence, mélancolie* » [102]. Ainsi, une relation bidirectionnelle entre les troubles dépressifs et l'épilepsie était déjà relevée il y a plus de 2400 ans. Toutefois, leur comorbidité n'a été étudiée au sein d'études épidémiologiques qu'à partir de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle [103].

4.2. Prévalence des troubles dépressifs

Les troubles dépressifs constituent la perturbation psychocomportementale en phase interictale la plus fréquemment décrite chez les patients épileptiques [100,104,105]. L'épilepsie est associée à un risque plus important de présenter des troubles dépressifs comparativement à la population générale ou à d'autres pathologies chroniques [106–113]. Une récente méta-analyse a estimé la prévalence globale des troubles dépressifs inter-ictaux chez les patients épileptiques à 23.1 % [114]. Inversement, les troubles dépressifs sont associés à un risque plus important de présenter une épilepsie comparativement à la population générale [115–117]. Une association plus fréquente entre les troubles dépressifs et l'ELT comparativement aux autres types d'épilepsie est retrouvée dans plusieurs études [118,119]. Des études ont évalué la prévalence globale des troubles dépressifs chez des patients ELT en utilisant les critères diagnostiques du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders (DSM, 4th edition, text revision, [120]), [121,122]. Elles confirment la prévalence élevée de troubles dépressifs chez les patients ELT (estimée à 31.3 % sur 11 années et 36.8 % sur la vie entière).

4.3. Une symptomatologie dépressive atypique

Lors d'une étude menée par Kanner et collaborateurs (2000), seuls 29 % des patients épileptiques déprimés remplissaient les critères d'un trouble dépressif majeur du DSM (4th edition, [123]) [124]. Les autres patients épileptiques déprimés présentaient une symptomatologie s'apparentant à un trouble dysthymique, incluant une anhédonie, une anxiété, une fatigue, une irritabilité, une intolérance à la frustration et une labilité de l'humeur. Néanmoins, ces derniers ne remplissaient pas non plus les critères diagnostiques d'un trouble dysthymique de par une interruption des symptômes sur des périodes de un à plusieurs jours. Ce pattern de symptômes a été associé à un trouble « *dysthymique-like* » associé à l'épilepsie. Notons toutefois qu'une symptomatologie similaire a plus récemment été mise en évidence dans d'autres pathologies neurologiques [125].

Les manifestations atypiques des troubles dépressifs associés à l'épilepsie ont été reconnues dès 1923 par Kraepelin [126]. Kraepelin a décrit un pattern de symptômes comprenant en plus de l'humeur dépressive, une anergie, des douleurs, des insomnies, une anxiété, un sentiment de peur, une euphorie, une irritabilité. Blumer et collaborateurs (1984, 2004) ont proposé la terminologie de troubles dysphoriques inter-ictaux (« *Interictal Dysphoric Disorder* ») pour décrire cette symptomatologie incluant : (i) des symptômes dépressifs (une humeur dépressive, une anergie, des douleurs, et des insomnies), (ii) des symptômes affectifs (une anxiété, un sentiment de peur), et (iii) des symptômes spécifiques à l'épilepsie (une irritabilité, une euphorie) [127,128].

La plupart des experts en psychiatrie de l'épilepsie s'accordent à dire que les classifications internationales telles que le DSM ([129]) et la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD, [130]) ne permettent pas de caractériser la nature atypique et la diversité de la symptomatologie dépressive associée à l'épilepsie [125,131]. Face à ce constat, de plus en plus d'études privilégient une approche dimensionnelle des troubles dépressifs associés à l'épilepsie, essayant de déterminer les symptômes caractérisant ces troubles ainsi que leur sévérité. Certains questionnaires fréquemment utilisés auprès de patients psychiatriques ont été validés auprès de patients épileptiques afin d'évaluer la sévérité de leur symptomatologie dépressive [132]. Parmi ces questionnaires, le *Beck Depression Inventory* (BDI, [133]) dispose de bonnes qualités psychométriques. A partir de l'administration de ce questionnaire, la prévalence des troubles dépressifs chez les patients ELT a été estimée à 42 % (score total au BDI supérieur ou égal à 11) [134].

4.4. Approche dimensionnelle des troubles dépressifs

4.4.1. Troubles dépressifs et anxieux

Les troubles dépressifs chez les patients épileptiques sont fréquemment associés à la présence de troubles anxieux [105,110]. Dans une étude multicentrique utilisant les critères diagnostiques du DSM (4th édition), 73 % des patients épileptiques avec un trouble dépressif présentaient également un trouble anxieux [135]. Plusieurs études ont mis en évidence que la prévalence des troubles anxieux chez les patients épileptiques est plus élevée que dans la population générale ou que dans d'autres pathologies chroniques [107–109,113,136,137]. Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que les troubles anxieux sont plus fréquents dans l'ELT comparativement à l'épilepsie généralisée [138]. Plusieurs études récentes ont évalué la prévalence globale des troubles anxieux chez des patients ELT et des patients épileptiques extra-temporaux en utilisant les critères diagnostiques du DSM (4th édition) [139–141]. Ces études ont permis de confirmer la prévalence élevée des troubles anxieux chez les patients ELT (estimée entre 18 et 25 % sur les 12 derniers mois et entre 5 et 30 % sur la vie entière). Le *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI, [142]) est l'outil le plus fréquemment utilisé auprès des patients épileptiques afin d'évaluer la sévérité de leur symptomatologie anxieuse [143,144]. Il dispose de bonnes qualités psychométriques et permet de distinguer l'anxiété en tant que symptôme-état et l'anxiété en tant que symptôme-trait. Notons toutefois que les patients présentant des troubles anxieux présentent à la fois une anxiété-trait et une anxiété-état élevées [145]. Des niveaux d'anxiété-trait et d'anxiété-état élevés chez les patients ELT ont été confirmés à partir de ce questionnaire [119].

Dans les classifications internationales, les troubles dépressifs et anxieux sont considérés séparément. Toutefois, de nombreuses études épidémiologiques effectuées auprès de la population générale ont également mis en évidence leur fréquente comorbidité et le recouvrement partiel de leurs symptomatologies [146–148]. De plus, une symptomatologie dépressive ou anxieuse chronique mais exprimée à un niveau « subsyndromal » peut évoluer en un trouble dépressif et/ou anxieux avéré [149]. Ainsi, nombreux sont les auteurs qui les conceptualisent sous la forme d'un continuum [150,151]. Plusieurs études soutiennent notamment que la présence de troubles anxieux constitue un facteur de risque de troubles dépressifs [152–154]. Clark et Watson (1991) ont proposé un modèle tripartite pour rendre compte du chevauchement observé entre la symptomatologie dépressive et anxieuse et leur fréquente comorbidité [155]. Ce modèle postule que les troubles dépressifs et anxieux partagent une dimension commune : l'affectivité négative. Les patients déprimés et anxieux présentent une affectivité négative élevée caractérisée par une détresse subjective importante et des engagements déplaisants fréquents avec l'environnement. Toutefois, selon les auteurs de ce modèle, les troubles dépressifs peuvent être distingués des troubles anxieux par deux autres dimensions : l'affectivité positive et l'arousal physiologique. Les patients déprimés présentent une affectivité négative élevée et

une faible affectivité positive. L'affectivité positive fait référence au degré avec lequel un individu fait l'expérience d'engagements agréables avec son environnement. Une faible affectivité positive renvoie à une anhédonie. Les patients anxieux présentent un niveau élevé d'affectivité négative et un hyperarousal physiologique. L'hyperarousal physiologique, sous-tendu par l'activation du système nerveux autonome, est associé à une augmentation du rythme cardiaque, de la respiration et de la tension musculaire. L'affectivité négative et l'affectivité positive sont des dimensions relativement indépendantes (comme en témoigne leur faible corrélation). Leur distinction est également argumentée par leurs associations distinctes avec d'autres variables. Ainsi, l'affectivité négative est corrélée avec les plaintes concernant l'état de santé, tandis que l'affectivité positive est corrélée avec l'activité sociale. En outre, l'affectivité négative et l'affectivité positive sont différemment associées à certaines dimensions de personnalité, le névrosisme pour l'affectivité négative et l'extraversion pour l'affectivité positive. De façon intéressante, il a été mis en évidence que les patients ELT présentent un névrosisme et une introversion (le pendant de l'extraversion) importants [134]. Par ailleurs, la sévérité de leur symptomatologie dépressive, évaluée à partir du BDI, est fortement corrélée avec leur niveau de névrosisme, et faiblement corrélée avec leur niveau d'introversion.

Le modèle tripartite a reçu de nombreuses validations [156–159]. Watson et collaborateurs (1988) ont développé un questionnaire, la *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS), permettant une évaluation distincte de l'affectivité positive et de l'affectivité négative [160]. Ce questionnaire dispose de bonnes qualités psychométriques [161]. A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à ce jour utilisé la PANAS afin de comparer l'affectivité des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. Toutefois, il a récemment été supposé que la comorbidité relevée entre les troubles dépressifs et anxieux associés à l'épilepsie pourrait être sous-tendue par la symptomatologie affective qu'ils partagent [137].

4.4.2. Troubles dépressifs et anhédonie

Parmi les symptômes caractérisant les troubles dépressifs inter-ictaux associés à l'épilepsie, l'anhédonie a été proposée comme son meilleur marqueur [162]. L'anhédonie peut être définie par la perte d'intérêt ou l'incapacité à éprouver du plaisir [163]. Classiquement, l'anhédonie physique et l'anhédonie sociale sont distinguées [164]. L'anhédonie physique désigne la perte d'intérêt et l'incapacité à éprouver du plaisir pour des sources physiques et sensorielles. L'anhédonie sociale désigne la perte d'intérêt et l'incapacité à éprouver du plaisir pour des situations sociales et interpersonnelles. Ces deux sous-composantes peuvent être évaluées au moyen de questionnaires tels que la *Physical Anhedonia Scale* (PAS) et la *Social Anhedonia Scale* (SAS) qui ont fait l'objet de validations de leurs qualités psychométriques [164].

La perte d'intérêt ou de plaisir est un des deux critères symptomatologiques clés, avec l'humeur dépressive, pour établir le diagnostic d'un trouble dépressif majeur dans les classifications

internationales. Toutefois, les caractéristiques cliniques des patients déprimés présentant une prédominance de l'anhédonie ou de l'humeur dépressive apparaissent différentes [165]. Les patients avec une prédominance de l'anhédonie subissent davantage de conséquences sur le plan social avec notamment un retrait social plus marqué comparativement aux patients avec une prédominance de l'humeur dépressive. Ainsi, l'anhédonie permettrait de spécifier certaines typologies dépressives. Dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques, l'anhédonie est une fréquente comorbidité et conceptualisée comme un symptôme-état [166]. Toutefois, elle peut également être considérée comme un symptôme-trait, reflétant alors une dimension de la personnalité et représentant un facteur de risque d'émergence de pathologies psychiatriques [167]. Il a notamment été démontré que l'anhédonie peut précéder l'apparition d'un trouble dépressif, majorer sa gravité et son risque suicidaire associé, diminuer son pronostic en matière de traitement, majorer son risque de récurrence et persister après guérison [168–170]. A notre connaissance, aucune étude n'a à ce jour utilisé la PAS et la SAS afin de comparer l'anhédonie des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains.

4.4.3. Troubles dépressifs et apathie ?

Les critères diagnostiques de l'apathie regroupent : (i) une diminution des comportements dirigés vers un but, (ii) une diminution des cognitions dirigées vers un but, et (iii) une réduction des émotions concomitantes aux comportements dirigés vers un but [171–173]. Ainsi, l'apathie se manifeste par un manque d'intérêt, une perte de l'initiative, une indifférence, et un appauvrissement des affects. Cette conceptualisation de l'apathie en trois dimensions, comportementale, cognitive et émotionnelle, a également été proposée par d'autres auteurs [174]. Marin (1991) a formulé la première proposition de critères diagnostiques de l'apathie, définie comme un syndrome, non attribuable à d'autres affections, et caractérisée par un trouble de la motivation [171]. Toutefois, chez les patients avec un trouble dépressif, une apathie est également fréquemment retrouvée [175]. Certains auteurs suggèrent que le recouvrement partiel de la symptomatologie dépressive et apathique, notamment au travers de l'anhédonie, pourrait expliquer leur fréquente comorbidité [176,177]. L'anhédonie est ainsi conceptualisée par certains auteurs comme un symptôme de l'apathie. Aucune étude à notre connaissance n'a exploré la symptomatologie apathique des patients épileptiques et plus spécifiquement des patients ELT. Etant donné les interrelations constatées entre les troubles dépressifs, l'anhédonie et l'apathie, cette évaluation s'avère justifiée. Différents questionnaires ont été élaborés afin d'évaluer la sévérité de la symptomatologie apathique [176]. L'un des plus utilisés et disposant de bonnes propriétés psychométriques est la *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) [178]. La LARS permet d'évaluer différentes dimensions de l'apathie : la curiosité intellectuelle, l'implication émotionnelle, l'activité et la prise d'initiative, et la capacité d'autocritique. La sévérité de la

symptomatologie dépressive a été associée à une diminution du niveau de curiosité intellectuelle (et dans une moindre mesure à une diminution de l'activité et de la prise d'initiative).

4.4.4. Troubles dépressifs et alexithymie

Une étude récente a mis en évidence que le niveau d'alexithymie des patients ELT, évalué avec la *Toronto Alexithymia Scale* [179,180], prédit la présence de troubles dépressifs et anxieux [181]. L'alexithymie est un trouble du traitement émotionnel caractérisé par : (i) la présence de difficultés à identifier les états émotionnels d'autrui, (ii) la difficulté à verbaliser ses propres états émotionnels à autrui, (iii) des capacités d'imagination limitées, et (iv) un mode de pensée tourné vers l'extérieur traduisant une pensée opératoire [182,183]. La *Toronto Alexithymia Scale-20* (TAS-20) est le questionnaire d'évaluation du niveau d'alexithymie le plus utilisé. Ce questionnaire bénéficie de bonnes qualités psychométriques et permet d'appréhender les différentes composantes de l'alexithymie. Plusieurs études mettent également en évidence qu'un niveau d'alexithymie élevé (évalué avec la TAS-20) chez des patients épileptiques (dont le type et l'étiologie n'étaient pas précisément spécifiés) est associé à la présence de troubles dépressifs et anxieux [184–187]. Ces études retrouvent également un niveau d'alexithymie plus important chez les patients épileptiques comparativement aux participants contrôles sains. Chez les patients ELT, un niveau d'alexithymie plus élevé comparativement à des participants contrôles sains a également été mis en évidence dans une étude récente [188]. Dans d'autres pathologies neurologiques (ex. le traumatisme crânien, l'accident vasculaire cérébral, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques), un niveau d'alexithymie élevé est également fréquemment relevé et associé à la présence de troubles dépressifs et de troubles anxieux [189]. Toutefois, les relations entre le niveau d'alexithymie, la présence de troubles dépressifs et la présence de troubles anxieux sont encore sujettes aux débats. Pour certains auteurs, l'alexithymie est définie comme primaire. Elle représente une dimension de la personnalité qui conditionne une réaction inadaptée au stress. Dans ce sens, un niveau d'alexithymie élevé est considéré comme un facteur de risque et/ou de renforcement des troubles dépressifs [190]. Pour d'autres auteurs, l'alexithymie est secondaire. Elle résulte de l'exposition à des situations stressantes, elle a une valeur défensive et est considérée comme une stratégie de coping [191]. Un haut niveau d'alexithymie a notamment été identifié comme une conséquence des troubles dépressifs [192].

En conclusion, une approche dimensionnelle de la symptomatologie dépressive s'avère utile à une meilleure compréhension des troubles « dépressifs » associés à l'ELT. Toutefois, cette symptomatologie demeure encore à caractériser plus précisément. En parallèle, de plus en plus d'investigations tentent d'établir les mécanismes étiologiques des troubles dépressifs associés à l'ELT. Ces investigations ont révélé l'existence de processus intrinsèques et extrinsèques aux troubles dépressifs chez les patients ELT.

4.5. Mécanismes étiologiques des troubles dépressifs

4.5.1. Processus intrinsèques

De plus en plus d'investigations tentent d'établir le substrat cérébral, anatomique et fonctionnel, des troubles dépressifs chez les patients ELT. Ces études se sont initialement concentrées sur la contribution de structures spécifiques du lobe temporo-mésial aux troubles dépressifs associés à l'ELT. Elles ont mis en évidence des anomalies structurelles de la formation hippocampique et de l'amygdale plus prononcées chez les patients ELT avec troubles dépressifs comparativement aux patients ELT sans troubles dépressifs. Ainsi, une diminution bilatérale du volume hippocampique a été associée à davantage de troubles dépressifs chez les patients ELT [193–195]; tandis qu'une augmentation bilatérale du volume de l'amygdale a été associée à davantage de troubles dépressifs chez ces patients [196–198]. Ces résultats demeurent néanmoins controversés [194,199]. Il est probable que les troubles dépressifs associés à l'ELT ne résultent pas uniquement de l'altération de structures isolées mais d'anomalies cérébrales distribuées. Ainsi, des investigations récentes ont abordé les troubles dépressifs dans l'ELT à partir de méthodes en neuroimagerie plus intégratives, ne se focalisant pas sur une structure cérébrale donnée. Chez les patients ELT avec troubles dépressifs, les anomalies cérébrales structurelles apparaissent majorées comparativement aux patients ELT sans troubles dépressifs [200]. Une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du cortex préfrontal, notamment ventro-médian et/ou orbito-frontal, a été associée à davantage de troubles dépressifs chez les patients ELT [201]. Les troubles dépressifs et la symptomatologie anhédonique chez les patients ELT ont également été associés à un hypométabolisme du glucose (en TEP) au sein des régions ventro-médianes et/ou orbito-frontales, du cortex cingulaire, du tronc cérébral et des structures sous-corticales [202–204]. Ainsi, des anomalies cérébrales distribuées pourraient être impliquées dans l'étiologie des troubles dépressifs de l'ELT. Par ailleurs, des investigations récentes soutiennent que les patterns de connectivité structurelle et fonctionnelle entre les régions temporo-mésiales et préfrontales constitueraient un facteur prédictif des troubles dépressifs dans l'ELT [205–207]. En particulier, une diminution de l'intégrité du faisceau unciné gauche chez les patients ELT droit et gauche, et du faisceau unciné droit chez les patients ELT droit serait associée à une augmentation des troubles dépressifs. Parallèlement, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale, la formation hippocampique et les structures préfrontales chez les patients ELT gauche serait associée à davantage de troubles dépressifs. A l'inverse, une diminution de la connectivité entre l'amygdale et les structures préfrontales chez les patients ELT droit serait retrouvée. Notons que des études récentes effectuées chez l'homme et à partir de modèles animaux ont également permis de préciser certains mécanismes neurobiologiques communs à la pathologie dépressive et épileptique [101,208–210].

4.5.2. Processus extrinsèques

En dépit de l'importance des processus intrinsèques, d'autres processus extrinsèques apparaissent favoriser conjointement les troubles dépressifs chez les patients ELT. Au sein de la population épileptique on retrouve des taux plus élevés de chômage, de célibat, un niveau d'éducation inférieur, de plus faibles revenus et davantage de limitations de leurs activités que dans la population générale [211–213]. La perception d'une stigmatisation chez les patients épileptiques est fréquente et est associée à la présence de troubles dépressifs et anxieux [108]. Aussi, davantage de stigmatisation est perçue par les patients épileptiques déprimés et anxieux [110]. Les traitements pharmacologiques antiépileptiques ont des effets variables sur les troubles dépressifs et anxieux des patients épileptiques [214]. Les effets indésirables des traitements pharmacologiques antiépileptiques peuvent être à l'origine de perturbations des activités quotidiennes et ils constituent l'une des principales raisons de leur arrêt. La sévérité de la symptomatologie dépressive et anxieuse est fortement corrélée à l'importance de ces effets indésirables [215]. Par ailleurs, les patients épileptiques déprimés et anxieux présentent davantage d'effets indésirables aux traitements antiépileptiques comparativement aux patients non déprimés et non anxieux [216].

Certains auteurs soutiennent l'existence d'une association entre, d'une part, la présence de troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients épileptiques et, d'autre part, la présence de troubles dépressifs et anxieux [217–220]. Chez les patients ELT, quelques études soutiennent que la sévérité des troubles cognitifs, mnésiques, exécutifs et attentionnels, est corrélée ou prédictive de la sévérité de la symptomatologie dépressive des patients [221–223]. Les patients ELT déprimés présenteraient également une altération plus importante de leur efficacité intellectuelle, de leurs performances mnésiques, exécutives et attentionnelles, et instrumentales comparativement aux patients ELT non déprimés [224]. Des troubles cognitifs sont également décrits chez les patients présentant des troubles dépressifs et anxieux sans épilepsie associée [225–230]. Ainsi, l'épilepsie représente un facteur de risque de troubles cognitifs. Toutefois, la présence de troubles dépressifs chez les patients épileptiques pourrait augmenter la probabilité de présenter des troubles cognitifs. Par conséquent, les patients épileptiques auraient un risque accru de double préjudice concernant la présence de troubles cognitifs. L'association entre la sévérité des troubles cognitifs et des troubles dépressifs chez les patients épileptiques demeure néanmoins controversée, car non identifiée au décours d'autres investigations [231,232]. Récemment, chez les patients ELT, Tracy et collaborateurs (2007) n'ont pas mis en évidence de différence entre la sévérité des troubles cognitifs des patients déprimés et non déprimés [233]. Cette étude proposait une évaluation de nombreux domaines cognitifs, incluant la mesure de l'efficacité intellectuelle, des capacités mnésiques, exécutives et attentionnelles, et instrumentales des patients ELT. Certains auteurs suggèrent que la plainte cognitive subjective, perçue et évaluée par le patient, serait davantage associée aux troubles dépressifs que la sévérité des troubles cognitifs objectivés [218,231,234,235].

En conclusion, les troubles dépressifs associés à l'épilepsie semblent résulter d'une combinaison de processus intrinsèques et extrinsèques agissant en synergie [236]. Ces processus demeurent néanmoins à préciser. L'enjeu est important dans la mesure où ces troubles dépressifs chez les patients ELT sont associés à d'importantes conséquences dans leur quotidien.

4.6. Conséquences des troubles dépressifs

4.6.1. Diminution du contrôle des crises

Les patients épileptiques pharmaco-résistants ou avec une épilepsie active, et notamment ceux avec une ELT, sont plus à risque de développer des troubles dépressifs et anxieux comparativement aux patients épileptiques en rémission [108,109,136,237]. Aussi, les troubles dépressifs et anxieux constituent un facteur de risque de pharmaco-résistance chez les patients épileptiques nouvellement diagnostiqués [238,239]. La présence de troubles dépressifs augmente la probabilité de présenter des crises partielles complexes secondairement généralisées chez les patients ELT [240]. De plus, une moindre efficacité de la chirurgie de l'ELT est retrouvée en cas de troubles dépressifs et anxieux [241–245].

4.6.2. Augmentation du risque suicidaire

Chez les patients ELT, les troubles dépressifs constituent le principal facteur de risque suicidaire et de tentative de suicide [246]. Les patients épileptiques, et notamment les patients ELT, présentent plus de risques de décès par suicide, de tentatives de suicide et de pensées suicidaires que la population générale [113,247–251]. Les décès par suicide sont 3.3 fois plus élevés chez les patients épileptiques et 6.6 fois plus élevés chez les patients ELT que dans la population générale [247]. En outre, les décès par suicide chez les patients épileptiques sont 25 fois plus élevés en cas de troubles dépressifs, 12 fois plus élevés en cas de troubles anxieux et 32 fois plus élevés en cas de troubles dépressifs et anxieux [252].

4.6.3. Altération de la qualité de vie

La présence de troubles dépressifs et anxieux constitue l'un des principaux facteurs prédictifs de l'altération de la qualité de vie des patients épileptiques, même lorsque l'implication de caractéristiques démographiques et cliniques est contrôlée [253–260]. Par ailleurs, les troubles dépressifs et anxieux chez les patients ELT semblent davantage expliquer l'altération de la qualité de

vie que la fréquence et la sévérité des crises d'épilepsie [257,259,261]. Il a également été mis en évidence qu'une augmentation de l'affectivité négative et une diminution de l'affectivité positive (évaluées avec la PANAS) chez les patients épileptiques sont prédictifs d'une altération de la qualité de vie et d'un mauvais ajustement émotionnel et psychosocial [262]. La sévérité des troubles dépressifs est par ailleurs prédictive de l'altération du support social chez les patients épileptiques [263,264]. Notons que le fonctionnement social d'un individu constitue l'une des dimensions les plus prédictives de sa qualité de vie [265].

4.7. Conclusion

Bien que la littérature soit de plus en plus foisonnante dans ce domaine, il n'existe pas encore à ce jour de consensus concernant les critères diagnostiques des troubles dépressifs et de leur prise en charge chez les patients ELT. Ainsi, l'objectif des investigations actuelles porte sur une caractérisation plus précise de la symptomatologie dépressive associée à l'ELT, de ses mécanismes étiologiques et de ses conséquences dans le quotidien des patients. Pour certains auteurs, les troubles cognitifs pourraient représenter des marqueurs fonctionnels communs aux troubles dépressifs et à l'ELT et impacter, directement et indirectement, la qualité de vie des patients. Toutefois, les études ayant tenté d'étayer l'hypothèse d'une association entre, d'une part, la présence de troubles cognitifs et, d'autre part, la présence de troubles dépressifs, et d'une altération de la qualité de vie des patients ELT se sont révélées peu concluantes.

La sévérité de la symptomatologie dépressive est généralement évaluée à partir de questionnaires d'évaluation globale (de type BDI). Ce type de questionnaire permet d'appréhender une variété de symptômes classiquement associés aux troubles dépressifs. Toutefois, au sein de ces questionnaires, la présence et la sévérité de chacun de ces symptômes ne sont que succinctement évaluées. Une approche dimensionnelle des troubles dépressifs associés à l'épilepsie pourrait permettre une investigation plus fine de cette symptomatologie et de ses liens entretenus avec la cognition. Notons que ce type d'approche est encouragé dans la mesure où les troubles dépressifs associés à l'épilepsie sont fréquemment décrits comme étant de nature complexe et atypique.

Par ailleurs, la thématique des investigations menées est principalement dévolue aux troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT, incluant l'efficacité intellectuelle, les capacités mnésiques, exécutives et attentionnelles, instrumentales. A l'inverse, les compétences de cognition sociale des patients ELT (i.e. l'ensemble des connaissances et processus impliqués dans l'établissement d'interactions sociales) demeurent encore peu explorées et non évaluées dans la pratique clinique. Chez les patients déprimés, sans épilepsie associée, des troubles de cognition sociale ont également été décrits. Les patients déprimés présentent des troubles de reconnaissance émotionnelle associés à la présence de biais négatifs, c'est-à-dire d'une mauvaise interprétation des

stimuli ambigus ou neutres comme des émotions négatives [266,267]. Plusieurs études retrouvent également des difficultés d'inférences sur les états mentaux d'autrui chez les patients déprimés [268,269] ainsi que des modifications de leurs capacités d'empathie [270]. La sévérité des troubles de cognition sociale semble constituer un facteur prédictif du début de la symptomatologie dépressive, de la récurrence des épisodes dépressifs et de la sévérité de la symptomatologie dépressive (évaluée avec le BDI) [271–273]. Par ailleurs, la présence d'une anxiété associée semble majorer les déficits de cognition sociale chez les patients déprimés. Notons toutefois que de tels troubles de cognition sociale ont également été relevés chez des patients présentant des troubles anxieux isolés [274]. Les troubles dépressifs et l'altération de la qualité de vie (notamment dans sa dimension sociale) relevés chez les patients ELT pourraient-ils être davantage associés à la présence de troubles de cognition sociale ?

Chapitre 2.

Les capacités de cognition sociale

1. Définir la cognition sociale

Le terme « cognition sociale » a été employé pour la première fois par Bruner et Tagiuri (1954), au sein d'un chapitre du livre *Handbook of Social Psychology*, portant sur la perception des personnes [275]. La cognition sociale renvoie à : « l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements humains individuels ou en groupe. La cognition sociale implique l'acquisition de savoirs sociaux, la perception et le traitement de signaux sociaux ainsi que la représentation des états mentaux d'autrui. » [276]. La neuropsychologie de la cognition sociale est un champ disciplinaire récent. Par conséquent, les modèles théoriques, les épreuves d'évaluations standardisées, la connaissance des substrats cérébraux des capacités de cognition sociale, et les techniques de prise en charge des altérations de ces capacités demeurent encore limités. Il est néanmoins admis que la cognition sociale n'est pas une composante unitaire mais fait référence à de nombreux domaines d'étude [277]. Parmi ces domaines, (i) le traitement émotionnel, renvoyant à nos capacités de perception et d'utilisation des émotions à partir de différents canaux sensoriels, et (ii) la théorie de l'esprit, renvoyant à nos connaissances conceptuelles et aux processus de prise de perspective nous permettant de raisonner explicitement sur nos états mentaux et ceux d'autrui, sont à ce jour les plus étudiés. Nous focalisons la suite de notre propos sur ces deux domaines. Une partie est également consacrée à l'empathie, un concept proche de certaines compétences de cognition sociale qui sont ici présentées.

2. Le traitement émotionnel

Depuis les années quatre-vingt, la psychologie et les neurosciences se sont dotées d'une littérature riche sur les émotions apportant ainsi de nouvelles conceptions théoriques sur leurs natures, leurs fonctions et leurs relations entretenues avec la cognition [278]. Les émotions ne sont plus à ce jour perçues uniquement sous l'angle de la désorganisation cognitive, mais un rôle essentiel dans la régulation de nos comportements et l'adaptation de nos conduites leur est désormais attribué.

Au cours de cette seconde partie, un bref retour historique sur les approches théoriques princeps relatives au déclenchement d'une émotion qui ont largement influencé notre conception moderne de l'émotion est effectué. Les approches théoriques actuelles du concept d'émotion ainsi que

quelques généralités sur les bases cérébrales du traitement émotionnel sont exposées. Puis, nous concentrons davantage notre propos sur deux composantes du traitement émotionnel, la perception émotionnelle (et plus spécifiquement la reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive), ainsi que l'expérience émotionnelle. Les principaux modèles visant à préciser l'architecture fonctionnelle et neuroanatomique de ces composantes de traitement émotionnel sont présentés ainsi que les procédures expérimentales visant à évaluer leur intégrité.

2.1. Historique

Nous devons à James (1884) et Lange (1885) la première approche théorique scientifique relative au déclenchement d'une émotion. Selon cette approche théorique « *périphérique* », le déclenchement d'une émotion spécifique repose sur la perception d'un pattern d'activation périphérique spécifique. Ainsi, l'émotion est considérée comme la conséquence de modifications physiologiques et corporelles. L'expérience émotionnelle résulte de la perception consciente de ces modifications. Toutefois, cette séquence temporelle dans le déclenchement d'une émotion sera critiquée par Cannon (1927) et Bard (1928) au profit d'une approche théorique « *centrale* ». Selon cette approche, les modifications physiologiques et corporelles sont non spécifiques et sont la conséquence de l'émotion. Le déclenchement d'une émotion spécifique repose sur le traitement de stimuli au niveau du système nerveux central, et notamment du thalamus. Ainsi, la stimulation émotionnelle est traitée au niveau du système nerveux central et déclenche en conséquence une expérience émotionnelle ainsi que des modifications physiologiques et corporelles. Notons toutefois que cette approche demeure discutée [279]. Ce débat a permis l'émergence de nombreuses études visant à préciser la séquence temporelle du déclenchement d'une émotion, la place à accorder aux modifications physiologiques et corporelles ainsi qu'à l'évaluation cognitive dans l'émotion. Quelques dizaines d'années plus tard, Schachter et Singer (1962) ont proposé une « *théorie bi-factorielle* » intégrant les approches théoriques de James-Lange et Cannon-Bard. Selon cette théorie, l'émotion résulte de l'interaction entre, d'une part, une activation physiologique et corporelle et, d'autre part, une évaluation cognitive des stimuli déclenchants cette activation. L'activation physiologique et corporelle est non spécifique, elle indexe l'intensité de l'émotion mais ne permet pas de la catégoriser. L'évaluation cognitive des stimuli déclenchants permet quant à elle de catégoriser l'expérience émotionnelle.

Ces approches théoriques principes du traitement émotionnel ont largement influencé les conceptions théoriques actuelles. La définition du concept d'« émotion » et ses méthodes d'investigations ne font toujours pas l'objet d'un consensus. Néanmoins, les approches théoriques « émotionnelles » contemporaines considèrent généralement l'émotion comme une réaction à une situation vécue ou imaginaire intégrant des composantes distinctes. Parmi ces composantes,

l'activation physiologique et corporelle, l'évaluation cognitive, l'expression émotionnelle (faciale, vocale, ou posturale) et l'expérience émotionnelle (ou le sentiment subjectif) sont les plus fréquemment évoquées.

2.2. Les approches théoriques contemporaines du concept d'émotion

Il existe à ce jour une variété d'approches théoriques relatives au concept d'émotion reflétant ainsi sa complexité. Néanmoins, de façon consensuelle, il est considéré que les émotions présentent différentes fonctions. Tout d'abord, elles sont utiles à notre survie dans la mesure où elles nous préparent à faire face à certaines situations menaçantes pour notre intégrité. Ensuite, elles orientent et modulent nos prises de décision [280]. Enfin, elles sont fortement impliquées dans l'établissement d'interactions sociales satisfaisantes et adaptées.

Les théories discrètes des émotions, ayant pour fondement majeur les travaux de Darwin (1872) sur l'expression faciale émotionnelle, se situent dans une perspective évolutionniste [281]. Elles postulent l'existence d'émotions primaires ou basiques, au nombre limité, ayant un rôle adaptatif majeur (ex. [282–285]). La plupart des auteurs considèrent notamment la joie, la surprise, la peur, la colère, le dégoût et la tristesse comme des émotions primaires (Figure 2). Néanmoins, cette caractérisation des émotions primaires demeure controversée, en particulier pour la surprise (non incluse dans certaines classifications des émotions primaires). Selon Ekman (1992, 1999) les émotions primaires présentent des caractéristiques spécifiques [286,287]. Elles sont présentes chez d'autres espèces que l'être humain, elles sont déclenchées automatiquement et rapidement, et de courte durée. Elles reposent sur des patterns de réponses autonomes et cérébraux spécifiques et elles présentent des patterns d'expressions spécifiques. Les émotions plus complexes proviendraient quant à elles d'un mélange de ces émotions primaires.



Figure 2. Les photographies des expressions faciales émotionnelles primaires ou basiques utilisées par Ekman dans des études interculturelles [286,287].

Les théories dimensionnelles des émotions postulent que les émotions peuvent être décrites à partir de dimensions élémentaires, au nombre restreint, indépendantes mais combinables,

correspondant à des propriétés « *phénoménologiques basiques* » de l'expérience émotionnelle [288]. Les théories dimensionnelles se fondent notamment sur la théorie de Wundt (1897) de l'expérience émotionnelle, postulant l'existence de trois dimensions pour décrire le sentiment subjectif de l'émotion (plaisant vs. déplaisant, tension vs. relaxation, excitant vs. déprimant) [289]. Selon le modèle proposé par Russell (1980), il serait possible de représenter les émotions autour d'un cercle dont les deux axes représentent les dimensions de valence (i.e. de plaisir vs. de déplaisir) et d'arousal (i.e. d'activation ou d'intensité, faible vs. forte) de l'expérience émotionnelle [290]. Les dimensions de valence et d'arousal sont les plus fréquemment référencées au sein des différentes approches dimensionnelles et elles ont fait l'objet de nombreuses validations scientifiques [291–294]. L'arousal est associé à la valence par une relation dite quadratique en U. Les stimulations émotionnelles évaluées comme extrêmement plaisantes ou déplaisantes sont aussi évaluées comme très activatrices (Figure 3).



Figure 3. Représentation de la relation entre la dimension de valence et la dimension d'arousal de l'expérience émotionnelle (adaptée de [295]).

Les théories de l'évaluation cognitive (ou « *appraisal* ») des émotions, inspirées notamment des travaux de Schachter et Singer (1962), postulent que l'évaluation des stimulations détermine le

déclenchement des émotions [278,296]. Le concept d'« *appraisal* » a été introduit par Arnold (1960) qui décrit les émotions comme des stimulations pertinentes et la résultante d'évaluations cognitives différentes (ex. la nouveauté, le caractère plaisant, le caractère prédictible, l'importance pour les buts, la cause, la possibilité de faire face aux conséquences, et la compatibilité avec les normes sociales) [297]. Ces évaluations sont combinables et donnent donc lieu à un panel multiple d'émotions. Scherer et collaborateurs (1989, 2001) sont à l'origine d'un des modèles de l'évaluation cognitive des émotions les plus influents, le modèle des processus composants (Figure 4) [298,299]. Pour ces auteurs, l'évaluation cognitive de l'émotion correspond à une succession rapide d'étapes de traitement des stimulations à l'origine de l'émotion. L'émotion est alors définie comme un épisode de variations synchronisées et en interrelations de différentes composantes de l'organisme en réponse à des événements évalués comme pertinents et impliquant une interaction de multiples processus cognitifs [296,300].

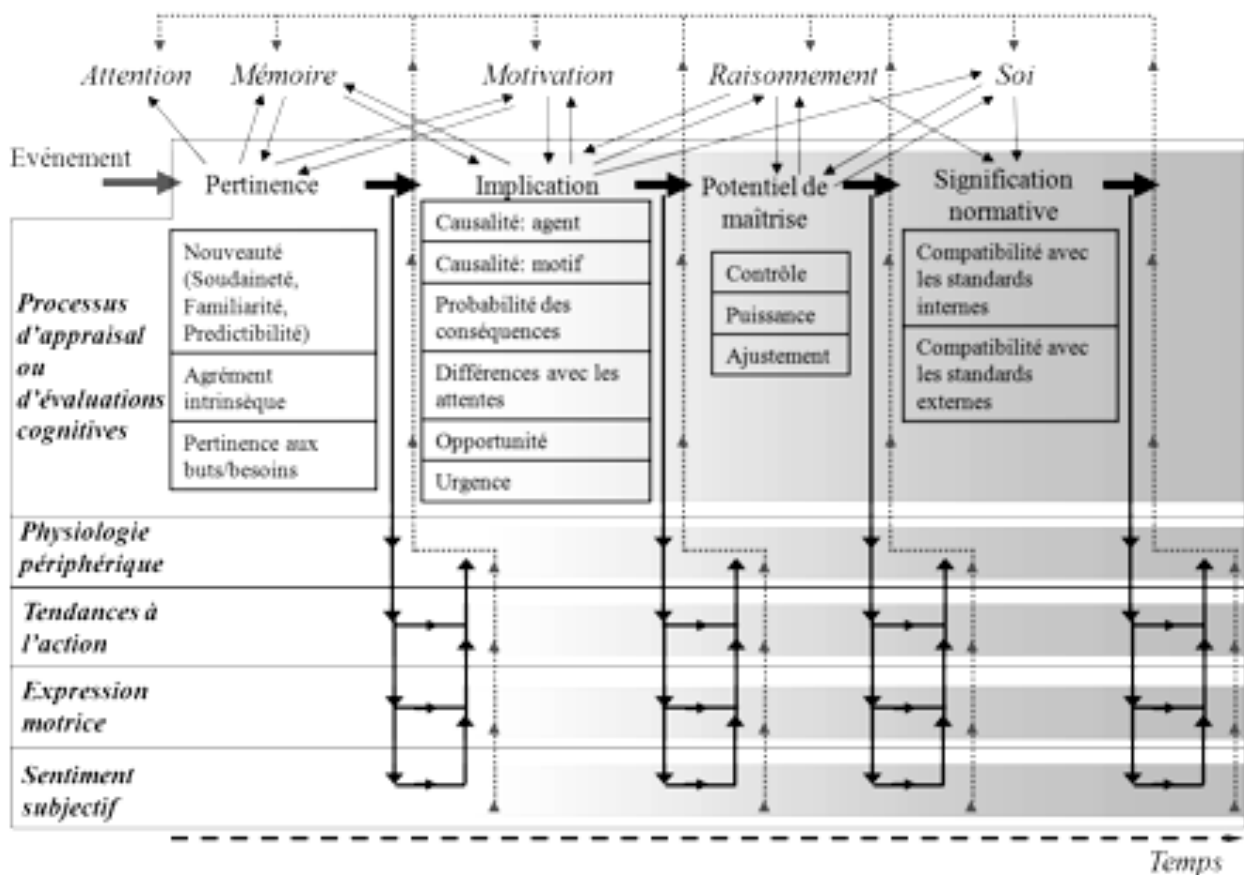


Figure 4. Représentation schématique du modèle des processus composants [296,300].

2.3. Les bases cérébrales du traitement émotionnel

2.3.1. Des structures cérébrales spécifiquement dédiées aux émotions primaires ?

De nombreuses études ont suggéré que des régions cérébrales spécifiques sous-tendraient le traitement d'émotions primaires spécifiques, argumentant ainsi les théories discrètes des émotions [301,302]. Ainsi, le traitement émotionnel de la peur a été associé à une implication de l'amygdale, le dégoût à l'insula, la tristesse au cortex cingulaire, la colère au cortex préfrontal, et la joie aux ganglions de la base. Cependant, ces résultats sont à nuancer. En effet, nombreuses sont les régions cérébrales impliquées dans le traitement d'une émotion primaire donnée. A ce jour, il est clairement mis en évidence que le traitement émotionnel ne repose pas sur la contribution unique de certaines régions cérébrales. Les études lésionnelles chez l'homme et l'animal ainsi que le développement de techniques de neuroimagerie appliquées chez des participants contrôles sains, ou souffrant de pathologies neurologiques ou psychiatriques, ont permis d'établir que le traitement émotionnel est sous-tendu par un large réseau cérébral incluant des structures sous-corticales et corticales [303]. Ainsi, des structures cérébrales telles que l'amygdale, l'insula, les ganglions de la base (le striatum ventral), le pôle temporal, le cortex cingulaire antérieur, les structures préfrontales apparaissent fortement impliquées dans le traitement émotionnel. Quelques-unes de ces structures cérébrale, classiquement impliquées dans le traitement émotionnel en modalité visuelle et auditive, sont ici présentées.

2.3.2. L'amygdale

L'amygdale constitue une structure cérébrale intégrative de par l'importance de ses connexions afférentes et efférentes [304]. En 1939, Klüver et Bucy ont décrit une perte de la capacité à manifester des réactions de peur et de colère chez le singe après excision bilatérale temporale incluant le cortex temporal, et des structures temporo-mésiales telles que la formation hippocampique et l'amygdale [51]. L'implication des structures temporo-mésiales, et plus spécifiquement de l'amygdale, dans le traitement émotionnel a ensuite été confirmée dans de nombreuses études.

Les expérimentations animales réalisées chez le rat ont permis d'établir l'existence d'une voie sous-corticale se projetant sur l'amygdale (i.e. thalamo-amygdalienne), ne reposant pas sur le cortex, et permettant un traitement émotionnel, rapide, automatique et inconscient [305]. L'existence de cette voie sous-corticale du traitement émotionnel est également étayée chez l'homme [306,307]. Chez des patients atteints de cécité corticale ou d'héminégligence, cette voie sous-corticale sous-tend la possibilité de discrimination émotionnelle, en dehors de toute perception consciente [308,309]. Les voies corticales du traitement émotionnel permettent quant à elles une analyse plus fine et consciente

des stimuli perçus mais beaucoup plus coûteuse en temps, du fait de l'importance des relais neuronaux [310].

Les patients atteints de lésions bilatérales de l'amygdale présentent des déficits de reconnaissance émotionnelle des expressions de peur qui ont notamment été argumentés en modalité visuelle [311–320]. Les connaissances conceptuelles relatives à la peur apparaissent quant à elles préservées et il a ainsi été supposé que l'amygdale représente une structure cérébrale permettant de lier les représentations émotionnelles perceptives et conceptuelles [313]. Toutefois, le déficit de reconnaissance émotionnelle consécutif à des lésions bilatérales de l'amygdale n'apparaît pas limité à la peur mais semble plus globalement affecter la reconnaissance des émotions de valence négative, incluant la peur mais également le dégoût, la tristesse, la colère [311,314,316–318]. Par ailleurs, de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle ont mis en évidence une activation de l'amygdale lors de la perception de stimuli émotionnels en modalité visuelle ou auditive exprimant la peur ou d'autres émotions de valence négative [321–326]. Les fonctions attribuées à l'amygdale demeurent cependant sujettes à controverses et plusieurs auteurs suggèrent qu'elles ne seraient pas limitées au traitement de stimuli à valence négative [301,327]. L'amygdale pourrait jouer un rôle important dans la direction de l'attention vers des stimuli saillants en orientant le traitement des stimuli qui ont une importance pour les individus. En ce sens, l'amygdale pourrait représenter un détecteur de pertinence [328,329].

2.3.3. Le cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal

Le cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal constitue également une structure centrale dans le traitement émotionnel. Par ailleurs, il est fortement connecté à de nombreuses structures cérébrales telles que l'amygdale [330], mais également aux cortex sensoriels, à l'hypothalamus, au tronc cérébral et à la formation hippocampique [331,332]. Des lésions du cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal sont associées à des troubles psychocomportementaux significatifs, caractérisés par un défaut d'inhibition, une irritabilité, une euphorie et un comportement socialement inadapté, généralement conceptualisés comme une « *sociopathie acquise* » [280,333]. Pour Damasio, des lésions du cortex préfrontal sont à l'origine d'une incapacité à activer des « *marqueurs somatiques* », c'est-à-dire des états corporels correspondant à des sensations agréables ou désagréables. Des « *zones de convergence* », telles que le cortex préfrontal, auraient pour fonction d'associer et de maintenir ces associations entre des états corporels et des situations spécifiques. Ces associations seraient le fruit d'un long apprentissage résultant de nos expériences vécues. Ainsi, en présence d'une situation spécifique, les zones de convergence en connexion avec l'amygdale réactiveraient les représentations somatiques correspondantes. Celles-ci permettraient ainsi d'anticiper les conséquences positives ou négatives de nos choix, guidant ainsi nos prises de décision [334]. Par ailleurs, chez des patients avec lésions du cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal, des troubles de

reconnaissance des expressions émotionnelles en modalité visuelle et auditive corrélées à leur défaut d'inhibition sont également retrouvés [335]. L'implication du cortex préfrontal dans le traitement émotionnel de stimuli variés a également été retrouvée dans de nombreuses études en neuroimagerie [302]. Ainsi, nombreux sont les auteurs qui suggèrent que le cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal pourrait avoir un rôle global dans le traitement émotionnel, en sous-tendant l'évaluation affective d'un stimulus ou d'une réponse comportementale en cours, afin de garantir l'adéquation de nos prises de décision avec nos motivations et la valence des stimuli [336].

2.3.4. Une latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel ?

L'étude des bases cérébrales du traitement émotionnel a permis de formuler des hypothèses concernant une potentielle latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel [337,338]. L'association entre le traitement émotionnel et l'hémisphère cérébral droit est apparue très précocement dans la littérature. Il a en effet été relevé par Mills (1912) et Babinski (1914) que les patients avec des lésions hémisphériques droites présentent des troubles de l'expression émotionnelle [339–341]. Ces études initiales ont conduit au développement de l'hypothèse de l'hémisphère droit, qui stipule une dominance de l'hémisphère cérébral droit dans la perception, la reconnaissance et l'expression émotionnelle, quelle que soit la valence émotionnelle [342].

Toutefois, dès 1948, Goldstein a mis en évidence qu'une lésion de l'hémisphère cérébral gauche est associée à une « *réaction de catastrophe* » caractérisée par une symptomatologie dépressive majeure chez des patients aphasiques [343]. Dans une étude incluant des patients atteints de pleurs et de rires pathologiques suite à des lésions cérébrales, Sackeim et collaborateurs (1982) mettent en évidence que les rires pathologiques sont davantage associés à des lésions hémisphériques droites, alors que les pleurs pathologiques sont davantage associés à des lésions hémisphériques gauches [344]. Ainsi, il a été supposé l'existence d'une asymétrie hémisphérique du traitement émotionnel en fonction de la valence émotionnelle des stimuli. Plus spécifiquement, l'hémisphère cérébral gauche serait davantage impliqué dans le traitement émotionnel des stimuli à valence positive, tandis que l'hémisphère cérébral droit serait davantage impliqué dans le traitement émotionnel des stimuli à valence négative [345–347].

D'autres auteurs ont émis l'hypothèse d'une latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel en fonction des comportements d'approche ou d'évitement auxquels les émotions sont associées [338,348]. Les émotions sont ainsi catégorisées en fonction des tendances à l'action qu'elles sous-tendent. La joie, la colère et la surprise sont des émotions d'approche, car elles favorisent les comportements orientés vers l'environnement. Elles seraient davantage traitées par l'hémisphère cérébral gauche. La tristesse, la peur, et le dégoût sont des émotions d'évitement, car elles favorisent les comportements de retrait des stimuli aversifs de l'environnement. Elles seraient davantage traitées par l'hémisphère droit. Cette dernière hypothèse est ainsi très proche de l'hypothèse de latéralisation

hémisphérique du traitement émotionnel en fonction de la valence. En effet, seule la classification de la colère distingue ces deux hypothèses (la colère est considérée comme une émotion de valence négative dans l'une, et comme une émotion d'approche dans l'autre).

Toutefois, une méta-analyse portant sur les études ayant exploré ces hypothèses de latéralisation conclut que les différences de latéralisation hémisphérique dans le traitement émotionnel ne sont que peu étayées [349]. En effet, aucune de ces hypothèses de latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel ne peut s'accorder avec l'ensemble des résultats disponibles à ce jour [337,338]. Dans ce contexte, il a été suggéré d'orienter les analyses des effets de latéralisation hémisphérique en considérant la contribution de structures cérébrales spécifiques plutôt que la contribution des hémisphères cérébraux de façon globale. D'autres auteurs suggèrent de prendre en compte le niveau de traitement émotionnel, conscient versus inconscient [350]. L'hémisphère cérébral droit, et plus spécifiquement l'amygdale droite, serait dominant pour le traitement émotionnel inconscient. Tandis que l'hémisphère gauche, et plus spécifiquement l'amygdale gauche, serait préférentiellement impliqué dans le traitement émotionnel conscient. Il a également été proposé une distinction selon la composante de traitement émotionnel (en distinguant la perception, l'expérience, et l'expression) pour l'étude des effets de latéralisation hémisphérique en fonction de la valence émotionnelle [351]. L'expression et l'expérience émotionnelles seraient davantage sous-tendues par les régions cérébrales antérieures, l'hémisphère gauche pour le traitement de stimuli à valence émotionnelle positive et l'hémisphère droit pour le traitement des stimuli à valence émotionnelle négative. La perception émotionnelle dépendrait davantage des régions cérébrales postérieures, et serait davantage pris en charge par l'hémisphère cérébral droit, indépendamment de la valence. A ce jour, la perception émotionnelle, notamment au travers de l'étude des capacités de reconnaissance des expressions émotionnelles en modalité visuelle et auditive, et l'expérience émotionnelle, sont sans aucun doute les composantes du traitement émotionnel les plus étudiées.

2.4. La reconnaissance émotionnelle

Nombreuses sont les expressions émotionnelles qui ne reposent pas sur un discours « verbal ». Les expressions émotionnelles constituent les manifestations observables de nos réactions physiologiques et corporelles, et de notre expérience émotionnelle. Elles présentent un statut particulier dans la communication sociale et la régulation des conduites et interactions sociales. En effet, elles représentent pour autrui des indices de notre état émotionnel interne qu'il peut ainsi interpréter. Par conséquent, elles influencent le comportement d'autrui et lui permettent d'effectuer des prédictions sur nos comportements. Nous concentrons la suite de notre propos sur la reconnaissance émotionnelle des expressions émotionnelles, faciales et vocales, souvent considérées comme les stimuli émotionnels les plus éloquents.

2.4.1. La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

2.4.1.1. La perception des visages

Les visages véhiculent de nombreuses informations utiles à la communication sociale (telles que l'identité, l'âge, le genre, ou l'émotion de notre interlocuteur). Les visages pourraient occuper une place particulière au sein de notre environnement perceptif visuel, qui pourrait être distincte de celle d'autres « objets ». Cette suggestion repose notamment sur la mise en évidence de troubles gnosiques spécifiques aux visages, tels que le trouble de l'identification visuelle des visages nommé prosopagnosie, l'anomie des visages, ou la perte des caractéristiques spécifiques des personnes c'est-à-dire l'agnosie des personnes [352]. La perception visuelle des visages pourrait reposer sur des zones cérébrales spécifiques incluant notamment la partie antérieure du gyrus fusiforme droit (« *fusiforme face area* »). Toutefois, cette spécificité demeure controversée et pourrait davantage refléter l'implication de cette structure dans le traitement d'objets perceptifs uniques. Par ailleurs, l'implication de zones cérébrales recrutées lors de la perception de visages (distribuées sur la voie occipito-temporale) a également été retrouvée lors de la perception d'autres objets.

La perception d'un visage ne permet pas à elle seule de reconnaître une personne ou son expression faciale émotionnelle. En effet, cette reconnaissance implique la récupération en mémoire sémantique des informations relatives à cette personne et à son expression faciale correspondant à la représentation du visage établie. Trois modèles complémentaires ont été proposés afin de rendre compte des processus de traitement de visages nécessaires à la reconnaissance de l'identité d'une personne mais également de son expression faciale émotionnelle. Chacun de ces modèles est successivement présenté.

2.4.1.2. Le modèle de Bruce et Young (1986)

Le modèle fonctionnel proposé par Bruce et Young (1986) postule l'existence de trois étapes de traitement permettant la reconnaissance d'un visage (Figure 5) [353]. Au cours d'une première étape, après la catégorisation du stimulus visuel comme étant un visage, un encodage structural du visage permet d'extraire ses propriétés invariantes et de discriminer un visage d'un autre. Cette étape aboutit à la construction d'une représentation perceptive du visage. Au cours d'une seconde étape, la représentation perceptive du visage est comparée aux représentations perceptives stockées en mémoire (i.e. via les unités de reconnaissance faciale). Si ces représentations correspondent, un sentiment de familiarité est évoqué. Au cours d'une troisième étape, l'accès aux connaissances sémantiques relatives à l'identité de la personne (i.e. via les noeuds d'identification des personnes) permet sa dénomination. D'autres traitements peuvent être réalisés de façon parallèle (tels que le traitement de l'expression faciale, des mouvements de la bouche, de la direction du regard et des informations

sémantiques portant sur l'âge, le genre...). Par conséquent, ce modèle postule une indépendance des processus de traitement dédiés à la dénomination de l'identité de la personne et à la reconnaissance de son expression faciale.

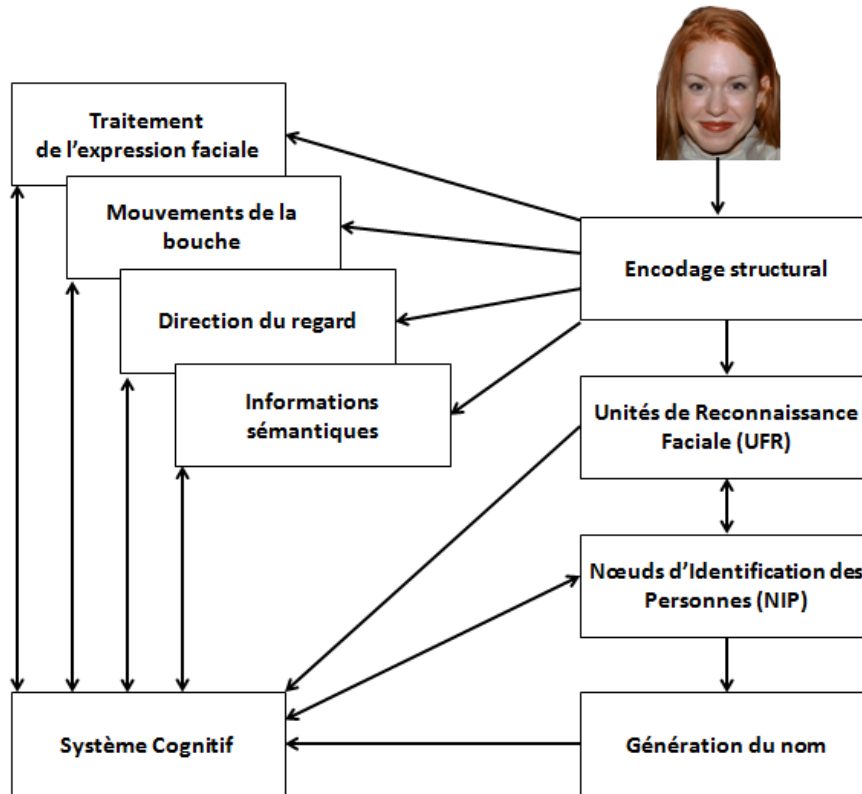


Figure 5. Représentation schématique du modèle de Bruce et Young (1986) (adaptée de [353]).

2.4.1.3. Le modèle de Haxby et collaborateurs (2000)

Plus récemment, Haxby et collaborateurs (2000) ont proposé un modèle neuroanatomique et fonctionnel de la reconnaissance d'un visage basé sur des études en neuroimagerie fonctionnelle (Figure 6) [354]. Selon ce modèle, la reconnaissance des différentes caractéristiques d'un visage implique un lien entre deux systèmes, un système principal et un système étendu. Le système principal, localisé au niveau du cortex occipito-temporal, est spécialisé dans l'analyse perceptive des visages. Le traitement du visage débute par l'analyse perceptive des traits faciaux au sein du gyrus occipital inférieur. Puis, deux sous-systèmes prennent respectivement en charge le traitement des caractéristiques invariantes du visage (i.e. relatives à l'identité du visage) et des caractéristiques changeantes du visage (i.e. les expressions faciales, la direction du regard, les mouvements de la bouche). Le premier sous-système, spécialisé dans l'analyse des caractéristiques invariantes du visage, est localisé au niveau du gyrus fusiforme. Le second sous-système, spécialisé dans l'analyse des caractéristiques changeantes du visage, est localisé au niveau du gyrus temporal supérieur. Le système

étendu, incluant de multiples régions cérébrales, est spécialisé dans la réalisation de traitements cognitifs spécifiques (i.e. la direction de l'attention spatiale, la perception pré-lexicale de la parole, l'attribution de l'émotion à l'expression faciale, l'accès aux connaissances sémantiques relatives à l'identité du visage). Des connexions bidirectionnelles existent entre les systèmes. Ainsi, la reconnaissance d'une expression faciale émotionnelle résulte d'interactions entre le système principal d'analyse perceptive de visages et le système étendu spécialisé dans le traitement de l'expression faciale émotionnelle, ce dernier étant situé au niveau de l'amygdale et de l'insula.

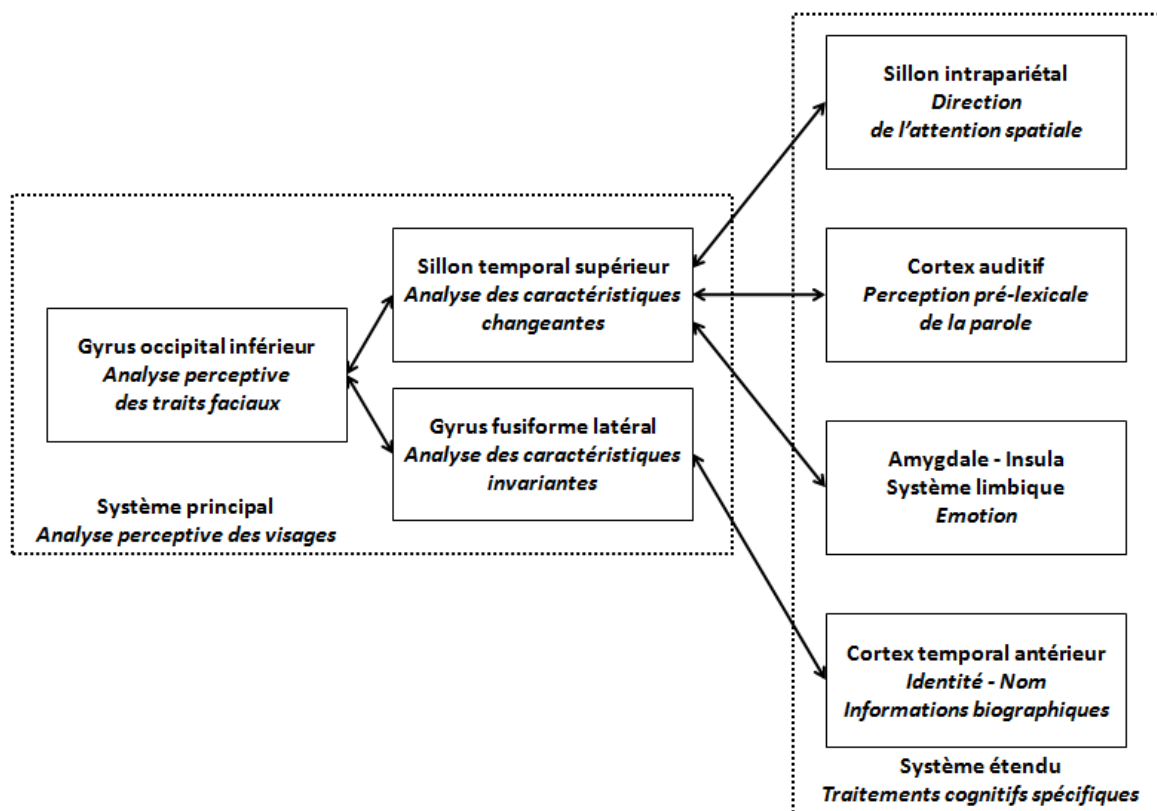


Figure 6. Représentation schématique du modèle de Haxby et collaborateurs (2000) (adaptée de [354]).

2.4.1.4. Le modèle d'Adolphs (2002)

Le modèle d'Adolphs (2002) intègre les deux précédents modèles présentés et vise à préciser les processus fonctionnels impliqués dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, mais également leurs substrats neuroanatomiques ainsi que leurs décours temporel (Figure 7) [310]. Au cours d'une première étape, un traitement perceptif rapide des stimuli saillants est réalisé en moins de 120 millisecondes et permet de déterminer la valence émotionnelle du stimulus. Il fait intervenir les colliculus supérieurs, l'amygdale, le thalamus et le cortex visuel primaire. Puis, des représentations perceptives plus détaillées sont construites et des réactions physiologiques et corporelles

émotionnelles sont élaborées en 170 millisecondes. Elles impliquent les voies ventrale et dorsale du traitement visuel. Le gyrus fusiforme est notamment impliqué dans le traitement des caractéristiques invariantes du visage et par conséquent, il contribue à l'encodage de son identité. Le gyrus temporal supérieur est spécialisé dans le traitement des caractéristiques changeantes du visage, et contribue par conséquent à l'élaboration des représentations des mouvements de la bouche, des yeux et des changements dans l'expression faciale. L'amygdale est impliquée à deux niveaux dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles : (i) par une voie sous-corticale, impliquant les colliculi supérieurs et le thalamus, et (ii) par une voie corticale impliquant le cortex visuel. L'amygdale et le cortex orbito-frontal lient la représentation perceptive de l'expression faciale émotionnelle aux connaissances conceptuelles de l'émotion. Des feedback de ces structures cérébrales sur les cortex occipito-temporaux modulent l'évolution de la représentation perceptive du visage dans ces régions. Ils contribuent ainsi à une catégorisation de l'expression faciale émotionnelle et à la focalisation de l'attention sur certaines de ses caractéristiques. Aussi, leurs connexions avec les régions corticales et la formation hippocampique permettent de récupérer les connaissances conceptuelles associées à l'expression faciale. La connexion bidirectionnelle entre l'amygdale et la formation hippocampique pourrait notamment sous-tendre la récupération des associations émotionnelles résultantes d'expériences émotionnelles antérieures. Enfin, l'amygdale et le cortex orbito-frontal seraient impliqués dans la génération de la réponse émotionnelle correspondante à l'émotion perçue, en lien avec leurs connexions avec les structures somatosensorielles (telles que l'insula), l'hypothalamus, et les ganglions de la base. Ce mécanisme pourrait également contribuer à la génération de connaissances sur l'état émotionnel de l'autre personne, via un processus de simulation.

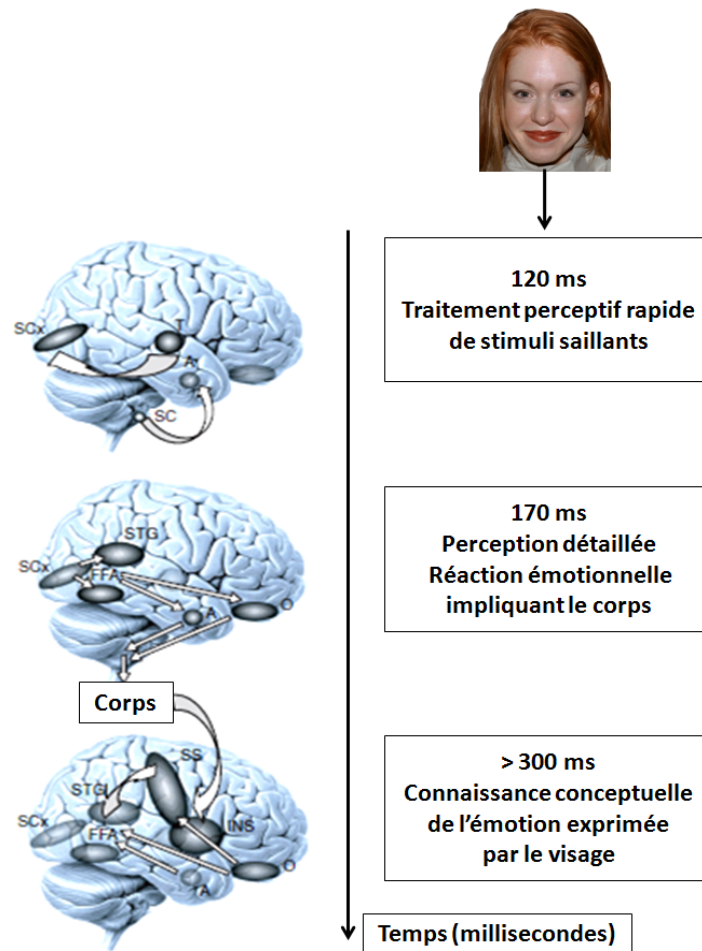


Figure 7. Représentation schématique du modèle d'Adolphs (2002) (adaptée de [310]).

Abréviations : A = amygdale, FFA = gyrus fusiforme, INS = insula, O = cortex orbito-frontal, SC = colliculus supérieur, SCx = cortex strié, SS = cortex somatosensoriel, STG = gyrus temporal supérieur, T = thalamus.

2.4.2. La reconnaissance des expressions vocales émotionnelles

2.4.2.1. L'expression vocale émotionnelle

Lors d'une interaction vocale, une personne émettant un énoncé vocal va produire un ensemble de sons qui sont fonction de la configuration de son tractus vocal. Cette configuration est elle-même modulée par des paramètres physiologiques dépendants de l'état émotionnel de cette personne. Par ailleurs, nos intentions de communication vont moduler nos énoncés vocaux. La capacité à exprimer des émotions à partir d'une variété de paramètres acoustiques de la parole désigne la prosodie émotionnelle. Il a été mis en évidence que des modifications spécifiques de paramètres acoustiques des sons (tels que la fréquence fondamentale, l'intensité, la durée...) sont associées à des émotions spécifiques [355,356]. Par exemple, la joie est associée à une augmentation de la fréquence

fondamentale, une intensité vocale élevée, et un débit de parole soutenu. A l'inverse, la tristesse est associée à une diminution de la fréquence fondamentale, une intensité vocale faible, et un débit de parole lent. L'interlocuteur percevant un énoncé vocal va devoir construire une représentation du stimulus perçu au niveau linguistique (i.e. phonétique, phonémique, syntaxique et sémantique) et au niveau émotionnel. Une émotion spécifique peut être reconnue à partir de l'analyse du profil spécifique des caractéristiques acoustiques de la parole [357]. Schirmer et Kotz (2006) ont proposé un modèle neuroanatomique et fonctionnel du traitement émotionnel des expressions vocales [358].

2.4.2.2. Le modèle de Schirmer et Kotz (2006)

Le modèle de Schirmer et Kotz (2006) du traitement émotionnel des expressions vocales dispose d'une organisation hiérarchique en trois étapes : (i) l'analyse des paramètres acoustiques de vocalisation, (ii) l'interprétation de la signification émotionnelle des stimuli à partir de leurs paramètres acoustiques, et (iii) l'intégration de la signification émotionnelle des stimuli à des processus cognitifs de haut niveau (Figure 8, [358]). Ce modèle spécifie également la contribution relative de chacun des hémisphères au cours de ces étapes.

Au cours de la première étape, un traitement sensoriel du stimulus vocal se déroule dans les 100 premières millisecondes suivant la présentation de ce stimulus. Il permet un codage des paramètres acoustiques du stimulus (tels que sa fréquence, son intensité, sa structure temporelle) et implique les cortex auditifs primaires et secondaires (au niveau des sillons temporaux supérieurs). Des différences de résolution temporelle entre chacun des hémisphères cérébraux sous-tendraient une implication préférentielle de l'hémisphère cérébral droit dans le traitement spectral (impliquant une basse résolution temporelle), et de l'hémisphère cérébral gauche dans le traitement temporel (impliquant une haute résolution temporelle). Au cours d'une seconde étape, l'intégration des différents paramètres acoustiques permet la construction d'une représentation émotionnelle de l'événement perceptif acoustique. Notons que les événements perceptifs acoustiques ou « objets » auditifs seraient catégorisés, localisés et caractérisés temporellement dans des voies de traitement distinctes (la voie du « quoi », du « où » et du « comment ») [359,360]. Le traitement de la signification émotionnelle dépendrait de la voie du « quoi », s'étendant du gyrus temporal supérieur au sillon temporal supérieur antérieur. L'hémisphère cérébral gauche serait préférentiellement impliqué dans le traitement des aspects linguistiques de l'objet auditif, permettant son identification. L'hémisphère cérébral droit serait préférentiellement impliqué dans le traitement des aspects paralinguistiques (tels que le genre, l'âge et l'expression émotionnelle). Il permettrait ainsi d'établir la signification émotionnelle de l'objet auditif 200 ms après la présentation du stimulus vocal. Au cours d'une troisième étape, des processus d'évaluation cognitive de la signification émotionnelle et d'intégration des informations vocales et verbales sont réalisés 400 ms après la présentation du stimulus vocal. L'évaluation cognitive de la signification émotionnelle permet l'attribution d'une

étiquette verbale à l'expression vocale émotionnelle, c'est-à-dire une reconnaissance explicite de l'émotion. Ce processus d'évaluation cognitive serait réalisé par le cortex orbito-frontal et le gyrus frontal inférieur droit. L'intégration des informations vocales et verbales permettrait notamment la compréhension d'énoncés vocaux dissonants du point de vue de l'émotion et du contenu sémantique (ex. lors de propos sarcastiques). Cette intégration reposerait principalement sur la contribution du gyrus frontal inférieur gauche. Par ailleurs, le traitement émotionnel des expressions vocales serait modulé par des variables de pertinence contextuelle et individuelle.

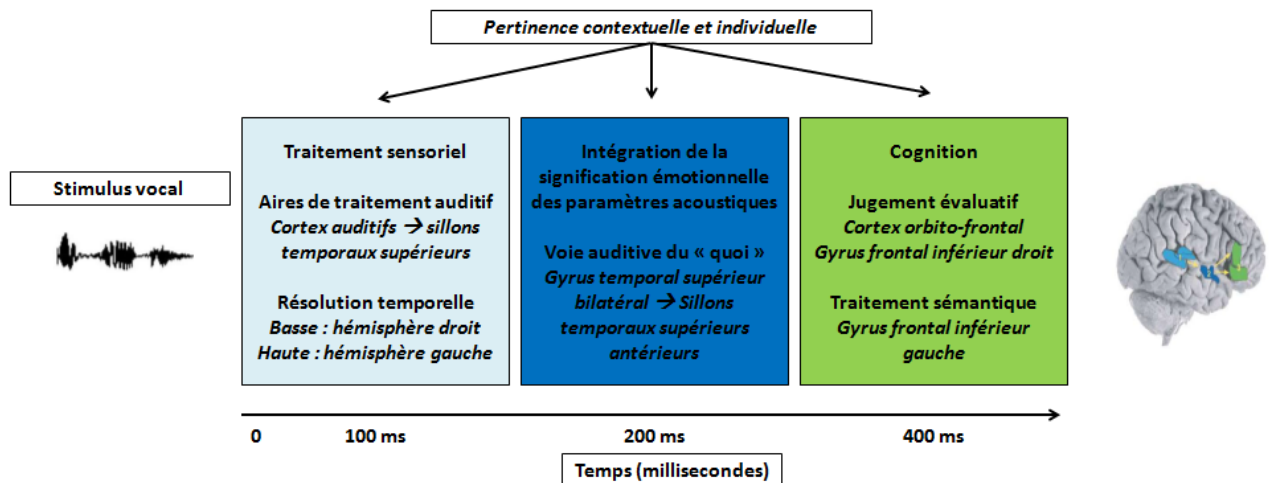


Figure 8. Représentation schématique du modèle de Schirmer et Kotz (2006) (adaptée de [358]).

2.4.2.3. Latéralisation hémisphérique de la reconnaissance des expressions vocales émotionnelles

Le modèle de Schirmer et Kotz (2006) suggère une prédominance de l'hémisphère cérébral droit dans le traitement émotionnel des expressions vocales permettant notamment la réalisation d'épreuves de catégorisation émotionnelle. Néanmoins, cet effet de latéralisation a récemment été remis en cause. En effet, de récentes revues de la littérature suggèrent une implication bilatérale du cortex frontal inférieur (incluant le gyrus frontal inférieur et l'operculum frontal), du cortex auditif (primaire et secondaire), et du cortex temporal supérieur (incluant les gyri temporaux supérieur et moyen, ainsi que le sillon temporal supérieur) dans le traitement émotionnel en modalité auditive [361,362]. Le recrutement de ces structures cérébrales pourrait toutefois être modulé par le type de stimulus émotionnel vocal traité. Ainsi, les expressions vocales émotionnelles superposées à un énoncé verbal pourraient être plus à même de recruter le cortex auditif et le gyrus temporal supérieur, et notamment au niveau hémisphérique gauche, que les expressions vocales émotionnelles non verbales. Les cris émotionnels constituent notamment des expressions vocales émotionnelles non

verbales. Il s'agit de courtes expressions émotionnelles non verbales qui, associées à une expression faciale émotionnelle correspondante, accompagnent une expérience émotionnelle [363].

2.4.2.4. Implication de l'amygdale et de la formation hippocampique dans la reconnaissance des expressions vocales émotionnelles

Au sein du modèle de Schirmer et Kotz (2006), l'implication des structures temporo-mésiales n'est pas discutée. Pourtant, de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle argumentent une implication de l'amygdale et de la formation hippocampique dans le traitement de stimuli émotionnels vocaux [364]. Notons que l'amygdale est connectée aux structures sous-corticales et corticales du système auditif, et la formation hippocampique est étroitement connectée au système auditif cortical ainsi qu'à l'amygdale. Toutefois, l'implication de l'amygdale dans les troubles du traitement des expressions vocales émotionnelles, et notamment de la peur, apparaît davantage controversée au sein des études lésionnelles. Selon Frühholz et collaborateurs (2014), la discordance entre les études pourrait résulter d'une implication différentielle de l'amygdale et de la formation hippocampique au sein des étapes du traitement émotionnel [364]. L'amygdale sous-tendrait notamment le traitement de stimuli émotionnels non verbaux, à partir d'une voie sous-corticale rapide et permettrait un décodage implicite. Le traitement des stimuli émotionnels vocaux superposés à un énoncé verbal, nécessitant une intégration temporelle plus importante, serait quant à lui principalement sous-tendu par l'implication d'une voie corticale, davantage explicite, impliquant indirectement l'amygdale (via une rétroaction de structures corticales telles que le cortex auditif et le cortex temporal supérieur). La formation hippocampique serait spécifiquement nécessaire à la récupération des associations émotionnelles résultantes d'expériences antérieures. Elle pourrait fournir l'information contextuelle et serait spécifiquement engagée lors de l'évaluation d'émotions complexes. Le feedback du cortex temporal supérieur sur la formation hippocampique pourrait également agrémenter la mémoire épisodique d'informations significatives émotionnellement.

2.4.3. Développement des capacités de reconnaissance émotionnelle

Les paradigmes d'habituation ont montré que les nourrissons sont sensibles à différentes expressions faciales émotionnelles [365–367]. Par conséquent, il peut être supposé que les nourrissons sont capables de discriminer plusieurs expressions faciales émotionnelles telles que la joie, la colère, la peur et la tristesse. La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles primaires se développe progressivement entre trois et quinze ans, en matière de rapidité, de catégorisation et de dénomination [368–372]. Des études plus récentes montrent que la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles continuent à se développer entre les périodes d'enfance et d'adolescence [373]. Il est même suggéré que ce développement se poursuit jusqu'à l'âge adulte, contribuant à augmenter la

vitesse de traitement des expressions faciales émotionnelles et la détection d'émotions plus subtiles et complexes [368,369,373,374]. La reconnaissance émotionnelle est globalement comparable à celle des adultes vers l'âge de six ans pour les émotions de valence positive et vers l'âge de quatorze ans pour les émotions de valence négative [370]. Par ailleurs, le développement des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles varie en fonction de la catégorie émotionnelle considérée. Les expressions faciales émotionnelles de joie sont reconnues les plus précocement, vient ensuite la reconnaissance des expressions faciales de tristesse ou de colère, puis de peur, de dégoût, et enfin des expressions faciales émotionnellement neutres [369,375]. Notons par ailleurs que les enfants et adolescents de genre féminin sont généralement plus performants aux tâches de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles que les enfants et adolescents de genre masculin [376].

Les études portant sur la reconnaissance des expressions vocales émotionnelles sont beaucoup moins nombreuses. A partir d'un paradigme d'habituation, il est montré que les nourrissons âgés de cinq mois sont en mesure de détecter des changements de différentes expressions vocales émotionnelles, suggérant ainsi une discrimination précoce de ces expressions [365,377,378]. Une amélioration progressive des capacités de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles est relevée, et les performances sont comparables à celles de l'adulte vers l'âge de onze ans [379,380]. Des différences selon le genre sont également rapportées. Les enfants et adolescents de genre féminin sont plus à même de reconnaître des expressions vocales émotionnelles de joie et de tristesse comparativement à des enfants et adolescents de genre masculin [381]. Notons que cet avantage féminin dans les capacités de reconnaissance émotionnelle de stimuli présentés en modalité visuelle et auditive est également retrouvé à l'âge adulte [382].

2.4.4. Les tâches de reconnaissance émotionnelle

La majorité des études portant sur la reconnaissance émotionnelle a utilisé un nombre limité d'émotions primaires, incluant notamment des expressions émotionnelles de joie, de colère, de tristesse, de dégoût et plus rarement des expressions émotionnellement neutres et de surprise, ou d'autres émotions plus complexes. Les expressions émotionnelles peuvent être réalisées par des personnes de genre, d'âge et d'appartenance ethnique différentes, qui sont la plupart du temps des acteurs. Dans le domaine des expressions vocales émotionnelles, il peut s'agir de phrases au contenu linguistique émotionnellement neutre ou de cris émotionnels. Belin et collaborateurs (2008) ont notamment validé une batterie de cris émotionnels non verbaux, *the Montreal Affective Voices* [363]. Dans le domaine des expressions faciales émotionnelles, des photographies de visage sont souvent présentées, représentant des personnes avec ou sans cheveux, la bouche ouverte ou fermée, les yeux ouverts ou fermés. Différentes batteries de photographies de visages émotionnels, telles que *the NimStim Set of Facial Expressions* [383], ont été validées. Outre le nombre et le type d'expressions

émotionnelles présentées, les expressions émotionnelles peuvent être plus ou moins intenses, ou être présentées selon un continuum entre deux émotions. La présentation est généralement statique et plus rarement dynamique. De même, le temps de présentation des expressions émotionnelles varie selon les études (de quelques millisecondes pour une étude des capacités de reconnaissance émotionnelle subliminale à une durée illimitée jusqu'à l'obtention d'une réponse). Les modalités de réponse peuvent également différer d'une étude à une autre. Il peut s'agir d'une catégorisation émotionnelle, correspondant à une tâche de choix forcé entre plusieurs expressions émotionnelles possibles qui sont généralement données. Certaines études demandent une évaluation de l'intensité de chacun des stimuli présentés pour chacune des émotions primaires. Il peut également être proposé une mesure de discrimination correspondant à établir si une même expression émotionnelle est représentée par deux stimuli différents. Pour les études en EEG et en neuroimagerie fonctionnelle, les participants ont rarement une tâche à effectuer durant l'enregistrement, mais une évaluation des stimuli présentés est souvent réalisée au décours de l'enregistrement. Les analyses peuvent être réalisées selon un paradigme événementiel, analysant les activations relatives à chaque catégorie émotionnelle présentée. Toutefois, le plus fréquemment, un contraste des activations entre la présentation de stimuli d'une catégorie émotionnelle donnée et la présentation de stimuli contrôles considérés comme non émotionnel est effectué.

2.5. L'expérience émotionnelle

La reconnaissance émotionnelle doit être distinguée de l'expérience émotionnelle, encore appelée sentiment subjectif. L'expérience émotionnelle constitue une des composantes du traitement émotionnel consécutive à l'expérimentation d'une situation.

Au sein des paragraphes suivants, différents modèles neuroanatomiques et fonctionnels exposant les processus ainsi que les bases cérébrales des capacités d'expérience émotionnelle sont présentés. Les modèles adoptant davantage une approche théorique « *centrale* » ou « *périphérique* » sont distingués (cf. Chapitre 2, § 2.1.). Une méthode d'évaluation de l'expérience émotionnelle fréquemment employée est également présentée.

2.5.1. Modèles théoriques centraux de l'expérience émotionnelle

Comme exposé précédemment, Schachter et Singer (1962), au sein de la « *théorie bi-factorielle* », ont proposé que l'évaluation cognitive des stimuli déclenchant une activation physiologique et corporelle permet de catégoriser l'expérience émotionnelle. Cette proposition influença l'émergence du modèle des processus composants de Scherer et collaborateurs (1989, 2001) qui proposent que l'expérience émotionnelle (ou système moniteur) reflète les activités des autres

composantes émotionnelles (cf. Chapitre 2, § 2.2., Figure 4, [278,298,299]). Le système moniteur contrôle et gère la distribution des ressources et permet l'expérience émotionnelle ainsi que sa prise de conscience. Néanmoins, la synthèse des changements dans les différentes composantes et le sentiment subjectif accessible à la conscience sont difficilement mesurables et objectivables. Il est possible d'avoir accès au sentiment subjectif par analyse des propos explicites relatifs à cette expérience émotionnelle. Toutefois, ce rapport verbal ne reflète qu'une partie de l'expérience émotionnelle.

Phillips et collaborateurs (2003) ont récemment proposé un modèle neuroanatomique et fonctionnel séquentiel en trois étapes rendant-compte de l'expérience émotionnelle, en accord avec les théories de l'évaluation cognitive des émotions [384]. Ce modèle repose notamment sur une revue de la littérature des études lésionnelles (chez l'homme et l'animal) et en neuroimagerie fonctionnelle. Au cours d'une première étape, la pertinence émotionnelle de la stimulation est évaluée. Au cours de la seconde étape, un état émotionnel faisant suite à la première étape est produit, des réponses physiologiques et corporelles sont évoquées et un sentiment subjectif conscient est élaboré. Au cours d'une troisième étape, l'état émotionnel est régulé via la modulation des deux premières étapes de manière à ce qu'il soit adapté au contexte. Les deux premières étapes seraient sous-tendues par un système ventral incluant l'amygdale, l'insula, les ganglions de la base (le striatum ventral), les régions ventrales du cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal, le cortex ventro-latéral, le thalamus et le tronc cérébral. La troisième étape dépendrait d'un système dorsal, incluant la formation hippocampique, les régions dorsales du cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex dorso-médian.

2.5.2. Modèles théoriques périphériques de l'expérience émotionnelle

L'approche théorique émotionnelle « *périphérique* » de James-Lange considérant l'implication des modifications physiologiques et corporelles dans l'émergence de l'émotion et de l'expérience émotionnelle a également inspiré plusieurs modèles contemporains de l'expérience émotionnelle (cf. Chapitre 2, § 2.1.). Selon la théorie des « *marqueurs somatiques* » de Damasio (cf. Chapitre 2, § 2.3.3.), des activations cérébrales spécifiques seraient à l'origine d'expériences émotionnelles spécifiques [385]. Ces activations cérébrales impliqueraient notamment des régions responsables des changements physiologiques et corporels de notre organisme, telles que le cortex somatosensoriel dont l'insula, le cortex cingulaire, le cervelet et l'hypothalamus. L'implication de l'insula et du cortex cingulaire dans l'expérience émotionnelle a été confirmée par plusieurs études [386–388]. L'approche théorique émotionnelle « *périphérique* » a également inspiré les théories incarnées de l'émotion (« *embodiment theories of emotion* ») [389]. Ces dernières postulent que la perception et les pensées liées à une émotion impliquent d'expérimenter de nouveau les composantes somatosensorielles de l'émotion correspondante. Ainsi, l'imitation de l'expression faciale émotionnelle d'une personne contribuerait également à la reconnaissance de l'expression faciale émotionnelle de cette personne, en

provoquant chez l'observateur l'expérience émotionnelle de cette expression faciale imitée. L'expérience émotionnelle personnellement vécue constituerait ainsi un support à la reconnaissance émotionnelle chez autrui qui serait davantage conceptualisée comme un mécanisme d'empathie.

2.5.3. Une méthode d'évaluation de l'expérience émotionnelle

Dans le champ du normal et des pathologies neurologiques ou psychiatriques, la méthode la plus largement employée afin d'évaluer l'expérience émotionnelle implique l'évaluation du contenu émotionnel de stimuli. Très fréquemment, des photographies de scènes émotionnelles issues de l'*International Affective Picture System* (IAPS) sont utilisées [293]. En effet, de nombreuses études neurophysiologiques et en neuroimagerie fonctionnelle ont démontré que l'exposition aux photographies de l'IAPS est inductrice d'émotions. Ce système est basé sur un modèle d'émotion défini sur deux dimensions : (i) sa valence, c'est à dire le caractère plaisant de l'expérience émotionnelle, et (ii) son arousal, qui indexe l'intensité de l'expérience émotionnelle. La tâche des participants consiste généralement à évaluer le contenu émotionnel de photographies plaisantes, déplaisantes et neutres sur une échelle de valence (de très déplaisant à très plaisant) et sur une échelle d'arousal (de très calme à très agité). La sélection des photographies présentées est généralement menée sur la base d'évaluations standardisées (issues de l'IAPS) du contenu émotionnel de ces photographies, sur une échelle de valence et sur une échelle d'arousal (cf. Chapitre 2, § 2.2., Figure 3 [390,391]). Les photographies déplaisantes et plaisantes peuvent être distinguées selon leur valence. Les photographies déplaisantes sont évaluées comme plus déplaisantes que les photographies plaisantes. Les photographies neutres se distinguent également des photographies déplaisantes et plaisantes selon leur valence. Les photographies neutres sont évaluées comme étant plus plaisantes que les photographies déplaisantes et plus déplaisantes que les photographies plaisantes. Les photographies déplaisantes et plaisantes se distinguent des photographies neutres selon leur arousal. Les photographies déplaisantes et plaisantes sont évaluées comme étant plus agitées que les photographies neutres.

3. La théorie de l'esprit

La reconnaissance des expressions émotionnelles constitue une des capacités permettant de décoder certains aspects de l'état mental d'autrui. Néanmoins, l'état mental d'autrui n'est pas nécessairement reflété par son expression émotionnelle (quelle soit faciale, vocale ou même posturale). D'autres capacités généralement conceptualisées sous le terme de « théorie de l'esprit », sous-tendues par des traitements de plus haut niveau, apparaissent nécessaires afin d'identifier plus précisément et explicitement un état mental [392]. La théorie de l'esprit (TdE) désigne l'ensemble des

connaissances conceptuelles et des processus de prise de perspective nous permettant de raisonner explicitement sur nos propres états mentaux et ceux d'autrui, et ce afin de comprendre et de prédire nos comportements et ceux d'autrui [392,393].

Au cours de cette partie, un bref retour historique sur les études princeps ayant permis l'émergence du concept de TdE est réalisé, et les principales approches théoriques explicatives actuelles de la TdE sont exposées. Quelques distinctions fonctionnelles relatives à la TdE sont ensuite présentées. Puis quelques notions portant sur les bases cérébrales et le développement durant l'enfance et l'adolescence de telles capacités sont exposées. Enfin, quelques outils disponibles à ce jour en pratique clinique afin d'évaluer l'intégrité des capacités de TdE sont présentés.

3.1. Historique

Le terme « *théorie de l'esprit* » est apparu pour la première fois dans un article de Premack et Woodruff (1978), primatologues, intitulé « *Does the chimpanzee have a theory of mind?* » [393]. Au cours de cette étude, un chimpanzé devait regarder des vidéos d'un être humain qui était confronté à différents problèmes (ex. atteindre de la nourriture, sortir d'une cage). Le chimpanzé devait ensuite déterminer la solution choisie par l'être humain afin de résoudre ces problèmes (ex. l'utilisation d'un bâton pour atteindre la nourriture, d'une clef pour ouvrir la cage) parmi plusieurs solutions possibles représentées sur différentes photographies. Pour les auteurs, la réussite à la résolution de ces problèmes par le chimpanzé suggérait qu'il était capable de déterminer les intentions, non directement observables, des êtres humains. Le chimpanzé était en conséquence considéré comme doté de capacités d'inférences sur les états mentaux d'autrui lui permettant de prédire leurs comportements, c'est-à-dire de TdE. Notons toutefois que la présence de capacités de TdE chez les primates non-humains reste débattue [394].

Chez l'être humain, le terme « théorie de l'esprit » a été repris pour la première fois dans un article de Baron-Cohen, Leslie et Frith (1985) intitulé « *Does the autistic child have a 'theory of mind'* » [395]. Dans cette étude, des enfants atteints de troubles autistiques, des enfants atteints de trisomie 21, et des enfants contrôles sains étaient soumis à un paradigme adapté de fausses croyances [396]. Le scénario présenté impliquait deux poupées, Sally et Anne, se trouvant initialement dans une même pièce. Sally place, à la vue d'Anne, une bille dans un panier puis elle quitte la pièce. Anne transfère ensuite la bille dans une boîte, alors que Sally n'est plus dans la pièce. Sally revient dans la pièce et cherche sa bille. Il était demandé aux enfants de déterminer où Sally irait chercher sa bille. Les résultats indiquaient que seuls 20 % des enfants atteints de troubles autistiques parvenaient à répondre à cette question, contre 86 % des enfants atteints de trisomie 21, et 85 % des enfants contrôles sains. Les auteurs ont interprété ce résultat comme un déficit d'inférence des états mentaux (ici une croyance

distincte de la réalité) chez les enfants atteints de troubles autistiques. Ces derniers présenteraient ainsi un déficit des capacités de TdE qui serait indépendant de l'efficacité intellectuelle.

Après cette étude princeps, la compréhension de la symptomatologie autistique au regard de déficits de TdE a suscité beaucoup d'intérêt. Toutefois, l'étude des capacités de TdE n'est plus limitée au domaine de la psychologie du développement. Étudiée d'abord chez les enfants et dans les pathologies développementales et psychiatriques, puis plus récemment dans les pathologies neurologiques, la TdE constitue un domaine central des études en neuropsychologie et en neurosciences. L'intérêt porté aux capacités de TdE n'a cessé de croître au cours de ces trente dernières années, dans le champ du normal et du pathologique. L'objectif de ces études est de mieux définir les processus qui sous-tendent ces capacités de TdE, la nature de leurs déficits ainsi que leurs substrats neuroanatomiques et fonctionnels.

3.2. Approches théoriques de la théorie de l'esprit

Deux approches théoriques explicatives de la TdE prédominent actuellement : (i) la théorie de la théorie et (ii) la théorie de la simulation.

Les partisans de la théorie de la théorie proposent que notre capacité à interpréter et à prédire nos comportements et ceux d'autrui est basée sur l'utilisation d'une théorie, c'est-à-dire un ensemble de lois, de principes et d'hypothèses utilisés pour interpréter et prédire un phénomène [397–400]. Cette théorie, sur l'organisation structurelle et fonctionnelle de l'esprit, est utilisée afin de raisonner sur les états mentaux et établir des représentations des états mentaux (i.e. des métareprésentations). Notons toutefois qu'il existe différentes conceptions de cette théorie. Dans la théorie de la théorie au sens propre, nos expériences permettent la construction progressive d'une théorie relative aux rapports entretenus entre les états mentaux et le comportement. La théorie est donc le reflet d'un apprentissage et elle est considérée comme acquise [398,400]. Dans une conception modulaire de la théorie de la théorie, le développement des capacités de TdE repose sur la maturation d'un module spécifiquement dédié à l'interprétation et à la prédiction d'états mentaux [397,399]. Baron-Cohen (1994) a proposé un modèle, « *the Mindreading System* », exposant les différents modules nécessaires à l'acquisition et à l'utilisation d'une TdE. L'auteur postule l'existence de modules élémentaires permettant des représentations dyadiques de développement ontogénétique et phylogénétique précoce. Le détecteur d'intentionnalité (« *Intentionality Detector* », ID) permet d'attribuer des caractéristiques mentales aux stimuli en mouvement et d'interpréter l'autre comme un agent intentionnel (ex. Maman veut la tasse). Le détecteur de la direction des yeux (« *Eye Direction Detector* », EDD) permet d'interpréter le regard de l'autre comme un lien visuel entre deux agents (ex. Maman regarde la tasse). Ces modules élémentaires seraient fonctionnels dès les premiers mois de vie et présents chez d'autres espèces. Le mécanisme d'attention partagée (« *Shared-Attention Mechanism* », SAM) est fonctionnel plus

tardivement (entre neuf et quatorze mois de vie). Il intègre les représentations dyadiques et permet de créer des représentations triadiques entre deux agents intentionnels et un objet (ex. Maman voit que je veux la tasse) nécessaires aux comportements d'attention conjointe. Le mécanisme de TdE (« *Theory of Mind Mechanism* », ToMM) constituant le module le plus évolué, n'entre en fonction qu'entre deux et quatre ans. Il permet d'interpréter le comportement humain en termes d'états mentaux épistémiques en créant des métareprésentations de la forme : Agent-Attitude et Proposition (ex. Maman croit que la tasse contient du café). Notons que Baron-Cohen et collaborateurs (2005, 2006) ont proposé plus récemment un nouveau modèle « *The Empathizing System* », intégrant des modules supplémentaires aux modules composant le modèle précédemment décrit [401,402]. Ces modules, le détecteur émotionnel (« *The Emotion Detector* », TED) et le système empathique (« *The Empathizing System* », TESS), permettent le traitement d'informations affectives. Le détecteur émotionnel est un module élémentaire permettant, dès la première année de vie, la formation de représentations dyadiques sur les états affectifs à partir de la détection d'émotions primaires de la forme : Agent-Etat affectif et Proposition (ex. Maman est triste). Le système empathique est plus évolué, il permet entre deux et quatre ans de fournir une réponse empathique aux états affectifs d'autrui, sur la base de métareprésentations de la forme : Soi-Etat affectif-[Soi-Etat affectif-Proposition] (ex. Je suis désolé que maman soit triste à propos de la tasse qui ne contient plus de café).

Pour les partisans de la théorie de la simulation, notre compréhension des états mentaux est basée sur un processus de simulation, automatique et inconscient, consistant à se mettre directement et spontanément à la place d'autrui, sans élaboration d'une théorie [403]. Cette théorie a notamment été argumentée par la découverte du système des neurones miroirs qui serait impliqué dans l'identification des buts et des intentions des actions motrices [404]. Chez l'homme, la présence de neurones miroirs a été identifiée au niveau du gyrus frontal inférieur (aires de Brodmann 45-44-6) et du lobule pariétal inférieur (aires de Brodmann 39-40) [405]. Il a ainsi été supposé l'existence d'un phénomène de résonance motrice entre soi et autrui responsable de représentations partagées, c'est-à-dire communes entre soi et autrui. Appliquée à la TdE, la simulation d'intentions, de croyances, de connaissances et d'émotions, permettrait la compréhension des états mentaux et la prédiction de comportements [406]. Cette hypothèse est défendue par la théorie motrice de la cognition sociale [407-409]. Notons toutefois que l'interprétation des capacités de cognition sociale par un phénomène de résonance motrice demeure controversée [410]. Tout comme la théorie de la théorie, différentes conceptions de la théorie de la simulation ont été élaborées. Ainsi, certains auteurs suggèrent que le processus de simulation implique une conscience de ses états mentaux, et l'inférence d'états mentaux chez autrui est alors effectuée par raisonnement sur la base de ses propres états mentaux [411].

Différentes études ont étayé chacune de ces deux théories, sans réellement les départager [412]. Dans ce contexte, une théorie hybride intégrant les propositions relatives à la théorie de la simulation et à la théorie de la théorie semble émerger [413].

3.3. Distinctions fonctionnelles relatives à la théorie de l'esprit

3.3.1. Décodage des états mentaux et raisonnement sur les états mentaux

La TdE n'est généralement pas conceptualisée comme une composante unitaire. Deux systèmes fonctionnels sont souvent distingués : (i) le décodage des états mentaux à partir de la perception d'informations sociales directement disponibles dans l'environnement, (ii) le raisonnement à propos de ces états mentaux afin de comprendre, d'expliquer ou de prédire les comportements [414–416]. Le décodage d'états mentaux dépendrait de compétences plus rudimentaires, telles que la détection de la direction du regard, la compréhension des mouvements biologiques et des actions, la reconnaissance des émotions dans différentes modalités sensorielles [401,402]. Les processus de décodage permettraient de préciser la nature de l'état mental à partir de la détection et de l'intégration d'informations issues de sources multimodales [414]. Par contraste, les processus de raisonnement sur les états mentaux pourraient être sous-tendus par des compétences plus complexes permettant notamment l'interprétation, l'anticipation, et la prédiction de nos comportements et ceux des autres de façon flexible et adaptée au contexte, en fonction des situations auxquelles nous sommes confrontés. Ces processus nécessiteraient ainsi un accès aux connaissances et faits portant sur les personnes impliquées dans la situation d'interaction sociale et les circonstances contextuelles de cette situation [414]. Ainsi, les processus de raisonnement sur les états mentaux permettraient de prédire le comportement d'une personne sur la base d'une fausse croyance, d'attribuer explicitement des pensées chez une personne commettant une maladresse verbale, et des émotions chez une personne victime de cette maladresse. Par conséquent, ces deux systèmes fonctionnels de TdE seraient conjointement nécessaires à la réalisation d'une inférence correcte sur les états mentaux. Il a par ailleurs été suggéré que les processus de décodage seraient davantage automatiques, déployés de façon inconsciente et préconceptionnelle, alors que les processus de raisonnement seraient davantage contrôlés, volontaires et conceptuels [417]. Les études développementales pointent également que le décodage des états mentaux est possible avant le raisonnement sur ces états mentaux. Ainsi, les processus de décodage sont généralement considérés comme étant des précurseurs des processus de raisonnement, bien qu'ils apparaissent sous la dépendance de réseaux neuroanatomiques distincts.

3.3.2. Théorie de l'esprit cognitive et théorie de l'esprit affective

L'une des distinctions relative à la TdE la plus argumentée repose sur la nature dichotomique, cognitive versus affective, des états mentaux inférés [417,418]. Ainsi, les processus de traitement impliqués dans l'inférence d'états mentaux cognitifs, portant sur les croyances, les connaissances et les intentions, sont distingués des processus portant sur l'inférence d'états mentaux affectifs, portant

sur les émotions. Les capacités de TdE cognitive nous permettent ainsi de nous représenter les états mentaux dit épistémiques, qui font référence à une TdE « *froide* ». Les capacités de TdE affective nous permettent de nous représenter les états mentaux affectifs et motivationnels, ils font référence à une TdE « *chaude* ». La distinction entre une TdE cognitive et une TdE affective est étayée par des études comportementales chez des patients souffrant de pathologies psychiatriques et neurologiques. Par exemple, des déficits plus prononcés des capacités de TdE affective (comparativement aux capacités de TdE cognitive) ont été retrouvés chez des patients présentant un syndrome d'Asperger, une schizophrénie, une démence fronto-temporale, ou des lésions du cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito-frontal [419–424]. A l'inverse, des déficits plus prononcés des capacités de TdE cognitive (comparativement aux capacités de TdE affective) sont retrouvés chez des patients souffrant de maladie de Parkinson ou de maladie d'Alzheimer [425–427].

3.3.3. Architecture cognitive de la théorie de l'esprit

Des études récentes ont permis de préciser « *l'architecture de la théorie de l'esprit* » en mettant en évidence différentes étapes de traitement nécessaires à l'inférence d'états mentaux indépendamment de sa nature cognitive ou affective [392,428,429]. Ces étapes de traitement intègrent notamment deux aspects, les connaissances liées à la TdE et les processus permettant l'utilisation de ces connaissances (Figure 9). Bien que l'organisation des connaissances liées à la TdE en mémoire sémantique demeure à préciser, il est suggéré qu'un trouble sémantique puisse altérer les connaissances liées à la TdE de façon sélective [392,429–431]. L'utilisation des connaissances sémantiques liées à la TdE implique quant à elle différents processus de traitement tels que l'inhibition de sa propre perspective afin d'adopter celle d'autrui, l'orientation de l'attention vers des indices pertinents de l'environnement et la représentation temporaire en mémoire de travail de l'état mental [392,428,429]. Le processus d'inhibition de sa propre perspective est notamment illustré dans l'étude de cas de Samson et collaborateurs (2005) [432]. Au cours de cette étude, le patient WBA (présentant une lésion des gyri frontaux moyen et inférieur droits s'étendant au gyrus temporal supérieur droit suite à un accident vasculaire cérébral), ne parvenait pas à réaliser une variante classique de la tâche de fausses croyances. Néanmoins, lorsque la variante classique de la tâche de fausses croyances était adaptée afin de réduire la demande d'inhibition de sa propre perspective, le patients WBA parvenait à réaliser correctement la tâche de TdE.

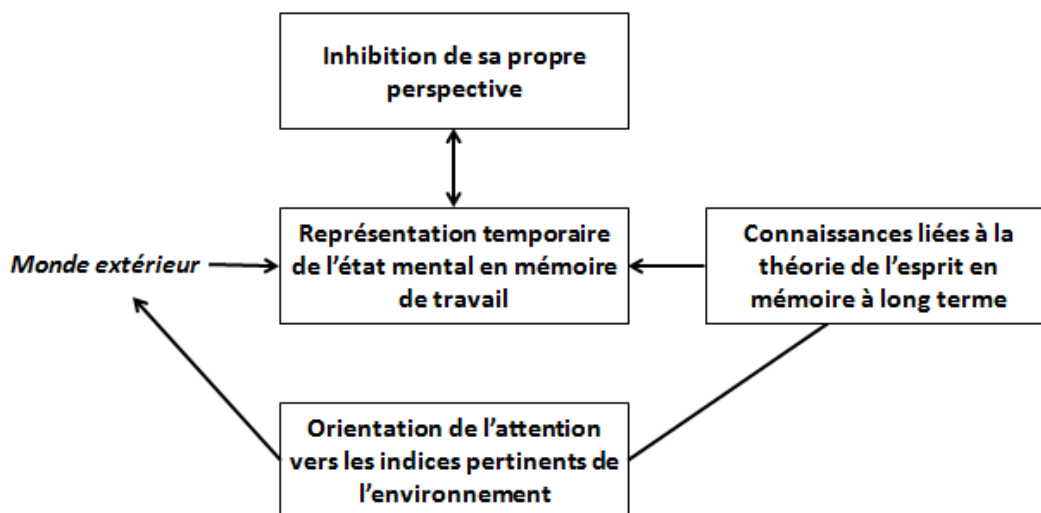


Figure 9. Représentation schématique de l'architecture cognitive de la théorie de l'esprit (adaptée de Samson (2012) [429]).

3.4. Bases cérébrales des capacités de théorie de l'esprit

Les études comportementales lésionnelles et les études en neuroimagerie fonctionnelle ont permis d'établir l'existence d'un large réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE [433–436]. Plusieurs régions cérébrales ont été systématiquement impliquées dans les capacités de TdE, telles que le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale (bilatérale), la partie postérieure du sillon temporal supérieur, le cortex cingulaire postérieur/précunéus, le lobe temporal antérieur et notamment le pôle temporal (bilatéral). Néanmoins, le rôle précis de chacune de ces structures demeure à établir.

Comme exposé précédemment, selon la nature des états mentaux inférés, il est possible de distinguer une TdE cognitive et une TdE affective. De plus en plus d'études suggèrent d'ailleurs que certaines régions cérébrales pourraient préférentiellement sous-tendre les capacités de TdE en fonction de la nature de l'état mental inféré (cognitive vs. affective), argumentant ainsi cette distinction (cf. Chapitre 2, § 3.3.4). Il a notamment été suggéré une dissociation au sein même du cortex préfrontal médian. Plus spécifiquement, le cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal serait préférentiellement impliqué dans l'inférence d'états mentaux affectifs tandis que le cortex dorso-médian serait préférentiellement impliqué dans l'inférence d'états mentaux cognitifs [433,437]. Les patients présentant des lésions du cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal manifestent ainsi une altération des capacités de TdE sur base de tâches impliquant une inférence sur des états mentaux affectifs [420,421,423,438]. Par ailleurs, des modifications cérébrales structurelles au sein de ces régions ont également été associées à des difficultés de TdE au sein de tâches nécessitant une inférence sur les états mentaux affectifs [439,440]. Le cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal,

semble plus généralement impliqué dans la régulation des états socioémotionnels [441]. Il est par ailleurs fortement connecté avec d'autres structures cérébrales telles que l'amygdale et certaines études étayaient également la présence de troubles de TdE affective consécutifs à des lésions de l'amygdale [442,443]. Outre le cortex préfrontal médian, des études comportementales lésionnelles et en neuroimagerie fonctionnelle ont étayé la contribution du cortex préfrontal dorso-latéral aux capacités de TdE cognitive [421,444]. Il a également été mis en évidence que des modifications fonctionnelles transitoires de cette région cérébrale (par stimulation magnétique transcrânienne répétitive à 1 Hertz) ont des conséquences sur les capacités de TdE cognitive [445].

A côté de l'implication préférentielle de certaines régions cérébrales selon la nature de l'état mental inféré, quelques études récentes ont permis de distinguer les bases cérébrales responsables de certaines étapes de traitement nécessaires à la TdE. Plus spécifiquement, le cortex préfrontal latéral droit pourrait sous-tendre le processus d'inhibition de sa propre perspective afin d'adopter celle d'autrui [432]. Notons qu'une implication bilatérale de cette région a également été associée au déploiement des processus d'inhibition de sa propre perspective chez des participants contrôles sains [446,447].

Par ailleurs, de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle soutiennent l'implication de la jonction temporo-pariétale dans les capacités de TdE [436,448]. Des études comportementales réalisées auprès de la patiente PF présentant une lésion de la jonction temporo-pariétale gauche, argumentent l'implication de cette région cérébrale dans les processus d'orientation de l'attention vers des indices pertinents de l'environnement [429,449,450]. Une perturbation du fonctionnement de la jonction temporo-pariétale droite par stimulation magnétique transcrânienne perturbe les capacités d'utilisation des états mentaux dans les jugements moraux [451]. La jonction temporo-pariétale a été associée à l'évaluation des états mentaux d'autrui dans des contextes sociaux, notamment dans la prise de perspective à la troisième personne [452]. Elle serait notamment impliquée dans l'inférence d'états mentaux transitoires [453]. La jonction temporo-pariétale peut être divisée en deux régions distinctes : le lobule pariétal inférieur et la partie postérieure du sillon temporal postérieur. Ces deux régions sont recrutées lors de l'attribution de croyances [454]. Notons que la jonction temporo-pariétale est par ailleurs connectée au cortex cingulaire postérieur ou précunéus. Le précunéus semble être une région importante dans les capacités cognitives de haut niveau, incluant l'imagerie mentale visuo-spatiale ainsi que la formation et le traitement des représentations liées au soi [455].

Les lobes temporaux antérieurs, et notamment les pôles temporaux, auraient quant à eux, un rôle crucial dans les capacités mnésiques sémantiques [456]. Les pôles temporaux pourraient notamment sous-tendre la représentation des connaissances conceptuelles sociales [457]. En faveur de cette hypothèse, des dysfonctionnements et des lésions cérébrales prédominantes au niveau du pôle temporal droit ont été associés à des difficultés de compréhension des concepts sociaux [431]. Par ailleurs, les patients atteints de démence sémantique (caractérisés par des dysfonctionnements et une atrophie des pôles temporaux plus fréquemment relevée au niveau de l'hémisphère cérébral gauche)

présentent des performances altérées à des tâches de TdE cognitive et affective utilisant un matériel verbal [430]. Néanmoins, un effet de latéralité en fonction de la tâche de TdE pourrait exister. En effet, les capacités de TdE évaluées avec des tâches utilisant un matériel non verbal ne semblent pas reposer sur l'intégrité du pôle temporal gauche [458]. Ainsi, les pôles temporaux pourraient être impliqués dans la compréhension des concepts verbaux associés à la TdE, mais l'inférence de ces états mentaux ne nécessiterait pas la contribution du pôle temporal gauche (à minima) [429].

Le recrutement de certaines régions cérébrales pourrait également dépendre de la tâche demandée aux participants, et notamment de la composante implicite versus explicite du traitement sur les états mentaux [459]. De plus en plus d'études retrouvent notamment une implication du gyrus fusiforme, du sillon temporal supérieur et des aires prémotrices lors du traitement implicite d'états mentaux, sous-tendant notamment le décodage et la compréhension des mouvements biologiques et des actions [405,460–463]; tandis que le raisonnement explicite sur ces états mentaux impliquerait le cortex préfrontal médian et la jonction temporo-pariétale [441,452]. Il convient de noter que d'autres régions cérébrales (que celles précédemment exposées) ont également été associées au déploiement des capacités de TdE même si leur rôle demeure à préciser. Ces régions cérébrales incluent des structures cérébrales telles que le cervelet [464] ou les ganglions de la base [465,466].

Le réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE semble largement distribué et une altération de ces capacités pourrait en conséquence être relativement fréquente en cas d'atteinte cérébrale structurelle et/ou fonctionnelle. Par ailleurs, chacune des structures de ce réseau semble contribuer à des étapes de traitement différentes, expliquant ainsi l'hétérogénéité clinique qui peut être relevée en cas de troubles des capacités de TdE.

3.5. Développement des capacités de théorie de l'esprit

Au cours des deux premières années de vie, les prémisses de la TdE vont se mettre en place. L'enfant présente progressivement des capacités d'attention conjointe et de pointage proto-déclaratif [435,467,468]. Puis, il acquiert la capacité à comprendre les intentions et les désirs d'autrui, et peut établir des relations entre les émotions d'une personne et son comportement [469]. Il intègre progressivement de nouveaux concepts tels que celui du « *faire semblant de* », représentant sa capacité à dissocier les représentations d'évènement réels et les représentations d'évènements hypothétiques [399]. En parallèle, la conscience de soi, un prérequis à la conscience d'autrui, et donc à la distinction entre soi et autrui, se construit [470].

Au sein de la TdE, différents niveaux de complexité des états mentaux inférés peuvent être distingués [396,414,471,472]. Un niveau d'ordre zéro n'implique pas d'inférence sur les états mentaux, il est d'ordre perceptif. La TdE de premier ordre correspond à la représentation des états mentaux d'une autre personne (elle est du type : « *A pense que...* »). Ce niveau cognitif de TdE

implique de prendre la perspective d'une autre personne et permet d'établir si cette autre personne possède un état mental différent ou non de la réalité. La TdE de second ordre correspond aux représentations d'états mentaux qu'une personne a sur les représentations d'états mentaux d'une autre personne (elle est du type : « *A pense que B pense que...* »). Ce niveau cognitif de TdE implique ainsi de prendre la perspective de deux autres personnes simultanément et, est par conséquent plus coûteux cognitivement. Un continuum développemental dans le déploiement de capacités de TdE de plus en plus complexes a été établi. Les niveaux de premier et de second ordre de TdE peuvent être testés à partir de tâches de fausses croyances. Ainsi, les tâches de TdE de premier ordre sont réussies à partir de quatre ans [396] tandis que ce n'est qu'à partir de six ans que les tâches de TdE de second ordre sont réussies [472]. La compréhension de propos ironiques et sarcastiques, à partir de l'utilisation du contexte de la situation sociale puis de l'intonation de la voix, se développe entre six et huit ans [473–475]. Enfin, la détection et la compréhension de maladresses verbales, évaluées à partir d'une tâche de faux pas [423], n'est possible que vers l'âge de neuf à onze ans [476]. La tâche des faux pas implique la détection et la compréhension de maladresses verbales (faux pas) durant de courts scénarios. Si un faux pas est correctement détecté au cours d'un scénario, la compréhension de ce faux pas est ensuite évaluée via différentes questions. Ces questions testent les capacités des participants à inférer l'état mental : (i) de la personne réalisant le faux pas et, (ii) de la personne victime du faux pas. La réalisation de cette épreuve nécessite des capacités d'inférence d'états mentaux cognitifs et affectifs concernant autrui. En effet, le participant doit avoir compris qu'une personne A, de par sa fausse croyance concernant un événement, a eu non intentionnellement des propos maladroits envers une autre personne B. Par ailleurs, le participant doit pouvoir prédire le caractère blessant pour la personne B, des propos tenus par la personne A.

Notons aussi que le développement des capacités de TdE semble en étroite relation avec le développement d'autres capacités cognitives, telles que les capacités exécutives. Bien que la nature de cette relation demeure encore controversée et à préciser, il est constaté que l'altération des capacités de TdE est fréquemment associée à l'altération des capacités exécutives [477–480]. Outre le fonctionnement exécutif, le développement des capacités de TdE semble associé au développement du langage (et notamment de la grammaire) [478]. Cependant, chez des adultes aphasiques, présentant une altération des capacités grammaticales acquises suite à une cérébro-lésion, des tâches de TdE peuvent être correctement réalisées [481–483]. Notons toutefois que la majorité des tâches de TdE (comme toute tâche neuropsychologique) ne sont pas « pures ». Ainsi, leur réalisation nécessite le déploiement d'autres capacités cognitives. Par conséquent, il convient de contrôler l'implication de ces « *traitements périphériques* » lors de l'analyse des performances aux tâches de TdE [429].

3.6. Tâches de théorie de l'esprit

Différentes tâches ont été développées afin d'évaluer les capacités de TdE. Les tâches de TdE administrées peuvent varier selon la complexité des inférences requises, la nature de ces inférences et des stimuli utilisés. Le plus fréquemment, il s'agit de stimuli verbaux (tels que de courts scénarios) ou non verbaux (des bandes dessinées, de courtes vidéos) représentant des séquences d'évènements. Le participant peut être amené à fournir une interprétation au sujet des états mentaux des protagonistes de ces évènements ou à prédire la suite des évènements sur la base des états mentaux de ces protagonistes. Les réponses données font suite à des questions ouvertes, ou à des questions à choix multiples. Certaines de ces épreuves incluent des situations contrôles afin de tester l'influence potentielle de traitements cognitifs annexes sur les capacités des participants. La tâche de fausses croyances ainsi que la tâche des faux pas sont probablement les plus utilisées au cours des investigations expérimentales et dans la pratique clinique neuropsychologique.

Différentes tâches de TdE ont été développées, mais peu d'entre elles ont été validées auprès de la population de langue française afin d'évaluer éventuels troubles de TdE dans la pratique clinique neuropsychologique [392]. Loin d'être exhaustif, nous focalisons la suite de notre propos sur quelques-unes de ces épreuves.

Delbeuck et collaborateurs (2010) ont récemment validé trois épreuves de TdE auprès d'une population adulte de langue française [484] : (i) la tâche des faux pas, (ii) la tâche de compréhension de sarcasmes et, (iii) la tâche de compréhension d'actions mentales [423,485,486]. La tâche des faux pas validée est une forme complète, incluant dix scénarios avec faux pas et dix scénarios sans faux pas. Pour chacun des scénarios, deux questions contrôles évaluant la compréhension générale des scénarios présentés par les participants sont également administrées. La tâche de compréhension de sarcasmes comprend des scénarios décrivant un contexte social et se terminant par une remarque d'un des protagonistes, sarcastique ou sincère. Pour interpréter une remarque sarcastique, il est nécessaire d'inférer les intentions et les croyances du protagoniste. Les remarques sincères décrivent quant à elles un contexte social congruent à la signification directe et servent de situations contrôles. Après la présentation de chacun des scénarios, l'interprétation du participant de la signification de chacune des remarques est évaluée. A la fin de chaque scénario, une question contrôle permettant l'évaluation de la compréhension générale des scénarios présentés est également posée. La tâche de compréhension d'actions est identique à la tâche de compréhension de sarcasmes en termes de protocole (d'administration et de notation). Elle comprend de courts scénarios décrivant un contexte social mais se terminant par une action mentale ou une action physique. Pour interpréter les actions mentales (et non les actions physiques), il est nécessaire d'inférer l'état mental cognitif du protagoniste. Les actions physiques servent de situations contrôles.

Parmi les tâches de TdE utilisant un matériel non verbal, il est possible de citer la tâche *the animated shapes* [487]. Au cours de cette tâche, des animations mettant en scènes des triangles en mouvement et évoquant différents types d'interactions entre ces triangles sont proposées. Ces interactions peuvent être catégorisées comme des « interactions TdE » ou des « interactions non-TdE ». Au cours des interactions TdE, une manipulation perceptible d'états mentaux d'un triangle à l'égard de l'autre peut être relevée. Les interactions non-TdE, qui correspondent aux situations contrôles, constituent soit des interactions non spécifiques entre les triangles (i.e. des interactions altératoires), soit des interactions physiques (i.e. des interactions dirigées vers un but). Les participants sont généralement invités à catégoriser l'animation présentée selon l'interaction perçue (TdE, dirigée vers un but ou, aléatoire) immédiatement après sa présentation. Par ailleurs, des questions visant à préciser la compréhension des états mentaux peuvent être administrées aux participants. Notons que cette tâche a également été utilisée dans plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle afin d'explorer les bases cérébrales des capacités de TdE chez des participants contrôles sains ou leurs perturbations chez des patients souffrant de pathologies neurologiques ou psychiatriques [405,460–463].

4. Capacités de cognition sociale et empathie

Le terme « empathie » est employé dans de nombreux domaines d'études tels que la psychologie développementale et sociale, la psychopathologie, la sociologie, la philosophie [488]. Dans ce contexte, de multiples définitions de l'empathie ont été proposées. Dans une perspective neuroscientifique, de Vignemont et Singer (2006) proposent de définir l'empathie comme un état émotionnel, isomorphe à l'état émotionnel d'une autre personne, provoqué par l'observation ou l'imagination de cet état, tout en sachant que cette autre personne est la source de son propre état émotionnel [489].

L'empathie fait donc référence à la réaction émotionnelle d'un observateur lorsqu'il perçoit qu'une autre personne expérimente une émotion. Cette réaction émotionnelle a notamment été interprétée dans le cadre de l'hypothèse d'un couplage perception-action [490]. Selon cette hypothèse, la simple perception d'un comportement chez autrui active automatiquement nos propres représentations de ce comportement, générant ainsi des représentations partagées entre soi et autrui, et permettant la préparation et l'exécution de réponses au sein des aires motrices. Cette hypothèse a été intégrée dans la théorie de la simulation qui suggère que l'empathie consiste à se mettre à la place d'autrui par simulation automatique de leurs émotions [491]. Ainsi, la simple perception d'une émotion chez autrui active un réseau cérébral similaire à celui impliqué dans une expérience émotionnelle personnellement vécue et (par conséquent) la réponse somatosensorielle correspondante à cette émotion. Différents arguments soutiennent ces propositions. Une contagion émotionnelle caractérisée par une tendance au mimétisme et à la synchronisation des expressions émotionnelles

perçues chez autrui est retrouvée [492]. Cette contagion émotionnelle constituerait également un support à la reconnaissance des émotions chez d'autrui. La contagion émotionnelle et la reconnaissance émotionnelle ont d'ailleurs été associées aux capacités et réponses empathiques [493–495]. Une cooccurrence entre les troubles de reconnaissance émotionnelle et d'expression émotionnelle est généralement retrouvée [496]. De plus, des réseaux neuronaux partagés ont été retrouvés lors de la perception d'émotions chez autrui et lors de l'expérience de ces émotions chez soi [497]. De nombreuses études se sont notamment concentrées sur l'identification des bases cérébrales sous-tendant les processus d'empathie pour la douleur. Il a été mis en évidence que la perception de la douleur chez autrui recrute des réseaux neuronaux, incluant le cortex cingulaire et l'insula, activés par des stimuli douloureux et impliqués dans les expériences douloureuses personnellement vécues [498]. Des mécanismes de résonance somatosensorielle sous-tendraient également la reconnaissance des émotions chez autrui [499–501]. La découverte du système des neurones miroirs, qui s'activent durant l'observation et l'exécution d'actions motrices dirigées vers un but, a également argumenté la théorie de la simulation [404,502]. L'hypothèse d'une implication du système des neurones miroirs dans l'identification des buts et des intentions des actions motrices a été étendue au domaine des émotions [503]. Ainsi, il a été suggéré que le système des neurones miroirs constitue un support neuroanatomique à l'empathie et plus spécifiquement aux processus de contagion émotionnelle et de reconnaissance émotionnelle [494,504,505]. Néanmoins, l'empathie ne se limite pas à un mécanisme de contagion émotionnelle (et de reconnaissance émotionnelle) dans la mesure où la réaction émotionnelle à l'état émotionnel d'autrui est plus complexe que celle sous-tendue par de tels mécanismes [392,429]. L'empathie implique également une distinction entre soi et autrui reposant sur l'identification de la source de l'émotion (c'est-à-dire autrui) et une capacité cognitive à adopter la perspective psychologique de quelqu'un d'autre. Par conséquent, l'empathie serait également sous-tendue par le déploiement des capacités de TdE et notamment de TdE affective [494,506]. En faveur de cette hypothèse, des lésions du cortex préfrontal ventro-médian ont notamment été associées à des déficits de TdE et d'empathie [421].

Dans ce contexte, une des conceptions les plus influentes, étayée par des études comportementales et en neuroimagerie, propose un modèle de l'empathie intégrant deux dimensions : l'empathie affective (ou émotionnelle) et l'empathie cognitive [494,507]. L'empathie affective est décrite comme la réponse émotionnelle à l'état émotionnel d'autrui, en lien avec un partage émotionnel. L'empathie cognitive est décrite comme la capacité cognitive de régulation temporaire de sa propre perspective afin d'adopter celle d'autrui, sans confusion avec soi. Notons que l'empathie cognitive et l'empathie affective ont une relation d'interdépendance sans exclusion mutuelle. Plusieurs niveaux de partage et de compréhension des états émotionnels d'autrui sans appariement complet à soi sont probablement nécessaires pour permettre le déploiement de capacités et réponses empathiques adaptées au contexte social [508,509]. Une régulation empathique adaptée favorise la mise en place de réponses prosociales et exerce ainsi une fonction adaptative. Par ailleurs, différents facteurs peuvent

être à l'origine d'une modulation des capacités et réponses empathiques tels que : (i) les caractéristiques de la stimulation émotionnelle perçue, (ii) les caractéristiques de la cible de l'empathie, (iii) le contexte situationnel, et (iv) les caractéristiques de la personne empathique [510].

Parmi les outils utilisés afin d'évaluer les capacités et réponses empathiques, l'*Interpersonal Reactivity Index* (IRI) est un des questionnaires les plus fréquemment utilisés [507]. Cet outil présente pour avantage de permettre une évaluation distincte des dimensions affective et cognitive de l'empathie. Par ailleurs, il a été validé en auto-évaluation ainsi qu'en hétéro-évaluation, afin d'appréhender le niveau de conscience des capacités et réponses empathiques.

5. Conclusion

La cognition sociale ne peut pas être conceptualisée comme une compétence unitaire, mais elle implique de nombreuses capacités fonctionnellement distinctes sous-tendues par le déploiement de larges réseaux cérébraux. Par ailleurs, au sein même de ces capacités, différentes étapes de traitement de l'information peuvent être distinguées et elles impliquent la contribution de régions cérébrales spécifiques. L'enjeu des études actuelles, menées auprès de participants contrôles sains et souffrant de pathologies neurologiques ou psychiatriques, repose ainsi sur : (i) la caractérisation précise des différentes étapes de traitement spécifiques à certaines capacités de cognition sociale, (ii) l'identification de leurs substrats cérébraux, (iii) la spécification de leur implication dans la vie quotidienne, et (iv) la création de tâches destinées à évaluer leur intégrité en pratique clinique. Notons qu'une hétérogénéité clinique importante dans les profils des capacités de cognition sociale spécifiquement préservées et affectées peut être relevée chez les patients souffrant de pathologies neurologiques ou psychiatriques.

Au sein de ce chapitre, quelques-unes des capacités de cognition sociale actuellement référencées ont été présentées, telles que les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive, d'expérience émotionnelle et de TdE. En regard des données de la littérature actuelle exposées, les patients ELT pourraient présenter des difficultés de cognition sociale touchant notamment ces capacités. En effet, une implication des structures temporo-mésiales mais également des structures temporo-latérales dans le déploiement de telles capacités de cognition sociale est étayée. Par ailleurs, les patients souffrant d'ELT présentent fréquemment des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles distribuées (au niveau des structures cérébrales temporelles et extra-temporelles) qui pourraient également sous-tendre l'altération de leurs capacités de cognition sociale.

Chapitre 3.

Capacités de cognition sociale et épilepsie du lobe temporal

Nb. Certaines parties de ce chapitre font l'objet d'une revue de la littérature intitulée « *Les capacités de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal.* » publiée en septembre 2014 dans « *Les Cahiers d'Epilepsies, revue de la Ligue Française et des Ligues Francophones Contre l'Epilepsie* ». Hennion, S., Brion, M.

Il y a dix ans de cela, la majorité des patients ELT étaient perçus comme ne présentant pas de déficits apparents de leurs habilités sociales [511]. Pourtant, de plus en plus d'études suggèrent que les patients ELT présentent des difficultés dans des domaines variés de la cognition sociale, tels que la reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et la TdE. Face à ce constat, l'hypothèse d'une implication de ces troubles de cognition sociale sur l'émergence de troubles dépressifs et d'une altération de la qualité de vie des patients ELT a été formulée *de facto*. Il est notamment supposé que les troubles de cognition sociale relevés pourraient limiter les capacités de communication et d'adaptation sociale des patients ELT, entraver leurs relations interpersonnelles et leur intégration sociale, favorisant ainsi la présence de troubles psychocomportementaux et l'altération de la qualité de vie.

Au sein de ce chapitre, les principaux résultats des études comportementales et en neuroimagerie ayant exploré les troubles de cognition sociale chez les patients ELT sont exposés et discutés. Les capacités de reconnaissance émotionnelle, d'expérience émotionnelle et de TdE sont abordées dans des parties distinctes. Dans chacune de ces parties, les données de la littérature actuelle portant sur la caractérisation des troubles de cognition sociale chez les patients ELT, les facteurs de risque cliniques de tels troubles, ainsi que leurs substrats neuroanatomiques et fonctionnels sont présentés. Les résultats des quelques études récemment publiées explorant les relations entre, d'une part, la présence de troubles de cognition sociale chez les patients ELT et, d'autre part, la présence de troubles dépressifs et d'une altération de la qualité de vie sont également relatés. Enfin, quelques perspectives de recherche au regard des données de la littérature actuelle sont proposées.

1. Les capacités de reconnaissance émotionnelle

1.1. Etudes comportementales des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

1.1.1. Troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de valence négative

La majorité des investigations menées dans le domaine de la cognition sociale chez les patients ELT se sont centrées sur l'exploration des capacités de reconnaissance émotionnelle via la modalité visuelle, et plus spécifiquement la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. La première étude à avoir mis en évidence une altération des capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez les patients ELT a été conduite par Meletti et collaborateurs (2003) [512]. Au cours de cette étude, des photographies de visages exprimant une expression émotionnelle de joie, de colère, de tristesse, de dégoût ou de peur étaient présentées. La tâche des participants était de catégoriser l'expression émotionnelle de chaque visage parmi les cinq émotions de base suivante : la joie, la colère, la tristesse, le dégoût ou la peur. Ces auteurs ont mis en évidence que les patients ELT mésial droit avec lésion temporo-mésiale (SH identifiée en IRM structurelle) sont moins à même d'effectuer une catégorisation des expressions faciales émotionnelles d'autres personnes comparativement à des participants contrôles sains. Ainsi, 88 % des patients ELT mésial droit avec SH avaient un score global de reconnaissance émotionnelle visuelle inférieur aux participants contrôles sains (i.e. situé à au moins deux écarts-types du score global moyen des participants contrôles sains). Inversement, les capacités de reconnaissance émotionnelle des patients ELT mésial gauche avec lésion temporo-mésiale (SH identifiée en IRM structurelle) ne différaient pas des participants contrôles sains. Ce déficit chez les patients ELT mésial droit touchait la reconnaissance des émotions de valence négative, de façon prédominante la peur et dans une moindre étendue la tristesse et le dégoût. La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de joie était préservée pour l'ensemble des participants.

Plusieurs études ont ensuite exploré les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle des patients ELT en utilisant des paradigmes de catégorisation émotionnelle comparables à celui utilisé par Meletti et collaborateurs (2003). Ces études ont confirmé la présence de déficits de reconnaissance des expressions émotionnelles de valence négative (de peur mais également de tristesse, de colère et de dégoût) chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [188,513–515]. Les structures cérébrales temporo-mésiales (notamment l'amygdale) sont des composantes essentielles au traitement émotionnel

[310,516]. La présence de déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale n'est donc pas surprenante.

1.1.2. Effet de la présence d'une lésion cérébrale temporo-mésiale

Au cours des différentes études comportementales réalisées chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale, l'influence de différentes caractéristiques cliniques sur les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle a pu être testée. Il a été mis en évidence que les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale présentent des déficits de reconnaissance émotionnelle, notamment pour la peur, plus importants comparativement aux patients épileptiques souffrant d'autres types d'épilepsie partielle ou d'épilepsie généralisée idiopathique [512,515]. Ces résultats suggèrent qu'au-delà de la condition épileptique en général et de ses facteurs associés, l'ELT (et plus spécifiquement l'ELT mésial avec lésion temporo-mésiale) est à l'origine d'une altération du réseau cérébral sous-tendant les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle.

La SH constitue le mécanisme étiologique le plus fréquemment décrit chez les patients ELT. L'étude princeps de Meletti et collaborateurs (2003) suggère que la SH représente l'un des principaux facteurs de risque cliniques des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle [512]. Notons que la présence de convulsions fébriles durant l'enfance, souvent associée à la présence d'une SH, pourrait également constituer un facteur de risque clinique des troubles de reconnaissance émotionnelle [512,514]. Toutefois, une étude récente de Tanaka et collaborateurs (2013) soutient que les patients ELT mésial sans lésion temporo-mésiale (cryptogénique) apparaissent tout autant affectés dans la reconnaissance émotionnelle que les patients ELT mésial avec SH [517]. Par ailleurs, Meletti et collaborateurs (2009) ne rapportent pas de différence de performances de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles entre les patients ELT mésial avec SH et les patients ELT mésial présentant une autre lésion temporo-mésiale que la SH [514]. Ainsi, la présence de dysfonctionnements cérébraux temporo-mésiaux, quelle qu'en soit leur étiologie, pourrait sous-tendre la présence de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle chez les patients ELT. Notons toutefois que la latéralité de l'épilepsie n'était pas prise en compte dans ces études qui incluaient des patients ELT droit, gauche ou bilatéral.

1.1.3. Effet de la latéralité de l'épilepsie

Dans les études de Meletti et collaborateurs (2003, 2009), des déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle plus marqués chez les patients ELT mésial droit comparativement aux patients ELT mésial gauche sont rapportés (Meletti et al., 2003, 2009). Entre 53 et 88 % des patients ELT mésial droit, et entre 0 et 17 % des patients ELT mésial gauche présentaient un score global de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles inférieur aux participants contrôles

sains (i.e. situé à au moins deux écarts-types du score global moyen des participants contrôles sains). Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'une dominance hémisphérique droite dans le traitement émotionnel (cf. Chapitre 2, § 2.3.4). Toutefois, les effets de la latéralité de l'épilepsie demeurent controversés puisqu'une différence de performances entre les patients ELT mésial droit et ELT mésial gauche n'est pas systématiquement retrouvée [188,513]. Par ailleurs, cette différence de performances en lien avec la latéralité de l'épilepsie pourrait varier selon la catégorie émotionnelle considérée. Il a été mis en évidence que les patients ELT mésial droit, comparativement aux patients ELT mésial gauche, présentent davantage de déficits de reconnaissance émotionnelle de la peur, et de façon plus inconsistante de la tristesse et de la colère [188,512,514]. Ainsi, cette implication préférentielle de l'hémisphère droit dans la reconnaissance des expressions émotionnelles de valence négative argumente l'hypothèse d'une dominance hémisphérique du traitement émotionnel en fonction de la valence émotionnelle des stimuli (cf. Chapitre 2, § 2.3.4).

1.1.4. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie

Plusieurs études ont également retrouvé qu'un âge de début précoce d'épilepsie est associé à davantage de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle chez les patients ELT mésial [512–514]. Ainsi, il peut être supposé que les déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez les patients ELT sont de nature développementale. Il existe une période critique pour l'établissement des réseaux cérébraux nécessaires à l'émergence des capacités de reconnaissance émotionnelle reposant sur l'intégrité des structures temporo-mésiales. La présence de déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez des enfants ELT mésial ou ayant présenté des convulsions fébriles est également en faveur de cette hypothèse [518,519]. Toutefois, une influence de l'âge de début d'épilepsie sur les capacités de reconnaissance émotionnelle visuelle n'est pas systématiquement retrouvée chez les patients ELT mésial [188]. Par ailleurs, plusieurs études soutiennent qu'une longue durée d'épilepsie constitue également un facteur de risque clinique des déficits de reconnaissance émotionnelle des expressions faciales chez les patients ELT mésial, sans néanmoins qu'un effet de l'âge de début d'épilepsie ne soit retrouvé [513–515]. Ainsi, il peut être supposé que les déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle ne sont pas uniquement de nature développementale. Ils peuvent également résulter d'anomalies cérébrales engendrées par une pathologie épileptique chronique en dehors de toute période critique. Toutefois, l'influence respective de l'âge de début et de la durée d'épilepsie sur les capacités de reconnaissance émotionnelle est difficilement caractérisable puisque ces deux caractéristiques cliniques sont généralement fortement corrélées.

1.1.5. Effet du type d'épilepsie du lobe temporal

La majorité des études portant sur la caractérisation des capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle en cas d'ELT ont été réalisées chez des patients ELT mésial. Or, les structures temporo-latérales (néocorticales) apparaissent également contribuer aux capacités de reconnaissance émotionnelle (cf. Chapitre 2, § 2.4.1, [310]). Par conséquent, il peut être supposé que les patients ELT latéral présentent également des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle. L'étude de Meletti et collaborateurs (2009) soutient partiellement cette hypothèse. En effet, cette étude met en évidence que des déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles peuvent également être retrouvés chez les patients ELT latéral. Néanmoins, au cours de cette étude, les patients ELT latéral apparaissaient moins sévèrement touchés comparativement aux patients ELT mésial. Ainsi, seuls 8 % des patients ELT latéral versus 42 % des patients ELT mésial présentaient un score global de reconnaissance émotionnelle inférieur à celui des participants contrôles sains (i.e. situé à au moins deux écarts-types du score global moyen des participants contrôles sains). Toutefois, la latéralité de l'épilepsie n'était pas prise en compte au cours de ces analyses et les groupes de patients ELT comparés incluaient des patients ELT droit, gauche ou bilatéral. Notons qu'une étude récente de Realmuto et collaborateurs (2015) retrouve également la présence de troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de valence négative chez des patients ELT sans lésion cérébrale associée comparativement à des participants contrôles sains [520]. Toutefois, le type d'ELT (mésial vs. latéral) ainsi que la latéralité de l'ELT (droite vs. gauche) n'étaient pas considérés au cours de cette étude.

1.2. Etudes comportementales des capacités de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles ⁴

1.2.1. Troubles de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles de valence négative

Des investigations plus récentes suggèrent que les difficultés de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT pourraient ne pas dépendre de la modalité sensorielle de présentation des stimuli. Bonora et collaborateurs (2011) ont exploré les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive des patients ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [513]. La reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle était testée à partir de photographies de visages exprimant une expression faciale émotionnelle

⁴ Seules les capacités de reconnaissance des expressions vocales non musicales sont considérées au sein de ce manuscrit.

de joie, de colère, de tristesse, de dégoût ou de peur. La tâche des participants était de catégoriser l'expression émotionnelle de chaque visage parmi les cinq émotions de base suivante : la joie, la colère, la tristesse, le dégoût ou la peur. La reconnaissance émotionnelle en modalité auditive était testée à partir de phrases linguistiquement neutres exprimant une émotion de joie, de colère, de tristesse, de dégoût ou de peur en lien avec des variations de la prosodie. La tâche des participants était de catégoriser l'expression émotionnelle de chaque phrase parmi les cinq émotions de base suivante : la joie, la colère, la tristesse, le dégoût ou la peur. Les résultats de cette étude sont en faveur de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive. En effet, les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale (comparativement aux participants contrôles sains) étaient moins à même de reconnaître toutes les émotions négatives présentées en modalité visuelle et auditive. Seule la reconnaissance de la joie était préservée dans les deux modalités. Cinquante-six pourcents des patients ELT mésial présentaient un score global de reconnaissance émotionnelle visuelle ou auditive inférieur à celui des participants contrôles sains (i.e. situé à au moins deux écarts-types du score global moyen des participants contrôles). Les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive des patients ELT mésial étaient fortement corrélées aux performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et, 36 % des patients ELT mésial présentaient des scores globaux de reconnaissance émotionnelle déficitaires dans les deux modalités (i.e. situés à au moins deux écarts-types du score global moyen des participants contrôles sains). Les études en IRM fonctionnelle effectuées chez des participants contrôles sains ont identifié un substrat neuroanatomique sous-tendant les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive partiellement commun, impliquant notamment des structures temporo-mésiales telles que l'amygdale mais également temporo-latérales et frontales [310,361,362,364,521–523]. Ce substrat neuroanatomique partiellement commun argumente la présence conjointe de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive chez les patients ELT mésial.

Plus récemment, Broicher et collaborateurs (2012) ont évalué les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive chez des patients ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale et des participants contrôles sains à partir de l'administration du *Comprehensive Affect Testing System* (CATS, [524]) [188]. Cette épreuve est composée de treize subtests évaluant les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive à partir de photographies de visages ou de phrases linguistiquement neutres exprimant une émotion de joie, de colère, de tristesse, de dégoût, de peur, de surprise, ou aucune émotion (neutre). Les différentes épreuves émotionnelles consistent à appairer, discriminer et catégoriser les stimuli présentés. Au cours de cette étude, le calcul de différents indices a permis d'estimer les capacités de reconnaissance émotionnelle visuelle et auditive séparément. Les résultats de cette étude confirment la présence de déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive chez les patients ELT mésial comparativement à des participants contrôles sains. Néanmoins, les performances de reconnaissance émotionnelle pour chacune des catégories émotionnelles présentées n'étaient pas analysées. Ainsi, cette étude n'a pas

permis de préciser si les troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive chez les patients ELT concernent spécifiquement les émotions de valence négative.

Il convient toutefois de noter que la prosodie émotionnelle au sein de phrases ne peut pas être considérée comme une réelle contrepartie des expressions faciales émotionnelles [363]. Aussi, des interactions entre le traitement émotionnel et le traitement linguistique ne peuvent pas être complètement exclues. De façon intéressante, Fowler et collaborateurs (2006) ont testé les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive de patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale, comparativement à des participants contrôles sains, à partir d'expressions vocales émotionnelles non verbales [525]. Les catégories émotionnelles des stimuli présentés au cours de cette étude étaient identiques à celles de l'étude de Bonora et collaborateurs (2011). Néanmoins, cette étude n'a pas mis en évidence de différence de performances de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive entre les deux groupes de participants. Ce résultat est surprenant dans la mesure où le traitement émotionnel de stimuli vocaux non verbaux comparativement au traitement émotionnel de stimuli vocaux pourrait davantage impliquer les structures temporo-mésiales telles que l'amygdale (cf. Chapitre 2, § 2.4.2.4, [364]). Cependant cette étude incluait des patients ELT mésial pré et post-chirurgicaux. Par conséquent, les performances de reconnaissance émotionnelle ont potentiellement été impactées par la chirurgie de l'ELT. En effet, l'implication de l'amygdale dans les déficits de traitement émotionnel en modalité auditive apparaît davantage controversée au sein des études lésionnelles.

1.2.2. Effet de la latéralité de l'épilepsie

Dans les deux études comportementales réalisées chez les patients ELT pré-chirurgicaux, les patients présentaient tous une ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale [188,513]. Dans ces études, les scores globaux de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive des patients ELT mésial ne différaient pas selon la latéralité de leur épilepsie (ELT droit vs. ELT gauche). Ainsi, ces résultats ne corroborent pas les hypothèses de latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel en modalité auditive (cf. Chapitre 2, § 2.3.4). Il convient de noter qu'un biais statistique dans la mise en évidence des effets de latéralité du traitement émotionnel ne peut être exclu. En effet, l'effet de la latéralité de l'épilepsie était exploré uniquement pour les scores globaux de reconnaissance émotionnelle et non pour les scores de reconnaissance émotionnelle spécifiquement déficitaires pour certaines catégories émotionnelles. Aussi, l'hypothèse d'une dominance hémisphérique du traitement émotionnel en fonction de la valence émotionnelle des stimuli ne peut être discutée (cf. Chapitre 2, § 2.3.4).

Néanmoins, l'hypothèse d'une implication bilatérale des structures temporo-mésiales, du cortex frontal inférieur, du cortex auditif primaire et secondaire, et du cortex temporal supérieur dans le traitement émotionnel des expressions vocales, quelle que soit leur valence, apparaît davantage

étayée (cf. Chapitre 2, § 2.4.2., [361,362,364]). Notons toutefois que le traitement des expressions vocales émotionnelles superposées à un énoncé verbal, comparativement aux expressions vocales émotionnelles non verbales, pourrait davantage recruter le cortex auditif et le gyrus temporal supérieur gauche.

1.2.3. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie

Bonora et collaborateurs (2011) ont mis en évidence que les patients ELT mésial ne présentant pas de déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive (24 % des patients) ont un âge de début d'épilepsie plus tardif et une durée d'épilepsie moins importante comparativement aux patients ELT mésial présentant des déficits dans les deux modalités. Néanmoins, Broicher et collaborateurs (2012) n'ont pas retrouvé d'influence de l'âge de début et de la durée d'épilepsie sur les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive. Il convient de noter que chez les enfants ELT, la présence de déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive demeure controversée [379,526].

En conclusion, les travaux de la littérature actuelle se centrent essentiellement sur l'étude des capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Les résultats de ces travaux sont en faveur d'un trouble de reconnaissance émotionnelle affectant notamment les émotions de valence négative. L'hypothèse de troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT quelle que soit la modalité sensorielle des stimuli présentés doit être étayée. Les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive apparaissent sous-tendues par un large réseau cérébral incluant des structures temporo-mésiales mais également des structures temporo-latérales [310,358]. Ainsi, la présence de troubles de reconnaissance émotionnelle en dehors d'une ELT mésial avec lésion cérébrale telle que la SH peut être supposée mais reste à étayer. Considérant plus globalement les facteurs de risque cliniques de tels troubles, ils demeurent controversés. Toutefois, différents biais méthodologiques pourraient limiter l'interprétation des résultats des études comportementales présentées ci-dessus et expliquer les contradictions relatives à l'identification des facteurs de risque cliniques des troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT. Ainsi, dans plusieurs des études comportementales présentées, les participants étaient également amenés à catégoriser des émotions de surprise en plus des émotions de peur [188,515,517]. Or, des confusions entre ces deux émotions sont fréquemment relevées [527], ce qui pourrait avoir majoré les déficits identifiés. Aucune étude à notre connaissance n'a mis en évidence de déficit de reconnaissance des expressions émotionnelles de valence positive chez les patients ELT. Les capacités de reconnaissance des émotions de valence positive sont moins explorées et classiquement seule la reconnaissance de la joie est testée. Chez les participants contrôles sains, les émotions de valence positive sont également mieux catégorisées que

les émotions de valence négative. Toutefois, la présentation répétée ou de durée illimitée des stimuli émotionnels au cours de ces études pourrait avoir favorisé l'utilisation de stratégies compensatrices, excluant ainsi la détection de déficits plus subtils chez les patients ELT [316]. Par ailleurs, rappelons que l'utilisation de stimuli émotionnels verbaux au cours des paradigmes de reconnaissance émotionnelle auditive ne permet pas d'exclure la présence d'interactions entre le traitement prosodique émotionnel et le traitement linguistique (ce dernier pourrait par ailleurs être altéré chez les patients ELT). Même si aucune des études présentées ne rapporte de troubles des capacités perceptives élémentaires visuelles chez les participants, leurs évaluations sont exceptionnellement mentionnées. Or, ce type de difficultés, qui peut être relevé chez les patients ELT, pourrait être à l'origine de troubles de reconnaissance émotionnelle. L'appariement des groupes de patients ELT et de participants contrôles sains sur les caractéristiques démographiques (telles que l'âge, le genre et le niveau d'étude) et cognitives est au mieux réalisé de façon globale. Et, seules certaines études les ont considérées comme des variables d'ajustement dans les analyses statistiques lorsqu'elles différaient entre les groupes comparés. Pourtant, l'influence de ces caractéristiques démographiques et cognitives sur les capacités de reconnaissance émotionnelle est mise en évidence au cours de nombreuses études, et également chez les patients ELT au cours d'analyses réalisées le plus souvent a posteriori [528]. Enfin, les caractéristiques cliniques des patients ELT au cours des études menées sont généralement succinctement spécifiées, non homogénéisées entre les groupes comparés ou contrôlées au sein des analyses statistiques. Par exemple, rares sont les études n'ayant pas inclus des patients présentant une pathologie neurologique autre que l'épilepsie (telle qu'un gliome, une méningite, un accident vasculaire cérébral...). Considérant les patients ELT mésial avec SH, la sévérité de la pathologie épileptique est généralement importante au sein de ce groupe, associant régulièrement une pharmacorésistance, un âge de début d'épilepsie précoce (durant l'enfance), des convulsions fébriles et une longue durée de la maladie. Par conséquent, la prise en compte des caractéristiques cliniques potentiellement confondantes au sein des analyses ne doit pas être négligée.

1.3. Troubles de reconnaissance émotionnelle, troubles dépressifs et altération de la qualité de vie

Deux études récentes, de Bonora et collaborateurs (2011) et de Broicher et collaborateurs (2012), ont essayé d'établir si la sévérité des troubles de reconnaissance émotionnelle des patients ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale est associée à la sévérité de leur trouble dépressif et de l'altération de leur qualité de vie [188,513]. Ces études n'ont pas retrouvé de corrélations entre, d'une part, les scores globaux de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle ou auditive et, d'autre part, les scores au BDI et au QOLIE-31. De même, dans l'étude de Broicher et collaborateurs (2012), aucune corrélation significative n'était retrouvée entre les scores de reconnaissance émotionnelle et le

niveau d'alexithymie des patients ELT. Notons que l'alexithymie a été identifiée comme un facteur prédictif des troubles dépressifs et anxieux associés à l'épilepsie [181]. Ainsi, les auteurs concluent à une dissociation entre, d'une part, les troubles de reconnaissance émotionnelle et, d'autre part, les troubles dépressifs et la diminution de la qualité de vie des patients ELT [188,513]. Toutefois, au cours de ces études, seuls les scores globaux de reconnaissance émotionnelle étaient introduits dans les analyses. Or, les capacités de reconnaissance émotionnelle des patients ELT apparaissent déficitaires pour certaines catégories émotionnelles. Par conséquent, il n'est pas exclu que les troubles dépressifs et l'altération de la qualité de vie des patients ELT puissent être associés à des troubles de reconnaissance émotionnelle pour certaines catégories émotionnelles uniquement. Les résultats de Reynders et collaborateurs (2005) vont dans ce sens [515]. En effet, au sein d'un groupe de patients souffrant d'ELT mésial avec lésion temporo-mésiale et d'épilepsie généralisée idiopathique, une corrélation positive entre les performances de reconnaissance émotionnelle de visages exprimant la peur et le niveau de qualité de vie (évaluée avec le QOLIE-31) était retrouvée. Une corrélation positive a également été mise en évidence entre, d'une part, l'altération de l'intelligence émotionnelle évaluée à partir d'un questionnaire et, d'autre part, la sévérité de la symptomatologie dépressive et anxieuse estimée globalement avec l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* [529] [530]. Par ailleurs, Bonelli et collaborateurs (2009) ont retrouvé une corrélation positive entre les activations de l'amygdale droite et gauche lors du traitement émotionnel de visages exprimant la peur (comparativement à des visages neutres) et la sévérité de la symptomatologie dépressive et anxieuse estimée avec l'*Hospital Anxiety and Depression Scale* chez des patients ELT mésial droit avec SH [531]. Ce résultat confirme que l'amygdale constitue un substrat neuroanatomique commun aux troubles du traitement émotionnel et anxio-dépressifs.

En conclusion, les quelques études publiées jusqu'à ce jour n'ont pas argumenté la présence de relations entre, d'une part, les troubles de reconnaissance émotionnelle et, d'autre part, les troubles dépressifs ainsi que l'altération de la qualité de vie des patients ELT. Face à ce constat, l'absence de lien entre la présence de troubles de reconnaissance émotionnelle et la présence de troubles dépressifs a récemment été suggérée [188]. Néanmoins, considérant la complexité de la symptomatologie dépressive associée à l'épilepsie, d'autres investigations apparaissent nécessaires. En effet, la sévérité de la symptomatologie dépressive est généralement évaluée à partir de questionnaires d'évaluation globale (de type BDI). Ce type de questionnaire permet d'appréhender une variété de symptômes classiquement associés aux troubles dépressifs. Toutefois, la présence et la sévérité de chacun de ces symptômes ne sont que succinctement évaluées. Ainsi, il peut être supposé qu'une approche dimensionnelle des troubles dépressifs associés à l'ELT devrait permettre d'explorer plus précisément cette symptomatologie, et ses liens avec les troubles de reconnaissance émotionnelle (cf. Chapitre 1, § 4.4.). Concernant la qualité de vie, le QOLIE-31 a pour avantage de représenter une évaluation rapide et spécifique de la qualité de vie des patients épileptiques (cf. Chapitre 1, § 3.4.). Néanmoins, chacune

des composantes de qualité de vie n'est que succinctement évaluée au cours de ce questionnaire et seul le score global est classiquement analysé. Par conséquent, il peut être supposé qu'une évaluation plus exhaustive de chacune des dimensions de qualité de vie, et notamment du fonctionnement social des patients, pourrait permettre de mettre en évidence l'implication des troubles de reconnaissance émotionnelle dans le quotidien des patients ELT.

1.4. Etude en neuroimagerie structurale et fonctionnelle du traitement émotionnel des expressions faciales émotionnelles de peur

A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les bases cérébrales du traitement émotionnel des expressions vocales chez les patients ELT. Toutefois, quelques études en IRM fonctionnelle ont exploré les anomalies cérébrales sous-tendant les troubles du traitement émotionnel de visages en modalité visuelle chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Ces études se sont notamment centrées sur l'implication des structures temporo-mésiales (amygdale, formation hippocampique et gyrus parahippocampique) dans le traitement émotionnel de visages exprimant la peur.

Pour ce faire, Schacher et collaborateurs (2006) ont développé un paradigme consistant à contraster les activations ou désactivations cérébrales induites par la présentation dynamique, d'une part, de visages exprimant une peur intense et, d'autre part, de paysages (stimuli considérés comme émotionnellement neutres ou non émotionnels) [532]. Chez les participants contrôles sains, la présentation de visages effrayés (comparativement à la présentation de paysages) induisait des activations cérébrales temporo-mésiales bilatérales. A l'inverse, ces activations cérébrales étaient préférentiellement latéralisées chez les patients ELT mésial au niveau des structures temporo-mésiales controlatérales au foyer épileptique. Les analyses individuelles indiquent que chez onze des douze patients ELT mésial de cette étude, les activations de l'amygdale étaient plus importantes du côté controlatéral au foyer épileptique. Deux études récentes, utilisant le même paradigme d'activation, ont répliqué cet effet de latéralisation des activations cérébrales temporo-mésiales controlatéralement au foyer épileptique chez des patients ELT mésial lors du traitement de visages exprimant la peur [533,534].

Cet effet de latéralisation des activations cérébrales temporo-mésiales en fonction de la latéralité de l'ELT mésial demeure néanmoins controversé. En effet, plusieurs études ne retrouvent pas de latéralisation des activations temporo-mésiales du côté controlatéral au foyer épileptique chez les patients ELT mésial lors du traitement de visages exprimant la peur [531,535,536]. Ces études utilisaient toutefois des paradigmes différents contrastant les activations et désactivations cérébrales induites par la présentation (statique ou dynamique) de visages exprimant la peur et de visages émotionnellement neutres. Par ailleurs, des activations communes à la présentation de visages effrayés

et de visages émotionnellement neutres au niveau des structures temporo-mésiales étaient retrouvées (chez les participants contrôles sains et les patients ELT mésial) [536]. Chez les participants contrôles sains, les visages émotionnellement neutres activent un large réseau de régions occipitales, temporales, pariétales et frontales, incluant les structures temporo-mésiales (l'amygdale et le gyrus parahippocampique) [535]. Ce réseau cérébral apparaît limité chez les patients ELT mésial droit et gauche, notamment au niveau des structures temporo-mésiales. En conséquence, des difficultés de traitement « émotionnel » de stimuli émotionnellement neutres peuvent être supposées chez les patients ELT. L'utilisation de visages émotionnellement « neutres » comme stimuli contrôles non émotionnels pourrait ne pas être adaptée à l'exploration des bases cérébrales du traitement émotionnel dans l'ELT (à moins de vérifier qu'ils soient traités comme tel par les patients ELT). Notons par ailleurs que dans le paradigme développé par Schacher et collaborateurs (2006), les critères de validation de la neutralité émotionnelle des stimuli contrôles utilisés (i.e. la présentation dynamique de paysages) ne sont pas spécifiés [532]. Ainsi, des limites méthodologiques pourraient sous-tendre l'hétérogénéité des résultats entre toutes ces études.

Le traitement des expressions faciales émotionnelles est sous-tendu par un large réseau cérébral s'étendant également au-delà des structures temporo-mésiales [310]. Par ailleurs, il est maintenant clairement établi que l'ELT n'est pas exclusivement associée à des atteintes cérébrales structurelles et fonctionnelles du lobe temporal mais qui concernent également les structures extra-temporales (et plus spécifiquement « extra-temporo-mésiale » en cas d'ELT mésial) [37–43]. L'étude de Labudda et collaborateurs (2014) a exploré les activations cérébrales temporales et extra-temporales relatives au traitement émotionnel de visages, à partir du paradigme développé par Schacher et collaborateurs (2006), chez des patients ELT mésial et des participants contrôles sains. Au cours de cette étude, chez les participants contrôles sains, une implication bilatérale des régions temporo-mésiales, temporo-latérales, occipitales et frontales dans le traitement de visages exprimant la peur était retrouvée [534]. Chez les patients ELT mésial, le réseau cérébral sous-tendant le traitement émotionnel de visages exprimant la peur était plus restreint et ce réseau variait selon la latéralité de l'épilepsie. Ainsi, chez les patients ELT mésial droit, des activations cérébrales bilatérales au niveau du lobe temporal latéral (partie postérieure) et occipitales étaient retrouvées. Chez les patients ELT mésial gauche, le traitement émotionnel était sous-tendu par des activations cérébrales prédominantes au niveau hémisphérique droit et incluait les structures temporo-mésiales, temporo-latérales, et frontales. Parallèlement, Toller et collaborateurs (2015), à partir du paradigme développé par Schacher et collaborateurs (2006), ont retrouvé une diminution des activations sous-corticales au niveau de l'amygdale droite et de la substance grise périaqueducale bilatérale chez des patients ELT mésial droit comparativement à des participants contrôles sains lors du traitement de visages exprimant la peur [537]. Par conséquent, il peut être supposé que les capacités de traitement émotionnel des patients ELT mésial ne dépendent pas uniquement de l'intégrité des structures temporo-mésiales.

L'implication beaucoup plus restreinte du réseau cérébral nécessaire au traitement émotionnel chez les patients ELT mésial comparativement aux participants contrôles sains pourrait être modulée par des anomalies de connectivité fonctionnelle. Toujours à partir du paradigme développé par Schacher et collaborateurs (2006), Broicher et collaborateurs (2012) ont exploré les co-activations amygdaliennes relevées lors du traitement émotionnel de visages exprimant la peur chez des patients ELT mésial et des participants contrôles sains [533]. Chez les participants contrôles sains, les structures cérébrales co-activées avec l'amygdale incluaient d'autres structures temporo-mésiales (telles que la formation hippocampique), le cortex temporo-latéral incluant le pôle temporal, le cortex préfrontal, et le cortex cingulaire. Ces co-activations amygdaliennes étaient réduites chez les patients ELT mésial comparativement aux participants contrôles sains.

Outre les anomalies de connectivité fonctionnelle, des anomalies de connectivité structurelle pourraient également être associées aux troubles du traitement émotionnel chez les patients ELT. Une étude récente de Riley et collaborateurs (2015) a exploré conjointement les anomalies cérébrales fonctionnelles et structurelles qui pourraient sous-tendre les troubles du traitement émotionnel de visages exprimant la peur chez les patients ELT [538]. Le paradigme développé par Schacher et collaborateurs (2006) était administré à des patients ELT (cryptogénique et avec SH) ainsi qu'à des participants contrôles sains. L'analyse des résultats retrouvait une latéralisation des activations cérébrales temporo-mésiales controlatéralement au foyer épileptique chez les patients ELT lors du traitement de visages exprimant la peur. Une diminution des activations cérébrales au sein des régions occipitales ipsilatéralement au foyer épileptique ainsi qu'une augmentation des activations cérébrales au sein du lobe temporal antérieur controlatéralement au foyer épileptique étaient relevées. Par ailleurs, une diminution bilatérale de l'intégrité du faisceau longitudinal inférieur connectant ces régions occipito-temporales était mise en évidence. De façon intéressante, il n'était pas retrouvé d'effet de la SH. Ce résultat suggère que les anomalies cérébrales structurelles sous-tendant les troubles du traitement émotionnel chez les patients ELT avec SH peuvent également être relevées chez les patients ELT ne présentant pas ce type de lésion. Toutefois, les données de cette étude doivent être interprétées avec précaution. En effet, les analyses des données des patients ELT droit et gauche étaient réalisées conjointement. Pour cela, les données d'imagerie de chacun des hémisphères étaient recodées selon la dominance hémisphérique de l'épilepsie (hémisphère cérébral ipsilatéral ou controlatéral au foyer épileptique). Pour les participants contrôles sains, les données d'imagerie de chacun des hémisphères cérébraux étaient moyennées. Or, des études en neuroimagerie chez des participants contrôles sains et des patients ELT ont mis en évidence un effet de la latéralité hémisphérique sur l'architecture cérébrale structurelle et fonctionnelle [539].

En conclusion, les études en neuroimagerie publiées jusqu'à ce jour suggèrent une perturbation du réseau cérébral sous-tendant le traitement des expressions faciales émotionnelles de peur chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Il est notamment supposé une altération de l'intégrité fonctionnelle des structures temporo-mésiales telles que l'amygdale mais également des structures plus à distance du foyer épileptique. Néanmoins, comme exposé précédemment, les résultats de ces études doivent être interprétés avec précaution. En effet, les paradigmes de traitement émotionnel en IRM fonctionnelle généralement utilisés consistent à contraster les activations et désactivations relatives à la présentation de stimuli émotionnellement « neutres » et d'expressions faciales émotionnelle de peur. Or, certaines de ces études suggèrent également la présence d'une altération de l'intégrité fonctionnelle du réseau cérébral sous-tendant le traitement « émotionnel » de stimuli neutres chez les patients ELT. Ainsi, les troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT pourraient ne pas être limités à la catégorisation de stimuli de valence négative. Une étude récente, réalisée par Banks et collaborateurs (2014), a exploré les capacités de reconnaissance de la neutralité émotionnelle de stimuli chez des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains [540]. Ces auteurs ont mis en évidence la présence d'un déficit de reconnaissance des expressions faciales émotionnellement neutres chez un petit groupe (n = 8) de patients ELT droit, gauche, et bilatéral (dont le type et l'étiologie n'étaient pas spécifiés). Au cours de cette épreuve, la catégorisation des stimuli émotionnels impliquait un choix du participant parmi deux émotions. Golouboff et collaborateurs (2008) retrouvent également la présence de déficits de reconnaissance de la neutralité émotionnelle de visages chez des enfants ELT mésial (comparativement à des enfants contrôles sains) [519]. La présence de biais de négativité chez les patients ELT, correspondant à l'interprétation émotionnelle erronée de stimuli neutres ou ambigus comme des expressions émotionnelles négatives a été suggérée aux cours de précédentes études [541,542]. De tels biais de négativité ont été identifiés chez des patients souffrant de troubles dépressifs sans épilepsie associée dans les modalités visuelles et auditives [266,267].

2. Les capacités d'expérience émotionnelle

2.1. Etudes comportementales des capacités d'expérience émotionnelle

Outre la reconnaissance émotionnelle, l'expérience émotionnelle est sous-explorée chez les patients ELT. Pourtant, une modification de l'interprétation subjective des dimensions émotionnelles élémentaires des stimuli perçus pourrait sous-tendre des troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT (cf. Chapitre 2, § 2.5.2 et 4.). Plus globalement, l'expérience émotionnelle constitue l'une des composantes de l'émotion et l'un des marqueurs du traitement émotionnel. A notre connaissance, seuls Batut et collaborateurs (2006) ont exploré l'expérience émotionnelle à partir de

photographies issues de l'IAPS auprès d'un faible échantillon de patients ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale (n=12) et des participants contrôles sains (n=15) [535]. Des photographies de scènes déplaisantes, plaisantes et neutres étaient présentées à l'ensemble des participants. Les participants devaient évaluer leur contenu émotionnel sur une échelle de valence. L'analyse des résultats comportementaux ne met pas en évidence de modification de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT mésial comparativement aux participants contrôles sains. Cependant, seules les évaluations de la valence étaient réalisées, et les évaluations de l'arousal des différents types de photographies n'étaient quant à elles pas explorées. Aussi, les évaluations étaient réalisées au décours d'une seconde présentation des photographies, auparavant présentées afin d'explorer les bases cérébrales en IRM fonctionnelle du traitement émotionnel. Par conséquent, un potentiel effet test-retest et un effet d'habituation modifiant les évaluations ne peuvent être exclus. Il convient également de noter que la sélection des stimuli émotionnels au cours de cette étude reposait uniquement sur un contrôle partiel, non précisé, de leur dimension de valence (et non d'arousal).

Plus récemment, Labudda et collaborateurs (2014) n'ont pas mis en évidence de modification de l'expérience émotionnelle de visages exprimant la peur dans sa dimension d'arousal chez des patients ELT mésial avec lésion cérébrale temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [534]. Toutefois, l'expérience émotionnelle des participants était également évaluée après un enregistrement en IRM fonctionnelle, au décours d'une seconde présentation des visages exprimant la peur. De même, les dimensions de valence et d'arousal des stimuli émotionnels présentés n'étaient pas contrôlées a priori.

En conclusion, les études ayant analysé l'expérience émotionnelle des patients ELT, à partir d'une évaluation des stimuli présentés sur leurs dimensions de valence et d'arousal, sont rares. Les études réalisées jusqu'à ce jour n'ont pas argumenté la présence de modification de l'expérience de valence et d'arousal chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Néanmoins, il convient de rester prudent sur l'interprétation des résultats issus de ces précédentes études. En effet, elles pourraient comporter de potentiels biais méthodologiques en lien avec un contrôle partiel des stimuli présentés sur les variables d'intérêt (l'arousal et la valence) et la procédure de recueil des données (au cours d'une seconde présentation des stimuli). Différents arguments laissent suggérer que les patients ELT pourraient présenter des modifications de leur expérience émotionnelle comparativement à des participants contrôles sains. Tout d'abord, les structures temporo-mésiales et temporo-latérales apparaissent impliquées dans l'expérience émotionnelle. Ensuite, les patients ELT présentent également des anomalies cérébrales extra-temporales fréquentes au sein des régions sous-tendant également les capacités d'expérience émotionnelle (tel que le cortex préfrontal et fronto-central). Enfin, les modifications d'expérience émotionnelle personnellement vécue pourraient sous-tendre les troubles de reconnaissance des expressions émotionnelles chez autrui (cf. Chapitre 2, § 2.5.2 et 4.).

2.2. Etudes en neuroimagerie fonctionnelle du traitement émotionnel de scènes

L'étude Batut et collaborateurs (2006) ne met pas en évidence de modification de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT mésial comparativement aux participants contrôles. Néanmoins, l'analyse des données d'IRM fonctionnelle retrouve des patterns d'activations cérébrales différents lors de la présentation de scènes déplaisantes et plaisantes chez les patients ELT mésial comparativement aux participants contrôles sains. Ainsi, chez les participants contrôles sains, des activations au sein des régions occipitales, temporo-latérales, temporo-mésiales et frontales étaient retrouvées lors de la présentation de scènes déplaisantes et plaisantes (comparativement à la présentation de scènes émotionnellement neutres). Chez les patients ELT mésial gauche, l'implication de ce réseau cérébral était plus importante, incluant notamment les régions pariétales et davantage d'activations des structures temporo-mésiales gauches telles que l'amygdale. A l'inverse, chez les patients ELT mésial droit, l'implication de ce réseau cérébral était moins importante, et il n'était pas retrouvé d'activation des régions temporo-mésiales telles que l'amygdale. Les auteurs suggèrent que les dissociations dans les patterns d'activations cérébrales ne peuvent pas être associées à la valence des stimuli mais à leur arousal. En effet, les modifications des patterns d'activations en fonction de la latéralité de l'épilepsie étaient retrouvées pour les scènes déplaisantes et plaisantes. Ainsi, les auteurs évoquent la présence d'un hyperarousal chez les patients ELT mésial gauche et d'un hypoarousal chez les patients ELT droit, sous-tendu par l'activation de l'amygdale. Cette hypothèse avait déjà été formulée au cours de précédentes études neurophysiologiques [543,544]. Toutefois, seules les analyses intragroupes ont été réalisées au cours de cette étude. Par conséquent, les comparaisons intergroupes des résultats doivent être interprétées avec précaution, n'ayant pas fait l'objet d'analyses statistiques spécifiques. Par ailleurs, ces modifications des patterns d'activations cérébrales en fonction de la latéralité de l'épilepsie étaient également retrouvées lors de la présentation de scènes émotionnellement neutres (comparativement à la présentation d'un écran noir). Ainsi, des difficultés de traitement émotionnel de stimuli émotionnellement neutres (et potentiellement sur leur dimension d'arousal) peuvent être de nouveau supposées chez les patients ELT. Par conséquent, l'utilisation de scènes émotionnellement neutres comme stimuli contrôles (non émotionnel) pourrait ne pas être adaptée à l'étude des bases cérébrales du traitement émotionnel de scènes (à moins d'en vérifier la neutralité émotionnelle).

Au cours de leur étude en IRM fonctionnelle, Labudda et collaborateurs (2014) ont également cherché à déterminer si des modifications d'activations cérébrales lors de la présentation de visages exprimant la peur (comparativement à des visages neutres) sont associées aux évaluations d'arousal (réalisées post-IRM). Chez les patients ELT mésial gauche et les participants contrôles sains, aucune corrélation n'était retrouvée entre les activations en IRM fonctionnelle et les évaluations d'arousal.

Néanmoins, chez les patients ELT mésial droit, les activations des structures temporo-latérales bilatérales et de l'insula droite étaient positivement corrélées aux évaluations d'arousal. Rappelons que l'expérience émotionnelle d'arousal apparaît sous-tendue par un large réseau impliquant notamment ces structures cérébrales (cf. Chapitre 2, § 2.5.1 et 2.5.2).

En conclusion, ces études en neuroimagerie argumentent la présence d'une altération fonctionnelle des réseaux cérébraux sous-tendant les capacités d'expérience émotionnelle notamment dans sa dimension d'arousal pour les stimuli de valence négative et positive. Toutefois, rappelons de nouveau que les résultats de ces études doivent être interprétés avec précaution puisque qu'une altération fonctionnelle du réseau cérébral sous-tendant le traitement « émotionnel » de stimuli neutres, notamment dans sa dimension d'arousal chez les patients ELT peut également être supposée. Or, ces stimuli neutres étaient utilisés comme stimuli contrôles. Cette hypothèse de modification de l'expérience émotionnelle d'arousal n'est d'ailleurs pas documentée d'un point de vue comportemental chez les patients ELT.

3. Les capacités de théorie de l'esprit

3.1. Etudes comportementales des capacités de théorie de l'esprit

3.1.1. Troubles de théorie de l'esprit à la tâche des faux pas

3.1.1.1. Etude princeps

La première étude s'étant intéressée aux capacités de TdE dans l'ELT a été conduite par l'équipe de Shaw et collaborateurs (2004) il y a seulement un peu plus de dix ans [545]. Cette étude visait à différencier l'implication de lésions précoces ou tardives de l'amygdale sur les capacités de TdE. Les capacités de TdE étaient évaluées et comparées chez : (i) des patients ELT mésial pré-chirurgicaux avec lésion temporo-mésiale précoce (congénitale ou durant l'enfance), incluant l'amygdale, et consécutive à une tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique, (ii) des patients ELT avec lésion tardive de l'amygdale consécutive à une chirurgie de l'ELT, (iii) des patients présentant des lésions cérébrales d'étiologies variées mais non amygdaliennes, et (iv) des participants contrôles sains. Différentes tâches de TdE étaient administrées, parmi lesquelles la tâche des faux pas [423,476]. L'analyse des résultats met en évidence la présence de déficits de TdE chez les patients ELT mésial pré-chirurgicaux comparativement à tous les autres groupes de participants. Ainsi, les auteurs concluent que des lésions précoces de l'amygdale chez les patients ELT mésial constituent un facteur de risque clinique de troubles de TdE. Deux études ont ensuite répliqué la présence de troubles de

TdE à la tâche des faux pas chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale [188,546]. Les paragraphes suivants sont consacrés à la présentation des principaux résultats et conclusions des études explorant les capacités de TdE à partir de la tâche des faux pas chez les patients ELT.

3.1.1.2. Effet de la présence d'une lésion cérébrale temporo-mésiale

Il a été mis en évidence que les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale présentent des déficits de TdE plus importants comparativement aux patients épileptiques souffrant d'autres types d'épilepsie partielle (bien que non frontale), ou d'épilepsie généralisée idiopathique [188,547]. Ces résultats suggèrent qu'au-delà de la condition épileptique en général et de ses facteurs associés, l'ELT (et plus spécifiquement l'ELT mésial avec lésion temporo-mésiale) est à l'origine d'une altération du réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE.

3.1.1.3. Effet de la latéralité de l'épilepsie

Dans l'étude princeps de Shaw et collaborateurs (2004), il n'était pas retrouvé d'effet de la latéralité de l'épilepsie chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale (notamment de l'amygdale) sur les performances de TdE. Une influence de l'amygdale droite et gauche sur le développement des capacités de TdE a donc été supposée. De même, Broicher et collaborateurs (2012), ne retrouvent pas de différence de performances de TdE chez les patients ELT mésial droit et gauche [533]. Toutefois, Schacher et collaborateurs (2006) retrouvent des déficits de TdE plus marqués chez les patients ELT mésial droit comparativement aux patients ELT mésial gauche [547]. Notons que les capacités de TdE apparaissent sous-tendues par un large réseau cérébral bilatéral, bien que certaines études retrouvent une implication préférentielle de l'hémisphère droit dans de telles capacités (cf. Chapitre 2, § 3.4., [433–436]).

3.1.1.4. Effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie

Dans l'étude de Shaw et collaborateurs (2004), les performances de TdE étaient plus perturbées chez les patients ELT mésial présentant une lésion précoce de l'amygdale comparativement aux patients présentant une lésion tardive. Aussi, les performances de TdE étaient négativement corrélées à l'âge de début d'épilepsie des patients ELT mésial. Il a été suggéré que les troubles de TdE associés à l'ELT sont la résultante de lésions temporo-mésiales précoces et donc, de nature développementale. Toutefois, plusieurs études remettent en cause cette hypothèse. En effet, l'association entre les performances de TdE à la tâche des faux pas et l'âge de début d'épilepsie n'est pas systématiquement retrouvée, et une longue durée d'épilepsie est parfois identifiée comme un meilleur facteur prédictif des déficits de TdE que l'âge de début d'épilepsie [188,546].

3.1.1.5. Effet du type et de l'étiologie de l'épilepsie du lobe temporal

Les résultats relatés au cours des derniers paragraphes concernent les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Néanmoins, l'altération des capacités de TdE à la tâche des faux pas pourrait ne pas concerner uniquement ces patients. En effet, une altération des performances à la tâche des faux pas a été retrouvée chez des patients ELT sans lésion cérébrale associée (ELT cryptogénique) comparativement à des participants contrôles sains [548]. Ainsi, les performances de TdE pourraient également être impactées du fait de la chronicité de l'activité épileptique dont le foyer épileptique est localisé au niveau temporal.

Par ailleurs, une altération des performances à la tâche des faux pas a également été relevée auprès de groupes de patients ELT de types et d'étiologies variées (incluant des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale, latéral avec lésion temporo-latérale et cryptogénique) [549,550], ainsi qu'auprès d'un groupe de patients souffrant d'épilepsie partielle d'origine temporale et frontale [551]. Toutefois, Shaw et collaborateurs (2007) ne rapportent pas de troubles de TdE à la tâche des faux pas auprès d'un groupe incluant des patients ELT mésial et latéral, avec lésion cérébrale associée [541]. Pourtant, les capacités de TdE apparaissent sous-tendues par un large réseau cérébral impliquant la contribution de structures temporo-mésiales et latérales néocorticales (cf. Chapitre 2, § 3.4., [433–436]). Néanmoins, cette dernière étude incluait un nombre restreint de participants ELT (n=19), limitant ainsi la puissance statistique des analyses.

L'étude de Giovagnoli et collaborateurs (2011) soutient que les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale de type SH sont les plus à risque de troubles de TdE à la tâche des faux pas [549]. En effet, au cours de cette étude, les patients ELT mésial avec SH présentaient des déficits de TdE plus importants que les patients ELT sans SH. Chez les patients ELT sans SH, les performances à la tâche des faux pas ne variaient pas selon l'étiologie de leur ELT (leur type mésial vs. latéral, et la présence vs. absence d'une lésion cérébrale associée). Néanmoins, les patients ELT mésial avec SH présentaient également un âge de début plus précoce et une plus longue durée d'épilepsie comparativement aux patients ELT sans SH. Par ailleurs, la latéralité de l'ELT n'était pas prise en compte au cours de ces analyses. Or, plusieurs études ont retrouvé une influence potentielle de telles caractéristiques cliniques chez les patients ELT (avec et sans SH) et/ou frontaux sur les performances de TdE à la tâche des faux pas [549,551]. Par conséquent, d'autres études apparaissent nécessaires afin de préciser l'implication d'une SH sur les performances de TdE.

3.1.1.6. Effet de la nature des états mentaux inférés

Considérant les capacités de TdE, l'une des distinctions fonctionnelles les plus étayées repose sur la nature, cognitive ou affective, des états mentaux inférés (cf. Chapitre 2, § 3.3.2.). L'altération des performances à la tâche des faux pas suggère que les processus de TdE cognitive et affective pourraient tous les deux être affectés chez les patients ELT. Néanmoins, cette altération pourrait également suggérer des difficultés d'intégration des dimensions cognitives et affectives et ne pas être nécessairement associée à une altération des capacités de TdE cognitive [392,423]. L'ensemble des études ayant analysé les différents sous-scores à la tâche des faux pas retrouvent des difficultés d'inférence d'états mentaux cognitifs (des personnes réalisant un faux pas) chez les patients ELT [188,545,549,551]. A l'inverse, deux de ces études ne retrouvent pas de difficulté d'inférence sur les états mentaux affectifs (des personnes victimes du faux pas) chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale [188,545]. Ces résultats apparaissent surprenants. En effet, chez les patients ELT, des anomalies structurelles et fonctionnelles au sein des structures préfrontales médianes, dont la connectivité avec les structures temporo-mésiales apparaît modifiée, sont relevées [40,552]. Or, l'amygdale, le cortex préfrontal ventro-médian et/ou orbito frontal apparaissent notamment impliqués dans l'inférence d'états mentaux affectifs nécessaires à la réalisation de la tâche des faux pas (cf. Chapitre 2, § 3.4, [433]). Néanmoins, l'administration d'une forme réduite de la tâche des faux pas au cours de ces deux études pourrait représenter une limite méthodologique à l'interprétation des résultats.

3.1.2. Troubles de théorie de l'esprit identifiés à partir d'autres tâches de théorie de l'esprit

La tâche des faux pas est l'épreuve neuropsychologique la plus fréquemment utilisée afin d'explorer les capacités de TdE chez les patients ELT [553]. Néanmoins, quelques études ont exploré les capacités de TdE des patients ELT (comparativement à des participants contrôles sains) à partir d'autres tâches de TdE utilisant également un matériel verbal [188,545,550]. Ainsi, les capacités de détection et de compréhension de propos ironiques, de plaisanteries, de mensonges, de situations de faire semblant, de fausses croyances et d'émotions contraires ont également été testées. Néanmoins, l'identification de troubles de TdE cognitive et affective chez les patients ELT comparativement aux participants contrôles sains à partir de ces épreuves est inconsistante. Une vision globale et cohérente de ces études apparaît difficile étant donné l'hétérogénéité des paradigmes utilisés et l'hétérogénéité clinique des patients inclus au cours de ces études. De façon intéressante, Broicher et collaborateurs (2012) ont testé les capacités de TdE à partir de la tâche *the animated shapes* chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [188]. La

réalisation de cette tâche nécessitait l'inférence d'états mentaux cognitifs et affectifs à partir d'un matériel non verbal (des formes géométriques en mouvement) (cf. Chapitre 2., § 3.4., [487]). Les résultats de cette étude indiquent que les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale ont plus de difficultés à interpréter correctement les interactions TdE et ils accordent moins d'intentionnalité à ces interactions. Par conséquent, ces résultats suggèrent que les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale présentent des difficultés de TdE à partir d'un matériel verbal et non verbal.

En conclusion, de plus en plus d'études argumentent la présence de troubles de TdE chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Néanmoins, la présence de troubles de TdE en dehors d'une ELT mésial avec lésion cérébrale peut être supposée mais demeure à argumenter. Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les épreuves à administrer aux patients ELT afin d'évaluer leurs capacités de TdE [553]. Un préalable à l'établissement de ce consensus nécessite une caractérisation plus fine des capacités de TdE chez les patients ELT. Aucune étude n'a à ce jour évalué la proportion de patients ELT concernés par des déficits de TdE. Aussi, étant donné que les capacités de TdE ne représentent pas une compétence unitaire, la prise en compte de certaines spécificités telles que la nature de l'état mental inféré (cognitive vs. affective) pourrait s'avérer utile. Certains de ces processus pourraient être particulièrement affectés, et orienter l'utilisation préférentielle de certaines tâches de TdE chez les patients ELT. Compte tenu des données de la littérature actuelle, il peut être supposé la présence de troubles de TdE cognitive et affective chez les patients ELT. Les troubles de TdE chez les patients ELT pourraient également être relevés indépendamment de la présence de troubles de TdE affective. La présence d'une SH, un âge de début précoce, une longue durée d'épilepsie pourrait représenter des facteurs de risque cliniques à de tels troubles de TdE. Néanmoins, l'identification de ces facteurs de risque cliniques demeure controversée et à argumenter. Des différences méthodologiques pourraient en partie expliquer la divergence des résultats dans la littérature. En effet, concernant la tâche des faux pas, des variations importantes quant aux formes administrées (réduites, incluant cinq, sept ou dix scénarios avec faux pas, ou complètes, incluant des scénarios avec et sans faux pas) et aux modes de cotation (score global ou sous-scores de détection et de compréhension de faux pas, score d'exclusion de non faux pas) sont à noter. Des analyses factorielles chez des patients ELT et épileptiques du lobe frontal soutiennent que les capacités de TdE représentent une capacité cognitive spécifique, modulaire, à différencier des autres capacités cognitives [549,551]. Néanmoins, bon nombre des tâches de TdE administrées au cours des études présentées ne disposaient pas de situations et questions contrôles permettant d'estimer l'implication de difficultés de « *traitements périphériques* » sur les performances aux tâches de TdE [429]. Le choix des épreuves selon leurs qualités méthodologiques ainsi que le respect de leurs procédures d'administration sont par conséquent indispensables à l'étude des troubles de TdE chez les patients ELT. Il convient également de s'assurer que les tâches de TdE, et notamment celles reposant sur un matériel verbal, aient été validées dans la langue maternelle des participants. Enfin, tout comme les études portant sur le traitement émotionnel,

l'appariement des patients ELT et des participants contrôles sains sur les caractéristiques démographiques et cognitives et le contrôle des caractéristiques cliniques des patients ELT sont généralement succincts [553]. Ainsi, le contrôle partiel de ces variables potentiellement confondantes pourrait biaiser l'identification des facteurs de risque cliniques des troubles de TdE.

3.2. Troubles de théorie de l'esprit, troubles dépressifs et altération de la qualité de vie

Chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale, Broicher et collaborateurs (2012) n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre, d'une part, les performances à la tâche des faux pas et, d'autre part, les scores au BDI, au QOLIE-31 et à la TAS-20 [188]. Au cours de cette étude, l'utilisation d'une version réduite de la tâche des faux pas (comprenant cinq scénarios), pourrait avoir limité statistiquement les analyses. Néanmoins, ces résultats ont ensuite été partiellement confirmés par Giovagnoli et collaborateurs (2013) chez des patients ELT et épileptiques du lobe frontal [551]. En effet, au cours de cette dernière étude, il n'est pas mis en évidence de corrélation significative entre les performances à la tâche des faux pas (version complète) et les scores au BDI. De même, aucune corrélation significative n'était retrouvée entre les performances à tâche des faux pas et les scores au STAI, évaluant la sévérité de la symptomatologie anxieuse [142]. Toutefois, les auteurs révèlent qu'une altération des performances à la tâche des faux pas constitue un facteur prédictif d'une altération de la qualité de vie des patients. La qualité de vie était évaluée au moyen de la *World Health Organization Quality of Life scale* (WHOQoL-100), un questionnaire non spécifique aux patients épileptiques, mais évaluant de façon plus exhaustive que la QOLIE-31 les dimensions de qualité de vie [554]. Cette étude comprenant à la fois des patients ELT et des patients épileptiques du lobe frontal, aucune conclusion spécifique aux patients ELT ne peut être établie.

En conclusion, compte tenu des résultats de ces précédentes études, l'absence de relation entre, d'une part, les troubles de cognition sociale de haut niveau et, d'autre part, les troubles dépressifs et anxieux chez les patients souffrant d'épilepsie partielle (et d'ELT plus spécifiquement) a été supposée [188,551]. De nouveau, nous suggérons que les questionnaires d'évaluation globale des troubles dépressifs (tels que le BDI) pourraient ne pas permettre la mise en évidence de ces liens. Ainsi, une approche dimensionnelle de la symptomatologie dépressive pourrait être encouragée. Ce type d'approche semble d'ores et déjà avoir été privilégié au cours de l'étude de Broicher et collaborateurs (2012) (qui comportait notamment une évaluation de la symptomatologie anxieuse et alexithymique). Les conclusions concernant les liens entretenus entre la présence de troubles de TdE et d'une altération de la qualité de vie des patients épileptiques apparaissent moins tranchées. En effet, comme suggéré

précédemment, une évaluation plus exhaustive des dimensions de la qualité de vie semble permettre la mise en évidence de ses liens avec les capacités de cognition sociale.

3.3. Etudes en neuroimagerie fonctionnelle des troubles de théorie de l'esprit

Aucune étude à notre connaissance n'a exploré directement les bases cérébrales des capacités de TdE chez des patients ELT en imagerie fonctionnelle. Néanmoins, Broicher et collaborateurs (2012) ont étudié les corrélats cérébraux des troubles de TdE chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale à partir d'un paradigme consistant en la présentation de visages effrayés (comparativement à des visages émotionnellement neutres) [533]. Pour rappel, à partir de ce paradigme, Broicher et collaborateurs (2012) ont identifié une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et d'autres régions cérébrales temporo-mésiales et néocorticales chez des patients ELT mésial comparativement à des participants contrôles sains. De plus, les auteurs mettent en évidence que la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et les structures temporo-mésiales controlatérales au foyer épileptique est positivement corrélée aux performances à la tâche des faux pas chez les patients ELT mésial. Chez les patients ELT mésial droit, ce réseau de connectivité inclut la formation hippocampique et l'amygdale controlatérale au foyer épileptique. Chez les patients ELT mésial gauche, ce réseau de connectivité inclut l'insula controlatérale au foyer épileptique (une structure ayant des connections réciproques avec l'amygdale et la formation hippocampique). Les auteurs ont ainsi suggéré que la diminution du réseau de connectivité amygdalienne pourrait sous-tendre les déficits de TdE chez les patients ELT. Toutefois, l'intégrité des structures temporo-mésiales controlatérales au foyer épileptique pourrait sous-tendre des phénomènes de compensation. Néanmoins, cette dernière hypothèse n'a pas pu être vérifiée car l'analyse du lien entre la connectivité fonctionnelle de l'amygdale et les performances à la tâche des faux pas n'a pas été possible chez les participants contrôles sains du fait de l'effet plafond relevé dans leurs performances à la tâche des faux pas. Notons que les performances des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale apparaissent également déficitaires à la tâche *the animated shapes* impliquant aussi la réalisation d'inférences sur des états mentaux cognitifs et affectifs mais à partir d'un matériel non verbal. Or, des lésions précoces de l'amygdale sont associées à des difficultés d'attribution de significations sociales à des formes géométriques en mouvement [555].

En conclusion, aucune étude n'a jusqu'à ce jour exploré directement les potentielles anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les troubles de TdE chez les patients ELT. Dans l'étude de Broicher et collaborateurs (2012), le recrutement des structures cérébrales temporo-latérales ou préfrontales n'était pas associé aux performances de TdE des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Ce résultat peut être questionné. En effet, l'amygdale qui semble impliquée dans les troubles de TdE à la tâche des faux pas chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale apparaît fortement connectée anatomiquement et fonctionnellement au cortex préfrontal médian [441]. Or, les patients ELT présentent des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles au sein de ces structures dont la connectivité structurelle avec les structures temporo-mésiales apparaît modifiée [40,552]. Par ailleurs, des anomalies cérébrales structurelles et des lésions du cortex préfrontal médian, et notamment de la partie ventro-médiane et/ou orbito-frontale, ont été impliquées dans la présence de déficits de TdE à la tâche des faux pas [423,439,440]. L'amygdale et le cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal apparaissent notamment impliqués dans la réalisation d'inférences sur les états mentaux affectifs nécessaires à la réalisation de cette tâche (cf. Chapitre 2, § 3.4 ; [433]). Au sein des régions préfrontales, le cortex préfrontal dorso-médian et dorso-latéral pourraient être davantage impliqués dans l'inférence d'états mentaux cognitifs [433]. Outre l'implication des structures cérébrales préfrontales, le déploiement des capacités de TdE nécessite également la contribution de structures cérébrales temporo-latérales. Or, les patients ELT présentent des anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles au sein du pôle temporal et des régions temporo-pariétales dont la connectivité structurelle avec les structures temporo-mésiales apparaît également anormale [40,41,552]. Toutefois, la faible distribution des scores à la tâche des faux pas dans cette étude (du fait de l'administration d'une forme réduite), et l'exploration indirecte des bases cérébrales des troubles de TdE (à partir d'un paradigme d'activations utilisant des visages exprimant la peur) pourrait sous-tendre ce constat. Par ailleurs, les activations du cortex préfrontal, et orbito-frontal spécifiquement, sont fréquemment artéfactées en IRM fonctionnelle. Compte tenu des données de la littérature actuelle, il peut être supposé que des anomalies cérébrales à distance du foyer épileptique, et notamment au sein des régions temporo-latérales (la jonction temporo-pariétale, le pôle temporal) et préfrontales médianes sont associées aux déficits de TdE relevés chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale au cours de tâches de TdE cognitive et affective (telles que la tâche des faux pas). Par ailleurs, il est suggéré que les structures temporo-mésiales contralatérales au foyer épileptique pourraient intervenir dans des phénomènes de compensation. Etant donné qu'un âge de début précoce et une longue durée d'épilepsie constituent également des facteurs de risque cliniques d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles (au sein des structures temporales et extra-temporales) chez les patients ELT, il peut également être supposé que ces facteurs modulent le recrutement du réseau cérébral de la TdE chez les patients ELT.

4. Troubles de cognition sociale et empathie

Une seule étude à notre connaissance a exploré les relations entre les troubles de cognition sociale des patients ELT et leurs capacités d'empathie. Broicher et collaborateurs (2012), chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale, ne retrouvent pas de corrélation entre, d'une part, les performances de reconnaissance émotionnelle (visuelle et auditive) et de TdE (évaluées avec la tâche des faux pas et la tâche *the animated shapes*) et, d'autre part, les scores à l'IRI. Néanmoins, au sein de cette étude, les capacités d'empathie des patients ELT ne différaient pas des participants contrôles sains. Ces résultats apparaissent surprenants dans la mesure où des troubles de reconnaissance émotionnelle et de TdE sont retrouvés chez les patients ELT au cours de cette étude. Ainsi, on aurait pu s'attendre à une altération des capacités d'empathie chez les patients ELT (cf. Chapitre 2, § 4.). Dans ce contexte, il peut être supposé que les patients ELT présentent une conscience partielle de leurs difficultés de cognition sociale se traduisant par une incapacité à évaluer « objectivement » leurs capacités d'empathie. Notons toutefois qu'il n'était pas mis en évidence de difficulté d'inférence sur les états mentaux affectifs chez les patients ELT au cours de cette étude, ce qui pourrait également expliquer l'absence de difficultés d'empathie cognitive.

5. Perspectives de recherche

L'étude des capacités de cognition sociale chez les patients ELT est un domaine de recherche récent. Les études futures devront permettre de mieux caractériser ces troubles chez les patients ELT et d'étayer certaines hypothèses. En effet, les études actuelles ont essentiellement argumenté la présence de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et de TdE chez les patients ELT. En outre, la spécification de la nature de ces troubles ainsi que leur fréquence doit faire l'objet d'investigations. Les facteurs de risque cliniques des troubles de cognition sociale associés à l'ELT demeurent controversés et nécessitent également d'avantage d'explorations. Les données de la littérature actuelle traitent essentiellement des capacités de cognition sociale chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Par ailleurs, il reste à préciser si les troubles de cognition sociale relevés chez les patients ELT peuvent être associés à la présence de troubles psychocomportementaux (et notamment dépressifs) et à une altération de la qualité de vie, qui sont fréquemment relevés chez ces patients. Enfin, les études futures en neuroimagerie fonctionnelle et structurale permettront également d'identifier plus précisément les substrats cérébraux de ces troubles de cognition sociale chez les patients ELT.

Chapitre 4.

Objectifs et hypothèses

Les données de la littérature actuelle suggèrent que les patients ELT présentent une altération de leurs capacités de cognition sociale en lien avec un dysfonctionnement des réseaux cérébraux les sous-tendant. Néanmoins, les capacités de cognition sociale des patients ELT demeurent largement sous-explorées en recherche et non évaluées en pratique clinique. Pourtant, dans une perspective de compréhension et de prise en charge globale des patients ELT, il convient de ne pas négliger l'étude de ce domaine. Par ailleurs, compte tenu de l'implication des capacités de cognition sociale dans l'établissement de relations sociales satisfaisantes et adaptées, ces troubles pourraient impacter négativement le quotidien des patients. Par conséquent, d'autres études comportementales et en neuroimagerie visant à préciser la nature, la fréquence et le retentissement des troubles de cognition sociale associés à l'ELT apparaissent nécessaires.

Dans ce contexte, notre travail de thèse avait pour objectif général l'étude des troubles de cognition sociale, et plus spécifiquement de reconnaissance émotionnelle, d'expérience émotionnelle et de TdE chez les patients ELT comparativement aux participants contrôles sains.

Plus spécifiquement, nous avons souhaité au cours de ce travail de thèse : (i) caractériser davantage les troubles de cognition sociale chez les patients ELT, (ii) identifier les facteurs de risque cliniques de tels troubles, (iii) déterminer si ces troubles peuvent être associés à des troubles psychocomportementaux (et notamment dépressifs) et à une altération de la qualité de vie, (iv) identifier le substrat cérébral des troubles de cognition sociale chez les patients ELT.

Pour cela, dans une première partie, trois études comportementales ont été menées visant à explorer les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive (étude 1), d'expérience émotionnelle (étude 2), et de TdE cognitive et affective (étude 3) chez des patients ELT unilatéral comparativement à des participants contrôles sains. Dans une seconde partie, nous avons souhaité compléter ces études comportementales par une étude en neuroimagerie fonctionnelle visant à explorer les anomalies cérébrales pouvant être associées à la présence de troubles de TdE chez des patients ELT unilatéral comparativement à des participants contrôles sains (étude 4).

Au sein de ce quatrième chapitre, les principales hypothèses attenantes à nos objectifs sont de nouveau exposées. Aussi, les paradigmes expérimentaux et les précautions méthodologiques que nous avons choisi d'adopter au sein des études que nous avons menées sont présentés et argumentés.

1. Etudes comportementales des troubles de cognition sociale associés à l'épilepsie du lobe temporal

1.1. Caractérisation des troubles de cognition sociale

1.1.1. Caractérisation des troubles de reconnaissance émotionnelle

L'hypothèse de troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT quelle que soit la modalité sensorielle des stimuli présentés demeure à étayer. Plus spécifiquement, d'autres investigations apparaissent nécessaires afin d'établir la présence de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive chez les patients ELT. Par conséquent, dans une première étude comportementale, nous avons choisi d'évaluer conjointement les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et en modalité auditive chez des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. Les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle étaient évaluées à partir d'un paradigme classique de catégorisation des expressions faciales émotionnelles issues de la batterie validée *the NimStim Set of Facial Expressions* [383]. Concernant l'évaluation des capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive, il apparaissait essentiel d'utiliser des stimuli émotionnels vocaux non verbaux afin d'écarter l'influence potentielle des processus linguistiques sur les processus de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive. Belin et collaborateurs (2008) ont validé une batterie de cris émotionnels non verbaux, *the Montreal Affective Voices*, que nous avons choisi d'utiliser à cet égard [363]. En effet, les cris émotionnels sont de courtes expressions vocales émotionnelles non verbales qui, associés à une expression faciale émotionnelle correspondante, accompagnent une expérience émotionnelle. Ainsi, cette batterie présentait également un intérêt écologique.

Il peut être supposé que les troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT ne sont pas limités à des déficits de catégorisation de stimuli de valence négative, mais concernent également la catégorisation de stimuli émotionnellement neutres. Comme nous l'avons suggéré, les patients ELT pourraient présenter des modifications de leur expérience émotionnelle face à des stimuli émotionnellement neutres et des difficultés à reconnaître la neutralité émotionnelle de ces stimuli. La vérification de ces hypothèses constitue un préalable à l'interprétation des études en IRM fonctionnelle actuelles portant sur l'étude des bases cérébrales sous-tendant les troubles du traitement émotionnel chez les patients ELT. Par conséquent, au cours des paradigmes de catégorisation émotionnelle des expressions faciales et vocales, nous avons inclus des stimuli émotionnellement neutres, en plus de stimuli de valence négative et positive. L'hypothèse de biais de négativité chez les patients ELT, correspondant à l'interprétation émotionnelle erronée de stimuli neutres ou ambigus comme des

expressions émotionnelles négatives, peut également être formulée. Afin d'argumenter cette hypothèse, l'enregistrement du nombre d'erreurs de catégorisation émotionnelle par type d'erreur (en plus du nombre de catégorisations correctes) était réalisé.

Certaines précautions méthodologiques étaient adoptées afin de limiter certains biais. Tout d'abord, aucun stimuli émotionnel n'exprimait la surprise afin d'exclure une majoration des troubles de reconnaissance émotionnelle par confusion entre la peur et la surprise. Ensuite, le nombre et la durée de présentation des stimuli émotionnels étaient contrôlés afin de limiter le recours potentiel à des stratégies compensatrices des troubles de reconnaissance émotionnel et éventuellement identifier des déficits plus subtils, tels que des troubles de reconnaissance émotionnelle de la joie. Enfin, les capacités gnosisques visuelles et auditives des participants étaient contrôlées, afin de s'assurer que des troubles perceptifs plus élémentaires ne soient à l'origine des troubles de reconnaissance émotionnelle identifiés chez les patients ELT.

1.1.2. Caractérisation des capacités d'expérience émotionnelle

Comme exposé précédemment, nous suggérons que le contrôle partiel des dimensions d'arousal et de valence des stimuli présentés au cours des études de Batut et collaborateurs (2006) et de Labudda et collaborateurs (2014) pourrait ne pas avoir permis la mise en évidence de modifications de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT. Aussi, un effet test-retest et un effet d'habituation modifiant les évaluations d'expérience émotionnelle ne peuvent être exclus au cours de ces études, puisque les évaluations de l'expérience émotionnelle des participants étaient réalisées au décours d'une seconde présentation des stimuli. Compte tenu des données de la littérature actuelle, nous supposons la présence de modifications de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT, notamment dans sa dimension d'arousal, et a minima pour des stimuli émotionnellement neutres. Néanmoins, l'évaluation de l'expérience émotionnelle n'est pas chose aisée. Rappelons que le rapport verbal ne reflète qu'une partie du sentiment subjectif (cf. Chapitre 2, § 2.5.1.). Aussi, l'un des prérequis à cette évaluation est l'exposition à des stimuli inducteurs d'émotions dont les dimensions émotionnelles peuvent être contrôlées.

Par conséquent, au cours d'une seconde étude comportementale, nous avons choisi d'évaluer l'expérience émotionnelle des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains à partir de l'exposition aux photographies de l'IAPS [293]. En effet, de nombreuses études neurophysiologiques et en neuroimagerie ont démontré que l'exposition aux photographies de l'IAPS est inductrice d'émotions (cf. Chapitre 2, § 2.5.3). Un soin tout particulier était porté à la sélection des stimuli émotionnels déplaisants, plaisants et émotionnellement neutres utilisés. Cette sélection était effectuée sur la base des évaluations standardisées du contenu émotionnel des photographies : (i) de leur dimension de valence, (ii) et de leur dimension d'arousal [390,391].

1.1.3. Caractérisation des troubles de théorie de l'esprit

Comme exposé précédemment, d'autres investigations apparaissent nécessaires afin d'explorer la nature et la fréquence des troubles de TdE chez les patients ELT. Les données de la littérature actuelle laissent supposer la présence de troubles de TdE cognitive et affective chez les patients ELT. Aussi, des troubles de TdE cognitive pourraient être relevés indépendamment de la présence de troubles de TdE affective chez les patients ELT. Par conséquent, au sein d'une troisième étude comportementale, nous avons choisi d'explorer les capacités de TdE des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. Les tâches de TdE administrées incluaient : (i) la tâche des faux pas, (ii) la tâche de compréhension de sarcasmes et, (iii) la tâche de compréhension d'actions mentales (cf. Chapitre 2, § 3.6., [423,485,486]). Les tâches de compréhension d'actions mentales et de sarcasmes sont destinées à l'évaluation des capacités de TdE cognitive. La tâche des faux pas nécessite quant à elle une inférence sur les états mentaux cognitifs et affectifs. Par ailleurs, pour la tâche des faux pas, différents sous-scores peuvent être calculés afin d'évaluer spécifiquement les capacités de TdE cognitive et affective des participants. Ainsi, l'analyse des performances des patients ELT comparativement aux participants contrôles sains au sein de ces différentes tâches devrait nous permettre d'éclaircir l'impact d'une ELT sur les capacités de TdE cognitive et affective. Ces tâches présentent de nombreux intérêts d'un point de vue méthodologique. Elles ont notamment été récemment validées par Delbeuck et collaborateurs (2010) auprès d'une population de langue française [484]. Par ailleurs, elles comportent toutes les trois des situations contrôles et des questions contrôles évaluant la compréhension générale des scénarios par les participants.

1.1.4. Caractérisation des capacités d'empathie

L'étude de Broicher et collaborateurs (2012) laisse suggérer que les patients ELT pourraient présenter une conscience partielle de leurs difficultés de cognition sociale, se traduisant par des mesures de leurs capacités et réponses empathiques non différenciables des participants contrôles sains. Dans ce contexte, d'autres évaluations précisant les capacités et réponses empathiques des patients ELT comparativement aux participants contrôles sains apparaissent nécessaires. Par conséquent, parallèlement à l'évaluation des capacités de cognition sociale proposée lors des études comportementales menées, une évaluation des niveaux d'empathie à partir de l'IRI était proposée aux patients ELT et aux participants contrôles sains (cf. Chapitre 2, § 4.). Aussi, l'IRI était administré autant que possible aux proches des patients ELT (i.e. en hétéro-évaluation). En effet, la comparaison des scores à l'IRI administré en auto-évaluation et en hétéro-évaluation chez les patients ELT devrait permettre d'établir une éventuelle anosognosie de leurs capacités et réponses empathiques

1.2. Identification des facteurs de risque cliniques de troubles de cognition sociale

La majorité des études actuelles ont essentiellement argumenté la présence de troubles de cognition sociale chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Comme exposé précédemment, nous supposons que les troubles de cognition sociale peuvent être relevés en dehors d'une ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Il est notamment suggéré que les patients ELT latéral peuvent également présenter des difficultés de cognition sociale du fait de l'implication des structures temporo-latérales dans de telles capacités. Néanmoins, certains patients ELT pourraient être plus à risque de troubles de cognition sociale. Parmi les facteurs de risque cliniques les plus argumentés, figure la présence d'une lésion temporo-mésiale telle que la SH, un âge de début précoce et une longue durée d'épilepsie. Notons que ces trois facteurs sont également corrélés. Aussi, ces derniers sont tous les trois associés à davantage d'anomalies cérébrales structurelles et fonctionnelles (au sein des structures temporales et extra-temporales) chez les patients ELT pouvant également sous-tendre les déficits de cognition sociale relevés. L'influence d'autres caractéristiques cliniques demeure également à préciser (telle que la latéralité de l'ELT, la fréquence des crises, la présence de convulsions fébriles). Compte tenu des données de la littérature actuelle, un effet de la latéralité de l'épilepsie sur les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle peut notamment être supposé. A l'inverse, les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive et de TdE apparaissent davantage sous-tendues par une implication bilatérale des hémisphères cérébraux. Dans ce contexte, les caractéristiques cliniques des patients ELT inclus au sein des études comportementales menées étaient rigoureusement spécifiées, homogénéisées entre les groupes et contrôlées au sein des analyses. Aucun des patients ELT inclus ne présentait de pathologie neurologique autre que l'épilepsie ou de pathologie psychiatrique autre que la présence de troubles dépressifs et/ou anxieux. Les patients ELT et les participants contrôles sains étaient appariés un à un selon leurs caractéristiques démographiques (l'âge, le genre et le niveau d'étude), tandis que leur niveau cognitif global était contrôlé. En effet, ces caractéristiques démographiques et cognitives pourraient également influencer les capacités de cognition sociale des participants et ainsi biaiser les comparaisons de groupes.

1.3. Etude des relations entre les troubles de cognition sociale, les troubles dépressifs, l'altération de la qualité de vie

Les études menées jusqu'à ce jour n'ont pas argumenté la présence d'une association entre, d'une part, la sévérité des troubles de cognition sociale et, d'autre part, la sévérité des troubles dépressifs et de l'altération de la qualité de vie chez les patients ELT. Comme exposé précédemment, nous suggérons qu'une approche dimensionnelle des troubles dépressifs associés à l'épilepsie doit

permettre une investigation plus fine de cette symptomatologie (cf. Chapitre 1, § 4.4.), et de ses liens avec les troubles de cognition sociale. Dans cette optique, une évaluation de la sévérité de la symptomatologie dépressive à partir d'une approche dimensionnelle était réalisée chez les patients ELT et les participants contrôles sains (en parallèle de l'évaluation des capacités de cognition sociale) au cours des études comportementales menées. Ainsi, en plus d'une évaluation globale de la sévérité des troubles dépressifs (avec le BDI), il était proposé : (i) une évaluation de la sévérité des troubles anxieux (avec le STAI), une fréquente comorbidité aux troubles dépressifs chez les patients épileptiques, (ii) une évaluation de l'affectivité (avec la PANAS) dont les modifications pourraient sous-tendre la fréquente comorbidité entre les troubles dépressifs et anxieux (notamment au travers de l'affectivité négative), (iii) une évaluation de l'anhédonie (avec la PAS et la SAS) qui est également associée aux mesures d'affectivité (notamment positive) et qui constitue l'un des symptômes majeurs des troubles dépressifs associés à l'épilepsie, (iv) une évaluation de l'apathie (avec la LARS) fréquemment associée aux troubles dépressifs et à l'anhédonie, et enfin (v) une évaluation de l'alexithymie (avec la TAS-20) identifiée comme un facteur prédictif des troubles anxieux et dépressifs associés à l'ELT.

Concernant la qualité de vie, un questionnaire de qualité de vie spécifique aux patients épileptiques et relativement exhaustif, le QOLIE-89, était administré aux patients ELT. Ce questionnaire permet notamment d'apprécier l'altération de la participation et du fonctionnement social des patients (telle qu'ils la perçoivent).

2. Etude en neuroimagerie fonctionnelle des bases cérébrales des troubles de théorie de l'esprit chez les patients épileptiques du lobe temporal

La mise en évidence de troubles de TdE chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale est à ce jour relativement bien argumentée [553]. Néanmoins, aucune étude n'a exploré jusqu'à ce jour les anomalies cérébrales fonctionnelles pouvant sous-tendre de tels troubles chez ces patients. Compte tenu des données de la littérature actuelle, nous avons supposé que des anomalies cérébrales à distance du foyer épileptique, et notamment au sein des régions temporo-latérales (telles que la jonction temporo-pariétale, le pôle temporal) et préfrontales médianes (le cortex ventro-médian et/ou orbito frontal, le cortex dorso-médian) sont associées aux déficits de TdE relevés chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale au cours de tâches de TdE cognitive et affective (telles que la tâche des faux pas). Par ailleurs, le recrutement de ce réseau pourrait également être modulé par l'âge de début et la durée d'épilepsie.

Dans ce contexte, une quatrième étude en neuroimagerie fonctionnelle visant à explorer les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant les déficits de TdE chez les patients ELT avec SH comparativement à des participants contrôles sains a été menée. Il nous paraissait difficile d'utiliser un paradigme évaluant les capacités de TdE à partir d'un matériel verbal et/ou nécessitant une réponse verbale autre qu'une réponse à choix multiple. Ainsi, nous avons choisi d'administrer, durant l'enregistrement en IRM fonctionnelle, la tâche de TdE cognitive et affective *the animated shapes*. En effet, des déficits de TdE ont été documentés chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale à partir de cette tâche utilisant un matériel non verbal [188]. Pour rappel, au sein de cette tâche, les interactions de formes géométriques en mouvement peuvent être catégorisées comme des interactions TdE ou des interactions non-TdE (i.e. des interactions non spécifiques et des interactions physiques, correspondant aux conditions contrôles) (cf. Chapitre 2, § 3.6., [487]). Cette tâche a récemment été utilisée pour explorer les bases cérébrales (i) des capacités de TdE chez des participants contrôles sains et (ii) des troubles de TdE chez des patients atteints de pathologies neuropsychiatriques (comme la schizophrénie, le trouble bipolaire euthymique, et l'autisme) [461–463,556–558]. Pour cela, les activations et désactivations cérébrales relatives aux interactions TdE et non-TdE étaient comparées [463]. Les participants étaient également invités à catégoriser l'animation présentée selon l'interaction perçue (TdE, dirigée vers un but ou, aléatoire) immédiatement après sa présentation. Ainsi, cette épreuve nous a également permis de disposer d'une mesure de performance comportementale. Dans ce contexte, cette tâche implique à la fois un raisonnement explicite sur les états mentaux (i.e. une composante explicite de TdE) mais également le décodage et la compréhension de mouvements biologiques et d'actions (i.e. une composante implicite de TdE) (cf. Chapitre 2, § 3.3.1, 3.4 et 3.6.).

Notons que de nouveau un soin particulier était porté à la spécification des caractéristiques cliniques des patients ELT inclus, à l'appariement des patients ELT et des participants contrôles sains selon leurs caractéristiques démographiques, et au contrôle de leur niveau cognitif global.

Partie expérimentale

Chapitre 5.

Etudes comportementales des troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal

Au sein de ce chapitre, les méthodologies des trois études comportementales menées visant à argumenter et préciser l'impact d'une ELT sur les performances de reconnaissance émotionnelle (étude 1), d'expérience émotionnelle (étude 2) et de TdE (étude 3) sont exposées.

Ces études étaient réalisées en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki [559] et approuvées par le comité local d'éthique indépendant (Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, Lille, France; références: 2012-A00339-34). Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé pour participer à cette étude.

1. Participants (communs aux études 1, 2 et 3)

Cinquante patients ELT, consultant l'unité d'épileptologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (France), ont été consécutivement recrutés sur la base d'une évaluation clinique, d'un enregistrement EEG, de données d'évaluation neuropsychologique et de neuroimagerie. Les critères d'inclusion étaient les suivants : (i) une ELT unilatérale, (ii) une latéralité manuelle droite (d'après le *Edinburgh Handedness Inventory* [560]). Les critères d'exclusion étaient : (i) une altération de l'efficacité intellectuelle (un quotient intellectuel (QI) en dessous de 75, d'après la *French adaptation of the National Adult Reading Test* (fNART) [561] ou des capacités de raisonnement non-verbal altérées (d'après les *Raven's Coloured Progressive Matrices* (PM-47) [562]), (ii) une amnésie significative ou un déficit marqué des capacités instrumentales (tel qu'une agnosie, une aphasie, une apraxie, une alexie, ou une agraphie), (iii) un antécédent de pathologie neurologique autre que l'épilepsie, (iv) un antécédent de pathologie psychiatrique (autre que la présence de troubles dépressifs et/ou anxieux) et/ou la prise d'un traitement pharmacologique associé (autre que les traitements de la classe des benzodiazépines), (v) une crise d'épilepsie dans les 24 heures précédant la session expérimentale, (vi) un changement dans le traitement pharmacologique antiépileptique dans les six semaines précédant la session expérimentale, (vii) un traitement pharmacologique antiépileptique incluant la prise de phénobarbital, (viii) une chirurgie de l'épilepsie.

Les variables démographiques et cliniques des patients ELT étaient également recueillies. Les variables démographiques incluaient l'âge, le genre et le niveau d'éducation. Les variables cliniques incluaient la latéralité de l'épilepsie (ELT droit vs. ELT gauche), le type d'épilepsie (ELT mésial vs.

ELT latéral), la présence d'une SH identifiée en IRM structurelle (avec SH vs. sans lésion cérébrale vs. avec une autre lésion cérébrale que la SH), l'âge de la première crise, la présence de convulsions fébriles durant l'enfance (avec vs. sans convulsions fébriles), l'âge de début d'épilepsie, la durée d'épilepsie, la fréquence des crises (par jour sur les trois derniers mois).

Le groupe contrôle incluait 50 participants droitiers (d'après le *Edinburgh Handedness Inventory*). Chaque participant contrôle sain était apparié en âge, en genre et en niveau d'éducation à un patient ELT. Les critères d'exclusion pour les participants contrôles sains étaient : (i) une altération de l'efficacité intellectuelle (QI en dessous de 75, fNART) ou des capacités de raisonnement non-verbal (PM-47) ; (ii) un antécédent de pathologie neurologique ou psychiatrique et/ou la prise d'un traitement pharmacologique associée à la présence de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Notons qu'aucun des participants (patients ELT et contrôles sains) ne présentait de troubles des capacités perceptives visuelles ou auditives (d'après le *Benton Facial Recognition Test* [563] et le *Protocole d'Évaluation des Gnosies Auditives* [564]). Aussi, tous les participants (patients ELT et contrôles sains) étaient soumis à la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) [565] afin de disposer d'une mesure d'évaluation globale de différents domaines cognitifs tels que les capacités attentionnelles, exécutives et de conceptualisation, mnésiques, phasiques, visuo-constructives, de calcul et d'orientation (score de 0 à 30).

2. Procédures expérimentales

Tous les participants (patients ELT et contrôles sains) étaient soumis à une évaluation de leurs capacités de cognition sociale et à une évaluation psychocomportementale. Chez les patients ELT, la qualité de vie était également estimée.

2.1. Évaluation des capacités de cognition sociale

Tous les participants (patients ELT et contrôles sains) réalisaient : (i) des tâches de reconnaissance émotionnelle, dont une en modalité visuelle et une en modalité auditive (étude 1), (ii) une tâche d'expérience émotionnelle (étude 2) et, (iii) des tâches de TdE (étude 3).

2.1.1. Tâches de reconnaissance émotionnelle (étude 1)

2.1.1.1. Tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

Stimuli : 60 visages issues de la base de données *the NimStim Set of Facial Expressions* ont été sélectionnées [383]. Chaque visage représentait l'une des cinq expressions faciales émotionnelles primaires (i.e. la joie, la tristesse, la peur, le dégoût, la colère) ou une expression faciale émotionnellement neutre, exprimées bouche fermée (Figure 10). Cinq visages masculins et cinq visages féminins étaient présentés pour chaque catégorie émotionnelle (un visage d'une identité donnée représentait chacune des catégories émotionnelles). Les expressions émotionnelles de surprise n'étaient pas incluses afin d'éviter toute confusion avec les expressions de peur (confusion fréquemment relevée même chez des participants contrôles sains) [527].



Figure 10. Exemples de visages féminins représentant les six catégories d'expressions faciales émotionnelles utilisées (de gauche à droite : la joie, la tristesse, la peur, le dégoût, la colère, neutre).

Procédure : à partir d'une interface informatique (implémentée sur *Matrix Laboratory*, MATLAB, version R2012a, <http://www.mathworks.com/products/matlab/>), une croix de fixation blanche était présentée au centre d'un écran noir pendant 1000 ms. La croix de fixation visait à focaliser l'attention des participants et elle informait de la présentation imminente d'un visage. Puis, un visage était présenté pendant 500 ms (afin de prévenir l'utilisation de stratégies compensatrices et favoriser la détection de déficits subtils, [316]). Chaque visage n'était présenté qu'une seule fois. Les visages étaient présentés dans un ordre pseudo-randomisé (i.e. pas plus de deux visages d'une même catégorie émotionnelle n'étaient présentés successivement). Immédiatement après la présentation d'un visage, il était demandé au participant d'effectuer une catégorisation émotionnelle de l'expression faciale de ce visage aussi vite que possible. Six étiquettes verbales correspondantes aux six catégories émotionnelles présentées étaient proposées (i.e. « Joie », « Tristesse », « Peur », « Dégoût », « Colère », et « Neutre »). L'enregistrement de la réponse du participant était réalisé à partir de l'interface informatique, par l'activation d'un dispositif de pointage au niveau de la catégorie émotionnelle choisie. Le participant devait répondre aussi rapidement que possible et il ne recevait aucun feedback sur ses performances. Après que la réponse du participant ait été donnée, un écran noir

était présenté pendant 500 ms (Figure 11). Avant l'administration de la tâche, pour chacun des participants, la compréhension des étiquettes verbales proposées était vérifiée (i.e. en demandant de décrire une situation qui peut provoquer une telle émotion). Par ailleurs, une phase d'entraînement à la procédure et à l'utilisation du dispositif de pointage était réalisée, avant le début du protocole.

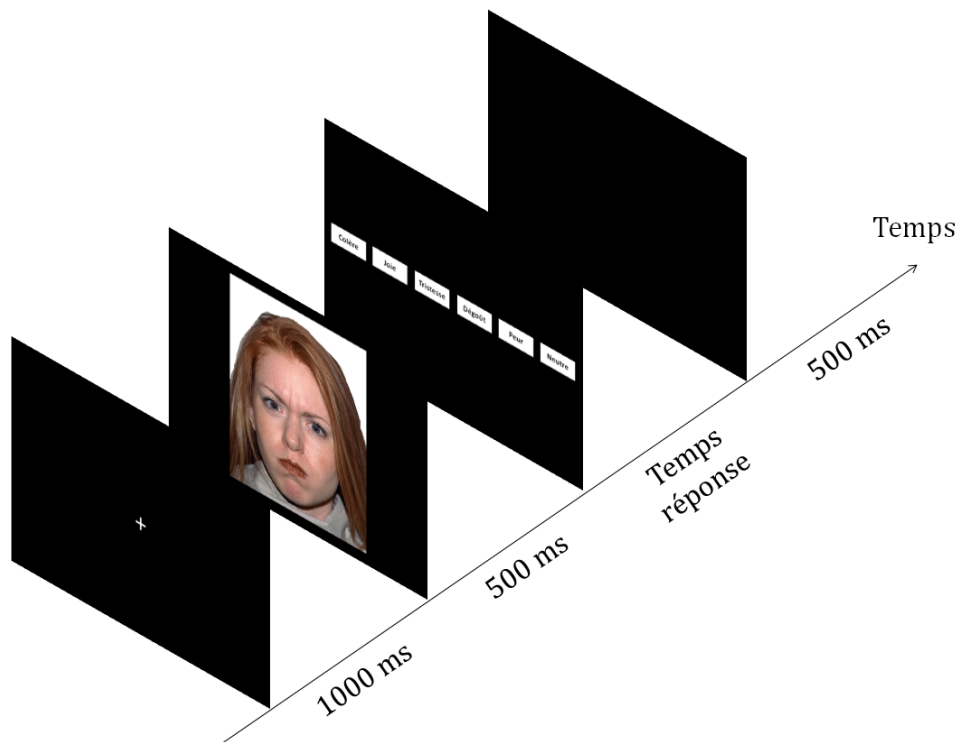


Figure 11. Procédure de la tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles.

Un point était accordé pour chaque catégorisation émotionnelle correcte. Ainsi, un score de reconnaissance global (de 0 à 60) était calculé. Pour chaque catégorie émotionnelle un sous-score était également calculé (de 0 à 10, six sous-scores au total). Pour chaque catégorie émotionnelle, les erreurs étaient enregistrées (i.e. lorsqu'une catégorie émotionnelle donnée ne correspondait pas à la catégorie émotionnelle présentée). Ainsi, pour chaque catégorie émotionnelle, cinq sous-scores (de 0 à 10) étaient calculés pour les cinq types d'erreurs possibles.

2.1.1.2. Tâche de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles

Stimuli: 60 cris issus de la base de données *the Montreal Affective Voices* [363] ont été sélectionnés. Chaque cri représentait l'une des cinq expressions vocales émotionnelles non verbales primaires (i.e. la joie, la tristesse, la peur, le dégoût, la colère) ou une expression vocale non verbale émotionnellement neutre. De nouveau, cinq cris masculins et cinq cris féminins étaient présentés pour chaque catégorie émotionnelle et la surprise n'était pas considérée.

Procédure : excepté la nature des stimuli, la procédure était identique à la tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (y compris pour le calcul des scores et sous-scores, et la présence d'une phase d'entraînement). Le temps de présentation moyen d'un stimulus auditif était de 1063 ± 620 ms.

2.1.2. Tâche d'évaluation de l'expérience émotionnelle (étude 2)

Stimuli: 60 photographies de paysages, d'objets et d'animaux (incluant la représentation de personnes en contexte, de parties de corps humains ou de corps humains complets) issues de la base de données *the International Affective Picture System* (IAPS ; 20 photographies déplaisantes, 20 photographies neutres, et 20 photographies plaisantes ; [293]) ont été sélectionnées (Figure 12). Il est à noter qu'aucune photographie représentant des scènes de violences physiques ou sexuelles n'a été sélectionnée pour des raisons éthiques et pour éviter la présence d'effets plafonds dans les évaluations de contenus émotionnels.



Figure 12. Exemples de photographies sélectionnées issues de la base de données IAPS (de gauche à droite : une photographie déplaisante, une photographie neutre, une photographie plaisante).

La sélection des photographies a été menée sur la base des évaluations standardisées (issues de l'IAPS) du contenu émotionnel de ces photographies, sur une échelle de valence (de 0, très déplaisant, à 9, très plaisant) et sur une échelle d'arousal (de 0, très calme, à 9, très agité) (Tableau 1) [390,391]. Ces évaluations ont été comparées à partir d'analyses de contrastes.

Type de photographies	Valence	Arousal
Photographies déplaisantes	3.16 ; 3.16 ± 0.22	5.20 ; 5.26 ± 0.72
Photographies neutres	4.94 ; 4.98 ± 0.15	2.80 ; 2.79 ± 0.37
Photographies plaisantes	6.99 ; 6.92 ± 0.21	5.22 ; 5.22 ± 0.55

Tableau 1. Valence (moyenne ; médiane ± écart-type) et arousal (moyenne ; médiane ± écart-type) des photographies déplaisantes, neutres et plaisantes sélectionnées.

Les photographies déplaisantes et plaisantes différaient selon leur valence. Les photographies déplaisantes étaient évaluées comme plus déplaisantes que les photographies plaisantes ($p < .0001$). Il existait une gradation selon la valence entre les photographies présentées. Les photographies neutres étaient évaluées comme étant plus plaisantes que les photographies déplaisantes et comme plus déplaisantes que les photographies plaisantes (tous les $p < .0001$). Les photographies déplaisantes et plaisantes différaient des photographies neutres variées selon leur dimension d'arousal, les photographies déplaisantes et plaisantes étaient évaluées comme étant plus agitées que les photographies neutres ($p < .0001$). Les photographies étaient présentées de façon centrale sur un fond d'écran noir, avec un angle visuel horizontal de 12° et un angle visuel vertical de 8° . Leurs caractéristiques physiques principales (la luminance, la fréquence spatiale, et les niveaux de saturation en couleur) étaient homogénéisées à partir du logiciel *Image J Software* (<http://imagej.nih.gov/ij/>).

Procédure : à partir d'une interface informatique (implémentée sur MATLAB, version R2012a), une croix de fixation blanche était présentée au centre d'un écran noir pendant 1000 ms. La croix de fixation visait à focaliser l'attention visuelle des participants au centre de l'écran et à informer de la présentation imminente d'une photographie. Puis, une photographie était présentée pendant 500 ms. Chaque photographie n'était présentée qu'une seule fois. Les photographies étaient présentées dans un ordre pseudo-randomisé (i.e. pas plus de deux photographies d'un type donné n'étaient présentées successivement). Après la présentation d'une photographie, le participant avait pour consigne d'évaluer son contenu émotionnel sur une échelle de valence (de 0, très déplaisant, à 9, très plaisant) puis, sur une échelle d'arousal (de 0, très calme, à 9, très agité). L'enregistrement de la réponse du participant (sur l'échelle de valence et sur l'échelle d'arousal) était réalisé à partir de l'interface informatique, par l'activation d'un dispositif de pointage au niveau du degré de l'échelle choisi. Le participant devait répondre aussi rapidement que possible et il ne recevait aucun feedback sur ses réponses. Après les évaluations du contenu émotionnel, un écran noir était présenté pendant 500 ms (Figure 13). Une phase d'entraînement à la procédure et à l'utilisation du dispositif de pointage était réalisée, avant le début du protocole.

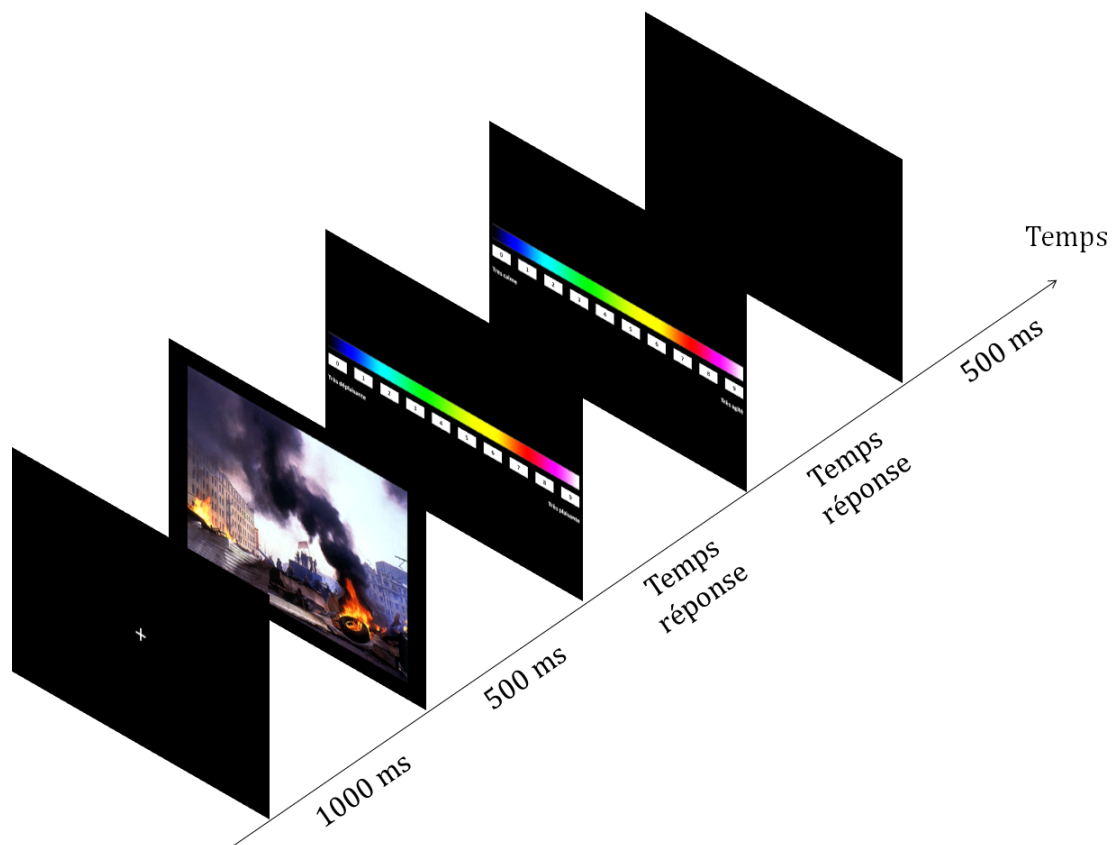


Figure 13. Protocole de la tâche d'évaluation de l'expérience émotionnelle.

Deux scores d'évaluation du contenu émotionnel étaient donc recueillis pour chaque photographie (i.e. un score de « valence » et un score d'« arousal »). Pour chaque type de photographie (déplaisante, neutre, plaisante), un score moyen de « valence » et un score moyen d'« arousal » étaient calculés (de 0 à 9).

2.1.3. Tâches de théorie de l'esprit (étude 3)

Les capacités de TdE des patients ELT et des participants contrôles sains étaient évaluées au moyen de trois tâches précédemment validées au sein de populations de langue maternelle française par Delbeuck et al. 2010 : (i) la tâche des faux pas [423] ; (ii) la tâche de compréhension de sarcasmes [485,486] ; (iii) la tâche de compréhension d'actions mentales [485,486].

2.1.3.1. Tâche des faux pas

La tâche des faux pas impliquait la détection et la compréhension de dix faux pas sociaux parmi un total de vingt scénarios (i.e. dix avec un faux pas et dix sans faux pas) (Figure 14).

Sans faux pas :

Jean est à la bibliothèque où il trouve le livre qu'il cherchait au sujet des randonnées dans les Alpes.

Jean se dirige vers le comptoir d'accueil pour l'emprunter. Mais lorsqu'il regarde dans son portefeuille, il découvre qu'il a oublié sa carte de bibliothèque chez lui.

« Je suis désolé » dit-il à la bibliothécaire « j'ai laissé ma carte de bibliothèque chez moi ! »
« Ce n'est pas grave » répond-elle « Dites-moi votre nom, et si vous figurez dans l'ordinateur, vous pourrez emprunter le livre juste en me montrant une pièce d'identité ».

Avec un faux pas :

Valentine a offert à son amie Anne une coupe en cristal en cadeau de mariage. Anne a reçu beaucoup de cadeaux à son mariage si bien qu'elle ne se souvient plus exactement ce que chacun des invités lui a offert.

Environ un an plus tard, Valentine est chez Anne un soir pour dîner et Valentine fait tomber une bouteille de vin par accident sur la coupe en cristal qui se brise.

« Je suis vraiment désolée. J'ai cassé la coupe » dit Valentine.

« Ne t'inquiètes pas » dit Anne « Je ne l'ai jamais aimée de toute façon. Quelqu'un me l'a offerte à mon mariage ».

Figure 14. Exemples de scénarios sans faux pas et avec un faux pas.

Après la lecture de chaque scénario, le participant devait déterminer si un faux pas (i.e. une maladresse verbale) était présent, en réponse à la question : « *Est-ce que quelqu'un a dit quelque chose qu'il n'aurait pas du dire ou quelque chose de maladroit ?* ». Pour les scénarios sans faux pas, 2 points étaient attribués pour chaque scénario dans lequel l'absence d'un faux pas était correctement détectée (score d'« exclusion de non-faux pas » : de 0 à 20). Pour les scénarios avec faux pas, 1 point était attribué pour chaque scénario dans lequel un faux pas était correctement détecté (score de « détection de faux pas »: de 0 à 10). Si un faux pas était correctement détecté, la compréhension de la situation était ensuite évaluée via cinq questions, testant la capacité des participants à inférer l'état mental de la personne réalisant le faux pas et celui de la personne victime du faux pas. Le participant ne recevait aucun feedback sur ses réponses. Un point était attribué pour chaque réponse correcte et un score (de 0 à 10) était calculé pour chaque question : (i) « *Qui a dit quelque chose qu'il n'aurait pas du dire ou quelque chose de maladroit ?* » (« identification »), (ii) « *Pourquoi X n'aurait-il pas du le dire ou pourquoi était-ce maladroit ?* » (« explication-1 »), (iii) « *Pourquoi pensez-vous que X ait dit*

cela ? » (« explication-2 »), (iv) « *Est-ce que X savait que Y... ?* » (« non intentionnalité »), et (v) « *Comment pensez-vous que Y se soit senti ?* » (« sentiment adéquat »). Par conséquent, un score global (de 0 à 60) de détection et de compréhension de faux pas était calculé pour les scénarios avec faux pas. De plus, les scores d'identification, d'explication-1, d'explication-2, de non intentionnalité, de sentiment adéquat étaient exprimés comme des pourcentages du score de détection de faux pas. A la fin de chaque scénario (avec ou sans faux pas), deux questions contrôles étaient posées (afin de vérifier la compréhension générale de chacun des scénarios).

2.1.3.2. Tâche de compréhension de sarcasmes

La tâche de compréhension de sarcasmes comprenait des scénarios décrivant un contexte social et se terminant par une remarque d'un des protagonistes, sarcastique ou sincère. Les remarques sarcastiques pouvaient être directes (i.e. pouvant être comprises par inversion de la signification directe) ou indirectes (i.e. indirectement reliées à la signification inverse mais ne pouvant pas être comprises par une inversion directe). Pour interpréter une remarque sarcastique, il était nécessaire de prendre en compte les intentions et les croyances du protagoniste. Les remarques sincères décrivaient quant à elles un contexte social congruent avec la signification directe et servaient de situations contrôles. Dix-huit scénarios (six pour chaque type de remarque) étaient présentés (Figure 15).

Remarque sarcastique directe :

Chloé et sa sœur Anne vont en ville.
Elles veulent acheter de nouveaux vêtements.
Elles y vont toujours ensemble et se conseillent mutuellement.
Dans un magasin, elles trouvent une robe hideuse.
Chloé décide de l'essayer juste pour s'amuser.
Quand Chloé sort de la cabine d'essayage, elles rigolent toutes les deux.
Anne dit : « C'est vraiment une belle robe ! »

Remarque sarcastique indirecte :

Karine et son petit ami Eric sont à une fête.
Ils se trouvent à des coins opposés de la pièce.
Eric parle à un vieil ami, quand Karine se mouche très bruyamment.
Tout le monde se retourne pour voir d'où le bruit vient.
Eric est gêné et dit : « Karine n'était pas là lorsqu'ils ont appris
les bonnes manières à l'école ! »

Remarque sincère :

Henri prépare un repas pour célébrer l'anniversaire de sa femme.
Il espère faire plaisir à toute sa famille avec un repas spécial.
Il prévient tout le monde que c'est prêt.
Sa fille met son manteau.
Elle dit qu'elle a rendez-vous avec son petit ami.
Henri dit : « C'est très égoïste de ta part de sortir ce soir ! »

Figure 15. Exemples de scénarios se terminant par une remarque sarcastique directe, indirecte, et sincère.

Après la présentation de chacun des scénarios, le participant devait expliquer verbalement la signification de la remarque pour le protagoniste. Le participant ne recevait aucun feedback sur ses réponses. Deux points étaient attribués pour chaque remarque dont la signification expliquée était correcte. Ainsi, pour chaque type de remarque, un score « question ouverte » (de 0 à 12) était calculé. Quatre interprétations possibles étaient ensuite présentées et il était demandé au participant laquelle était correcte. Un point était accordé pour chaque interprétation correcte. Ainsi, pour chaque type de remarque, un score « question choix multiple » (de 0 à 6) était calculé. A la fin de chaque scénario, une question contrôle de compréhension était posée (afin de vérifier la compréhension générale de chacun des scénarios).

2.1.3.3. Tâche de compréhension d'actions mentales

Le protocole (d'administration et de cotation) de la tâche de compréhension d'actions mentales était identique à celui de la tâche de compréhension de sarcasmes. Cette tâche comprenait de courts scénarios décrivant un contexte social mais se terminant par une action mentale ou physique.

Pour interpréter les actions mentales (et non les actions physiques), il était nécessaire de prendre en compte l'état mental du protagoniste. Les actions physiques servaient de situations contrôles. Douze scénarios (six pour chaque type d'actions) étaient présentés (Figure 16).

Action mentale :

Marjorie et Sophie sont toutes deux professeurs dans la même école.
Elles ne sont pas très épanouies dans leur travail.
Les enfants manquant l'école sont un souci pour elles.
Un après-midi, la classe de Marjorie est à moitié pleine.
Après la leçon, elle décide d'aller au centre ville.
Elle jette un œil dans la galerie de jeux du quartier.

Action physique :

Un matin, Paul va à l'école en vélo.
Lorsqu'il franchit la grille de l'école, il entend un bruit fracassant sous son vélo.
Du verre cassé est éparpillé sur tout le chemin.
Il roule jusqu'au hangar à vélo et attache son vélo.
Lorsque l'école est terminée, il va récupérer son vélo.
Un des pneus est alors complètement à plat.

Figure 16. Exemples de scénarios se terminant par une action mentale et une action physique.

2.2. Evaluation psychocomportementale (commune aux études 1, 2 et 3)

Tous les participants (patients ELT et contrôles sains) étaient soumis à une évaluation psychocomportementale réalisée au moyen de questionnaires précédemment validés au sein de populations de langue maternelle française. Plus spécifiquement, il était estimé :

- (i) la sévérité de la symptomatologie dépressive, d'après le BDI, (score de 0 à 63) [133] ;
- (ii) la sévérité de la symptomatologie anxieuse, fréquente comorbidité à la symptomatologie dépressive, d'après le STAI, (scores d'anxiété-trait et d'anxiété-état de 20 à 80) [142] ;
- (iii) les niveaux d'affectivité positive et négative, dont les modifications pourraient sous-tendre la fréquente comorbidité entre les troubles dépressifs et anxieux, d'après la PANAS, (scores d'affectivité positive et négative de 10 à 50) [160] ;
- (iv) les perturbations des mécanismes de régulation affective communément associées aux troubles dépressifs telles que l'apathie, l'alexithymie, et l'anhédonie. L'apathie était évaluée d'après la LARS, (score de -36 à 36) [178]. L'alexithymie était évaluée d'après la TAS-20, (score de 20 à 100) [179,180]. L'anhédonie physique et sociale était estimée d'après la PAS et la SAS (score d'anhédonie physique de 0 à 61, score d'anhédonie sociale de 0 à 41) [164]);
- (v) les capacités et réponses empathiques associées aux capacités de cognition sociale, d'après l'IRI, (score global de 0 à 120, scores d'empathie cognitive et affective de 0 à 60) [507]. Ce

questionnaire était également administré autant que possible en hétéro-évaluation (à un proche des patients ELT).

Pour tous ces questionnaires, plus le score est élevé, plus le facteur psychocomportemental est présent.

2.3. Evaluation de la qualité de vie (commune aux études 1, 2 et 3)

Le QOLIE-89 [86] était administré aux patients ELT. Le score global (de 0 à 100) et les sous-scores (de 0 à 100) « rôle des limitations émotionnelles », « bien-être émotionnel », « support social », « isolement social », « travail/conduite/fonction sociale » étaient calculés. Plus le score est élevé, meilleure est estimée la qualité de vie.

3. Analyses des données

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel *Statistical Analysis System* (version 9.3). Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < .05$.

3.1. Analyses des données communes aux études 1, 2 et 3

La distribution des paramètres numériques était testée avec le test de Shapiro-Wilk. Si le test concluait à une distribution normale, alors des tests paramétriques étaient utilisés, tels que le test de Student pour comparer les moyennes de deux groupes ou l'analyse de la variance à un facteur pour comparer les moyennes de plus de deux groupes. Dans le cas contraire, des tests non paramétriques étaient effectués, tels que le test de Mann-Whitney pour comparer les médianes de deux groupes ou le test de Kruskal-Wallis pour comparer les médianes de plus de deux groupes. Le test du Chi² ou du Fisher Exact étaient quant à eux utilisés pour comparer les proportions d'une variable catégorielle entre deux groupes.

Tout d'abord, les patients ELT et les participants contrôles sains étaient comparés selon leurs caractéristiques démographiques (l'âge, le genre, le niveau d'éducation) et cognitives (le score à la MoCA).

Ensuite, les patients ELT étaient classés en deux sous-groupes en fonction de la latéralité de leur épilepsie (droite vs. gauche). Les deux sous-groupes étaient comparés selon leurs caractéristiques démographiques, cognitives et cliniques (l'âge de début et la durée d'épilepsie, la fréquence des crises, la latéralité et le type d'épilepsie, la présence d'une SH identifiée en IRM structurelle, la présence de convulsions fébriles durant l'enfance et l'âge de la première crise).

Puis, les patients ELT étaient classés en quatre sous-groupes en fonction de la latéralité et du type de leur épilepsie (droite-latérale, droite-mésiale, gauche-latérale, gauche-mésiale). Les quatre sous-groupes étaient comparés selon leurs caractéristiques démographiques, cognitives et cliniques. Enfin, la même approche était menée pour comparer les patients ELT classés en quatre sous-groupes en fonction de la latéralité de leur épilepsie et la présence d'une SH identifiée en IRM structurale (droite-avec SH, droite-sans lésion cérébrale, gauche-avec SH, gauche-sans lésion cérébrale) selon leurs caractéristiques démographiques, cognitives et cliniques.

Les variables pour lesquelles les groupes différaient significativement étaient considérées comme des variables d'ajustement pour les analyses ultérieures.

3.2. Analyses des données spécifiques à l'étude 1

Les scores de catégorisation émotionnelle des patients ELT et des contrôles sains dans chacune des tâches de reconnaissance émotionnelle (i.e. en modalité visuelle et auditive) étaient comparés à l'aide d'un modèle mixte en considérant le facteur *sujet* comme facteur aléatoire. Les scores de catégorisation émotionnelle déficitaires chez les patients ELT (comparativement aux participants contrôles sains) étaient de nouveau analysés en lien avec leurs caractéristiques cliniques (l'âge de début et la durée d'épilepsie, la fréquence des crises) (à l'aide de coefficients de corrélation de Pearson pour les données de distribution normale et de Spearman pour les données de distribution non normale). Les scores de catégorisation émotionnelle déficitaires étaient également comparés selon l'âge de début d'épilepsie (inférieur ou égal à cinq ans vs. supérieur à cinq ans) et la présence de convulsions fébriles durant l'enfance (avec vs. sans) (à l'aide d'un test de Mann-Whitney). Les effets (i) de la latéralité de l'épilepsie, (ii) de la latéralité et du type d'épilepsie, (iii) de la latéralité de l'épilepsie et de la présence d'une SH identifiée en IRM structurale, étaient aussi testés en utilisant un modèle mixte en considérant le facteur *sujet* comme facteur aléatoire. Pour chaque score de catégorisation émotionnelle déficitaire, l'analyse des erreurs était réalisée en utilisant un modèle mixte en considérant le facteur *sujet* comme facteur aléatoire. Pour chacune des comparaisons deux à deux multiples, la méthode de correction de Bonferroni était appliquée.

La précision du modèle était mesurée grâce à l'aire sous la courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC). La taille d'effet était également parfois calculée (avec un *d* de Cohen). Le pourcentage de patients ELT avec un score de catégorisation émotionnelle déficitaire comparativement aux participants contrôles sains était calculé avec le test de Crawford [566].

Les patients ELT et les participants contrôles sains étaient comparés selon leurs caractéristiques psychocomportementales (à l'aide d'un test de Student ou d'un test de Mann-Whitney). Les scores de catégorisation émotionnelle déficitaires chez les patients ELT étaient de nouveau analysés en lien avec leurs caractéristiques psychocomportementales et de qualité de vie (à

l'aide de coefficients de corrélation de Pearson pour les données de distribution normale et de Spearman pour les données de distribution non normale). Les variables avec une valeur de $p < .20$ dans les analyses univariées étaient sélectionnées pour être incluses dans un modèle de régression linéaire multivarié avec sélection pas à pas.

3.3. Analyses des données spécifiques à l'étude 2

Les scores d'évaluation du contenu émotionnel (de « valence » et d'« arousal ») des photographies des patients ELT et des participants contrôles sains étaient comparés en utilisant un modèle mixte en considérant le facteur *sujet* comme facteur aléatoire. Les tailles des effets étaient estimées. Les scores d'évaluation du contenu émotionnel qui différaient chez les patients ELT (comparativement aux participants contrôles sains) étaient de nouveau analysés en lien avec leurs caractéristiques cliniques (l'âge de la première crise, l'âge de début et la durée d'épilepsie, la fréquence des crises) (à l'aide de coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman). Les scores d'évaluation du contenu émotionnel qui différaient chez les patients ELT étaient également comparés selon la présence de convulsions fébriles durant l'enfance (avec vs. sans) (à l'aide d'un test de Mann-Whitney). Les effets de la latéralité de l'épilepsie, du type d'épilepsie, de la latéralité et du type d'épilepsie d'une part, ou de la présence d'une SH identifiée en IRM structurale d'autre part, étaient aussi testés en utilisant un modèle mixte en considérant le facteur *sujet* comme facteur aléatoire. Pour chacune des comparaisons deux à deux multiples, la méthode de correction de Bonferroni était appliquée.

Les scores d'évaluation du contenu émotionnel qui différaient chez les patients ELT étaient de nouveau analysés en lien avec leurs caractéristiques psychocomportementales et de qualité de vie (à l'aide de coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman). Les variables avec une valeur de $p < .20$ dans les analyses univariées étaient sélectionnées pour être incluses dans un modèle de régression linéaire multivarié avec sélection pas à pas.

3.4. Analyses des données spécifiques à l'étude 3

Les scores aux tâches de TdE étaient comparés entre les patients ELT et les participants contrôles sains en utilisant une analyse de variance à un facteur. La précision du modèle était mesurée grâce à l'aire sous la courbe ROC. Pour chaque score de TdE discriminant les patients ELT et les participants contrôles sains, le pourcentage de patients ELT déficitaires était calculé avec le test de Crawford [566]. Les patients ELT et les participants contrôles sains étaient comparés selon leurs caractéristiques psychocomportementales (à l'aide d'un test de Student ou d'un test de Mann-Whitney). Les scores de TdE discriminants étaient de nouveau analysés en lien avec les

caractéristiques cliniques (l'âge de début et la durée d'épilepsie, la fréquence des crises), psychocomportementales et de qualité de vie des patients ELT (à l'aide de coefficients de corrélation de Pearson ou de Spearman). Les effets (i) de la latéralité de l'épilepsie, (ii) de la latéralité et du type d'épilepsie, (iii) de la latéralité de l'épilepsie et de la présence d'une SH identifiée en IRM structurale, (iv) de l'âge de début d'épilepsie (inférieur ou égal à cinq ans vs. supérieur à cinq ans) et du type d'épilepsie, (v) de l'âge de début d'épilepsie inférieur ou égal à cinq ans vs. supérieur à cinq ans) et du genre, étaient aussi testés (à l'aide d'un test de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis ou d'une analyse de variance à un facteur). Les variables avec une valeur de $p < .20$ dans les analyses univariées étaient sélectionnées pour être incluses dans un modèle de régression linéaire multivarié avec sélection pas à pas.

4. Manuscrits études 1, 2 et 3

4.1. Manuscrit étude 1

Sophie Hennion, William Szurhaj, Alain Duhamel, Renaud Lopes, Louise Tyvaert, Philippe Derambure, Xavier Delbeuck.

Characterization and prediction of the recognition of emotional faces and emotional bursts in temporal lobe epilepsy.

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 37 (2015), pp. 931-945.

Doi : 10.1080/13803395.2015.1068280.

Characterization and prediction of the recognition of emotional faces and emotional bursts in temporal lobe epilepsy

Authors

Sophie Hennion^{1,2}, William Szurhaj^{1,2}, Alain Duhamel³, Renaud Lopes^{2,4}, Louise Tyvaert⁵, Philippe Derambure^{1,2}, Xavier Delbeuck^{2,6}

¹ Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

² EA 1046 Vascular and Degenerative Cognitive Disorders Research Unit, Lille North of France University, Lille, France

³ Department of Public Health, Lille University Medical Center, Lille, France

⁴ Department of Neuroradiology, Institute of Predictive Medicine and Therapeutic Research, Lille, France

⁵ Department of Neurology, Nancy University Medical Center, University of Lorraine, Nancy, France

⁶ Memory Resource and Research Centre, Lille University Medical Center, Lille, France.

Corresponding author: Sophie Hennion, Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Roger Salengro Hospital, Lille University Medical Center, F-59037 Lille cedex, France. E-mail. hennion.sophie@gmail.com, Tel. +33 320 446 262, Fax. + 33 320 446 355

Abstract

Introduction: The present study sought to characterize and predict the recognition of emotional stimuli (presented in a visual or auditory modality) by patients with temporal lobe epilepsy (TLE).

Method: Fifty TLE patients and 50 matched controls performed two emotion recognition tasks (emotional faces and emotional bursts). Neutral stimuli were also presented, and emotional biases were monitored by analyzing errors. Demographic, cognitive, psychobehavioral and (in TLE patients only) clinical and quality of life data were also recorded.

Results: Compared with controls, TLE patients were impaired in the recognition of fear expressions in both visual and auditory modality tasks. However, impairments in the two channels were not always concomitant on the individual level. In the visual modality, recognition of disgust and neutral expressions was significantly worse in TLE patients. In the auditory modality, non-significant trends toward poor recognition of disgust and neutral expressions were observed. Negative biases were noted in TLE patients; expressions of fear (faces and bursts) were more frequently misinterpreted as disgust, and neutral facial expressions were more frequently misinterpreted as sadness. Impairments in the recognition of facial fear were less pronounced in left TLE patients who (according to structural MRI) did not have any brain lesions. In TLE patients, low levels of social support (a quality of life parameter) were associated with worse recognition of facial disgust, and higher levels of apathy were associated with better recognition of neutral faces.

Conclusions: TLE patients are impaired in some aspects of emotion recognition with both visual and auditory stimuli, although the differential impact of TLE on these modalities requires further research. These emotional impairments are related to quality of life and psychobehavioral parameters.

Key words: temporal lobe epilepsy, emotion recognition, emotional face, emotional burst, negative bias, quality of life, apathy

Introduction

As a key factor in nonverbal communication, emotional processing subtends appropriate, satisfactory social functioning. Consequently, emotional processing disorders may affect interpersonal relationships (Adolphs, 2009). Over the last decade, a growing number of studies have described emotional processing disorders (such as difficulty in decoding other people's emotions) in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012; Meletti et al., 2003, 2009).

Most studies of emotional processing in this context have focused on the ability of mesial TLE patients with mesial temporal damage (such as hippocampal sclerosis (HS)) to recognize basic facial emotions displayed by other people. In most cases, mesial TLE patients were found to have difficulty categorizing negative emotions (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012; Meletti et al., 2003, 2009; Reynders, Broks, Dickson, Lee, & Turpin, 2005). Moreover, it has been hypothesized that TLE patients can suffer from negative biases (i.e. by misinterpreting neutral or vague emotional expressions as negative emotions) (Shaw et al., 2007; Yamada et al., 2005). The mesial temporal structures (and particularly the amygdala) are essential components of the brain's system for emotional processing (Adolphs, 2002, 2010). Hence, the presence of impaired emotional processing in mesial TLE patients with mesial temporal damage is thus not surprising. Nevertheless, the categorization of emotional facial expressions may be impaired to the same extent in mesial TLE patients without brain damage and in those with damage (Tanaka et al., 2013). Furthermore, it is clear that the brain network involved in the recognition of emotional facial expressions is not limited to the mesial temporal structures; several surrounding regions may also have a major role. Indeed, the occipitotemporal, temporal, orbitofrontal and frontoparietal cortices contribute to the recognition of emotional facial expressions (Adolphs, 2002). Consequently, patients with other forms of TLE might also suffer from impaired ability to recognize emotional facial expressions. This hypothesis has not been extensively explored but is supported by the results of Meletti et al.'s study (2009); that lateral TLE patients showed impaired categorization of emotional facial expressions, albeit to a lesser extent than mesial TLE patients (Meletti et al., 2009). Nevertheless, the laterality of TLE was not considered in the

studies by Tanaka et al. (2013) and Meletti et al. (2009), both of which featured a mixture of participants with right, left or bilateral TLE. In fact, laterality appears to be an important factor; since several studies have reported that left mesial TLE patients displayed fewer impairments in the recognition of emotional facial expressions than right mesial TLE patients (Meletti et al., 2003, 2009). However, hemispheric dominance in emotional processing is subject to debate, since left and right mesial TLE patients do not always differ significantly in their performance levels (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012).

Patients with TLE and mesial temporal damage also appear to be impaired in categorizing negative emotional prosody in sentences, although this topic has been less extensively investigated (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012). Hence, emotional processing disorders may not be limited to a single sensory channel. Nevertheless, emotional prosody in sentences cannot be considered as a true counterpart of emotional facial expressions (Belin, Fillion-Bilodeau, & Gosselin, 2008). Indeed, interactions between emotional prosody processing in sentences and linguistic processing cannot be completely ruled out. Interestingly, Fowler et al. (2006) did not find a significant impairment in the auditory emotion recognition of emotional nonverbal sounds by mesial TLE patients (relative to controls) (Fowler et al., 2006). However, the latter study included a mixture of pre- and postsurgery TLE patients, and it is possible that temporal lobe surgery had an impact on emotion recognition. The recognition of emotional vocal expressions also involves a broad brain network: the primary and secondary auditory cortices, mesial temporal structures, and the inferior frontal and superior temporal cortices (Frühholz, Trost, & Grandjean, 2014; Schirmer & Kotz, 2006). Although right hemisphere dominance in the emotional processing of vocal expressions has been suggested, bilateral involvement of the above-mentioned brain network appears to be more likely (Frühholz & Grandjean, 2013a, 2013b). Consequently, TLE patients might also be at risk of developing emotional recognition disorders in the auditory modality - regardless of the etiology and laterality of their epilepsy.

Lastly, young age at onset of epilepsy and a long duration of epilepsy might be associated with greater emotional impairments - although these risk factors have yet to be fully characterized (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012; Meletti et al., 2003, 2009; Reynders et al., 2005; Tanaka et al., 2013).

An important issue concerns the impact of emotional disorders on a TLE patient's everyday life. In fact, TLE patients frequently exhibit social and psychobehavioral difficulties, such as depression (often with concomitant anxiety) and poor quality of life (Hermann, Seidenberg, & Jones, 2008; Kanner, 2009; Lin, Mula, & Hermann, 2012; Quintas et al., 2012). However, social and psychobehavioral disturbances in epilepsy are often atypical and thus difficult to assess with conventional nosological tools (Krishnamoorthy, Trimble, & Blumer, 2007). This might explain the failure of two recent major studies to find associations between self-reported depression and poor quality of life on one hand and performances in emotion recognition tasks on the other (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012). We have suggested that a more specific, comprehensive assessment of the symptoms of affective disorders and poor quality of life might be able to detect this type of association (Hennion et al., 2014).

Hence, the present study sought to evaluate emotion recognition by TLE patients and controls in both visual and auditory modalities. Visual emotion recognition was tested with facial emotional expressions, whereas auditory emotion recognition was studied using a validated set of non-verbal "emotional bursts" (the Montreal Affective Voices (Belin et al., 2008)). Emotional bursts are short, emotional, non-speech expressions that (along with the corresponding emotional facial expressions) usually accompany an intense emotional experience. Participants were instructed to categorize the emotion. Neutral stimuli were also presented, and emotional biases were monitored by analyzing errors. Putative clinical risk factors for impaired emotional processing in TLE patients were also investigated. Lastly, we probed relationships between emotional processing disorders on one hand and psychobehavioral and quality of life factors on the other.

In view of (i) the results of previous studies in TLE patients and (ii) the brain networks involved in processing emotional stimuli, several hypotheses can be formulated. Firstly, TLE patients are likely to suffer from emotional recognition disorders (compared with controls) in both visual and auditory modalities. Secondly, these emotional recognition disorders are likely to be associated with emotional biases. Thirdly, given the contribution of both mesial temporal and cortical temporal regions to emotional processing, emotional recognition disorders could potentially be encountered in all patients with TLE, regardless of the latter's etiology (i.e. impairments might also be observed in

TLE patients lacking mesial temporal damage such as hippocampal sclerosis) – although the laterality of TLE must be considered in this context. Fourthly and lastly, emotional impairments in TLE patients are likely to be related to psychobehavioral and quality of life parameters.

Methods

Participants

The data presented here were collected as part of a larger study of social cognition disorders in TLE patients (Hennion et al., 2014). The study protocol had been approved by the local investigational review board (CPP Nord Ouest IV, Lille, France; reference: 2012-A00339-34).

Fifty TLE patients consulting at Lille University Medical Center's Epilepsy Unit (Lille, France) were consecutively recruited on the basis of clinical evaluation, electroencephalographic monitoring, neuropsychological data and neuroimaging results. The inclusion criteria were (i) unilateral TLE and (ii) right-handedness (according to the Edinburgh Handedness Inventory) (Oldfield, 1971). The exclusion criteria were (i) impaired intellectual capacity (an intellectual quotient below 75, according to a French adaptation of the National Adult Reading Test: fNART) (Mackinnon & Mulligan, 2005) or non-verbal reasoning (according to Raven's Coloured Progressive Matrices: PM-47) (Raven, 1965); (ii) significant amnesia or a marked impairment in instrumental capacities (agnosia, aphasia, apraxia, alexia or agraphia); (iii) a history of neurological disease other than epilepsy; (iv) a history of psychiatric disease (other than depression or anxiety disorders); and (v) a seizure in the 24 hours preceding the experimental session. For TLE patients, the following clinical characteristics were recorded: the presence of febrile seizures, age at first seizure, age at onset of epilepsy, duration of epilepsy, seizure frequency, laterality of epilepsy (right vs. left), type of epilepsy (mesial vs. lateral) and the presence of hippocampal sclerosis (HS, classified as "with HS", "with no brain lesions" or "with lesions other than HS"). The lesions other than HS included focal gliosis, focal atrophy and focal dysplasia. The presence of HS, the presence of brain lesions other than HS or the absence of brain lesions were established on the basis of structural neuroimaging data (3 Tesla MRI).

The diagnostic criteria for HS included a volume decrease on T1-weighted images and high signal intensity in fluid-attenuated inversion recovery images (Blümcke et al., 2013). Except for one new-onset TLE patient, all patients included in the study were taking antiepileptic medication to control seizures (8 were taking a single antiepileptic drug and 41 were taking more than one antiepileptic drug; mean \pm standard deviation (SD) number of antiepileptic drugs: $2.14 \pm .81$). The antiepileptic regimen had not been modified in the six weeks immediately prior to the study, and none of the included TLE patients were taking phenobarbital (which reportedly impairs the ability to recognize emotions (Meletti et al., 2009)).

The control group included 50 right-handed participants (according to the Edinburgh Handedness Inventory), each of whom was matched for demographic characteristics (age, gender and educational level) with a TLE patient. The exclusion criteria for controls were: (i) impaired intellectual capacity (an intellectual quotient below 75, according to the fNART) or non-verbal reasoning (according to the PM-47), and (ii) a history of neurological or psychiatric disease.

It should be noted that all study participants (TLE patients and controls) had normal visual and auditory perceptual capacities (according to the Benton Facial Recognition Test (Benton & Van Allen, 1968) and the Protocol of Auditory Gnosis Assessment (Agniel, Joannette, Doyon, & Duchain, 1992)).

All the participants underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), which assesses attention, executive functions, memory, language, visuoconstruction skills, conceptual thinking, calculation, and orientation. The study participants' demographic and cognitive characteristics and the TLE patients' clinical characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Characterization of TLE patients and the statistical significance of intergroup comparisons (p-values)

	Controls n = 50	TLE patients n = 50	p-values
Demographic characteristics			
Age in years (mean±SD)	42.81±12.46	42.40±11.82	p=.8660
Gender (male %)	46.00	46.00	p=1.00
Educational level (≥ 12 years %)	42.00	42.00	p=1.00
Cognitive characteristics			
MoCA score (from 0 to 30, mean±SD)	28.22±1.31	25.12±2.43	p<.0001
Clinical factors			
Presence of febrile seizures (with febrile seizures %)		26.00	
Age at onset in years (mean±SD)		21.06±15.27	
Onset ≤ 5 years of age (%)		20.00	
Duration of epilepsy in years (mean±SD)		21.34±14.59	
Seizure frequency per day over 3 months (mean±SD)		0.44±2.12	
Laterality (right/left, %)		46.00/54.00	
Type (mesial/lateral, %)		62.00/38.00	
Presence of HS (with HS/with no brain lesions/with lesions other than HS, %)		46.00/34.00/20.00	
Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; HS = hippocampal sclerosis			

Assessment of emotional processing

The facial emotion recognition task

Stimuli: 60 faces were selected from the NimStim Set of Facial Expressions (Tottenham et al., 2009). Each face (with the mouth closed) represented one of five basic emotional expressions (happiness, sadness, fear, disgust, anger) or a neutral emotional expression. Five male faces and five female faces were presented for each emotional category.

The test procedure: using a computer interface, faces were presented one by one and in pseudorandom order. Each face was presented once for just 500 ms because it has been found that long or repeated presentations can promote the use of compensatory strategies and thus prevent the detection of subtle impairments (Graham, Devinsky, & Labar, 2007). After each face had been presented, the participant was asked to categorize the emotional facial expression as quickly as possible. In each trial, six verbal labels were explicitly suggested as words on a computer screen. They corresponded to the five categories of emotional facial expression (i.e. happiness, sadness, fear, disgust or anger) or a neutral facial expression. The participant's answer (corresponding to the selection of a verbal label) was recorded. One point was given for each correct emotional categorization. An overall 0-to-60 recognition score for visual stimuli was computed. Six 0-to-10 subscores (one for each emotional category) were also calculated. For each emotional category, the number of errors (i.e. when the selected emotional category did not correspond to the presented emotional expression) was recorded. Hence, five 0-to-10 subscores were obtained for the five possible types of error. The participant did not receive any feedback on his/her performance. It should be noted that before the emotional task was administered, the experimenter checked whether the participant understood each of the emotional verbal labels (by asking him/her to each to describe a situation that might elicit the emotion in question). Furthermore, a training session (with six trials) was provided before the start of the experimental task, in order to familiarize the patient with the test procedure.

The emotional burst recognition task

Stimuli: 60 bursts were selected from the Montreal Affective Voices (Belin et al., 2008). Each burst represented one of five basic, non-verbal emotional expressions (happiness, sadness, fear, disgust or anger) or a neutral expression. Again, five male bursts and five female bursts were presented for each emotional category.

The test procedure: apart from the nature of the stimuli, the test procedure (including the score calculation and the presence of a training session) was the same as in the facial emotion recognition task. The mean \pm SD presentation time for an auditory stimulus was 1063 \pm 620 ms.

Assessments of psychobehavioral parameters and quality of life

On the basis of self-reports, we estimated: (i) depression (according to the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961)) and anxiety (according to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983)); (ii) disturbances of affective regulation commonly associated with mood disorders, such as apathy (according to the Lille Apathy Rating Scale (LARS) (Sockeel et al., 2006)), alexithymia (according to the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) (Bagby, Parker, & Taylor, 1994; Bagby, Taylor, & Parker, 1994)), and anhedonia (according to the Physical Anhedonia Scale (PAS) and the Social Anhedonia Scale (SAS) (Chapman, Chapman, & Raulin, 1976)); for all the above-mentioned instruments, the higher the score, the more intense the psychobehavioral factor; (iii) the frequency with which the participant experienced positively or negatively valenced affective states (according to the Positive and Negative Affectivity Scales (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988)); and (iv) empathy abilities (according to the Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1983)); the higher the score, the more intense the positive or negative affectivity or level of empathy. In TLE patients, quality of life was also estimated (according to the Quality of Life Inventory in Epilepsy (QOLIE-89)) (Devinsky et al., 1995). We calculated the overall score and the subscores for role limitations-emotional, emotional

well-being, social support, social isolation, and work/driving/social function; the higher the score, the better the quality of life.

Data analysis

All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The threshold for statistical significance was set to $p < .05$. Parametric tests were used for normally distributed datasets; otherwise, non-parametric tests were applied. Scores are quoted as the mean \pm SD.

Controls and TLE patients were compared in terms of their demographic characteristics (age, gender, and education level) and cognitive characteristics (the MoCA score). Patients with TLE were classified according to the laterality of epilepsy (right or left) and then compared in terms of their demographic, cognitive and clinical parameters (the presence of febrile seizures, age at onset, duration of epilepsy, seizure frequency, type of epilepsy, and the presence of HS). The same approach was applied to the comparison of TLE patients as a function of both the laterality of epilepsy and the presence of HS (right TLE with HS, right TLE with no brain lesions, left TLE with HS, and left TLE with no brain lesions) and, lastly, as a function of both the laterality and the type of epilepsy (right-lateral, right-mesial, left-lateral and left-mesial). All variables that differed significantly when comparing groups were considered as adjustment variables for the subsequent analyses of emotional scores. Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied.

The TLE patients' and controls' respective categorization scores in each emotional task were compared using a mixed model, with *subject* as a random effect. In TLE patients, emotional performances that were considered to be impaired (relative to controls) were analyzed against clinical characteristics (age at onset, duration of epilepsy, and seizure frequency) in correlation analyses. We compared emotional categorization scores in early-onset TLE patients (onset at ≤ 5 years of age) vs. late-onset TLE patients (onset at > 5 years of age), and in TLE patients with or without febrile seizures. Effects of the laterality of epilepsy, both the laterality of epilepsy and the presence of HS or the type of epilepsy on categorization scores were also tested, using mixed models with *subject* as a random

effect. For each impaired emotional categorization score, the effect size (Cohen's d) was calculated and error analyses were performed using mixed models with *subject* as a random effect.

The model's accuracy was measured as the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). The percentages of TLE patients with a score that differed significantly from the control group were calculated with Crawford's test (Crawford, Garthwaite, & Porter, 2010).

Hence, TLE patients and controls were compared in terms of a set of psychobehavioral symptoms. Emotional performances that were impaired in TLE patients were analyzed against psychobehavioral and quality of life factors. Variables with a p-value below .20 in a univariate analysis were selected for multivariate stepwise linear regression analysis.

Results

Characterization of TLE patients

The mean MoCA score was lower in the TLE patient group than in the control group (Table 1). The laterality and the type of epilepsy did not have group effects on demographic, cognitive or clinical parameters (Supplementary data - Tables 5 and 6). There was a group effect of laterality and the presence of HS on the educational level, the MoCA score, the presence of febrile seizures and the duration of epilepsy (Supplementary data - Table 7). The variables that differed significantly when comparing groups were considered as adjustment variables for subsequent analyses of emotional scores.

The TLE patients' performance in emotional recognition tasks

Facial emotion recognition

- Emotional categorization (Table 2 and Figure 1)

There was a *group* effect (TLE patients vs. controls) on the categorization scores ($F(1, 587)=14.49, p=.0002$). The mean \pm SD overall categorization score was lower in TLE patients than in controls (44.24 ± 6.31 and 50.36 ± 3.71 , respectively; $d=1.18$).

Furthermore, there was an interaction between *group* (TLE patients vs. controls) and *condition* (emotional categories of faces: happiness, sadness, fear, disgust, anger and neutral); $F(5, 587)=6.74, p<.0001$. A *post hoc* analysis indicated that relative to controls, TLE patients were impaired in the categorization of fear, disgust and neutral expressions ($d=.96, .40$ and $.68$, respectively). In TLE patients, the categorization scores for fear, disgust and neutral expressions were not significantly correlated with age at onset, the duration of epilepsy or the seizure frequency. Moreover, there were no significant differences in these scores as a function of age at onset (early vs. late) or the presence or absence of febrile seizures.

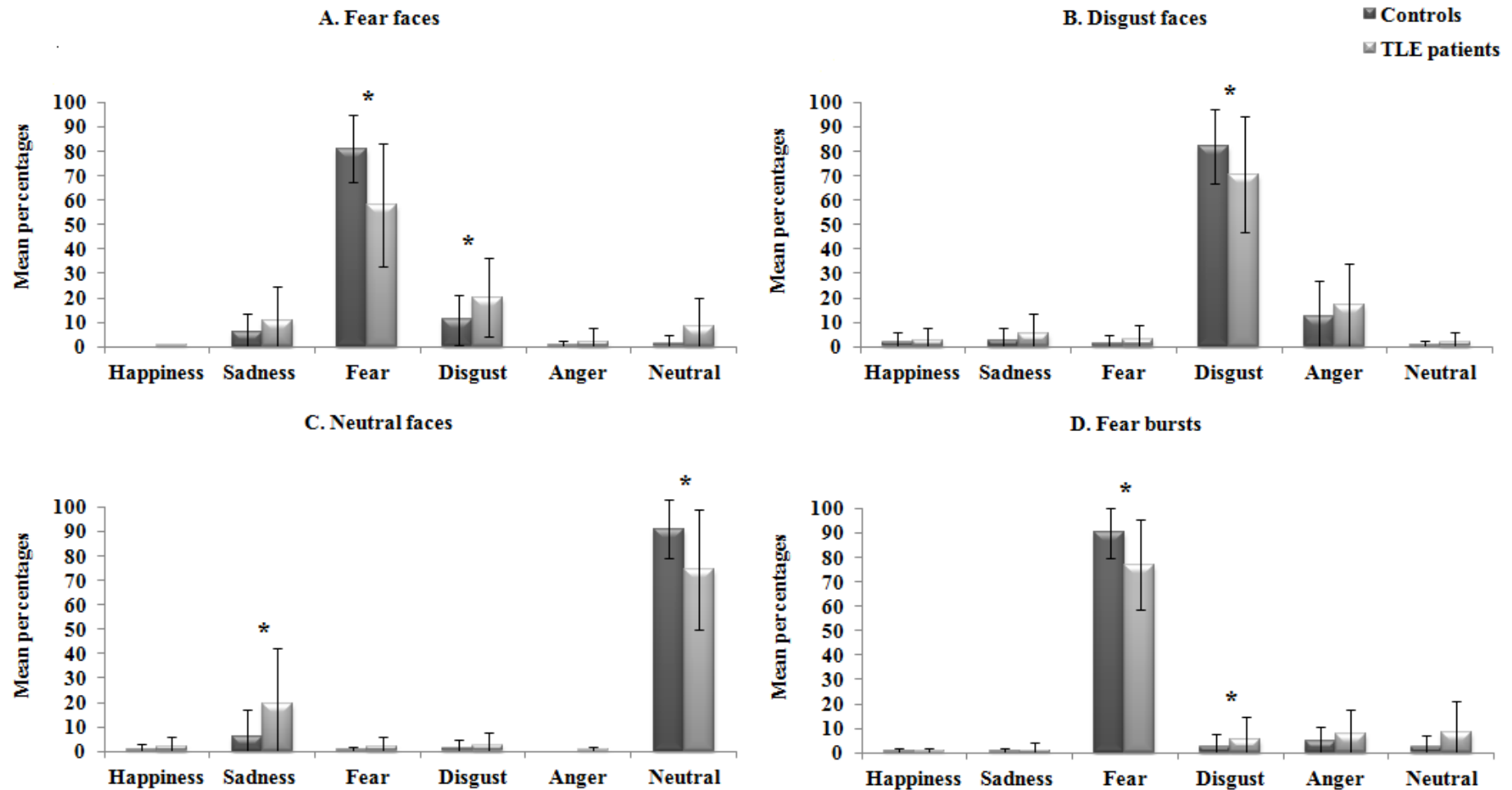
In TLE patients, the *group* effects of the laterality of epilepsy, both the laterality of epilepsy and the presence of HS and both the laterality and the type of epilepsy on the categorization scores were tested using mixed models; there were no significant interactions in any of the three analyses ($F(5, 288)=1.00, p=.4150$; $F(15, 212)=.70, p=.7878$ and $F(15, 276)=.91, p=.5484$, respectively). However, there were significant effects of *condition* (emotional categories of faces: happiness, sadness, fear, disgust, anger and neutral; $F(5, 288)=23.16, p<.0001$; $F(5, 212)=19.16, p<.0001$; $F(5, 276)=21.48, p<.0001$ in the three analyses, respectively). The laterality of epilepsy did not have a significant *group* effect ($F(1, 288)=1.08, p=.2997$). Nevertheless, there was a *group* effect of both the laterality of epilepsy and the presence of HS ($F(3, 212)=4.08, p=.0076$). A *post hoc* analysis indicated that left TLE patients with HS were impaired in the recognition of fear expressions, relative to left TLE patients with no brain lesions (4.91 ± 2.74 and 7.88 ± 1.46 , respectively; $t_{212}=3.05, p=.0156$; $d=1.37$; Figure 2). There were no other significant intergroup differences in categorization scores for

fear expressions (6.00 ± 2.00 in right TLE patients with HS and 5.89 ± 2.80 in right TLE patients with no brain lesions). Furthermore, there was a *group* effect of both the laterality and type of epilepsy ($F(3, 276) = 3.79, p = .0108$). However, a *post hoc* analysis did not detect a significant intergroup difference.

Table 2. Scores for categorization of emotional tasks for controls and TLE patients, significance of contrasts (p-values) and discriminative power (AUC) in intergroup comparisons

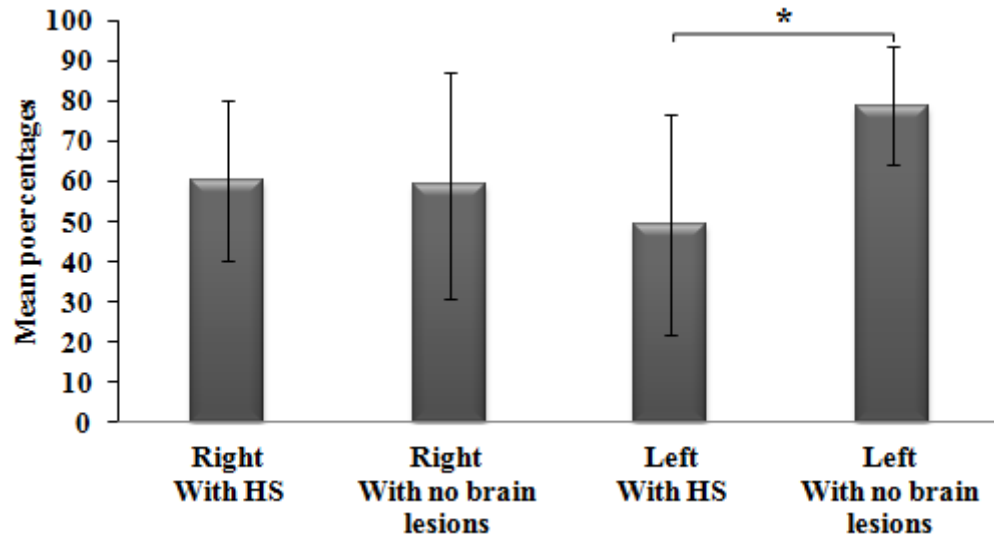
Categorization scores (from 0 to 10)	Controls mean (SD)	TLE patients mean (SD)	<i>t</i> and p-values and <i>d</i>
Emotional categories - faces			
happiness	9.78 (0.55)	9.82 (0.44)	$t_{587}=-1.06, p=.2918$
sadness	7.14 (1.57)	6.30 (2.05)	$t_{587}=1.39, p=.1644$
fear	8.10 (1.37)	5.82 (2.52)	$t_{587}=5.40, p<.0001, AUC=.80$
disgust	8.18 (1.51)	7.04 (2.37)	$t_{587}=2.23, p=.0264, AUC=.64$
anger	8.06 (1.32)	7.82 (1.73)	$t_{587}=-.28, p=.7823$
neutral	9.10 (1.18)	7.44 (2.47)	$t_{587}=3.67, p=.0003, AUC=.73$
Emotional categories - bursts			
happiness	9.96 (0.20)	9.98 (0.14)	$t_{587}=-1.36, p=.1746$
sadness	9.90 (0.30)	9.82 (0.39)	$t_{587}=-.97, p=.3307$
fear	9.00 (1.03)	7.70 (1.82)	$t_{587}=3.73, p=.0002, AUC=.73$
disgust	9.46 (0.91)	8.64 (1.41)	$t_{587}=1.88, p=.0605$
anger	6.10 (1.58)	5.42 (2.20)	$t_{587}=1.34, p=.1804$
neutral	9.96 (0.20)	9.16 (1.96)	$t_{587}=1.80, p=.0718$
Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; AUC = area under the receiver operating characteristic curve; SD = standard deviation			

Figure 1. Mean percentages and standard deviations (bars) of the distribution of emotional categorization answers (correct answers and errors) for controls and TLE patients according to the emotional category and type of stimuli presented.



Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; * = significance of the intergroup comparison ($p < .05$). Only emotional categories for which emotional performances were impaired in TLE patients relative to controls are illustrated (i.e. A. Fear faces, B. Disgust faces, C. Neutral faces and D. Fear Bursts)

Figure 2. Mean percentages and standard deviations (bars) of the scores for categorization of fear faces in TLE patients according to both the laterality of epilepsy and the presence of HS.



Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; HS = hippocampal sclerosis; * = significance of the intergroup comparison ($p < .05$).

- *Error analysis* (Table 3 and Figure 1)

We performed error analyses for the categorization scores that were impaired in TLE patients, relative to controls (i.e. fear, disgust and neutral expressions). For facial expressions of fear, we observed a *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (type of error) interaction that affected the error distribution ($F(4, 391)=4.30, p=.0020$). A *post hoc* analysis indicated that relative to controls, TLE patients were more likely to categorize fear as disgust ($t_{97}=-2.24, p=.0271; d=.58$). For facial expressions of disgust, there was no significant *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (type of error) interaction ($F(4, 391)=.99, p=.4140$). However, there was a significant effect of *condition* ($F(4, 391)=45.62, p<.0001$) but not of *group* ($F(1, 391)=1.87, p=.1723$). For neutral facial expressions, there was a *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (type of error) interaction ($F(4, 391)=11.05, p<.0001$). A *post hoc* analysis showed that relative to controls, TLE patients were more likely to categorize neutral expressions as sadness ($t_{97}=-2.26, p=.0258; d=.58$).

Table 3. Distribution of emotional categorization errors for controls and TLE patients

Type of error (mean (SD))	Type of categorization (emotional expression-stimuli)							
	Fear faces		Disgust faces		Neutral faces		Fear bursts	
	Controls	TLE patients	Controls	TLE patients	Controls	TLE patients	Controls	TLE patients
happiness	0 (0)	0.04 (0)	0.16 (0.42)	0.26 (0.49)	0.06 (0.24)	0.18 (0.39)	0.02 (0.14)	0.02 (0.14)
sadness	0.62 (0.75)	1.08 (1.37)	0.26 (0.49)	0.52 (0.84)	0.62 (1.07)	1.96 (2.25)	0.02 (0.14)	0.10 (0.30)
fear			0.14 (0.35)	0.28 (0.61)	0.02 (0.14)	0.18 (0.39)		
disgust	1.10 (1.04)	2.02 (1.62)			0.12 (0.39)	0.22 (0.55)	0.24 (0.52)	0.56 (0.93)
anger	0.04 (0.20)	0.20 (0.57)	1.22 (1.46)	1.72 (1.71)	0 (0)	0.02 (0.14)	0.48 (0.58)	0.76 (1.00)
neutral	0.12 (0.39)	0.84 (1.17)	0.04 (0.20)	0.16 (0.42)			0.22 (0.51)	0.86 (1.25)

Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation

Burst emotion recognition*- Emotional categorization (Table 2 and Figure 1)*

There was a *group* effect (TLE patients vs. controls) on the categorization scores ($F(1, 587)=4.64, p=.0317$). The mean overall categorization score was lower in TLE patients than in controls (50.72 ± 4.51 and 54.38 ± 2.17 , respectively; $d=1.03$).

There was also a *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (emotional categories of bursts: happiness, sadness, fear, disgust, anger and neutral) interaction ($F(5,587)=4.08, p=.0012$). A *post-hoc* analysis indicated that relative to controls, TLE patients were only impaired in the categorization of fear expressions ($d=.65$). Furthermore, there was a non-significant trend towards a lower score for the recognition of disgust and neutral expressions in TLE patients (relative to controls). In TLE patients, there were no significant correlations between the categorization scores for fear expressions on one hand and age at onset, the duration of epilepsy or the seizure frequency on the other. Moreover, there were no significant differences in the fear categorization scores as a function of age at TLE onset (early vs. late) or the presence or absence of febrile seizures.

Hence, the *group* effects of the laterality of epilepsy, both the laterality of epilepsy and the presence of HS, and both the laterality and the type of epilepsy on all the categorization scores were tested using mixed models. There were no significant *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (emotional categories of bursts: happiness, sadness, fear, disgust, anger and neutral) interactions ($F(5, 288)=1.23, p=.2962$; $F(15, 212)=.56, p=.9059$ and $F(15, 276)=.71, p=.7780$ for the three models, respectively). There were effects of *condition* ($F(5, 288)=62.03, p<.0001$; $F(5, 212)=64.80, p<.0001$ $F(5, 276)=57.75, p<.0001$ for the three models, respectively) but not of *group* ($F(1, 288)=1.36, p=.2439$; $F(3, 212)=.11, p=.9546$ and $F(3, 276)=.49, p=.6910$ for the three models, respectively).

- Error analysis (Table 3 and Figure 1)

We performed error analyses for the categorization scores that were impaired in TLE patients, relative to controls (i.e. fear expressions). A *group* (TLE patients vs. controls) x *condition* (type of error) interaction affected the error distribution ($F(4, 391)=3.50, p=.0079$). A *post hoc* analysis

indicated that relative to controls, the TLE patients were more likely to categorize fear expressions as disgust ($t_{97}=-2.00$, $p=.0487$; $d=.51$).

Ability of emotional performance levels to discriminate between TLE patients and controls

The emotional categorization scores for fear expressions best discriminated between TLE patients and controls in each of the two modalities (visual and auditory) (Table 2). Thirty-six percent of the TLE patients ($n=18$ out of 50) were impaired in categorizing faces expressing fear (cut-off value according to Crawford's method: 5; $p=.0296$). Twenty percent of the TLE patients ($n=10$ out of 50) were impaired in categorizing bursts expressing fear (cut-off: 6, $p=.0058$). However, the categorization score for faces expressing fear was the only score with significant power for discriminating between TLE patients and controls ($AUC=.80$). Eight percent of TLE patients ($n=4$ out of 50) were impaired in both categorizing faces and bursts expressing fear and 52% did not display any impairments. Twenty-eight percent of the TLE patients were impaired in categorizing faces expressing fear but not in categorizing bursts expressing fear. Conversely, 12% of the TLE patients were impaired in categorizing bursts expressing fear but not in categorizing faces expressing fear. The laterality of epilepsy and the presence of HS were considered, as they had been identified as clinical factors that jointly influenced the categorization of faces expressing fear (see section 2.1.). It was found that 16.67% of right TLE patients with HS, 44.44% of right TLE patients with no brain lesions, 63.63% of left TLE patients with HS, and none of the left TLE patients with no brain lesions were impaired in categorizing faces expressing fear.

Sixteen percent of the TLE patients ($n=8$ out of 50) were impaired in categorizing faces expressing disgust (cut-off: 5; $p=.0423$). Twenty-six percent of TLE patients ($n=13$ out of 50) were impaired in recognizing neutral faces (cut-off: 6; $p=.0123$).

Emotional disorders, psychobehavioral disorders and quality of life disturbances in TLE patients

Relative to controls, the TLE patients had higher scores for depression (according to the BDI), anxiety (according to the STAI), apathy (according to the LARS), alexithymia (according to the TAS-20), anhedonia (according to the PAS and SAS) and negative affectivity (according to the PANAS), and had lower scores for positive affectivity (according to the PANAS) and cognitive empathic capacities (according to the IRI) (Table 4).

In TLE patients, neither the overall categorization scores for faces and bursts nor the scores for fear categorization for faces and bursts were correlated with any of the psychobehavioral or quality of life factors.

However, the categorization score for facial expressions of disgust was negatively correlated with depression (according to the BDI; $r=-.41$, $p=.0034$) and positively correlated with the positive affectivity (according to the PANAS; $r=.28$, $p=.0488$). The categorization score for facial expressions of disgust was also positively correlated with the overall score of quality of life (according to the QOLIE-89; $r=.35$, $p=.0123$) and the latter's role limitations-emotional ($r=.37$, $p=.0082$), social support ($r=.28$, $p=.0479$) and social isolation ($r=.30$, $p=.0316$) subscores in particular. Regression analysis identified the overall quality of life score as a predictor of the ability to categorize facial expressions of disgust ($r^2=.12$, $p=.0123$). Considering the quality of life factors individually, social support was the only significant predictor identified ($r^2=.08$, $p=.0479$).

The categorization score for neutral facial expressions was positively correlated with apathy score (on the LARS; $r=.34$, $p=.0159$). Apathy was also identified as a predictor of the ability to categorize neutral faces ($r^2=.12$, $p=.0159$). In our TLE patient group, 58% were classified as apathetic (based on a cut-off LARS score of 21). Compared with non-apathetic TLE patients, the apathetic TLE patients performed better when categorizing neutral faces (6.38 ± 2.75 , and 8.21 ± 1.95 , respectively; $p=.0092$). It is noteworthy that non-apathetic and apathetic TLE patients did not differ in terms of demographic, cognitive or clinical characteristics.

Table 4. Psychobehavioral scores (mean (SD)) for controls and TLE patients, quality of life scores (mean (SD)) for TLE patients and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Controls n = 50	TLE patients n = 50	p-values
Psychobehavioral scores			
BDI score (from 0 to 63)	4.88 (6.31)	15.06 (10.18)	p<.0001
STAI score (from 20 to 80)			
state	29.62 (10.08)	40.00 (11.72)	p=.0036
trait	34.32 (8.13)	47.32 (10.24)	p<.0001
LARS score (from -36 to +36)	-29.70 (4.56)	-20.12 (7.84)	p<.0001
TAS-20 score (from 20 to 100)	43.06 (11.93)	54.86 (11.79)	p<.0001
PAS score (from 0 to 61)	14.44 (7.69)	21.54 (8.20)	p=.0131
SAS score (from 0 to 41)	9.38 (5.49)	14.26 (6.38)	p=.0002
PANAS score (from 10 to 50)			
positive affectivity	36.76 (5.27)	29.70 (6.65)	p<.0001
negative affectivity	20.36 (6.68)	25.32 (6.97)	p=.0122
IRI (from 0 to 120)	69.16 (12.59)	63.54 (11.02)	p=.1140
cognitive subscore (out of 60)	33.76 (8.14)	28.38 (6.48)	p=.0088
affective subscore (out of 60)	35.40 (7.15)	35.16 (7.02)	p=.9108
Quality of life scores (QOLIE-89)			
Overall score (from 0 to 100)		60.54 (13.41)	
Social subscores (from 0 to 100)			
role limitations-emotional		66.40 (34.86)	
emotional well-being		57.20 (19.01)	
social support		57.40 (14.99)	
social isolation		70.00 (20.20)	
work/driving/social function		55.95 (19.96)	

Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; BDI = Beck Depression Inventory; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; LARS = Lille Apathy Rating Scale; TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale; PAS = Physical Anhedonia Scale; SAS = Social Anhedonia Scales; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule; IRI = Interpersonal Reactivity Index; QOLIE-89 = Quality of Life Inventory in Epilepsy-89

Discussion

Our present results suggest that emotional processing disorders in TLE patients are independent of the sensory channel (i.e. visual or auditory). Consistently, the patients' recognition of fear expressions was specifically affected in each of the two sensory channels tested. Furthermore, the patients' recognition of disgust and neutral expressions was significantly impaired for the visual channel and showed a non-significant trend towards impairment for the auditory channel.

This finding agrees with the conclusions of previous studies and extends them to a larger population of TLE patients and other types of emotional stimulus. As mentioned above, the TLE patients studied by Fowler et al. (2006) were not found to be impaired in recognizing auditory stimuli (even though the stimuli were quite similar to those used in the present study); however, the latter researchers studied a mixture of pre- and post-surgery TLE patients, which might have had an impact on emotional processing (Fowler et al., 2006). Recent investigations suggest that TLE patients' recognition disorders (for emotional faces) are similar before and after surgery - although a post-surgery decline was observed in a few patients (Amlerova et al., 2014). It would be thus useful to study changes over time in the recognition of emotion in faces and bursts in pre- and post-surgery TLE patients.

A major strength of the present study relates to its investigation of error patterns for the recognition of emotions. The error patterns for the recognition of fear in visual and auditory modalities were similar - again suggesting that the two channels have analogous mechanisms. Indeed, we found that relative to controls, TLE patients were more likely to categorize fear expressions as disgust. Furthermore, TLE patients interpreted neutral facial expressions as sadness more frequently than controls did. Thus, our findings support the hypothesis in which TLE patients are subject to negative biases (Shaw et al., 2007; Yamada et al., 2005).

However, we cannot completely rule out the possibility that emotional impairments in TLE patients are related in part to the epileptic condition in general and its associated factors (such as the adverse effects of antiepileptic drugs), rather than to TLE specifically. This question has already been addressed by other researchers, who found that extratemporal focal and idiopathic generalized

epileptic patients were less severely affected by emotional recognition disorders than TLE patients (Broicher et al., 2012; Meletti et al., 2003; Reynders et al., 2005). Furthermore, Meletti et al.'s (2009) study of the effects of several antiepileptic drugs on ability to recognize emotions found that phenobarbital was the only medication associated with a possible negative effect on performance levels (Meletti et al., 2009). None of the TLE patients included in the present study were taking phenobarbital but all were taking one or more other antiepileptic medications to control seizures (except for a recently diagnosed new-onset TLE patient). Interestingly, the latter patient was impaired in the recognition of facial expressions of fear (with a score of 5 out of 10 for correct categorizations). Hence, one can reasonably assume that TLE is a major, specific factor in emotional disorders.

Moreover, one could conceivably attribute emotional disorders in TLE to other cognitive impairments that interfere with the patients' ability to perform emotional recognition tasks. Given that all the study participants had normal visual and auditory perceptual capacities, the emotional disorders observed here in TLE patients cannot be explained by perceptual impairments. The overall cognitive impairment of TLE patients (relative to controls) were taken into account by selecting the MoCA score as a covariate in our intergroup comparisons of emotional scores. Furthermore, the procedure for administration of the emotional tasks was designed to limit the involvement of other non-emotional processes (such as memory and language processes); as mentioned in the Methods section, the experimenter checked whether the participant understood each of the emotional verbal labels prior to the administration of each emotional task. After the presentation of each stimulus, the six possible verbal labels were displayed and the participant had to select one. Additionally, each participant completed a training session. It has recently been suggested that a lack of cognitive control (i.e. inability to mobilize cognitive resources for processing relevant information and inhibiting irrelevant information) leads to interference between relevant and irrelevant emotional stimuli and thus the generation of emotional biases (Dondaine et al., 2014). The observation of correlations between emotion recognition performances and executive functioning in patients with mesial TLE and idiopathic generalized epilepsy supports this hypothesis (Gomez-Ibañez, Urrestarazu, & Viteri, 2014). However, the present study did not extensively investigate executive function. Consequently, further

studies are needed to explore the hypothetical association between the lack of cognitive control and emotional processing disorders in TLE patients.

Although intergroup differences were observed for the recognition of fear expressions with both visual and auditory modalities, only the recognition score for facial expressions of fear had enough power to discriminate between TLE patients and controls. At first sight, this could be interpreted as the result of differing task difficulties. However, we found that some patients were impaired for fear recognition with either visual material alone or auditory material alone. Indeed, the individual-level analyses showed that impairments in the recognition of fear expressions in the visual and auditory modalities (in 36% and 20% of the TLE patients, respectively) were not always combined, since only 8% of the TLE patients displayed impairments in both modalities. These results suggest that even though the visual and auditory pathways do involve similar mechanisms, they have different neural substrates and can be independently affected (Yovel & Belin, 2013).

Several clinical factors were found to modulate ability to recognize fear expressions in the visual modality. Indeed, none of the left TLE patients with no brain lesions presented impaired facial fear recognition. Previous studies have suggested that the laterality of epilepsy and the presence of mesial temporal brain damage are selectively involved in emotional processing disorders in the visual modality (Meletti et al., 2003, 2009; Tanaka et al., 2013). Our present results suggest that both factors must be taken into account. The laterality of epilepsy and the presence of mesial temporal brain damage were not identified as clinical factors that modulate emotional recognition disorders for fear expressions in the auditory modality. Nevertheless, when considering the emotional processing of vocal expressions of fear, hemispheric dominance and the involvement of mesial temporal structures (especially in lesion studies) are subject to debate (Frühholz & Grandjean, 2013a, 2013b). Differences in the brain networks involved in the processing of emotional facial expressions and vocal emotional expressions might explain the observation dissociation in performance as a function of the sensory channel. These network differences might also involve extratemporal regions (e.g. an alteration of the modular effect of the amygdala on the visual sensory pathways can influence the representation of an emotional event - especially visual stimuli related to threats (Vuilleumier, 2005)). It is now well established that TLE can also be associated with structural and functional alterations in extratemporal

regions (such as subcortical structures, frontal and occipitotemporal neocortices) that might be also related to emotional disorders (Bernhardt, Hong, Bernasconi, & Bernasconi, 2013; Cohn, St-Laurent, Barnett, & McAndrews, 2014; Labudda, Mertens, Steinkroeger, Bien, & Woermann, 2014; van Diessen, Diederer, Braun, Jansen, & Stam, 2013). Thus, imaging data would be needed for a more detailed investigation of the brain substrate(s) underlying specific emotional disorders in each sensory modality. Furthermore, given that impairments other than those related to the recognition of facial expressions of fear were not highly prevalent in TLE patients, our study might not have been sufficient powered to detect additional clinical risk factors.

At first sight, there appear to be similarities between the emotional processing impairments in TLE patients and those in non-epileptic patients with mood disorders. Indeed, patients with mood disorders, major depressive disorders or bipolar disorders also display emotion recognition deficits associated with negative biases (Bourke, Douglas, & Porter, 2010; Kohler, Hoffman, Eastman, Healey, & Moberg, 2011). In these patients, the severity of the depressive symptoms (according to the BDI score) is predictive of emotional processing impairments (Brotman, Guyer, et al., 2008; Brotman, Skup, et al., 2008; Maniglio et al., 2013). In the present study, TLE patients had higher BDI scores than controls. However, as in previous studies, we did not find any correlation between the overall emotion recognition scores in the visual and auditory modalities on one hand and the BDI score or other psychobehavioral and quality of life parameters on the other (Bonora et al., 2011; Broicher et al., 2012).

When considering the more subtle impairments in the recognition of facial disgust, we found a correlation between a lower categorization score on one hand and a higher BDI score and a lower positive affectivity score on the other. However, these psychobehavioral parameters did not predict performances for the recognition of facial disgust. In contrast, we found that the overall QOLIE-89 score predicted the facial disgust categorization score – suggesting that disgust recognition disorders may have consequences on TLE patients' quality of life. When considering social quality of life parameters in particular, we found that social support was the best predictor of the TLE patients' failure to recognize disgust. Interestingly, social support has already been identified as a predictor of mood disorders in epileptic patients (Gandy, Sharpe, & Perry, 2012; Lee, Lee, & No, 2010). Hence,

the mood disorders in TLE patients may be indirectly related to emotional processing disorders for disgust, via an alteration in social support. It is noteworthy that in previous research, we found that a lack of social support can also be correlated with other social cognition disorders (e.g. impaired attribution of mental states, i.e. theory of mind disorders) in TLE patients (Hennion et al., 2014).

Furthermore, the emotion recognition disorders for neutral faces appeared to be related to the TLE patient's apathy score. In the present study, apathetic disorders were observed in 58% of the TLE patients tested. Apathy is a complex motivational disorder that encompasses reductions in goal-directed behavior, goal-directed cognitive activity and emotions (P. Robert et al., 2009). This condition is often (but not always) strongly related to depressive symptoms. Impairments in recognition of emotional neutrality have been observed in patients with mood disorders (Bourke et al., 2010; Kohler et al., 2011). Furthermore, a high level of apathy was found to be predictive of poor recognition of emotional facial expressions by patients with Parkinson's disease, and this relationship might be mediated by an overlap in the relevant brain networks (G. Robert et al., 2014). However, in the present study, we found that a high level of apathy in TLE patients was predictive of better recognition of neutral faces. Indeed, apathetic TLE patients were better than non-apathetic TLE patients at categorizing neutral faces. Nevertheless, it should be noted that although the relationship between performances in categorization of neutral faces and apathy levels was statistically significant, it was relatively weak (accounting for 12% of the variance). Hence, it may be necessary to characterize apathy in TLE patients in more detail.

To the best of our knowledge, only one study has specifically explored the recognition of emotionally neutral stimuli in TLE patients. Banks et al. (2014) found that the recognition of neutral facial expressions was impaired in a small group that comprised participants with right, left and bilateral TLE (Banks, Bellerose, Douglas, & Jones-Gotman, 2014). Importantly, studies of emotional and cognitive processes in TLE patients often use neutral stimuli as a baseline condition for comparison with emotional conditions (for example Bonelli et al., 2009; Müller et al., 2009). Future studies should independently investigate how emotional and neutral stimuli are processed. For example, Szaflarski et al. (2014) used an event-related neuroimaging paradigm to explore the emotion processing of facial expressions by left TLE patients (Szaflarski et al., 2014).

In conclusion, our present results show that TLE patients display impairments in recognizing emotions expressed both by faces and bursts. However, the impact of TLE on the emotional processing may vary according to the sensory channel. These emotional processing disorders can result in specific error patterns that reflect negative biases. Some of the impairments in emotion recognition differ according to the laterality of epilepsy and the presence of mesial temporal brain damage. Lastly, impairments in emotion recognition by TLE patients are related to quality of life and apathy levels.

Acknowledgments

This work was funded by the Nord-Pas de Calais Region and the Lille University Medical Center. The authors thank the study patients and controls for their participation, M. Brion for her help with neuropsychological assessments, and the staff members for their help with patient inclusion.

None of the authors has any conflicts of interest to disclose.

References

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current opinion in neurobiology*, *12*(2), 169-177.
- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*, *60*, 693-716. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163514>
- Adolphs, R. (2010). What does the amygdala contribute to social cognition? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 42-61. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>
- Agniel, A., Joannette, Y., Doyon, B., & Duchéin, C. (1992). *Protocole Montréal-Toulouse d'Examen Des Gnosies Visuelles (PEGV) et Des Gnosies Auditives (PEGA)* (Ortho-Edition). Isbergues.
- Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 23-32.
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 33-40.
- Banks, S. J., Bellerose, J., Douglas, D., & Jones-Gotman, M. (2014). The insular cortex: relationship to skin conductance responses to facial expression of emotion in temporal lobe epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *39*(1), 1-8. <http://doi.org/10.1007/s10484-013-9236-3>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Belin, P., Fillion-Bilodeau, S., & Gosselin, F. (2008). The Montreal Affective Voices: a validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. *Behavior Research Methods*, *40*(2), 531-539.
- Benton, A. L., & Van Allen, M. W. (1968). Impairment in Facial Recognition in Patients with Cerebral Disease. *Cortex*, *4*(4), 344-IN1. [http://doi.org/10.1016/S0010-9452\(68\)80018-8](http://doi.org/10.1016/S0010-9452(68)80018-8)
- Bernhardt, B. C., Hong, S., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2013). Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 624. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00624>
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, *54*(7), 1315-1329. <http://doi.org/10.1111/epi.12220>

Bonelli, S. B., Powell, R., Yogarajah, M., Thompson, P. J., Symms, M. R., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2009). Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *50*(2), 217-227. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01739.x>

Bonora, A., Benuzzi, F., Monti, G., Mirandola, L., Pugnaghi, M., Nichelli, P., & Meletti, S. (2011). Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *20*(4), 648-654. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.01.027>

Bourke, C., Douglas, K., & Porter, R. (2010). Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *44*(8), 681-696. <http://doi.org/10.3109/00048674.2010.496359>

Broicher, S. D., Kuchukhidze, G., Grunwald, T., Krämer, G., Kurthen, M., & Jokeit, H. (2012). « Tell me how do I feel »--emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, *50*(1), 118-128. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.005>

Brotman, M. A., Guyer, A. E., Lawson, E. S., Horsey, S. E., Rich, B. A., Dickstein, D. P., ... Leibenluft, E. (2008). Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(3), 385-389. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06122050>

Brotman, M. A., Skup, M., Rich, B. A., Blair, K. S., Pine, D. S., Blair, J. R., & Leibenluft, E. (2008). Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *47*(12), 1455-1461. <http://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318188832e>

Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, *85*(4), 374-382.

Cohn, M., St-Laurent, M., Barnett, A., & McAndrews, M. P. (2014). Social inference deficits in temporal lobe epilepsy and lobectomy: Risk factors and neural substrates. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <http://doi.org/10.1093/scan/nsu101>

Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Porter, S. (2010). Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology: rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cognitive Neuropsychology*, *27*(3), 245-260. <http://doi.org/10.1080/02643294.2010.513967>

Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, *44*(1), 113-126. <http://doi.org/10.1037/0022-3514.44.1.113>

Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., & Hays, R. D. (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, *36*(11), 1089-1104.

Dondaine, T., Robert, G., Péron, J., Grandjean, D., Vérin, M., Drapier, D., & Millet, B. (2014). Biases in facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia. *Frontiers in Psychology*, *5*, 900. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00900>

Fowler, H. L., Baker, G. A., Tipples, J., Hare, D. J., Keller, S., Chadwick, D. W., & Young, A. W. (2006). Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage. *Epilepsy & Behavior*, *9*(1), 164-172. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.013>

Frühholz, S., & Grandjean, D. (2013a). Multiple subregions in superior temporal cortex are differentially sensitive to vocal expressions: A quantitative meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(1), 24-35. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.002>

Frühholz, S., & Grandjean, D. (2013b). Processing of emotional vocalizations in bilateral inferior frontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10, Part 2), 2847-2855. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.007>

Frühholz, S., Trost, W., & Grandjean, D. (2014). The role of the medial temporal limbic system in processing emotions in voice and music. *Progress in Neurobiology*, *123*, 1-17. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.09.003>

Gandy, M., Sharpe, L., & Perry, K. N. (2012). Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *140*(3), 222-232. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2011.11.039>

Gomez-Ibañez, A., Urrestarazu, E., & Viteri, C. (2014). Recognition of facial emotions and identity in patients with mesial temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy: An eye-tracking study. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.08.012>

Graham, R., Devinsky, O., & Labar, K. S. (2007). Quantifying deficits in the perception of fear and anger in morphed facial expressions after bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia*, *45*(1), 42-54. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.021>

Hennion, S., Delbeuck, X., Duhamel, A., Lopes, A., Semah, F., Tyvaert, L., ... Szurhaj, W. (2014). Characterization and Prediction of Theory of Mind Disorders in Temporal Lobe Epilepsy, *28*(5). <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/neu0000126>

Hermann, B. P., Seidenberg, M., & Jones, J. (2008). The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *The Lancet Neurology*, *7*(2), 151-160. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70018-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70018-8)

Kanner, A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *15*(1), 83-87. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034>

Kohler, C. G., Hoffman, L. J., Eastman, L. B., Healey, K., & Moberg, P. J. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Research, 188*(3), 303-309. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.019>

Krishnamoorthy, E. S., Trimble, M. R., & Blumer, D. (2007). The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 10*(3), 349-353. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.10.002>

Labudda, K., Mertens, M., Steinkroeger, C., Bien, C. G., & Woermann, F. G. (2014). Lesion side matters - an fMRI study on the association between neural correlates of watching dynamic fearful faces and their evaluation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 31*, 321-328. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.014>

Lee, S.-A., Lee, S.-M., & No, Y.-J. (2010). Factors contributing to depression in patients with epilepsy. *Epilepsia, 51*(7), 1305-1308. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02387.x>

Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet, 380*(9848), 1180-1192. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61455-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61455-X)

Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encéphale, 31*(1 Pt 1), 31-43.

Maniglio, R., Gusciglio, F., Lofrese, V., Belvederi Murri, M., Tamburello, A., & Innamorati, M. (2013). Biased processing of neutral facial expressions is associated with depressive symptoms and suicide ideation in individuals at risk for major depression due to affective temperaments. *Comprehensive Psychiatry*. <http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.10.008>

Meletti, S., Benuzzi, F., Cantalupo, G., Rubboli, G., Tassinari, C. A., & Nichelli, P. (2009). Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia, 50*(6), 1547-1559. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01978.x>

Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., Cantalupo, G., Stanzani Maserati, M., Nichelli, P., & Tassinari, C. A. (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology, 60*(3), 426-431.

Müller, N. G., Wohlrath, B., Kopp, U. A., & Lengler, U. (2009). Emotional content does not interfere with verbal memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 15*(3), 367-371. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.006>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society, 53*(4), 695-699. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

Quintas, R., Raggi, A., Giovannetti, A. M., Pagani, M., Sabariego, C., Cieza, A., & Leonardi, M. (2012). Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy & Behavior*, 25(1), 60-67. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.05.016>

Raven, J. C. (1965). *Guide to using the Coloured Progressive Matrices*. London: H. K. Lewis & Co., Ltd.

Reynders, H. J., Broks, P., Dickson, J. M., Lee, C. E., & Turpin, G. (2005). Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear. *Epilepsy & Behavior*, 7(3), 419-429. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.07.013>

Robert, G., Le Jeune, F., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., ... Drapier, D. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(10), 1153-1158. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307025>

Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 24(2), 98-104. <http://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>

Schirmer, A., & Kotz, S. A. (2006). Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 24-30. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.009>

Shaw, P., Lawrence, E., Bramham, J., Brierley, B., Radbourne, C., & David, A. S. (2007). A prospective study of the effects of anterior temporal lobectomy on emotion recognition and theory of mind. *Neuropsychologia*, 45(12), 2783-2790. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.020>

Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579-584. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.075929>

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. L., Vagg, P. R., & Jacobs, G. O. (1983). *Self-evaluation questionnaire*. In: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.

Szaflarski, J. P., Allendorfer, J. B., Heyse, H., Mendoza, L., Szaflarski, B. A., & Cohen, N. (2014). Functional MRI of facial emotion processing in left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 32C, 92-99. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.01.012>

Tanaka, A., Akamatsu, N., Yamano, M., Nakagawa, M., Kawamura, M., & Tsuji, S. (2013). A more realistic approach, using dynamic stimuli, to test facial emotion recognition impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 28(1), 12-16. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.022>

Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., ... Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242-249. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>

Van Diessen, E., Diederens, S. J. H., Braun, K. P. J., Jansen, F. E., & Stam, C. J. (2013). Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia*, 54(11), 1855-1865. <http://doi.org/10.1111/epi.12350>

Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 585-594. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.011>

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063-1070.

Yamada, M., Murai, T., Sato, W., Namiki, C., Miyamoto, T., & Ohigashi, Y. (2005). Emotion recognition from facial expressions in a temporal lobe epileptic patient with ictal fear. *Neuropsychologia*, 43(3), 434-441. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.019>

Yovel, G., & Belin, P. (2013). A unified coding strategy for processing faces and voices. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(6), 263-271. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.04.004>

Supplementary data

Table 5. Demographic, cognitive, clinical parameters according to the laterality of epilepsy (right vs. left) for TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons			
	Laterality of epilepsy		p-values
	Right n=23	Left n=27	
Demographic characteristics			
Age in years (mean (SD))	42.67 (13.72)	42.17 (10.20)	p=0.8841
Gender (male, %)	47.83	44.44	p=1.00
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	69.57	48.15	p=0.1578
Cognitive characteristics			
MoCA score (from 0 to 30, mean (SD))	25.74 (2.34)	24.59 (2.42)	p=0.1257
Clinical factors			
Age at onset in years (mean (SD))	24.00 (16.52)	18.56 (13.94)	p=0.2232
Duration of epilepsy in years (mean (SD))	18.67 (13.72)	23.61 (15.18)	p=0.2977
Seizure frequency per day over 3 months (mean (SD))	0.14 (0.14)	0.70 (2.86)	p=0.5429
Type of epilepsy (mesial %)	65.22	59.26	p=0.7733
Presence of HS (with HS/no brain lesions %)	52.17/39.13	40.74/29.63	p=1.00
Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; MoCA = the Montreal Cognitive Assessment; HS = hippocampal sclerosis			

Table 6. Demographic, cognitive, clinical parameters according to the laterality of epilepsy (right vs. left) and type of epilepsy (mesial vs. lateral) for TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Laterality of epilepsy*Type of Epilepsy				p-values
	Right		Left		
	Mesial n=15	Lateral n=8	Mesial n=16	Lateral n=11	
Demographic characteristics					
Age in years (mean (SD))	43.80 (15.33)	40.54 (10.64)	45.30 (11.17)	37.61 (6.70)	p=0.3740
Gender (male, %)	46.67	50.00	37.50	54.55	p=0.8392
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	73.33	62.50	56.25	36.36	p=0.3020
Cognitive characteristics					
MoCA score (from 0 to 30, mean (SD))	25.93 (2.19)	25.38 (2.72)	24.50 (2.34)	24.72 (2.65)	p=0.4588
Clinical factors (mean (SD))					
Age at onset in years	21.47 (17.38)	28.75 (14.63)	20.19 (15.93)	16.18 (10.69)	p=0.3079
Duration of epilepsy in years	22.33 (14.56)	11.79 (9.18)	25.12 (16.81)	21.43 (12.92)	p=0.2355
Seizure frequency per day over 3 months	0.12 (.14)	0.17 (.14)	0.14 (.15)	1.52 (4.47)	p=0.4188

Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; MoCA = the Montreal Cognitive Assessment; HS = hippocampal sclerosis

Table 7. Demographic, cognitive, clinical parameters according to the laterality of epilepsy (right vs. left) and presence of HS (with HS vs. no brain lesions) of TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Laterality of epilepsy * presence/absence of HS				
	Right		Left		p-values
	With HS n=12	No brain lesions n=9	With HS n=11	No brain lesions n=8	
Demographic characteristics					
Age in years (mean (SD))	45.40 (13.56)	42.76 (13.33)	49.10 (8.41)	38.15 (5.95)	p=0.2028
Gender (male, %)	50.00	44.44	45.45	37.50	p=0.9591
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	75.00	77.78	63.64	14.29	p=0.0195
Cognitive characteristics					
MoCA score (from 0 to 30, mean (SD))	26.25 (2.09)	24.67 (2.55)	23.55 (1.86)	25.50 (2.51)	p=0.0523
Clinical factors (mean (SD))					
Age at onset in years	19.50 (14.50)	33.33 (16.45)	19.36 (17.93)	19.88 (11.69)	p=0.1984
Duration of epilepsy in years	25.90 (13.76)	9.42 (9.04)	29.74 (17.86)	18.27 (13.23)	p=0.0176
Seizure frequency per day over 3 months	0.10 (0.11)	0.20 (0.18)	0.15 (0.16)	0.12 (0.13)	p=0.4910
Abbreviations: TLE=temporal lobe epilepsy; HS=hippocampal sclerosis; SD=standard deviation; MoCA=the Montreal Cognitive Assessment					

4.2. Manuscrit étude 2

Sophie Hennion, Henrique Sequeira, Fabien D'Hondt, Alain Duhamel, Renaud Lopes, Louise Tyvaert, Philippe Derambure, William Szurhaj, Xavier Delbeuck.

Arousal in response to neutral pictures is modified in temporal lobe epilepsy.

Epilepsy & Behavior. 45 (2015), pp. 15-20.

Doi : 10.1016/j.yebeh.2015.02.005.

Arousal in response to neutral pictures is modified in temporal lobe epilepsy

Authors

Sophie Hennion^{a,b}, Henrique Sequeira^c, Fabien D'Hondt^c, Alain Duhamel^d, Renaud Lopes^{b,e}, Louise Tyvaert^{a,b}, Philippe Derambure^{a,b}, William Szurhaj^{a,b}, Xavier Delbeuck^{b,f}

^a Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

^b EA 1046 Vascular and Degenerative Cognitive Disorders Research Unit, Lille North of France University, Lille, France

^c EA 4559 Laboratory of Functional Neurosciences and Pathologies, Lille North of France University, Lille, France

^d Department of Public Health, Lille University Medical Center, Lille, France

^e Department of Neuroradiology, Institute of Predictive Medicine and Therapeutic Research, Lille, France

^f Memory Resource and Research Centre, Lille University Medical Center, Lille, France.

Corresponding author: Sophie Hennion, Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Roger Salengro Hospital, Lille University Medical Center, F-59037 Lille cedex, France, E-mail. hennion.sophie@gmail.com, Tel. +33 320 446 262, Fax. + 33 320 446 355

Highlights

- Emotional experience was compared in patients with TLE and controls.
- Patients with TLE found neutral pictures to be more arousing.
- Arousal in response to neutral pictures was predicted by the level of apathy.
- Apathy was diagnosed in 58% of patients with TLE.
- Methodological aspects of future studies in patients with TLE are considered.

Abstract

The objectives of the present study were to (i) better characterize visual emotional experience in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) patients, (ii) identify clinical risk factors that might be predictive of a change in emotional experience, and (iii) study the relationships between emotional experience and psychobehavioral/quality-of-life factors. Fifty patients with TLE and fifty matched controls evaluated the emotional content of unpleasant, pleasant and neutral pictures with respect to their valence (unpleasant-to-pleasant) and arousal (low-to-high) levels. Demographic, cognitive and psychobehavioral data were recorded for all participants and clinical data and factors related to quality of life were also collected for patients with TLE. There were no significant differences between the group with TLE and the control group in terms of valence evaluations. However, arousal scores for neutral pictures were significantly higher in patients with TLE than in controls. There was also a non-significant trend towards lower arousal scores for pleasant pictures in patients with TLE than in controls. Although none of the recorded clinical factors were found to be related to emotional experience, the level of apathy was predictive of greater arousal experience for neutral pictures in patients with TLE. In conclusion, emotional experience appears to be modified in TLE epilepsy and might be related to apathy. Changes in emotional experience should be taken into account in studies in which neutral stimuli are used to establish a baseline level when assessing emotional and cognitive processing.

Keywords: temporal lobe epilepsy, emotional experience, arousal, apathy, social cognition

1. Introduction

A growing number of studies have highlighted emotional processing disorders in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) patients, with a current focus on the patients' ability to recognize emotional stimuli (such as emotional faces and prosodic sentences) [1,2]. However, the emotional experience of patients with TLE has been investigated much less extensively [3,4]. Nevertheless, it is important to consider this aspect because it is likely to be related to the psychological well-being and quality of life of patients with TLE. In fact, patients with TLE frequently exhibit social and psychobehavioral difficulties (such as depression often with concomitant anxiety) and poor quality of life [5–8]. Several researchers have hypothesized that social cognition disorders in patients with TLE (emotional processing and the attribution of mental states, i.e., theory of mind) are related to psychological well-being and quality of life [1,9,10]. However, social and psychobehavioral disturbances in epilepsy are often atypical and, thus, difficult to assess with conventional nosological tools [11]. This might explain the failure of two recent, large studies to find associations between self-reported depression and quality of life on the one hand, and performances in emotion recognition tasks on the other [1,9]. We have suggested that a more specific, comprehensive assessment of psychobehavioral disturbances and quality of life might be able to detect this type of association [12].

One of the most widely used methods for assessing emotional experience in healthy controls and patients with neuropsychiatric disorders involves the evaluation of emotional content (notably emotional pictures taken from the International Affective Picture System (IAPS)) [13]. Indeed, many neurophysiological and neuroimaging studies have shown that exposure to IAPS pictures induces emotions. The IAPS is based on a model in which emotions are defined according to two main dimensions: (i) valence, which is the level of pleasantness associated with an emotional experience (ranging from unpleasant to pleasant) and (ii) arousal, which indexes the intensity of an emotional experience (ranging from low to high). To the best of our knowledge, only one study (Batut et al. (2006)) has investigated emotional experience in a sample of patients with mesial TLE using the IAPS [3]. The results did not support a change in emotional experience in patients with mesial TLE (relative to controls). However, Batut et al. (2006) only evaluated picture valence. Furthermore, the pictures'

arousal levels were not controlled for in the experiment and were not evaluated by the participants. In a task requiring evaluation of fearful faces only, Labudda et al. (2014) did not find any change in arousal experience in patients with mesial TLE [4].

The primary objective of the present study was to better characterize emotional experience in patients with TLE (compared with controls), as judged by the valence and arousal in response to pictures from the IAPS. The study also investigated clinical risk factors capable of modifying emotional experience, and assessed the relationships between emotional experience and psychobehavioral/quality-of-life factors.

2. Material and methods

2.1. Participants

The data presented here were collected as part of a larger study of social cognition disorders in patients with TLE [12]. The study protocol had been approved by the local investigational review board (CPP Nord Ouest IV, Lille, France; reference: 2012-A00339-34).

Fifty patients with TLE seen in consultation at Lille University Medical Center's Epilepsy Unit (Lille, France) were consecutively recruited on the basis of clinical evaluation, electroencephalographic monitoring (an interictal EEG record and an ictal video/EEG record), neuropsychological data and neuroimaging results. The inclusion criteria were as follows: (i) unilateral TLE, and (ii) right-handedness (according to the Edinburgh Handedness Inventory) [14]. The exclusion criteria were as follows: (i) impaired intellectual capacity (an intellectual quotient below 75, according to a French adaptation of the National Adult Reading Test: fNART) [15] or non-verbal reasoning (according to Raven's Coloured Progressive Matrices: PM-47) [16]; (ii) significant amnesia or a marked impairment of instrumental capacities (agnosia, aphasia, apraxia, alexia, or agraphia); (iii) a history of neurological disease other than epilepsy; (iv) a history of psychiatric disease (other than depression or anxiety disorders); and (v) a seizure in the 24 h preceding the experimental session.

The control group included 50 right-handed participants (according to the Edinburgh Handedness Inventory), each of whom was matched for demographic characteristics (age, gender and

educational level) with a patient with TLE. The exclusion criteria for controls were as follows: (i) impaired intellectual capacity (an intellectual quotient below 75, according to the fNART) or non-verbal reasoning (according to the PM-47), and (ii) a history of neurological or psychiatric disease.

The patients with TLE and controls underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [17], which assesses a number of cognitive domains (attention, executive function, memory, language, visuoconstruction skills, conceptual thinking, calculation, and orientation).

The clinical characteristics of patients with TLE were recorded, as follows: the presence of febrile seizures, age of the first seizure, age at onset of epilepsy, duration of epilepsy, seizure frequency, laterality of epilepsy (right, left), type of epilepsy (mesial, lateral) and the presence of hippocampal sclerosis (HS; classified as "with HS", "with no brain lesions" or "with other lesions"). The presence of HS was established from structural neuroimaging results (3 Tesla MRI datasets). The diagnostic criteria for HS included a volume decrease on T1-weighted images and high signal intensity in fluid-attenuated inversion recovery images.

In patients with TLE and controls, self-reporting was used to estimate psychobehavioral disturbances such as: (i) depression (according to the Beck Depression Inventory (BDI)) [18] and anxiety (according to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)) [19]; (ii) disturbances of affective regulation commonly associated with mood disorders, such as apathy (according to the Lille Apathy Rating Scale (LARS)) [20], alexithymia (according to the Toronto Alexithymia Scale (TAS)) [21,22], and anhedonia (according to the Physical Anhedonia Scale (PAS) and Social Anhedonia Scale (SAS)) [23]; for all the above-mentioned instruments, the higher the score, the more intense the psychobehavioral factor; (iii) positive and negative affective states experienced (according to the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)) [24]; and (iv) impaired empathy (according to the Interpersonal Reactivity Index (IRI)) [25]; the higher the score, the more intense the positive or negative affectivity and empathy. In patients with TLE, quality of life was also estimated (according to the Quality of Life Inventory in Epilepsy (QOLIE-89)) [26]. We calculated the overall score and the social sub-scores for role limitations-emotional, emotional well-being, social support, social isolation, and work/driving/social function; the higher the score, the better the quality of life.

Demographic, cognitive and psychobehavioral characteristics of patients with TLE and controls, and clinical characteristics of patients with TLE are presented in Table 1.

Table 1. Characterization of patients with TLE and the statistical significance of intergroup comparisons (p-values)			
	Controls n = 50	Patients with TLE n = 50	p-values
Demographic characteristics			
Age in years (median; mean±SD)	41.37; 42.81±12.46	42.10; 42.40±11.82	p=.8660
Gender (% male)	46.00	46.00	p=1.00
Educational level (≥ 12 years %)	42.00	42.00	p=1.00
Cognitive characteristics			
MoCA score (from 0 to 30, median; mean±SD)	28.00; 28.22±1.31	25.00; 25.12±2.43	p<.0001
Clinical factors			
Presence of febrile seizures (with febrile seizures %)		26.00	
Age at the first seizure in years (median; mean±SD)		12.00; 16.17±15.54	
Age of onset in years (median; mean±SD)		18.00; 21.06±15.27	
Duration of epilepsy in years (median; mean±SD)		18.06; 21.34±14.59	
Seizure frequency per day over 3 months (median; mean±SD)		0.10; 0.44±2.12	
Laterality (right/left %)		46.00/54.00	
Type (mesial/lateral %)		62.00/38.00	
Presence of HS (with HS/with no brain lesions/with other lesions %)		46.00/34.00/20.00	
Psychobehavioral scores			
BDI score (from 0 to 63)	2.50; 4.88±6.31	13.50; 15.06±10.18	p<.0001
STAI score (from 20 to 80)			
state	25.50; 29.62±10.08	40.00; 40.00±11.72	p=.0036
trait	34.00; 34.32±8.13	47.00; 47.32±10.24	p<.0001
LARS score (from -36 to +36)	-31.00; -29.70±4.56	-20.00; -20.12±7.84	p<.0001
TAS-20 score (from 20 to 100)	40.00; 43.06±11.93	55.00; 54.86±11.79	p<.0001
PAS score (from 0 to 61)	13.50; 14.44±7.69	22.00; 21.54±8.20	p=.0131
SAS score (from 0 to 41)	9.00; 9.38±5.49	15.00; 14.26±6.38	p=.0002
PANAS score (from 10 to 50)			
positive affectivity	37.00; 36.76±5.27	30.00; 29.70±6.65	p<.0001
negative affectivity	20.00; 20.36±6.68	24.50; 25.32±6.97	p=.0122
IRI (from 0 to 120)	71.00; 69.16±12.59	63.00; 63.54±11.02	p=.1140
cognitive sub-score (out of 60)	34.50; 33.76±8.14	28.50; 28.38±6.48	p=.0088
affective sub-score (out of 60)	37.00; 35.40±7.15	35.00; 35.16±7.02	p=.9108
Quality-of-life scores (QOLIE-89)			
Overall score (from 0 to 100)		61.59; 60.54±13.41	
Social sub-scores (from 0 to 100)			
role limitations-emotional		88.00; 66.40±34.86	
emotional well-being		60.00; 57.20±19.01	
social support		60.00; 57.40±14.99	
social isolation		80.00; 70.00±20.20	
work/driving/social function		62.27; 55.95±19.96	
Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; HS = hippocampal sclerosis; BDI = Beck Depression Inventory; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; LARS = Lille Apathy Rating Scale; TAS-20 = Toronto Alexithymia Scale; PAS = Physical Anhedonia Scale; SAS = Social Anhedonia Scales; PANAS = Positive and Negative Affect Schedule; IRI = Interpersonal Reactivity Index; QOLIE-89 = Quality of Life Inventory in Epilepsy-89			

2.2. Assessment of emotional experience

Stimuli: 60 pictures of animals, landscapes and objects (including representations of people in context, body parts and whole bodies) were selected from the IAPS [13] (20 unpleasant pictures, 20 pleasant pictures and 20 neutral pictures) (Supplementary data - Supplementary material). For ethical reasons and in order to avoid possible ceiling effects in evaluations of emotional content, pictures featuring physical violence or sexual scenes were not selected. As in previous studies of controls [27] and patients with epilepsy [28], we controlled for the emotional parameters of the selected pictures. Indeed, standardized IAPS ratings for valence and arousal were compared in a contrast analysis (Supplementary data - Table 2). Unpleasant and pleasant pictures differed in terms of valence, and had higher arousal ratings than neutral pictures (all $p < .0001$). Again in terms of valence, neutral pictures were considered to be more pleasant than unpleasant pictures and more unpleasant than pleasant pictures (all $p < .0001$). The pictures were presented centrally (with a horizontal visual angle of 12° and a vertical visual angle of 8°) on a black background. Pictures were homogenized (using Image J Software, <http://imagej.nih.gov/ij/>) in terms of their major physical characteristics (luminance, spatial frequencies and color saturation levels).

The test procedure: using a computerized interface, each picture was presented (one at a time) for 500 ms in pseudorandom order (i.e. no more than two pictures of a particular valence were presented successively). After the presentation of each picture, the participants were instructed to evaluate the emotional content on a valence scale (ranging from 0, very unpleasant, to 9, very pleasant) and on an arousal scale (ranging from 0, very calm, to 9, very arousing). The participants were told to respond as quickly as possible and were not given any feedback on their performance levels.

2.3. Data analysis

All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The threshold for statistical significance was set to $p < .05$. Parametric tests were used for normally distributed datasets; otherwise, non-parametric tests were applied. Scores are reported as the median and mean \pm standard deviation.

Controls and patients with TLE were compared in terms of their demographic characteristics (age, gender, and educational level) and cognitive characteristics (the MoCA score). Patients with TLE were then classified according to the laterality of epilepsy (right, left) and compared in terms of their demographic, cognitive and clinical parameters: the presence of febrile seizures, age of the first seizure, age of onset, duration of epilepsy, seizure frequency, type of epilepsy and the presence of hippocampal sclerosis (HS). The same approach was applied to compare patients with TLE as a function of the type of epilepsy (mesial, lateral), both the laterality and the presence of HS (right-with HS, right-with no brain lesions, left-with HS, left-with no brain lesions), and both the laterality and the type of epilepsy (right-lateral, right-mesial, left-lateral, left-mesial). Variables that differed significantly between groups were considered as adjustment variables in subsequent analyses and Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied.

The respective emotional experiences of controls and patients with TLE were compared using a mixed model with *subject* as a random effect. Effect sizes were estimated. The modified emotional experience scores in patients with TLE (relative to controls) were analyzed against the patients' clinical characteristics (age of the first seizure, age of onset, duration of epilepsy, seizure frequency) in correlation analyses. Patients with TLE with or without febrile seizures were compared in terms of the modified emotional experiences scores. Effects of the laterality of epilepsy, the type of epilepsy, both the laterality of epilepsy and the presence of HS, or the type of epilepsy on emotional experience scores were also tested, using mixed models with *subject* as a random effect. The modified emotional experience scores in patients with TLE were then analyzed against the psychobehavioral and quality-of-life factors in bivariate correlation analyses. Variables with a p-value below .20 were selected for a linear regression analysis.

3. Results

3.1. Characteristics of the patients with TLE

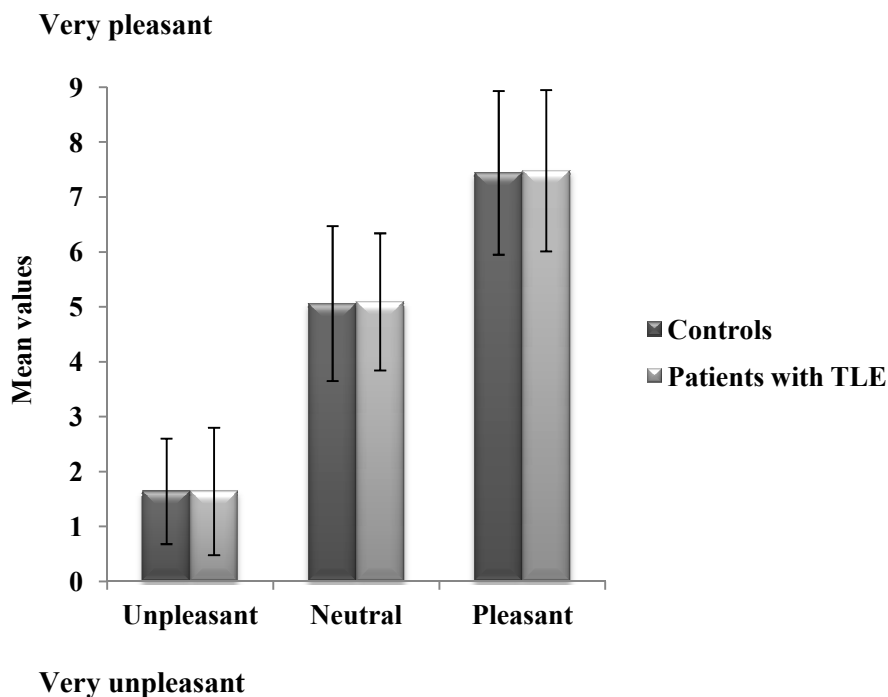
The mean MoCA score in the patient group was lower than that in the control group (Table 1). There was a group effect of laterality and the presence of HS on educational level, the MoCA score, the presence of febrile seizures, the age at the first seizure, and the duration of epilepsy (Supplementary data - Table 3). The laterality and the type of epilepsy (considered independently or in combination) did not have a group effect on demographic, cognitive or clinical parameters.

3.2. Emotional experience and clinical correlates in patients with TLE (Figure 1)

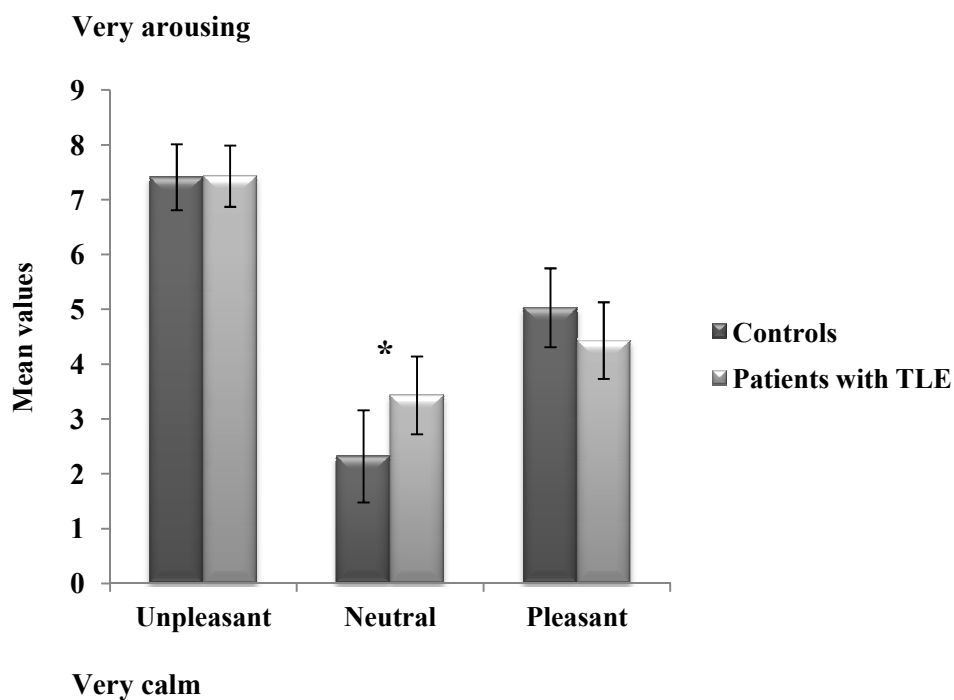
For valence scores, there was a main effect of *condition* ($F(2, 293)=1769.22, p<.0001$). In both the patient group and the control group, the valence score was higher for pleasant pictures than for neutral pictures ($t(293)=-24.24, p<.0001$), and higher for neutral pictures than for unpleasant pictures ($t(293)=-34.92, p<.0001$). However, no significant *group* x *condition* interaction emerged ($F(2, 293)=.02, p=.9783$) and there was no significant main effect of *group* ($F(1, 293)=.11, p=.7446$). Thus, the valence scores in patients with TLE and controls did not differ significantly for unpleasant pictures (1.53; 1.64±.56, and 1.50; 1.64±.60, respectively), neutral pictures (5.03; 5.09±.71, and 5.00; 5.06±.84, respectively) or pleasant pictures (7.73; 7.48±.70, and 7.40; 7.44±.72, respectively).

Figure 1. Mean values and standard deviations (bars) in controls and patients with TLE for (A) valence scores and (B) arousal scores as a function of the type of picture presented (unpleasant, neutral, or pleasant)

A. Valence scores



B. Arousal scores



Abbreviations: TLE = temporal lobe epilepsy; * = significance of the intergroup comparison ($p < .0001$).

For arousal scores, there was a main effect of *condition* ($F(2, 293)=305.49, p<.0001$). In both the patient group and the control group, the arousal score was higher for pleasant pictures than for neutral pictures ($t(293)=-10.04, p<.0001$), and higher for unpleasant pictures than for neutral pictures ($t(293)=24.58, p<.0001$). A significant *group x condition* interaction also emerged ($F(2, 293)=10.93, p<.0001$). *Post-hoc* analysis indicated that the arousal scores in patients with TLE and controls did not differ significantly for unpleasant pictures (7.70; 7.43 ± 1.16 and 7.63; $7.41\pm .96$, respectively; $t(293)=-.40, p=.6885$). However, the arousal score was higher in patients with TLE than in controls for neutral pictures (3.28; 3.43 ± 1.25 and 1.90; 2.32 ± 1.41 , respectively; $t(293)=-4.16, p<.0001, \eta^2=.1486$). Furthermore, the arousal score tended to be lower in patients with TLE than in controls for pleasant pictures (4.43; 4.43 ± 1.47 and 4.98; 5.03 ± 1.49 , respectively; $t(293)=1.77, p=.0777, \eta^2=.0406$). The arousal scores did not appear to correlate with clinical characteristics.

3.3. Emotional experience and psychobehavioral or quality-of-life disturbances in patients with TLE

Relative to controls, patients with TLE had higher scores for depression (according to the BDI), anxiety (STAI), apathy (LARS), alexithymia (TAS-20), physical anhedonia (PAS), social anhedonia (SAS), and negative affectivity (PANAS), and lower scores for positive affectivity (PANAS), and cognitive empathy abilities (the IRI cognitive sub-score) (Table 1). In patients with TLE, only apathy was positively correlated with (and predictive of) the arousal score for neutral pictures ($r^2=.0824, p=.0433$). In patients with TLE, 58% were identified as apathetic (with a cut-off score of the LARS to 21). When compared with non-apatetic patients with TLE, apathetic patients with TLE had greater arousal scores for neutral pictures (2.85; 3.02 ± 1.20 and 4.10; 3.73 ± 1.22 , respectively; $p=.0345$). Apathetic and non-apatetic patients with TLE did not differ in terms of demographic, cognitive, or clinical characteristics. None of the quality-of-life factors were correlated with the arousal score for neutral pictures. Multivariable regression analyses were not performed, since only apathy was associated with the arousal score for neutral pictures ($p>.20$ for all others psychobehavioral and quality-of-life factors). Furthermore, the valence score in patients with TLE was not found to be predictive of the arousal score for neutral pictures ($r^2=.0008, p=.8429$).

4. Discussion

The objectives of the present study were to (i) better characterize visual emotional experience in patients with TLE (with respect to valence and arousal levels), (ii) identify clinical risk factors that might be predictive of a change in emotional experience, and (iii) study the relationships between emotional experience and psychobehavioral/quality-of-life factors.

We found that controls and patients with TLE did not differ significantly in terms of the valence of emotional experience. Batut et al. (2006) reported very similar results in a study of a smaller sample of patients with mesial TLE and using the same type of material [3]. Thus, the present study confirms the findings of Batut et al. (2006) and extends them to a larger population of patients with TLE. However, Batut et al. (2006) did not explore emotional arousal in patients with mesial TLE [3]. By using fearful faces as stimuli, Labudda et al. (2014) suggested that emotional experience of arousal was likely to be unchanged in patients with mesial TLE (relative to controls) [4]. The present study partly confirms the latter finding with another type of material and in a larger population of patients with TLE. Indeed, patients with TLE and controls did not differ significantly in terms of arousal when exposed to unpleasant pictures. Nevertheless, arousal experience might be modified in patients with TLE (compared with controls) for other categories of emotional stimuli. Indeed, our findings suggest that the neutral pictures are significantly more arousing in patients with TLE than in controls. We also observed a non-significant trend towards lower arousal scores for pleasant pictures in patients with TLE than in controls.

It is noteworthy that none of the recorded clinical factors were significantly predictive of changes in arousal experience in patients with TLE. Thus, all patients with TLE appear to be at risk of changes in emotional experiences. Nevertheless, a lack of statistical power in the present study cannot be completely ruled out. Furthermore, other clinical parameters (such as the frequency and location of interictal abnormalities, and the length and severity of seizures) may be involved in the disruption of the emotional processing network and, thus, merit further investigations (for a review, see [29]). However, changes in arousal experience (such as a greater baseline level of arousal in response to neutral pictures) appeared to be related to apathy levels in patients with TLE. Apathy is characterized

by decreased motivation, which may translate into reduced goal-directed behavior, cognition or emotion [30]. The present study is the first to find that apathy is present in a large proportion of patients with TLE (since 58% met the diagnostic criteria for this condition) and that apathy might be related to changes in emotional processing. This relationship suggests that patients with TLE (especially those with high levels of apathy) have emotional biases, which result in changes in arousal experience. Indeed, this emotional processing disorder might be more obvious when the stimuli are more difficult to evaluate in terms of emotional content (as might be the case for neutral pictures). Nevertheless, it should be noted that the relationship between arousal experience and apathy levels was relatively weak (accounting for 8% of the variance), despite its statistical significance. Hence, further investigations of this relationship (such as determination of its neurophysiological markers) are required. Lastly, it may be necessary to characterize apathy in patients with TLE in more detail.

Changes in emotional experience (relative to controls) have been evidenced in patients with TLE having undergone medial temporal lobe resection [31,32]. Indeed, these recent studies observed that patients with TLE had a lower valence experience for neutral and negative emotional faces on the one hand, and negative emotional bursts on the other. The patients with TLE also had a less intense arousal experience for neutral and negative emotional faces. One can therefore hypothesize that emotional experience (valence and arousal levels) varies after medial temporal lobe resection in patients with TLE. Nevertheless, an effect of the type of test material on emotional experience cannot be ruled out. A longitudinal study of emotional experience of several types of material (such as IAPS pictures, faces and bursts) in pre- and postsurgery patients with TLE might be able to shed light on this issue.

Another important implication of the present study concerns methodological aspects of future studies of emotional and cognitive processing in patients with TLE. Indeed, neutral stimuli are frequently used as a control for emotional conditions (e.g. to establish baseline levels). For example, brain activation and behavioral performances in response to emotional stimuli (relative to neutral stimuli) are explored in fearful face and emotional memory paradigms [33,34]. In particular, activation of the amygdala is related to arousal experience and is frequently considered to be involved in emotional effects [35]. Thus, the arousal level of neutral stimuli (in addition to the valence) should be

controlled for in future research; this will ensure that the neutral stimuli are truly experienced as neutral by patients with TLE. Another interesting perspective would be to study the changes in autonomic activity associated with emotional experience (particularly the skin conductance response, which is reportedly a reliable neurophysiological marker of the arousal experience) [27,35].

5. Conclusions

The emotional experience of arousal by neutral pictures appears to be modified in patients with TLE and might be associated with apathy. In future research on emotional and cognitive processing, this change in arousal experience should be taken into account when neutral stimuli are used to establish a baseline level.

Acknowledgments

This work was funded by the Nord-Pas de Calais Regional Council and the Lille University Medical Center. The authors thank the study's patients and controls for their participation, M. Brion for her help with neuropsychological assessments, and the other members of the medical staff at Lille University Medical Center for their help with patient inclusion.

Disclosure of Conflicts of Interest

None.

References

- [1] Bonora A, Benuzzi F, Monti G, Mirandola L, Pugnaghi M, Nichelli P, et al. Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20:648–54. doi:10.1016/j.yebeh.2011.01.027.
- [2] Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA, Nichelli P. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1547–59. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01978.x.
- [3] Batut A-C, Gounot D, Namer IJ, Hirsch E, Kehrli P, Metz-Lutz M-N. Neural responses associated with positive and negative emotion processing in patients with left versus right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:415–23. doi:10.1016/j.yebeh.2006.07.013.
- [4] Labudda K, Mertens M, Steinkroeger C, Bien CG, Woermann FG. Lesion side matters - an fMRI study on the association between neural correlates of watching dynamic fearful faces and their evaluation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:321–8. doi:10.1016/j.yebeh.2013.10.014.
- [5] Hermann BP, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151–60. doi:10.1016/S1474-4422(08)70018-8.
- [6] Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:83–7. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.034.
- [7] Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380:1180–92. doi:10.1016/S0140-6736(12)61455-X.
- [8] Quintas R, Raggi A, Giovannetti AM, Pagani M, Sabariego C, Cieza A, et al. Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy Behav* 2012;25:60–7. doi:10.1016/j.yebeh.2012.05.016.
- [9] Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. “Tell me how do I feel” - emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2012;50:118–28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.005.
- [10] Giovagnoli AR, Parente A, Villani F, Franceschetti S, Spreafico R. Theory of mind and epilepsy: What clinical implications? *Epilepsia* 2013;54(9):1639-46. doi:10.1111/epi.12255.
- [11] Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:349–53. doi:10.1016/j.yebeh.2006.10.002.
- [12] Hennion S, Delbeuck X, Duhamel A, Lopes A, Semah F, Tyvaert L, et al. Characterization and Prediction of Theory of Mind Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychology* 2014 Jul 28. doi:http://dx.doi.org/10.1037/neu0000126.

- [13] Lang PJ, Bradley M., Cuthbert B. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. vol. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL; 2008.
- [14] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [15] Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encéphale* 2005;31:31–43.
- [16] Raven JC. Guide to using the Coloured Progressive Matrices. London: H. K. Lewis & Co., Ltd. 1965.
- [17] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [18] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [19] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RL, Vagg PR, Jacobs GO. Self-evaluation questionnaire (form Y). In: Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press. 1983.
- [20] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579–84. doi:10.1136/jnnp.2005.075929.
- [21] Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23–32.
- [22] Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD. The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994;38:33–40.
- [23] Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976;85:374–82.
- [24] Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:1063–70.
- [25] Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983;44:113–26. doi:10.1037/0022-3514.44.1.113.
- [26] Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089–104.
- [27] D'Hondt F, Lassonde M, Collignon O, Dubarry A-S, Robert M, Rigoulot S, et al. Early brain-body impact of emotional arousal. *Front Hum Neurosci* 2010;4:33. doi:10.3389/fnhum.2010.00033.
- [28] Boucher O, D'Hondt F, Tremblay J, Lepore F, Lassonde M, Vannasing P, et al. Spatiotemporal dynamics of affective picture processing revealed by intracranial high-gamma modulations. *Hum Brain Mapp* 2014. doi:10.1002/hbm.22609.

- [29] Badawy RAB, Johnson KA, Cook MJ, Harvey AS. A mechanistic appraisal of cognitive dysfunction in epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1885–96. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.05.002.
- [30] Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer’s disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2009;24:98–104. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.09.001.
- [31] Dellacherie D, Hasboun D, Baulac M, Belin P, Samson S. Impaired recognition of fear in voices and reduced anxiety after unilateral temporal lobe resection. *Neuropsychologia* 2011;49:618–29. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.008.
- [32] Meletti S, Picardi A, De Risi M, Monti G, Esposito V, Grammaldo LG, et al. The affective value of faces in patients achieving long-term seizure freedom after temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2014;36C:97–101. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.002.
- [33] Bonelli SB, Powell R, Yogarajah M, Thompson PJ, Symms MR, Koepp MJ, et al. Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:217–27. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01739.x.
- [34] Müller NG, Wohlrath B, Kopp UA, Lengler U. Emotional content does not interfere with verbal memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15:367–71. doi:10.1016/j.yebeh.2009.05.006.
- [35] Sequeira H, Hot P, Silvert L, Delplanque S. Electrical autonomic correlates of emotion. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 2009;71:50–6. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.07.009.

Supplementary data

Supplementary material: IAPS identification numbers for selected pictures

Unpleasant pictures: 1052, 1220, 1275, 1525, 2692, 6241, 7359, 9120, 9180, 9280, 9330, 9342, 9417, 9470, 9471, 9495, 9621, 9622, 9630, 9912

Neutral pictures: 5534, 6150, 7000, 7002, 7004, 7006, 7009, 7020, 7034, 7035, 7036, 7041, 7050, 7090, 7100, 7170, 7233, 7038, 7040, 7235

Pleasant pictures: 1540, 1810, 1720, 1722, 1731, 5450, 5626, 5628, 5629, 5849, 5890, 7220, 7260, 7350, 7470, 7570, 8162, 8500, 8503, 8531

Table 2. Theoretical valence and arousal ratings (median; mean \pm SD) for selected pictures

Type of picture	Valence	Arousal
Unpleasant	3.16; 3.16 \pm .22	5.20; 5.26 \pm .72
Neutral	4.94; 4.98 \pm .15	2.80; 2.79 \pm .37
Pleasant	6.99; 6.92 \pm .21	5.22; 5.22 \pm .55

Abbreviations: SD=standard deviation

Table 3. Differences in demographic, cognitive and clinical parameters according to the laterality of epilepsy and the presence of HS in patients with TLE, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons					
	Laterality of epilepsy * presence of HS				p-values
	Right		Left		
	With HS n=12	With no brain lesions n=9	With HS n=11	With no brain lesions n=8	
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	75.00	77.78	63.64	14.29	p=.0195
MoCA score (from 0 to 30, median; mean±SD)	26.50; 26.25±2.09	24; 24.67±2.55	23; 23.55±1.86	25.50; 25.50±2.51	p=.0523
Presence of febrile seizures (with febrile seizures %)	50.00	11.11	45.45	0	p=.0368
Age of the first seizure in years (median; mean±SD)	3.13; 8.55±10.69	33.00; 29.74±19.73	20.50; 19.88±11.69	3.00; 12.64±16.65	p=.0271
Duration of epilepsy in years (median; mean±SD)	24.31; 25.90±13.76	4.65; 9.42±9.04	32.44; 29.74±17.86	17.12; 18.27±13.23	p=.0176
Abbreviations: TLE=temporal lobe epilepsy; HS=hippocampal sclerosis; SD=standard deviation; MoCA=the Montreal Cognitive Assessment					

4.3. Manuscrit étude 3

Sophie Hennion, Xavier Delbeuck, Alain Duhamel, Renaud Lopes, Franck Semah, Louise Tyvaert, Philippe Derambure, William Szurhaj.

Characterization and prediction of theory of mind disorders in temporal lobe epilepsy.

Neuropsychology. 29 (2015), pp. 485-492.

Doi : 10.1037/neu0000126.

Characterization and prediction of theory of mind disorders in temporal lobe epilepsy

Authors

Sophie Hennion^{a,b}, Xavier Delbeuck^c, Alain Duhamel^d, Renaud Lopes^{b,e}, Franck Semah^f, Louise Tyvaert^{a,b}, Philippe Derambure^{a,b}, William Szurhaj^{a,b}

^a Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center,

^b EA 1046 Vascular and Degenerative Cognitive Disorders Research Unit, University of Lille 2,

^c Department of Neurology, Lille University Medical Center,

^d Department of Public Health, Lille University Medical Center,

^e Department of Neuroradiology, Institute of Predictive Medicine and Therapeutic Research, Lille University Medical Center,

^f Department of Nuclear Medicine, Lille University Medical Center,

Lille, France.

Corresponding author: Sophie Hennion, Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology,

Roger Salengro Hospital, Lille University Medical Center, F-59037 Lille cedex, France, E-mail.

hennion.sophie@gmail.com, Tel. +33 320 446 262, Fax. + 33 320 446 355

Abstract

Objective: Patients with temporal lobe epilepsy (TLE) have impaired theory of mind (ToM). However, ToM involves a variety of processes, such as understanding a person's intentions and beliefs (“cognitive” ToM) and emotional states (“affective” ToM). The objectives of the present study were to characterize ToM disorders in TLE patients, identify patients at risk of ToM disorders, and study the relationships between psychobehavioral and quality of life factors and ToM disorders.

Method: Fifty TLE patients and 50 controls performed ToM tasks assessing their understanding of verbal clumsiness (faux pas), sarcastic remarks and mentalistic actions. Demographic, cognitive, psychobehavioral data and (for TLE patients) clinical and quality of life factors were recorded.

Results: Compared with controls, TLE patients showed impairments in all ToM tasks: 84% misunderstood faux pas, around 50% misunderstood sarcasm. A long duration of epilepsy and young age at onset were risk factors for ToM impairments. In TLE patients, ToM impairments were associated with impaired empathy and anhedonia. Their affective states were less positively and more negatively valenced than in controls. Low positive affectivity was predictive of greater cognitive and affective ToM impairments for the faux pas task, high negative affectivity was predictive of greater cognitive ToM abilities for the sarcasm task. The lack of social support was correlated with impaired ToM but was not a predictive factor.

Conclusions: Both cognitive and affective ToM processes are impaired in TLE patients. Impaired ToM has an impact on empathy abilities and is related to affective disturbances in TLE patients.

Keywords: temporal lobe epilepsy, theory of mind, empathy, anhedonia, affective states

Introduction

Theory of mind (ToM) refers to the ability to attribute mental states and thus explain and predict another person's behavior (Adolphs, 2001). As part of the social cognition process, ToM is a prerequisite for employing appropriate social skills. Theory of mind abilities involve several multidimensional processes, including the ability to understand another person's intentions and beliefs ("cognitive" ToM) and emotional states ("affective" ToM) (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Whereas the recognition and understanding of verbal clumsiness ("faux pas") involve both cognitive and affective ToM processes, the ability to understand sarcasm or mentalistic actions depends mainly on cognitive ToM processes (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998; Channon, Pellijeff, & Rule, 2005; Channon et al., 2007). It is known that ToM impairments are involved in the psychobehavioral symptoms of several neuropsychiatric disorders (Kennedy & Adolphs, 2012).

Psychobehavioral and social difficulties are prevalent in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) (Lin, Mula, & Hermann, 2012; Quintas et al., 2012). Furthermore, psychobehavioral disturbances in epileptic patients - particularly in terms of mood, depression and anxiety - contribute significantly to poor quality of life and a poor response to pharmacological or surgical treatments (Kanner, 2009; Kanner et al., 2012). A growing number of studies have highlighted the presence of ToM impairments in TLE (Broicher et al., 2012; Giovagnoli et al., 2011; Giovagnoli, Parente, Villani, Franceschetti, & Spreafico, 2013; Li et al., 2013; Schacher et al., 2006). Several demographic, clinical, and cognitive characteristics may be associated with these ToM impairments: educational level, laterality, gender, age at onset, disease duration, cognitive function and the presence of hippocampal sclerosis (HS). However, the importance of these potential risk factors for ToM impairment is subject to debate and requires further investigation. In a study of patients with frontal lobe epilepsy or TLE, Giovagnoli et al. (2013) found a link between poor subjective perception of cognitive abilities, strategies for coping with stressful events, quality of life perception and ToM impairments (as evaluated with a task based on the recognition and understanding of faux pas situations) (Giovagnoli et al., 2013). However, the researchers did not find any relationships between ToM impairments and depression or anxiety, which was also the case in Broicher et al.'s study of TLE patients (Broicher et al., 2012). According to Giovagnoli et al. (2013) and Broicher et al. (2012), high-order cognitive

abilities may be distinct from mood. However, these findings could also reflect the complexity of mood disturbances in epilepsy, which are often atypical and difficult to assess with classical nosological tools (Krishnamoorthy, Trimble, & Blumer, 2007). More specific assessment of the symptoms of affective dysregulation (e.g. anhedonia, apathy, and alexithymia) and more comprehensive assessment of the frequency of positive and negative affective states might make it possible to detect associations more reliably.

Thus, the objectives of the present study were to (a) better define ToM impairments in TLE patients (relative to controls), (b) identify patients at risk of ToM impairments and (c) study the relationships between ToM impairments on one hand and psychobehavioral disturbances (with a focus on affective disturbances) and quality of life factors on the other.

Methods

Participants

Fifty TLE patients consulting at Lille University Medical Center's Epilepsy Unit (Lille, France) were consecutively recruited on the basis of clinical evaluation, electroencephalographic monitoring, neuropsychological data and neuroimaging results. The inclusion criteria were unilateral TLE and right-handedness (according to the Edinburgh Handedness Inventory) (Oldfield, 1971). The exclusion criteria were: (a) impaired intellectual capacity (an intellectual quotient below 75, according to a French adaptation of the National Adult Reading Test: fNART) (Mackinnon & Mulligan, 2005) or non-verbal reasoning (according to Raven's Coloured Progressive Matrices: PM-47) (Raven, 1965); (b) significant amnesia or a marked impairment of instrumental capacities (agnosia, aphasia, apraxia, alexia, or agraphia); (c) a history of neurological disease other than epilepsy; (d) a history of psychiatric disease (other than depression or anxiety disorders, considering that these are frequently comorbidities in TLE); (e) a seizure in the 24 hours preceding the experimental session.

The control group included 50 right-handed participants (according to the Edinburgh Handedness Inventory), each of whom was matched for age, gender and educational level with a TLE patient. The exclusion criteria for controls were (a) impaired intellectual capacity (an intellectual

quotient below 75 in the fNART) or non-verbal reasoning (according to the PM-47) and (b) a history of neurological or psychiatric disease.

The study was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013), and the study protocol had been approved by the local investigational review board (*CPP Nord Ouest IV*, Lille, France; reference: 2012-A00339-34). All participants gave their written, informed consent to participation in the study.

Theory of mind assessment

We investigated the participants' ToM abilities by administering three tasks that had previously been validated in French populations.

The faux pas task (Stone et al., 1998) involves detecting and understanding 10 social faux pas within a series of 20 stories (i.e. 10 stories with a faux pas and 10 without). After each story, the participant has to state whether a faux pas (verbal clumsiness) was present in the story, in response to the question “Did anyone say something they shouldn't have said or something awkward?”. For the stories without a faux pas, two points are awarded if the story was correctly classified (the “non-faux pas rejection” score, from 0 to 20). For the stories with a faux pas, one point is awarded for each story in which verbal clumsiness was correctly attributed (the “faux pas recognition” score, from 0 to 10). If a faux pas is correctly recognized, understanding of this situation is then assessed via five questions, which test the participant's capacity to infer the mental state of the person making the faux pas and that of the victim of the faux pas. One point is attributed for each correct answer and a score (from 0 to 10) is calculated for each question: (a) “Who said something they shouldn't have said or something awkward?” (“identification”), (b) “Why shouldn't X have said it or why was it awkward?” (“explanation-1”), (c) “Why do you think X said it?” (“explanation-2”), (d) “Did X know that Y...?” (“non-intentionality”), and (e) “How do you think Y felt?” (“appropriate feeling”). Consequently, an overall faux pas score (from 0 to 60) was calculated for the stories with faux pas. Furthermore, the identification, explanation-1, explanation-2, non-intentionality, and appropriate feeling scores are expressed as percentages of the faux pas recognition score. Regardless of whether a story contains a

faux pas or not, two control questions are asked at the end of the questionnaire (to check comprehension).

The comprehension of sarcasm task (Channon et al., 2007, 2005) consists in brief scenarios describing a social context, each of which ends with a sarcastic remark or a sincere remark by one of the characters. The sarcastic remarks can be direct (i.e. they can be understood by reversal of the direct meaning) or indirect (i.e. they are indirectly related to the reversed meaning but cannot be understood by direct reversal). To interpret sarcastic remarks, it is necessary to take into account the protagonist's intentions and beliefs. The sincere remarks serve as controls and appear when the scenario's social context is congruent with the direct meaning. Eighteen scenarios (six with each type of remark) are presented. The participant is asked to explain verbally what the character meant by their remark ("open question" scores ranging from 0 to 12 for each type of remark, with 2 points per scenario). Lastly, the participant is presented with four interpretations and asked to state which is correct ("multiple choice" scores ranging from 0 to 6 for each type of remark, with 1 point per scenario).

The comprehension of action task (Channon et al., 2007, 2005) has the same presentation and scoring as the comprehension of sarcasm task. It consists of brief scenarios describing a social context that end with a mentalistic or physical action. To interpret mentalistic actions (but not physical actions), it is necessary to take account of the protagonist's mental state. The physical actions correspond to control situations.

Cognitive assessment

All the participants underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005), which assesses a number of cognitive domains (attention, executive functions, memory, language, visuoconstruction skills, conceptual thinking, calculation, and orientation).

Psychobehavioral assessment

On the basis of self-reports, we estimated: (a) depression (according to the Beck Depression Inventory: BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) and anxiety (according to the State-Trait Anxiety Inventory: STAI) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983); (b) disturbances of affective regulation commonly associated with mood disorders, such as apathy (according to the Lille Apathy Rating Scale: LARS) (Sockeel et al., 2006), alexithymia (according to the Toronto Alexithymia Scale: TAS-20) (Bagby, Parker, & Taylor, 1994; Bagby, Taylor, & Parker, 1994), anhedonia (according to the Physical Anhedonia Scale: PAS, and Social Anhedonia Scale: SAS) (Chapman, Chapman, & Raulin, 1976); (c) the frequency with which the participant experienced positively or negatively valenced affective states (according to the Positive and Negative Affect Schedule: PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988); and (d) empathy abilities, which are related to ToM abilities (Interpersonal Reactivity Index: IRI) (Davis, 1983); the higher score, the more intense the positive or negative affectivity and empathy. For (a) and (b) instruments, higher scores correspond to more intense psychobehavioral factors. For (c) and (d) instruments, the higher the score, the more intense the positive or negative affectivity and empathy.

Quality of life assessment

The Quality of Life Inventory in Epilepsy-89 (QOLIE-89) (Devinsky et al., 1995) was also administered. We calculated the overall score and the sub-scores for role limitations-emotional, emotional well-being, social support, social isolation, and work/driving/social function were calculated; the higher the score, the better the quality of life.

Data analysis

All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC). The threshold for statistical significance was set to $p < 0.05$. Parametric tests were used for normally distributed datasets. If the latter condition was not met, non-parametric tests were applied.

Patients with TLE and controls were compared in terms of their demographic characteristics (age, gender, and number of years of full-time education) and cognitive characteristics (the MoCA score). Next, the data for TLE patients were analyzed as a function of the laterality of epilepsy (right or left). The two laterality subgroups were compared in terms of demographic, cognitive and clinical parameters (age at onset, duration of epilepsy, type of epilepsy, seizure frequency, and the presence of HS).

Patients with TLE were then classified into four subgroups according to the laterality and type of epilepsy (right-lateral, right-mesial, left-lateral, and left-mesial) and compared as a function of their demographic, cognitive and clinical parameters. The same approach was applied to the analysis of TLE patients as a function of the laterality of epilepsy and the presence of HS (right with HS, right with no brain lesions, left with HS, and left with no brain lesions).

Variables that differed significantly between groups were considered as adjustment variables in the analyses on ToM and psychobehavioral scores.

The TLE patients' and controls' respective performances in ToM tasks were compared using logistic regression and adjusted in a univariate analysis. The model's accuracy was measured as the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

For each discriminant ToM score, the percentages of patients with an impairment were calculated with Crawford's test. The most discriminant ToM scores were analyzed against the TLE patients' clinical characteristics, psychobehavioral scores and quality of life factors. Controls and TLE patients were compared in terms of their psychobehavioral symptoms. Variables with a p-value below 0.20 in the univariate analysis were selected for multivariate stepwise linear regression analysis.

Results

Demographic, cognitive and clinical characteristics of the TLE patients

The TLE patients did not differ significantly from controls in terms of their demographic characteristics. The mean MoCA score was lower in the patient group than in the control group. The TLE was mesial in 31 patients (15 right side and 16 left side) and lateral in 19 patients (8 right side and 11 left side) (Table 1). Magnetic resonance imaging (MRI) revealed unilateral lesions in 33 patients (14 right side and 19 left side). Hippocampal sclerosis was identified in 23 of these patients (12 right side and 11 left side). Right and left TLE patients did not differ significantly in terms of demographic, cognitive and clinical parameters (Supplementary data - Table 4). The laterality and the type of epilepsy did not have a group effect on demographic, cognitive or clinical parameters (Supplementary data - Table 5). However, there was group effect of laterality and presence of HS on educational level, the MoCA score, and the duration of epilepsy (Supplementary data - Table 6).

Table 1. Demographic and cognitive characteristics of controls and TLE patients, clinical factors for TLE patients and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Controls n=50	TLE patients n=50	p-values
Demographic characteristics			
Age in years (median; mean (SD))	41.37; 42.81 (12.46)	42.10; 42.40 (11.82)	p=0.8660
Gender (male, %)	46.00	46.00	p=1.00
Educational level in years of full-time education (%)			
< 9	10.00	10.00	p=1.00
9 - 10	34.00	34.00	p=1.00
10 - 12	14.00	14.00	p=1.00
≥ 12	42.00	42.00	p=1.00
Cognitive characteristics			
MoCA score (from 0 to 30, median; mean (SD))	28.00; 28.22 (1.31)	25.00; 25.12 (2.43)	p<0.0001
Clinical factors			
Age at onset in years (median; mean (SD))		18.00; 21.06 (15.27)	
Duration of epilepsy in years (median; mean (SD))		18.06; 21.34 (14.59)	
Seizure frequency per day over 3 months (median; mean (SD))		0.10; 0.44 (2.12)	
TLE laterality (right %)		46.00	
Type (mesial %)		62.00	
MRI scan (%)			
With HS		46.00	
No brain lesions		34.00	
Other lesions		20.00	
Abbreviations: TLE=temporal lobe epilepsy; SD=standard deviation; MRI=magnetic resonance imaging; HS=hippocampal sclerosis			

ToM performances in TLE patients

Of the various ToM scores, only the faux pas identification score was normal in TLE patients (relative to controls) (Table 2). The overall faux pas score (AUC: 0.93) and the open question scores for direct and indirect sarcastic remarks (AUC: 0.81 and 0.85, respectively) discriminated between TLE patients and controls: 84% of TLE patients were impaired for the overall faux pas score (cut-off value according to Crawford's method=54; $p=0.0322$), 52% were impaired for the open question score for direct sarcastic remarks (cut-off value: 10; $p=0.0075$), and 46% were impaired for the open question score for indirect sarcastic remarks (cut-off value: 9; $p=0.0046$). Twenty-six percent of TLE patients were impaired in three tasks and only 6% were not impaired in any of them. For TLE patients with impairment for the overall faux pas score, 45.24% were not impaired for the open question score for direct sarcastic remarks, 52.38% were not impaired for the open question score for indirect sarcastic remarks, and 28.57% were not impaired for the open question on direct and indirect sarcastic remarks. For TLE patients with no impairment for the overall faux pas score, 37.50% were not impaired for the open question score for direct sarcastic remarks and 62.50% were not impaired for the open question score for indirect sarcastic remarks.

Table 2. Scores in ToM tasks for controls and TLE patients (median; mean (SD)), and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Controls median; mean (SD)	TLE patients median; mean (SD)	p-values
Scores in the faux-pas task			
Overall faux pas (out of 60)	58.00; 58.12 (1.85)	50.00; 48.62 (6.50)	p<0.0001
Identification (%)	100.00; 99.80 (1.41)	100.00; 99.78 (1.57)	p=0.9663
Explanation-1 (%)	100.00; 99.80 (1.41)	100.00; 93.30 (10.06)	p<0.0001
Explanation-2 (%)	90.00; 88.13 (9.76)	50.00; 52.59 (22.15)	p<0.0001
Non-intentionality (%)	100.00; 95.78 (5.77)	90.00; 86.02 (14.60)	p=0.0003
Appropriate feeling (%)	100.00; 98.80 (3.28)	90.00; 86.71 (15.06)	p< 0.001
Non-faux pas rejection (out of 20)	20.00; 19.96 (0.28)	20.00; 19.16 (1.28)	p<0.0001
Scores in the sarcasm comprehension task			
Open questions (out of 12)			
Direct sarcastic remarks	12.00; 11.72 (0.61)	10.00; 10.00 (1.96)	p<0.0001 *
Indirect sarcastic remarks	11.00; 11.28 (0.76)	10.00; 9.24 (2.05)	p<0.0001 *
Multiple choice questions (out of 6)			
Direct sarcastic remarks	6.00; 5.86 (0.35)	5.00; 5.16 (1.04)	p<0.0001 *
Indirect sarcastic remarks	5.00; 4.74 (0.78)	4.00; 4.14 (1.07)	p=0.0014 *
Scores in the action comprehension task			
Open questions on mental actions (out of 12)	12.00; 11.30 (0.93)	10.00; 9.80 (1.64)	p<0.0001 *
Multiple choice questions on mental actions (out of 6)	6.00; 5.98 (0.14)	6.00; 5.60 (0.73)	p=0.0023

* As the control situation scores (Sincere-Remarks or Physical actions) differed between TLE patients and controls, p-value was calculated with the control situation scores as covariates

Abbreviations: ToM=theory of mind; TLE=temporal lobe epilepsy; SD=standard deviation

Associations between ToM performances and clinical, psychobehavioral and quality of life factors in TLE patients.

ToM performances and clinical factors

The overall faux pas score was significantly and positively correlated with age at onset ($r=0.4511$, $p=0.0011$) and significantly and negatively correlated with the duration of epilepsy ($r=-0.4757$, $p=0.0004$). TLE patients with an early age at onset (≤ 5 years of age) had a lower overall faux pas score than TLE patients with a late age at onset (>5 years of age) (44.10 ± 6.38 and 49.75 ± 6.09 , respectively; $p=0.0152$). However, early-onset TLE patients also had a longer duration of epilepsy than late-onset TLE patients (36.39 ± 14.87 and 17.58 ± 12.00 years, respectively; $p=0.0006$). For the overall faux pas score, we did not find any interactions between the onset of epilepsy (early vs. late) on one hand and the type of epilepsy (mesial vs. lateral) or gender (male vs. female) on the other. There was no difference between the early- and late-onset groups in terms of the open question scores for direct and indirect sarcastic remarks. No other relationships between ToM performances (including the open question scores for sarcastic remarks) and clinical factors were identified. The overall faux pas score and the open question scores for direct or indirect sarcastic remarks were not influenced by the laterality of epilepsy, the type of epilepsy or the presence of HS (Supplementary data - Tables 4, 5 and 6).

ToM performances and psychobehavioral factors

Relative to controls, TLE patients had higher scores for depression (BDI), anxiety (STAI), apathy (LARS), alexithymia (TAS-20), physical anhedonia (PAS), social anhedonia (SAS), and negative affectivity (PANAS), and lower scores for positive affectivity (PANAS), and cognitive empathy abilities (IRI cognitive sub-score) (Table 3). In TLE patients, the overall faux pas score was positively correlated with positive affectivity (PANAS; $r=0.3298$, $p=0.0194$) and empathy abilities (IRI; $r=0.4077$, $p=0.0033$; cognitive sub-score: $r=0.3005$, $p=0.0340$; affective sub-score: $r=0.3625$, $p=0.0097$) and negatively correlated with physical anhedonia (PAS; $r=-0.2921$, $p=0.0396$). The open question score for indirect sarcastic remarks was positively correlated with depression (BDI; $r=0.2947$,

p=0.0378) and negative affectivity (PANAS; $r=0.3852$, $p=0.0057$) and negatively correlated with physical anhedonia (PAS; $r=-0.3136$, $p=0.0266$). None of the psychobehavioral factors was correlated with the open question score for direct sarcastic remarks.

Table 3. Psychobehavioral scores for controls and TLE patients (median; mean (SD)), quality of life scores for TLE patients and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Controls median; mean (SD)	TLE patients median; mean (SD)	p-values
Psychobehavioural scores			
BDI (from 0 to 63)	2.50; 4.88 (6.31)	13.50; 15.06 (10.18)	p<0.0001
STAI (from 20 to 80)			
State	25.50; 29.62 (10.08)	40.00; 40.00 (11.72)	p=0.0036
Trait	34.00; 34.32 (8.13)	47.00; 47.32 (10.24)	p<0.0001
LARS (from -36 to +36)	-31.00; -29.70 (4.56)	-20.00; -20.12 (7.84)	p<0.0001
TAS-20 (from 20 to 100)	40.00; 43.06 (11.93)	55.00; 54.86 (11.79)	p<0.0001
PAS (from 0 to 61)	13.50; 14.44 (7.69)	22.00; 21.54 (8.20)	p=0.0131
SAS (from 0 to 41)	9.00; 9.38 (5.49)	15.00; 14.26 (6.38)	p=0.0002
PANAS (from 10 to 50)			
Positive affectivity	37.00; 36.76 (5.27)	30.00; 29.70 (6.65)	p<0.0001
Negative affectivity	20.00; 20.36 (6.68)	24.50; 25.32 (6.97)	p=0.0122
IRI (from 0 to 120)	71.00; 69.16 (12.59)	63.00; 63.54 (11.02)	p=0.1140
Cognitive sub-score (out of 60)	34.50; 33.76 (8.14)	28.50; 28.38 (6.48)	p=0.0088
Affective sub-score (out of 60)	37.00; 35.40 (7.15)	35.00; 35.16 (7.02)	p=0.9108
Quality of life scores (QOLIE-89)			
Overall score (from 0 to 100)		61.59; 60.54 (13.41)	
Social sub-scores (from 0 to 100)			
Role limitations-emotional		88.00; 66.40 (34.86)	
Emotional well-being		60.00; 57.20 (19.01)	
Social support		60.00; 57.40 (14.99)	
Social isolation		80.00; 70.00 (20.20)	
Work/driving/social function		62.27; 55.95 (19.96)	

Abbreviations: ToM=theory of mind; TLE=temporal lobe epilepsy; SD=standard deviation; BDI=the Beck Depression Inventory; STAI=the State-Trait Anxiety Inventory; LARS=the Lille Apathy Rating Scale; TAS-20=the Toronto Alexithymia Scale; PAS=the Physical Anhedonia Scale; SAS=the Social Anhedonia Scale; PANAS= the Positive and Negative Affect Schedule; IRI=the Interpersonal Reactivity Index; QOLIE-89=the Quality of Life Inventory in Epilepsy

ToM performances and quality of life

We observed a positive correlation between the social support sub-score on one hand and the overall faux pas score ($r=0.3258$, $p=0.0209$) and open question score for indirect sarcastic remarks ($r=0.3468$, $p=0.0136$) on the other. None of the quality of life factors were correlated with the open question score for direct sarcastic remarks.

Predictors of ToM performances in TLE patients

The duration of epilepsy ($sr^2=0.1516$, $p=0.0018$), positive affectivity (PANAS; $sr^2=0.0467$, $p=0.0580$) and empathy abilities (IRI; $sr^2=0.0526$, $p=0.0577$) were identified as predictors of the overall faux pas score ($r^2=0.3618$, $p=0.0001$). Physical anhedonia (PAS; $sr^2=0.1437$, $p=0.0034$) and negative affectivity (PANAS; $sr^2=0.1937$, $p=0.0008$) were identified as predictors of the open question score for indirect sarcastic remarks ($r^2=0.2921$, $p<0.0001$).

Discussion

Patients with TLE exhibit impairments in the understanding of faux pas, as established in previous studies (Broicher et al., 2012; Giovagnoli et al., 2011, 2013; Li et al., 2013; Schacher et al., 2006). Our present results also showed that TLE patients present difficulties in understanding sarcasm and mentalistic actions. This process mainly requires the ability to understand another person's intentions and beliefs –again suggesting that cognitive ToM processes are impaired in TLE. However, the differences in the various faux pas task sub-scores in TLE patients also suggest that the latter have difficulty identifying another person's emotional state (subtended by affective ToM processes).

The social skills subtended by ToM abilities were not all affected to the same extent in TLE patients. Only misunderstandings of faux pas and sarcasm were specific to TLE, as suggested by our discriminant power analysis. Hence, the faux pas task and the comprehension of sarcasm task appear to be appropriate for screening for ToM impairments in clinical practice. Furthermore, a higher proportion of TLE patients were impaired in the faux pas task (84%) than in the comprehension of sarcasm task (around 50%). This finding suggests that situations that only depend on cognitive ToM processes are less affected in TLE than situations that also depend on affective ToM processes. The

fact that these impairments were not necessarily combined (i.e. an impairment for faux pas but not for sarcasm, or vice versa) suggests that cognitive and affective ToM processes are dissociable. It must be noted that the ToM task scores differed in terms of their range (with the widest range in the faux pas task), meaning that the presence of statistical bias cannot be completely ruled out. Moreover, we cannot rule out the possibility that ToM impairments in TLE patients are related in part to the epileptic condition in general and its associated factors (rather than to TLE specifically). This question has already been addressed by other researchers; Broicher et al. (Broicher et al., 2012) found that extratemporal epileptic patients (i.e. with neither temporal lobe epilepsy nor frontal lobe epilepsy) are less severely affected by social cognition disorders than TLE patients (relative to controls). Hence, it seems reasonable to assume that over and above the epileptic condition in general, TLE does specifically alter the network underlying ToM processes.

Our conclusions on ToM impairments might be limited by the fact that ToM tasks also depend on non-ToM processes. We found that in all the ToM tasks, TLE patients and controls differed in terms of non-inferential aspects of performance (MoCA, non-faux pas rejection, sincere remarks, and physical actions), which suggests that TLE patients have difficulties in general reasoning. Could the observed ToM impairments be related to a more general cognitive weakness? A number of factors argue against this hypothesis. Firstly, the MoCA scores were taken into account in our intergroup comparisons of ToM scores. Secondly, the ToM tasks included control questions to check the participant's comprehension of the social context. Thirdly, the ToM tasks' administration procedures limited the involvement of other non-inferential aspects (the participants read the story on their own sheet of paper, which could be reread if required for better understanding). Lastly, scores for control situations in the sarcasm and action comprehension tasks (sincere remarks and physical actions) were included as covariates in intergroup comparisons. These observations suggest that ToM abilities can be distinguished from other cognitive functions, as recently indicated by a factorial analysis in patients with temporal and frontal lobe epilepsy (Giovagnoli et al., 2011, 2013).

In the present study, several clinical factors were found to have an impact on ToM performances. The duration of epilepsy and age at onset were correlated with the comprehension of faux pas but not with the comprehension of sarcasm. Only the duration of epilepsy was identified as a

predictor of the comprehension of faux pas. Other studies have identified young age at onset (rather than a long duration of epilepsy) as a predictor of ToM impairments in the faux pas task (Giovagnoli et al., 2011, 2013). In the present study, the duration of epilepsy and age at onset were correlated ($r = -0.7522$, $p < 0.0001$); a post-hoc analysis of residuals failed to find a supplementary contribution of age at onset to the duration of epilepsy. Hence, both the duration of epilepsy and age at onset may be risk factors for impaired affective ToM processes. Regardless of the laterality or type of TLE and the presence of HS, all the patients appear to be at risk of cognitive and affective ToM disorders. In accordance with previous studies, we did not find an effect of seizure frequency on ToM performances (Giovagnoli et al., 2011, 2013; Li et al., 2013). Other parameters may explain ToM network disruptions (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). The frequency and location of interictal abnormalities, and the length and severity of seizures may be involved (as reflected by their associations with other cognitive disturbances) and merit further investigation (for a review, see Badawy, Johnson, Cook, & Harvey, 2012).

One important issue concerning these ToM disorders is what they tell us about how the TLE patients function in everyday life. Impaired empathy in TLE is related to ToM impairments in general and impairments in faux pas tasks in particular. This relationship has been well characterized for a number of neurological and neuropsychiatric diseases (Davis, 1983; Decety & Ickes, 2009). Empathy is defined as a person's reaction to another person's experiences. It is underpinned by the ability to adopt the other person's perspective ("cognitive" empathy) and experience affective reactions to the other person's experiences ("affective" empathy). Broicher et al. did not find a relationship between empathy and ToM abilities (Broicher et al., 2012). However, Broicher et al.'s TLE patients and controls had similar empathy scores. In an additional analysis, we found that self-assessment of empathy by 24 TLE patients did not differ from assessment by family and close friends ($p = 0.4931$) and this was also related to ToM performances ($sr^2 = 0.1498$, $p = 0.0617$).

Furthermore, our TLE patients had higher depression and anxiety scores than controls and were more likely to display impaired affective functions (apathy, alexithymia, anhedonia). In agreement with previous studies, depression and anxiety were not related to ToM performances in the faux pas task (Broicher et al., 2012; Giovagnoli et al., 2013). We found a weak positive correlation

between depression and the comprehension of sarcasm (i.e. cognitive ToM processes). Furthermore, physical anhedonia was positively correlated with poor cognitive and affective ToM performances. More specifically, anhedonia predicted the impairment of cognitive ToM processes (comprehension of sarcasm). Anhedonia is a key factor in atypical depressive syndromes or dysthymic-like disorders - a frequent form of interictal depression in epilepsy (Kanner, 2003; Marsh & Rao, 2002).

We also observed that the affective states of TLE patients were less positively valenced and more negatively valenced than controls. In the tripartite model, low positive affectivity and high negative affectivity are closely related to depression and anxiety (Clark & Watson, 1991; Crawford & Henry, 2004; Watson, Clark, & Carey, 1988). It is noteworthy that in epileptic patients, positive affectivity, negative affectivity and self-assessment of coping efficacy are predictive of psychosocial functioning, emotional adjustment and quality of life (Gramstad, Iversen, & Engelsen, 2001). In the present study, we found that positive and negative affectivity were related to ToM disorders in different ways. Low positive affectivity was predictive of greater cognitive and affective ToM impairments in the faux pas task, whereas high negative affectivity was predictive of greater cognitive ToM efficiency in the comprehension of sarcasm task.

In view of our results, the relationships between ToM processes and affective regulation strategies in TLE appear to be complex. Impaired ToM may be related to high anhedonia and low positive affectivity. However, impairment of ToM (and cognitive ToM in particular) may also be related to lower negative affectivity. Accordingly, TLE disrupts the efficiency of ToM processes, which are related to affective regulation strategies. One could hypothesize that a balance between ToM processes and affective regulation strategies is required for appropriate behavior. When studying the relationships between ToM and affective regulation, the atypical features of psychobehavioral disturbances in epilepsy must be taken into account. If there is a causal relationship between ToM and affective regulation, it may act in both directions. On one hand, one could hypothesize that affective dysregulation limits psychosocial functioning and thus have an impact on the ToM development. On the other hand, impaired ToM might limit the understanding of social relationships between the patient and other people and thus worsen affective disorders.

Although social support (a quality of life domain) was positively correlated with the comprehension of faux pas and sarcasm, it did not predict ToM performances. Social support has already been identified as a predictor of mood disorders in epileptic patients (Gandy, Sharpe, & Perry, 2012; Lee, Lee, & No, 2010). Hence, social support may be indirectly related to ToM performances via their common relationships with psychobehavioral disturbances in epileptic patients. As reported by Giovagnoli et al. (2013), the consideration of psychobehavioral aspects of quality of life enables quality of life and ToM to be compared with a greater degree of precision (Giovagnoli et al., 2013).

Conclusion

Our present results suggest that TLE patients exhibit impairments in both cognitive and affective ToM processes, although only one or the other was affected in some patients. The faux pas and sarcasm comprehension tasks appear to be appropriate for detecting this type of impairment. All TLE patients appear to be at risk of ToM disorders; this is especially the case for patients with a long duration of epilepsy and/or younger age at onset. Impaired ToM was also related to psychobehavioral factors - especially anhedonia and affective states - and had a real impact on the TLE patients' empathy abilities. Our results highlight the need to assess ToM abilities and affective regulation in TLE. Further studies are needed to characterize (a) the complex relationships between ToM abilities and affective regulation and (b) the corresponding physiopathological mechanisms.

Acknowledgments

This work was funded by the Nord-Pas de Calais Regional Council and the Lille University Medical Center. The authors thank the study's patients and controls for their participation, M. Brion for her help with neuropsychological assessments, the other members of the medical staff at Lille University Medical Center for their help with patient inclusion, and Dr. L. Plomhause for helpful comments on the manuscript. None of the authors has any conflicts of interest to disclose.

References

- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971-2984. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Current opinion in neurobiology*, *11*(2), 231-239.
- Badawy, R. A. B., Johnson, K. A., Cook, M. J., & Harvey, A. S. (2012). A mechanistic appraisal of cognitive dysfunction in epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(8), 1885-1896. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.05.002
- Bagby, R. M., Parker, J. D., & Taylor, G. J. (1994). The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 23-32.
- Bagby, R. M., Taylor, G. J., & Parker, J. D. (1994). The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, *38*(1), 33-40.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Broicher, S. D., Kuchukhidze, G., Grunwald, T., Krämer, G., Kurthen, M., & Jokeit, H. (2012). « Tell me how do I feel »--emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, *50*(1), 118-128. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.005
- Channon, S., Pellijeff, A., & Rule, A. (2005). Social cognition after head injury: sarcasm and theory of mind. *Brain and Language*, *93*(2), 123-134. doi:10.1016/j.bandl.2004.09.002
- Channon, S., Rule, A., Maudgil, D., Martinos, M., Pellijeff, A., Frankl, J., ... Shieff, C. (2007). Interpretation of mentalistic actions and sarcastic remarks: effects of frontal and posterior lesions on mentalising. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1725-1734. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.021

- Chapman, L. J., Chapman, J. P., & Raulin, M. L. (1976). Scales for physical and social anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology, 85*(4), 374-382.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of Abnormal Psychology, 100*(3), 316-336.
doi:10.1037/0021-843X.100.3.316
- Crawford, J. R., & Henry, J. D. (2004). The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society, 43*(Pt 3), 245-265.
doi:10.1348/0144665031752934
- Davis, M. H. (1983). Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *Journal of Personality and Social Psychology, 44*(1), 113-126. doi:10.1037/0022-3514.44.1.113
- Decety, J., & Ickes, W. J. (2009). *The social neuroscience of empathy*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., & Hays, R. D. (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia, 36*(11), 1089-1104.
- Gandy, M., Sharpe, L., & Perry, K. N. (2012). Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *Journal of Affective Disorders, 140*(3), 222-232.
doi:10.1016/j.jad.2011.11.039
- Giovagnoli, A. R., Franceschetti, S., Reati, F., Parente, A., Maccagnano, C., Villani, F., & Spreafico, R. (2011). Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects. *Epilepsia, 52*(11), 1995-2002. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03215.x
- Giovagnoli, A. R., Parente, A., Villani, F., Franceschetti, S., & Spreafico, R. (2013). Theory of mind and epilepsy: What clinical implications? *Epilepsia*. doi:10.1111/epi.12255
- Gramstad, A., Iversen, E., & Engelsen, B. A. (2001). The impact of affectivity dispositions, self-efficacy and locus of control on psychosocial adjustment in patients with epilepsy. *Epilepsy Research, 46*(1), 53-61.

- Kanner, A. M. (2003). Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy & Behavior: E&B, 4 Suppl 4*, 11-19.
- Kanner, A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B, 15*(1), 83-87. doi:10.1016/j.yebeh.2009.02.034
- Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hersdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., ... Gilliam, F. (2012). Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior: E&B, 24*(2), 156-168. doi:10.1016/j.yebeh.2012.01.007
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in cognitive sciences, 16*(11), 559-572. doi:10.1016/j.tics.2012.09.006
- Krishnamoorthy, E. S., Trimble, M. R., & Blumer, D. (2007). The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B, 10*(3), 349-353. doi:10.1016/j.yebeh.2006.10.002
- Lee, S.-A., Lee, S.-M., & No, Y.-J. (2010). Factors contributing to depression in patients with epilepsy. *Epilepsia, 51*(7), 1305-1308. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02387.x
- Li, Y.-H., Chiu, M.-J., Yeh, Z.-T., Liou, H.-H., Cheng, T.-W., & Hua, M.-S. (2013). Theory of mind in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 19*(5), 594-600. doi:10.1017/S1355617713000143
- Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet, 380*(9848), 1180-1192. doi:10.1016/S0140-6736(12)61455-X
- Mackinnon, A., & Mulligan, R. (2005). [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encéphale, 31*(1 Pt 1), 31-43.
- Marsh, L., & Rao, V. (2002). Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Research, 49*(1), 11-33.

- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ...
Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Quintas, R., Raggi, A., Giovannetti, A. M., Pagani, M., Sabariego, C., Cieza, A., & Leonardi, M. (2012). Psychosocial difficulties in people with epilepsy: a systematic review of literature from 2005 until 2010. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 25(1), 60-67.
doi:10.1016/j.yebeh.2012.05.016
- Raven, J. C. (1965). *Guide to using the Coloured Progressive Matrices*. London: H. K. Lewis & Co., Ltd.
- Schacher, M., Winkler, R., Grunwald, T., Kraemer, G., Kurthen, M., Reed, V., & Jokeit, H. (2006). Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia*, 47(12), 2141-2146. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00857.x
- Sockeel, P., Dujardin, K., Devos, D., Denève, C., Destée, A., & Defebvre, L. (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(5), 579-584.
doi:10.1136/jnnp.2005.075929
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. L., Vagg, P. R., & Jacobs, G. O. (1983). *Self-evaluation questionnaire*. In: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(5), 640-656.
- Watson, D., Clark, L. A., & Carey, G. (1988). Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(3), 346-353.

Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology, 54*(6), 1063-1070.

World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA: The Journal of the American Medical Association, 310*, 2191-2194.

Supplementary data

Table 4. Demographic, cognitive, clinical parameters and discriminant ToM scores according to the laterality of epilepsy (right vs. left) for TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons			
	Laterality of epilepsy		p-values
	Right n=23	Left n=27	
Demographic characteristics			
Age in years (median; mean (SD))	42.98; 42.67 (13.72)	41.59; 42.17 (10.20)	p=0.8841
Gender (male, %)	47.83	44.44	p=1.00
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	69.57	48.15	p=0.1578
Cognitive characteristics			
MoCA score (from 0 to 30, median; mean (SD))	26.00; 25.74 (2.34)	24.00; 24.59 (2.42)	p=0.1257
Clinical factors			
Age at onset in years (median; mean (SD))	23.00; 24.00 (16.52)	14.00; 18.56 (13.94)	p=0.2232
Duration of epilepsy in years (median; mean (SD))	17.21; 18.67 (13.72)	21.18; 23.61 (15.18)	p=0.2977
Seizure frequency per day over 3 months (median; mean (SD))	0.10; 0.14 (0.14)	0.10; 0.70 (2.86)	p=0.5429
Type of epilepsy (mesial %)	65.22	59.26	p=0.7733
Presence of HS (with HS/no brain lesions %)	52.17/39.13	40.74/29.63	p=1.00
ToM scores (median; mean (SD))			
Overall faux pas score (out of 60)	50.00; 49.43 (4.18)	50.00; 47.93 (7.99)	p=0.6751
Open questions on direct sarcastic remarks (out of 12)	10.00; 10.17 (1.50)	10.00; 9.85 (2.30)	p=0.9762
Open questions on indirect sarcastic remarks (out of 12)	9.00; 9.39 (1.53)	10.00; 9.11 (2.42)	p=0.9762
Abbreviations: ToM=theory of mind; TLE=temporal lobe epilepsy; SD=standard deviation; MoCA=the Montreal Cognitive Assessment; HS=hippocampal sclerosis			

Table 5. Demographic, cognitive, clinical parameters and discriminant ToM scores according to the laterality of epilepsy (right vs. left) and type of epilepsy (mesial vs. lateral) for TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Laterality of epilepsy*Type of Epilepsy				p-values
	Right		Left		
	Mesial n=15	Lateral n=8	Mesial n=16	Lateral n=11	
Demographic characteristics					
Age in years (median; mean (SD))	43.14; 43.80 (15.33)	41.03; 40.54 (10.64)	45.86; 45.30 (11.17)	38.10; 37.61 (6.70)	p=0.3740
Gender (male, %)	46.67	50.00	37.50	54.55	p=0.8392
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	73.33	62.50	56.25	36.36	p=0.3020
Cognitive characteristics					
MoCA score (from 0 to 30, median; mean (SD))	26.00; 25.93 (2.19)	25.50; 25.38 (2.72)	24.00; 24.50 (2.34)	25.00; 24.72 (2.65)	p=0.4588
Clinical factors (median; mean (SD))					
Age at onset in years	21.00; 21.47 (17.38)	33.00; 28.75 (14.63)	16.00; 20.19 (15.93)	14.00; 16.18 (10.69)	p=0.3079
Duration of epilepsy in years	19.34; 22.33 (14.56)	11.84; 11.79 (9.18)	22.79; 25.12 (16.81)	18.59; 21.43 (12.92)	p=0.2355
Seizure frequency per day over 3 months	0.10; 0.12 (.14)	0.12; 0.17 (.14)	0.10; 0.14 (.15)	0.10; 1.52 (4.47)	p=0.4188
ToM scores (median; mean (SD))					
Overall faux pas score (out of 60)	48.00; 48.67 (4.01)	52.00; 50.88 (4.36)	49.50; 48.38 (7.11)	50.00; 47.27 (9.45)	p=0.7490
Open questions on direct sarcastic remarks (out of 12)	10.00; 9.73 (1.39)	11.50; 11.00 (1.41)	10.00; 9.69 (2.12)	11.00; 10.09 (2.63)	p=0.1722
Open questions on indirect sarcastic remarks (out of 12)	9.00; 9.27 (1.39)	10.50; 9.63 (1.85)	10.00; 8.69 (2.85)	10.00; 9.73 (1.56)	p=0.7437
Abbreviations: ToM=theory of mind; TLE=temporal lobe epilepsy; SD=standard deviation; MoCA=the Montreal Cognitive Assessment					

Table 6. Demographic, cognitive, clinical parameters and discriminant ToM scores according to the laterality of epilepsy (right vs. left) and presence of HS (with HS vs. No brain lesions) of TLE patients, and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons

	Laterality of epilepsy * presence/absence of HS				p-values
	Right		Left		
	With HS n=12	No brain lesions n=9	With HS n=11	No brain lesions n=8	
Demographic characteristics					
Age in years (median; mean (SD))	44.88; 45.40 (13.56)	42.47; 42.76 (13.33)	49.46; 49.10 (8.41)	40.57; 38.15 (5.95)	p=0.2028
Gender (male, %)	50.00	44.44	45.45	37.50	p=0.9591
Educational level (% lacking a high school leaving qualification)	75.00	77.78	63.64	14.29	p=0.0195
Cognitive characteristics					
MoCA score (from 0 to 30, median; mean (SD))	26.5; 26.25 (2.09)	24; 24.67 (2.55)	23; 23.55 (1.86)	25.50; 25.50 (2.51)	p=0.0523
Clinical factors (median; mean (SD))					
Age at onset in years	16.5; 19.50 (14.50)	33; 33.33 (16.45)	10.00; 19.36 (17.93)	20.50; 19.88 (11.69)	p=0.1984
Duration of epilepsy in years	24.31; 25.90 (13.76)	4.65; 9.42 (9.04)	32.44; 29.74 (17.86)	17.12; 18.27 (13.23)	p=0.0176
Seizure frequency per day over 3 months	0.08; 0.10 (0.11)	0.14; 0.20 (0.18)	0.10; 0.15 (0.16)	0.10; 0.12 (0.13)	p=0.4910
ToM scores (median; mean (SD))					
Overall faux pas score (out of 60)	47.00; 47.58 (3.65)	52.00; 50.89 (4.08)	49.00; 48.18 (8.20)	49.00; 47.50 (8.88)	p=0.7585
Open questions on direct sarcastic remarks (out of 12)	10.00; 9.67 (1.30)	11.00; 10.44 (1.59)	10.00; 9.64 (2.34)	10.50; 10.50 (1.51)	p=0.1470
Open questions on indirect sarcastic remarks (out of 12)	9.00; 9.08 (1.31)	11.00; 9.78 (1.79)	8.00; 8.09 (3.27)	10.00; 10.00 (1.07)	p=0.2990
Abbreviations: ToM=theory of mind; TLE=temporal lobe epilepsy; HS=hippocampal sclerosis; SD=standard deviation; MoCA=the Montreal Cognitive Assessment					

Chapitre 6.

Etude en neuroimagerie fonctionnelle des troubles de théorie de l'esprit chez les patients épileptiques du lobe temporal mésial avec sclérose hippocampique

La troisième étude comportementale menée au cours de cette thèse a permis de mettre en évidence la fréquence élevée de troubles de TdE chez des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. En effet, plus de 80 % des patients ELT présentaient des troubles de TdE cognitive et affective à la tâche des faux pas. Nous avons supposé que les anomalies cérébrales temporales mais également extra-temporales pourraient sous-tendre ces difficultés de TdE. Aucune étude jusqu'à ce jour n'a directement exploré les anomalies cérébrales fonctionnelles sous-tendant ce type de difficultés chez les patients ELT. Par conséquent, l'objectif de cette quatrième étude était de mettre en évidence les modifications cérébrales fonctionnelles sous-tendant les troubles de TdE chez les patients ELT comparativement à des participants contrôles sains (étude 4). Pour cela, des patients ELT mésial avec SH et des participants contrôles sains ont été soumis à la tâche *the animated shapes* durant un enregistrement de données d'IRM fonctionnelle [487]. Cette tâche permet une évaluation des capacités de TdE cognitive et affective à partir d'un matériel non verbal. Rappelons que Broicher et collaborateurs (2012) retrouvent une altération des performances à cette tâche chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [188].

Cette étude était réalisée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki [559] et approuvée par le comité local d'éthique indépendant (Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, Lille, France; références: 2012-A01372-41). Tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé pour participer à cette étude.

1. Participants

Vingt cinq patients ELT étaient consécutivement recrutés. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients ELT étaient identiques à ceux des patients ELT des études comportementales précédemment menées (cf. Chapitre 5, § 1.). Toutefois, tous les patients ELT présentaient une ELT mésial avec SH. Les critères diagnostiques pour une ELT mésial incluait la présence de crises partielles complexes et un enregistrement EEG compatible avec ce diagnostic. Aussi, tous les patients ELT mésial présentaient des anomalies hippocampiques unilatérales (de type SH) identifiées à partir d'une IRM 3.0 tesla. Les anomalies hippocampiques incluait une diminution de volume sur les

images T1-pondérées et une augmentation de l'intensité du signal sur les images FLAIR. Les variables démographiques et cliniques des patients ELT mésial étaient également recueillies. Les variables démographiques incluaient l'âge, le genre et le niveau d'éducation. Les variables cliniques incluaient la latéralité de l'ELT mésial (droite vs. gauche), l'âge de début d'épilepsie, la durée d'épilepsie, la fréquence des crises (par mois sur les trois derniers mois), le nombre de traitements antiépileptiques.

Le groupe contrôle incluait 25 participants contrôles sains. Les critères d'inclusion et d'exclusion pour les participants contrôles sains étaient identiques à ceux des participants contrôles sains des études précédemment menées (cf. Chapitre 5, § 1.). Chaque participant contrôle sain était apparié en âge, en genre et en niveau d'éducation à un patient ELT.

Aussi, tous les participants (patients ELT mésial et contrôles sains) étaient soumis à la MoCA afin de disposer d'une mesure d'évaluation globale de différents domaines cognitifs.

2. Procédure expérimentale

Tous les participants (patients ELT mésial et contrôles sains) étaient soumis à une tâche de TdE administrée durant un enregistrement de données d'IRM fonctionnelle.

2.1. Tâche de théorie de l'esprit

La tâche de TdE administrée durant l'enregistrement de données d'IRM fonctionnelle était *the animated shapes* [487].

Stimuli : cette tâche est constituée d'animations représentant des formes géométriques simples, un petit triangle bleu et un grand triangle rouge, qui se déplacent sur un fond d'écran blanc encadré. Les animations utilisées ont été validées pour une présentation durant un enregistrement en IRM fonctionnelle par Pedersen et collaborateurs (2012) auprès de participants schizophrènes et contrôles sains [463]. Chaque animation dure 24 s (Figure 17, pour des exemples animés cf. <https://sites.google.com/site/utafriith/research>).

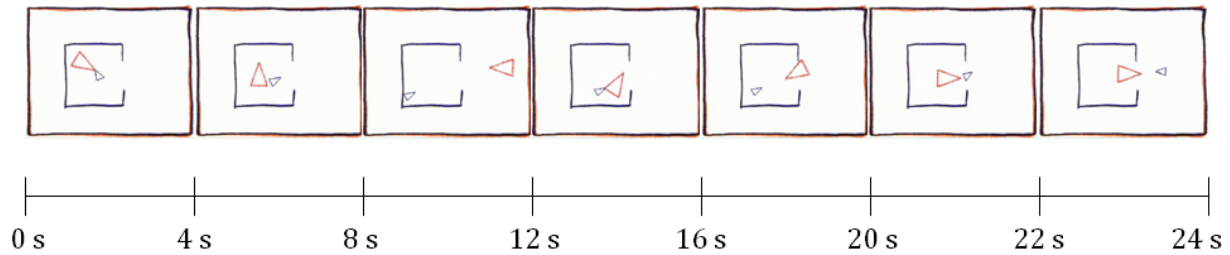


Figure 17. Exemple du déroulement temporel d'une animation présentée.

Au cours de ces animations, les interactions entre les triangles varient et elles peuvent être catégorisées comme des interactions TdE ou des interactions non-TdE. Les interactions TdE impliquent une manipulation perceptible d'états mentaux, cognitifs et affectifs, d'un des triangles vers l'autre triangle (ex. l'un séduit l'autre). Les interactions non-TdE incluent (i) des mouvements dirigés vers un but, avec une interaction physique entre les deux triangles (ex. l'un suit l'autre), et (ii) des mouvements aléatoires sans interaction spécifique entre les triangles. Trois animations différentes pour chaque type d'interaction (TdE, dirigée vers un but ou, aléatoire), soit neuf animations différentes au total, étaient utilisées. Avant l'enregistrement en IRM, le participant était informé des différents types d'interactions possibles.

Procédure : à partir d'une interface informatique (implémentée sur MATLAB, version R2012a), une croix de fixation blanche était présentée au centre d'un écran noir pendant 2000 ms. La croix de fixation visait à focaliser l'attention visuelle des participants au centre de l'écran et à informer de la présentation imminente d'une animation. Puis, une animation était présentée pendant 24000 ms. Le participant était invité à catégoriser l'animation présentée selon l'interaction perçue (TdE, dirigée vers un but ou, aléatoire) immédiatement après sa présentation, à l'aide d'un clavier réponse situé au niveau de sa main droite. Chaque participant était entraîné à l'utilisation du clavier réponse, dans l'IRM, avant le début du protocole. La réponse était enregistrée à partir de l'interface informatique. Un temps de réponse de 12000 ms maximum était accordé. Le participant ne recevait aucun feedback sur ses réponses (Figure 18). Au total, chaque animation était présentée à deux reprises dans un ordre pseudo-randomisé (i.e. pas plus de deux animations d'un type d'interaction donné n'étaient présentées successivement lors d'une première présentation, et l'ordre de la première présentation des animations était conservé pour la seconde présentation des animations). L'intégralité du protocole était projetée sur un écran, visualisable à l'aide de deux miroirs installés au niveau des yeux du participant dans l'IRM.

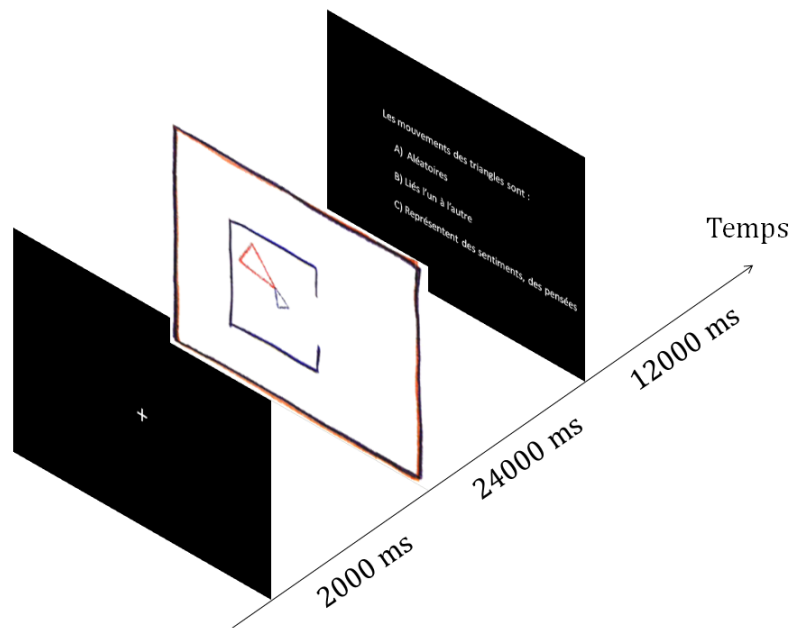


Figure 18. Procédure de la tâche *the animated shapes*.

Un point était attribué pour chaque animation correctement catégorisée. Ainsi, pour chaque type d'interaction (TdE, dirigée vers un but ou, aléatoire) un score de catégorisation (de 0 à 6) était calculé.

2.2. Acquisition des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'acquisition en IRM était réalisée sur un scanner 3T (*Achieva; Philips Medical Imaging, Best, the Netherlands*) avec une antenne de tête à huit canaux. Les images anatomiques pondérées en T1 étaient acquises à partir d'une séquence écho de gradient avec préparation de l'aimantation (taille de voxel : .83 x .83 x 1 mm ; temps de répétition : 9.83 ms ; temps d'écho : 4.60 ms ; taille de la matrice : 288 x 288; nombre de coupes : 160). Les images fonctionnelles étaient acquises durant la présentation des animations avec une séquence *Echo Planar Imaging* (EPI) en écho de gradient (taille de voxel : 3 x 3 x 3 mm³ ; temps de répétition : 2400 ms ; temps d'écho : 30 ms ; taille de la matrice : 64 x 64; nombre de coupes : 40 ; angle de bascule : 90°). Les participants (patients ELT et contrôles sains) avaient pour consigne de rester concentrés et de ne pas bouger pendant toute la durée du protocole.

3. Analyses des données

3.1. Analyse des données comportementales

Les analyses des données comportementales étaient réalisées à partir du logiciel *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, version 22). Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < .05$. Des tests non paramétriques étaient utilisés. Pour les variables continues, un test de Kruskal-Wallis était utilisé, et si l'effet était statistiquement significatif, des comparaisons deux à deux étaient réalisées à partir d'un test de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, un test de χ^2 était utilisé. Pour tester les effets intra-groupes entre deux variables continues, une corrélation de Spearman était effectuée.

Les patients ELT mésial droit, les patients ELT mésial gauche et les participants contrôles sains étaient comparés selon leurs caractéristiques démographiques (l'âge, le genre, le niveau d'éducation) et cognitives (le score à la MoCA). Les patients ELT mésial droit et les patients ELT mésial gauche étaient comparés selon leurs caractéristiques cliniques (l'âge de début et la durée d'épilepsie, la fréquence des crises, le nombre de traitements pharmacologiques antiépileptiques). Les scores à la tâche de TdE étaient comparés chez les patients ELT mésial droit, les patients ELT mésial gauche et les contrôles sains. Les scores à la tâche de TdE significativement déficitaires chez les patients ELT mésial (comparativement aux participants contrôles sains) étaient de nouveau analysés en lien avec les caractéristiques cognitives et cliniques.

3.2. Analyse des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Les analyses des données d'IRM étaient réalisées à partir du logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM, version 12, implémentée sur MATLAB) et le logiciel *Freesurfer* (version 5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

Le prétraitement des données d'IRM fonctionnelle comprenait le retrait des trois premiers volumes d'acquisition (pour éviter les effets d'équilibrage T1), un recalage linéaire des dynamiques pour corriger les artefacts de mouvement (réalignement effectué par trois translations et trois rotations) et la correction temporelle inter-coupes (en utilisant la coupe médiane comme référence). Les données d'IRM fonctionnelle étaient recalées aux données d'IRM structurelle à partir d'un algorithme de recalage rigide [567]. Cette méthode est plus précise qu'un algorithme de recalage classique, tel que le rapport de corrélation et l'information mutuelle normalisée. Une image moyenne était calculée à partir des dynamiques des données d'IRM fonctionnelle et utilisée comme référence pour le recalage inter-

modalité T1-IRM fonctionnelle. Ce recalage était obtenu en réduisant le défaut d'alignement entre les limites corticales de la substance blanche-grise des images anatomiques et l'image fonctionnelle de référence avec six degrés de liberté. Certains artefacts du signal « *Blood-Oxygen-Level Dependent* » (BOLD) ⁵ étaient éliminés en utilisant une régression linéaire à deux étapes. La première régression retirait les tendances linéaires/quadratiques (pour tenir compte de la dérive du scanner) et six paramètres de mouvement. La deuxième régression retirait cinq signaux bruités recueillis à partir d'une analyse en composantes principales des signaux de la substance blanche et des ventricules en utilisant l'approche « *Component-Based Noise Correction* » (CompCor ; [568,569]). Les données résiduelles étaient corrigées pour les hautes fréquences temporelles (avec un filtre passe-bas à 1 Hertz). Les images étaient spatialement normalisées dans l'espace du « *Montreal Neurological Institute* » (MNI) et lissées à partir d'un noyau Gaussien (6 mm de largeur à mi-hauteur).

Les analyses statistiques étaient effectuées en modélisant les différentes conditions expérimentales convoluées à la réponse hémodynamique standard (« *Haemodynamic Response Function* », HRF) ("Glover HRF") comme des variables dans le contexte d'un modèle linéaire général à effets fixes pour chaque participant. Les paramètres de réaligement (trois rotations et trois translations) étaient inclus dans la matrice de design en tant que variables de non intérêt afin de contrôler les effets liés aux mouvements. Les cartographies d'activation cérébrale (i.e. les cartes d'effet, β -cartes) étaient calculées pour chaque participant en fonction de l'interaction présentée (TdE, orientée vers un but ou, aléatoire). Ensuite, les β -cartes des interactions TdE et non-TdE (i.e. dirigées vers un but et aléatoires) étaient contrastées. Des tests t de Student pour échantillon unique étaient réalisés afin de tester les patterns d'activation cérébrale intra-groupes (i.e. chez les patients ELT mésial droit, les patients ELT mésial gauche et, les contrôles sains). Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < .05$ avec un cluster défini par au moins 10 voxels contigus et, une méthode de correction « *False Discovery Rate* » (FDR) était appliquée. Des tests t de Student pour deux échantillons étaient réalisés pour tester les patterns d'activation cérébrale inter-groupes (i.e. chez les patients ELT mésial droit ou gauche vs. chez les participants contrôles sains). Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < .001$, sans méthode de correction appliquée, avec un cluster défini par au moins 10 voxels contigus.

⁵ Le signal BOLD correspond à des variations des propriétés magnétiques du tissu reliées à l'oxygénation du sang et aux débits sanguins cérébraux locaux. De façon simplifiée, l'hémoglobine peut se retrouver sous deux formes, oxyhémoglobine ou désoxyhémoglobine, suivant la présence d'oxygène. Cependant, seule la désoxyhémoglobine est paramagnétique (induisant une perturbation locale du champ magnétique). Au niveau des zones cérébrales activées par la tâche, la consommation en oxygène par les neurones augmente légèrement ce qui provoque une augmentation de la désoxyhémoglobine dans le sang. Cette augmentation est rapidement surcompensée par une large augmentation du débit sanguin. Il en résulte une diminution du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine et donc du paramagnétisme local. Une augmentation légère et locale du signal est alors détectée par l'IRM (séquence T2*).

Pour les patients ELT mésial droit et les patients ELT mésial gauche, des analyses de régression étaient effectuées sur leurs β -cartes contrastant l'activation cérébrale relative aux interactions TdE et non-TdE et, en utilisant l'âge de début et la durée d'épilepsie comme variables explicatives. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < .05$ avec un cluster défini par au moins 10 voxels contigus et, une méthode de correction FDR était appliquée.

4. Manuscrit étude 4

Sophie Hennion, Xavier Delbeuck, Katja Koelkebeck, Louise Tyvaert, Lucie Plomhause, Philippe Derambure, Renaud Lopes, William Szurhaj.

A functional magnetic resonance imaging investigation of theory of mind impairments in patients with temporal lobe epilepsy.

A functional magnetic resonance imaging investigation of theory of mind impairments in patients with temporal lobe epilepsy

Running title: fMRI of ToM in temporal lobe epilepsy

Authors

Sophie Hennion^{1,2}, Xavier Delbeuck^{2,3}, Katja Koelkebeck⁴, Louise Tyvaert⁵, Lucie Plomhause^{1,2}, Philippe Derambure^{1,2}, Renaud Lopes^{2,6}, William Szurhaj^{1,2}

¹ Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, Lille, France

² Vascular and Degenerative Cognitive Disorders Research Unit (EA1046), University of Lille 2, Lille France

³ Memory Resource and Research Center, Lille University Medical Center, Lille, France

⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, School of Medicine, University of Muenster, Muenster, Germany

⁵ Department of Neurology, Nancy University Medical Center, University of Lorraine, Nancy, France

⁶ Department of Neuroradiology, Institute of Predictive Medicine and Therapeutic Research, Lille University Medical Center, Lille, France

Corresponding author: Sophie Hennion, Epilepsy Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Roger Salengro Hospital, Lille University Medical Center, F-59037 Lille cedex, France; E-mail: hennion.sophie@gmail.com, Tel.: +33 320 446 262, Fax: + 33 320 446 355

Summary

Objective: Although patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) are known to have theory of mind (ToM) impairments, the latter's neural functional bases have yet to be explored. We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to gain insights into the neural dysfunction associated with ToM impairments in mTLE.

Methods: Twenty-five patients (12 and 13 with right and left mTLE, respectively) and 25 healthy controls performed the "animated shapes" task during fMRI. This complex ToM task requires both explicit reasoning about mental states and implicit processing of information on biological motion and action. The animated shapes evoke both ToM and non-ToM interaction perception, and the corresponding neural activation patterns were compared. Behavioral performance (i.e. categorization of the interactions) was also recorded.

Results: Relative to healthy controls, both right and left mTLE patients were impaired in categorizing ToM interactions. The fMRI results showed that both right and left mTLE patients had less intense neural activation (relative to controls) in regions involved in the implicit component of ToM processes (i.e. the fusiform gyrus in right mTLE patients and the supplementary motor area in left mTLE patients). In right mTLE patients, we also observed more intense activation (relative to controls) in regions involved in the explicit component of ToM processes (i.e. the dorsal medial prefrontal cortex); age at onset of epilepsy also mediated activation in regions involved in the explicit component (i.e. the ventral medial prefrontal cortex and the temporoparietal junction). Left mTLE patients displayed greater activation of the contralateral mesial regions (relative to controls); this may pose a compensatory mechanism.

Significance: This study provides insights into the disturbances of the implicit/explicit ToM neural network in mTLE patients. These perturbations in the ToM neural network depend on clinical characteristics, such as the laterality (right or left mTLE) and the age at onset of epilepsy.

Keywords: theory of mind - mesial temporal epilepsy - functional imaging - animated shapes

Introduction

A growing number of studies have evidenced theory of mind (ToM) impairments in patients with mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) (Broicher, Kuchukhidze, et al., 2012; Giovagnoli, Parente, Villani, Franceschetti, & Spreafico, 2013; A R Giovagnoli et al., 2011; Hennion et al., 2014; Schacher et al., 2006). Theory of mind refers to the ability to attribute mental states and thus to explain and predict another person's behavior - a prerequisite for appropriate social skills (Adolphs, 2001).

It is now well established that mTLE is associated with extensive structural and functional alterations not only in mesial regions (such as the hippocampus, rhinal and parahippocampal cortices, and amygdala) but also in extratemporal structures (such as the lateral temporal, temporoparietal, frontal and occipitotemporal neocortices) (Bernhardt, Hong, Bernasconi, & Bernasconi, 2013; van Diessen, Diederer, Braun, Jansen, & Stam, 2013). These changes encompass the network that is engaged in ToM processing (Giovagnoli, 2014), and might thus account for the ToM impairments observed in patients with mTLE (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011; Kennedy & Adolphs, 2012). In fact, studies in healthy controls and patients with neuropsychiatric disorders have established that the "social brain" includes both temporal regions (the superior temporal gyrus/sulcus (STS) and the temporoparietal junction (TPJ) as well as the temporal pole), extratemporal cortical regions (the medial prefrontal cortex (mPFC), dorsolateral prefrontal cortex, posterior cingulate cortex/precuneus) and subcortical regions (such as the amygdala and striatum). Consistently, Broicher et al. (2012) observed altered amygdala network activation in mTLE patients who were presented with fearful faces, depending on the laterality of epilepsy (right vs. left) (Broicher, Frings, et al., 2012). In fact, this network is activated on both sides of the brain in healthy controls but only on the side that is contralateral to the epileptic focus in mTLE patients. Moreover, Broicher et al. found that lower connectivity between the amygdala and other mesial regions (i.e. connectivity to the right insula in left mTLE patients, and connectivity to the left hippocampal formation and the amygdala in right mTLE patients) was positively correlated with performance in the faux pas task (a classic, well-established ToM task) (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998). The faux pas task assesses the detection and

understanding of verbal clumsiness (i.e. faux pas) in stories read to the participant. In previous research, we highlighted the high prevalence of ToM impairments in TLE patients by using several ToM tasks to assess the detection and understanding of faux pas, sarcastic remarks and mentalistic actions (Hennion et al., 2014). A long duration of epilepsy and young age at onset were found to be risk factors for ToM impairments. A long duration of epilepsy and young age at onset induce more severe cerebral alterations in neuroimaging studies (Bernhardt, Hong, Bernasconi, & Bernasconi, 2013; van Diessen, Diederer, Braun, Jansen, & Stam, 2013). Hence, we hypothesized that these clinical characteristics are also likely to be associated with perturbations of the ToM neural network.

Most of ToM tasks used in behavioral studies in mTLE patients involve retrospective, explicit reasoning about another person's mental state (i.e. evaluation of the explicit component of ToM processes). Nevertheless, recent research supports the use of tasks that also probe the implicit component of ToM processes, such as the understanding of biological motion and action (i.e. the premises for the explicit attribution of mental states to other people) (Wolf, Dziobek, & Heekeren, 2010). Indeed, in everyday life, ToM processes consist of both implicit and explicit components.

In the "animated shapes" task, the interactions of moving geometric shapes evoke different types of responses. Interactions are usually described as ToM interactions on one hand or non-ToM interactions on the other (i.e. non-specific interactions and physical interactions, corresponding to the control conditions) (Abell, Happé, & Frith, 2000). In addition to explicit reasoning about mental states, this ToM task requires the participant to process information on biological motion and action (i.e. the implicit component of ToM processes) (Das, Lagopoulos, Coulston, Henderson, & Malhi, 2012; Pedersen et al., 2012). In a behavioral study, Broicher et al. (2012) found that mTLE patients have impaired performances in the animated shapes task (Broicher, Kuchukhidze, et al., 2012); relative to healthy controls, the mTLE patients had difficulty in accurately interpreting ToM interactions and attributed less intentionality to these interactions.

The animated shapes task has recently been used to explore (i) the neural basis of ToM processes in healthy controls and (ii) potential impairments in patients with neuropsychiatric disorders (such as schizophrenia, euthymic bipolar disorder, and autism) (Castelli, Happé, Frith, & Frith, 2000;

Castelli, Frith, Happé, & Frith, 2002; Das et al., 2012; Malhi et al., 2008; Pedersen et al., 2012; Schultz et al., 2003). In these functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, comparison of the neural activation patterns elicited respectively by ToM and non-ToM interactions provides information on the neural basis of ToM processes (Pedersen et al., 2012). The implicit, automatic component of ToM processes is mediated by the fusiform gyrus, the STS, the inferior frontal gyrus and the premotor areas (Allison, Puce, & McCarthy, 2000; Das et al., 2012; Iacoboni & Dapretto, 2006; Malhi et al., 2008; Pedersen et al., 2012), whereas the more closely controlled, explicit component of ToM processes recruits the mPFC and the TPJ (Amodio & Frith, 2006; Saxe & Kanwisher, 2003). Considering these data as a whole and the task's properties, we considered that the animated shapes task would be an adequate paradigm for investigating ToM impairments in an fMRI study of patients with mTLE.

The present fMRI study sought to investigate the functional neural basis of implicit/explicit ToM impairments in patients with mTLE (relative to healthy controls) by using the animated shapes task. We hypothesized that right and left mTLE patients would differ from healthy controls in terms of the neural activation patterns within ToM network components. We further hypothesized that age at onset and the duration of epilepsy would modulate the recruitment of the ToM brain networks in mTLE patients.

Material and methods

1. Participants

Twenty-five patients with mTLE were consecutively recruited at Lille University Medical Center's Epilepsy Unit (Lille, France). All patients were candidate to surgery and entered the presurgical program. The main inclusion criteria were unilateral mTLE and right-handedness (according to the Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971). The diagnostic criteria for mTLE include a history of complex partial seizures and compatible interictal EEG and ictal video/EEG recordings. All patients had to display unilateral hippocampal abnormalities in a 3.0-Tesla MRI

dataset (such as a volume decrease on T1-weighted images and high signal intensity in fluid-attenuated inversion recovery images). The main exclusion criteria were: (a) impaired intellectual capacity (an intelligence quotient (IQ) below 75, according to a French adaptation of the National Adult Reading Test (fNART); Mackinnon & Mulligan, 2005) or impaired non-verbal reasoning (according to Raven's Coloured Progressive Matrices (PM-47); Raven, 1965); (b) significant amnesia or a marked impairment of instrumental capacities (agnosia, aphasia, apraxia, alexia, or agraphia); (c) a history of a neurological disease other than epilepsy; (d) a history of psychiatric disease (other than depression or anxiety disorders, given that these are frequent comorbidities in epilepsy); and (e) a seizure in the 24 hours immediately preceding the experimental session.

The control group included 25 right-handed participants. The exclusion criteria for controls were: (a) impaired intellectual capacity (IQ below 75, fNART) or non-verbal reasoning (PM-47); and (b) a history of neurological or psychiatric disease. Each healthy control was matched for demographic characteristics (age, gender and educational level) with an mTLE patient. All participants underwent the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005), which probes a number of cognitive domains (attention, executive functions, memory, language, visuoconstructive skills, conceptual thinking, calculation, and orientation). In mTLE patients, clinical characteristics (laterality, age at onset and duration of epilepsy, seizure frequency and the number of antiepileptic drugs taken) were also recorded.

The study protocol was approved by the local independent ethics committee (*CPP Nord Ouest IV*, Lille, France; reference: 2012 A01372 41) and was performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). All participants gave their written, informed consent to participation in the study.

2. ToM assessment: the animated shapes task

This ToM task was performed during fMRI. We employed the validated fMRI version adapted from Pedersen et al. (2012) (Pedersen et al., 2012) but based on the original version by Abell et al. (2000) (Abell et al., 2000). Animations lasted 24 s each and depicted a small blue and a large red

triangle moving across a framed white background (for examples of animations, see <https://sites.google.com/site/utafrith/research>). Each animation was preceded by a fixation cross displayed for 3s. The animations were displayed on a projector-mirror system. The animations represented three types of interactions (ToM, goal-directed, and random). The ToM interactions involve perceivable manipulations of mental states by one triangle with regard to the other (e.g. coaxing). The non-ToM interactions include (a) goal-directed movements with a physical interaction between the triangles (e.g. chasing) and (b) random movements with no specific interaction between the triangles (e.g. drifting). For each type of interaction, three different animations were presented twice in pseudo-random order (i.e. no more than two animations of the same type were presented in succession). Before the MRI scan, participants were told about the different types of interactions. They were instructed to categorize each animation during the fMRI scan as a ToM, goal-directed or random interaction immediately after presentation by using a keypad. One point was awarded for each correctly classified animation. Consequently, a score (ranging from 0 to 6) was calculated for each of the three types of interaction (ToM, goal-directed, and random).

3. Image acquisition

The MRI scan was performed on a 3.0-Tesla scanner (Achieva, Philips Medical Imaging, Best, The Netherlands) with an eight-channel head coil. Structural, T1-weighted images were acquired with a magnetization-prepared gradient echo sequence (voxel size: .83 x .83 x 1 mm; repetition time [TR]: 9.83 ms; echo-time [TE]: 4.60 ms; matrix size: 288 x 288; slices: 160). Functional images during the animations were acquired with a T2* weighted echo planar imaging sequence (voxel size: 3 x 3 x 3 mm³; TR: 2400 ms; TE: 30 ms; matrix size: 64 x 64; slices: 40; flip angle: 90°). Participants were told to stay focused and to remain immobile throughout the acquisition.

4. Data analyses

The MRI data were analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) and the Freesurfer software package (v5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Preprocessing of the fMRI data included removal of the first three image volumes (to avoid T1 equilibration effects), realignment and slice-timing correction (using the middle slice as the reference frame). The fMRI data were registered against the anatomical images using a boundary-based technique (Greve & Fischl, 2009). This method is more accurate than common registration algorithms (such as the correlation ratio and normalized mutual information). The mid-frame of the preprocessed fMRI data was chosen as the template image. Cross-modality registration was performed by minimizing the misalignment between the cortical grey-white boundaries in the anatomical and fMRI template images with six degrees of freedom. Nuisance signals were removed using a two-step linear regression. The first regression removed linear/quadratic trends (to account for scanner drift) and six motion parameters. The second regression removed five “nuisance” signals obtained by means of a principal component analysis of white matter and ventricle signals using component-based noise correction (Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007). Residual data were corrected for high time-domain frequencies by low-pass filtering with a .1 Hz cut-off. The images were spatially normalized against the standard Montreal Neurological Institute space and smoothed using a Gaussian kernel (6 mm full width at half maximum).

Statistical analyses were performed by modeling the different experimental conditions as variables within a fixed-effect, single-participant, general linear model convolved with a Glover standard hemodynamic response function. We included the realignment parameters (six rigid body transformations) in the design matrix as variables of no interest, in order to control for any movement-related effects. The maps of neural activation data (i.e. the effect map, also referred to as the β -map) were calculated for each participant as a function of the interaction presented (ToM, goal-directed, and random). Next, β -maps for ToM interactions were contrasted with β -maps for non-ToM interactions (i.e. random and goal-directed interactions). One-sample t-tests were used for within-group comparisons (for right mTLE patients, left mTLE patients and healthy controls) of neural activation

patterns. A false-discovery-rate (FDR)-corrected significance level of $p < .05$ (with clusters defined by at least 10 contiguous voxels) was chosen. Furthermore, two-sample t-tests were used to assess between-group differences (in right and left mTLE patients vs. healthy controls) in neural activation patterns.

For right and left mTLE patients, regression analyses were performed on contrast maps for ToM interactions versus non-ToM interactions. Age at onset and the duration of epilepsy were included as regressors. An FDR-corrected significance level of $p < .05$ (with clusters defined by at least 10 contiguous voxels) was chosen.

The demographic, clinical, cognitive and ToM performance data were analyzed for between-group differences using non-parametric tests (Kruskal-Wallis-tests for continuous variables, followed by a pairwise Mann-Whitney U-test if the result was significant; χ^2 -tests were used for categorical variables). Spearman's correlation coefficient was calculated for within-group analyses of continuous variables). All statistical analyses were performed with SPSS software (version 22, IBM, Armonk, NY, USA). The threshold for statistical significance was set to $p < .05$.

Results

1. Demographic, cognitive and clinical characteristics of the mTLE patients

Patients with mTLE did not differ significantly from healthy controls in terms of their demographic characteristics (see Table 1). The three groups had significantly different MoCA scores. Pair-wise comparisons showed that the MoCA scores were lower in right and left mTLE patients than in healthy controls ($p = .0105$ and $p = .0017$, respectively). Right and left mTLE patients did not differ significantly in terms of their clinical characteristics.

Table 1. Demographic and cognitive characteristics of healthy controls and mTLE patients, clinical characteristics of mTLE patients and the statistical significance (p-values) of intergroup comparisons				
	Controls n=25	Right mTLE patients n=12	Left mTLE patients n=13	p-value
Demographic characteristics				
Age in years (median; mean \pm SD)	41.65; 42.50 \pm 12.30	42.54; 42.09 \pm 12.62	42.12; 42.54 \pm 9.60	p = .9584
Gender (male, n)	14	8	6	p = .5870
Educational level in years of full-time education (\geq 12, n)	15	7	8	p = .9867
Cognitive characteristics				
MoCA scores (from 0 to 30, median; mean \pm SD)	29.00; 28.44 \pm 1.71	27.50; 26.67 \pm 2.10	26.00; 26.08 \pm 2.14	p = .0018
Clinical characteristics				
Age at onset in years (median; mean \pm SD)		17.00; 17.25 \pm 11.24	10.00; 17.85 \pm 15.04	p = .8276
Duration of epilepsy in years (median; mean \pm SD)		22.50; 24.33 \pm 13.96	21.00; 24.23 \pm 14.57	p = .9783
Seizure frequency per day over 3 months (median; mean \pm SD)		1.17; 3.14 \pm 4.34	2.00; 4.10 \pm 8.37	p = .7013
Antiepileptic drugs in number (median; mean \pm SD)		2.00; 2.00 \pm .74	2.00; 2.08 \pm .64	p = .7849
Scores in the animated shapes task				
ToM interactions (out of 6, median; mean \pm SD)	4.00; 3.92 \pm 1.38	2.50; 2.42 \pm 1.00	2.50; 2.92 \pm 1.73	p = .0056
Goal-directed interactions (out of 6, median; mean \pm SD)	4.00; 3.88 \pm 1.36	3.00; 3.00 \pm 1.54	4.00; 3.50 \pm 1.38	p = .1457
Random interactions (out of 6, median; mean \pm SD)	5.00; 4.84 \pm 1.37	3.50; 3.66 \pm 1.83	4.00; 4.25 \pm 1.36	p = .9434
Abbreviations: mTLE = mesial temporal lobe epilepsy; SD = standard deviation; ToM = theory of mind				

2. Behavioral performance in the ToM task in mTLE patients

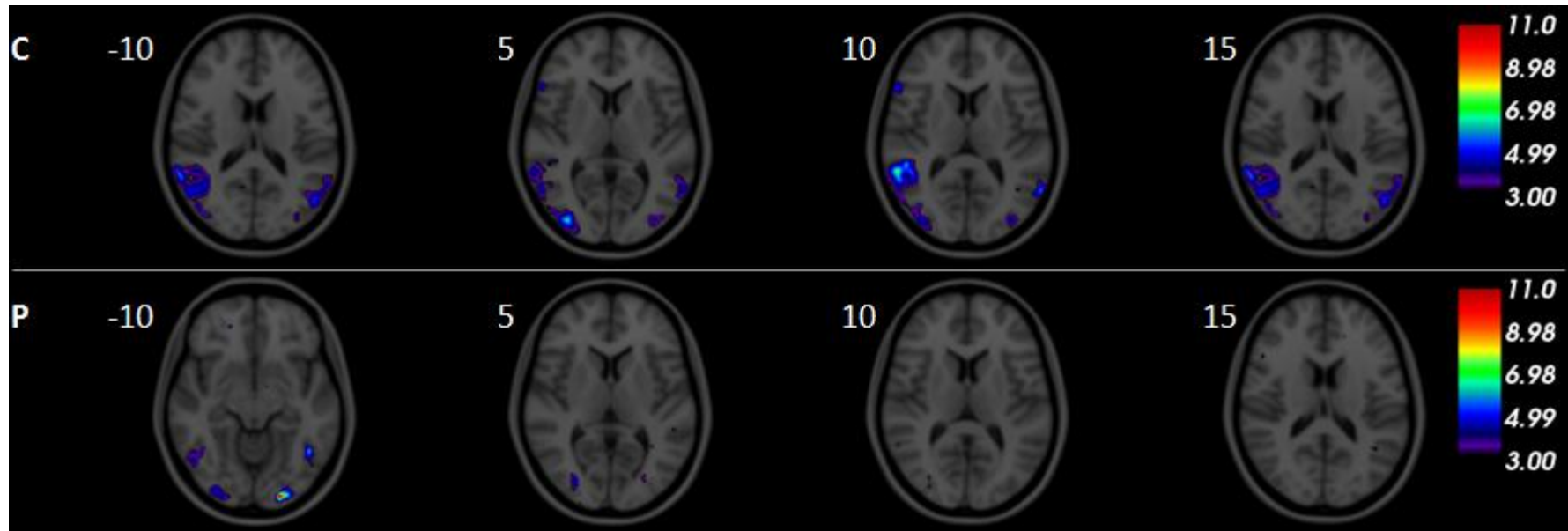
A difference between right mTLE patients, left mTLE patients and healthy controls emerged for the categorization scores for ToM interactions (see Table 1). Pair-wise comparisons revealed that the categorization scores were lower in right and left mTLE patients compared with healthy controls ($p = .0016$ and $p = .0434$, respectively) and that there was no significant difference between right and left mTLE patients groups ($p = .7571$). The categorization scores for ToM interactions were not correlated with the MoCA scores or the duration of epilepsy in mTLE patients. The categorization scores did not differ according to early onset of epilepsy (at ≤ 12 years of age) or late onset (> 12 years). There were no intergroup differences in the categorization scores for goal-directed or random interactions.

3. The functional neural basis of ToM impairments in right and left mTLE patients

3.1. Within-group analyses of ToM versus non-ToM interactions

The within-group brain activation analyses for ToM versus non-ToM interactions (Figure 1) revealed widespread bilateral occipitotemporoparietal activation (notably in the inferior and middle occipital gyrus, the left TPJ, the fusiform gyri and the STS) in healthy controls. In right mTLE patients, activation was limited to the inferior and middle occipital gyrus. No significant activation was found in left mTLE patients.

Figure 1. Activation patterns evidenced by the within-group brain activation analyses in healthy controls (C) and right mTLE patients (P)



Abbreviations: mTLE = mesial temporal lobe epilepsy. The MRI scans (axial slices) shows brain regions with increased neural activity during ToM interactions when compared with non-ToM interactions, in healthy controls (C, top panel) and right mTLE patients (P, bottom panel).

The MRI scans of left mTLE patients are not shown, since no significant activation was found. The number above each photo indicates the plane's z coordinates. The right hemisphere is represented on the left of each picture.

3.2. Between-group analyses of ToM versus non-ToM interactions

Given that the MoCA scores were lower in mTLE patients than in healthy controls; this score was used as a covariable in subsequent analyses. Since no result reached the chosen significance level, it was slightly increased to an uncorrected significance level of $p < .001$ (with clusters defined by at least 10 contiguous voxels). The between-group brain-activation analyses for ToM versus non-ToM interactions revealed activations in the right precuneus and fusiform gyrus in healthy controls (relative to right mTLE patients) and activations in the dorsal part of the right mPFC and the posterior part of the left cerebellum in right mTLE patients (relative to healthy controls) (see Table 2). When compared with left mTLE patients, healthy controls showed activation in the right supplementary motor area (SMA). Conversely, activations were found in the right entorhinal cortex in left mTLE patients, when compared with healthy controls.

Table 2. Neural correlates of between-group analyses (healthy controls and mTLE patients) for ToM versus non-ToM interactions

Region	Hem	Coordinates			z scores	Voxels
		x	y	z		
Controls > right mTLE patients						
Precuneus	R	10	-64	18	4.15	23
Fusiform gyrus	R	34	-8	-34	3.69	14
Right mTLE patients > Controls						
Superior frontal gyrus/Dorsal medial prefrontal cortex	R	8	54	40	3.64	11
Cerebellum/Posterior lobe	L	-14	-64	-30	3.58	13
Controls > left mTLE patients						
Superior frontal gyrus/Supplementary motor area	R	28	4	62	3.93	13
Left mTLE patients > Controls						
Parahippocampal gyrus/Entorhinal cortex	R	16	0	-38	3.45	16

Abbreviations: mTLE = mesial temporal lobe epilepsy; Hem = hemisphere; R = right; L = left; Coordinates = coordinates in Montreal Neurological Institute space

3.3. Influence of age at onset and duration of epilepsy on ToM network activations in right and left mTLE patients

Regression analyses on the ToM versus non-ToM activation contrasts revealed that age at onset was a predictor of the activation pattern in the ventral part of the mPFC ($r^2 = .6717$, $p = .0011$) and the supramarginal part of the TPJ ($r^2 = .8217$, $p < .001$) in right mTLE patients (see Table 3). No other significant relationships between activation pattern and the duration of epilepsy were found for right mTLE patients. For left mTLE patients, age at onset and the duration of epilepsy were not correlated with the activation patterns.

Table 3. Significant regression analyses for the contrast in neural activation patterns in response to ToM interactions versus non-ToM interactions, with age at onset of epilepsy in right mTLE patients

Region	Hem	Coordinates			z scores	Voxels
		x	y	z		
Middle frontal gyrus/Ventral medial prefrontal cortex	L	-8	30	-14	5.20	142
	*	0	36	-18	4.37	–
	L	-14	48	-14	3.46	–
Supramarginal gyrus/ Temporoparietal junction	L	-64	-42	34	3.99	98
	L	-62	-50	34	3.60	–

Abbreviations: ToM = theory of mind; mTLE = mesial temporal lobe epilepsy; Hem = hemisphere; R = right; L = left; Coordinates = coordinates in Montreal Neurological Institute space. Data for left mTLE patients are not shown because there were no significant results.

Discussion

By using an animated shapes task, our study sought to provide the first insights into the functional neural basis of ToM disorders in mTLE patients. We evidenced different neural activation patterns within the neural networks of the two ToM components in mTLE patients compared with healthy controls (i.e. explicit reasoning about mental states and implicit processing of information on biological motion and action). These activation patterns were influenced by the laterality of epilepsy (right vs. left) and the age at onset of epilepsy.

On the behavioral level, mTLE patients showed impairments (relative to healthy controls) in the categorization of ToM interactions. The mTLE patients were more likely to categorize ToM interactions as non-ToM interactions than healthy controls. There was no influence of the laterality of epilepsy. This supports Broicher et al.'s (2012) finding that mTLE patients ascribe less intentionality to mental state interactions than healthy controls do (Broicher, Kuchukhidze, et al., 2012).

On the neural level, our within-group analyses showed that healthy controls activated a more widespread network (including the inferior and middle occipital gyrus, the TPJ, the fusiform gyrus and the STS) in response to the ToM interactions than they did in response to non-ToM interactions. This confirms the results of previous studies using the same ToM task in healthy controls (Castelli et al., 2000; Castelli et al., 2002; Das et al., 2012; Malhi et al., 2008; Pedersen et al., 2012; Schultz et al., 2003). In contrast, the neural activation in response to ToM interactions (compared with non-ToM interactions) was extremely limited in mTLE patients. No significant activation was found in left mTLE patients and only the inferior and middle occipital gyrus was activated in right mTLE patients. Previously, Castelli et al.'s (2002) positron emission tomography study found that this extrastriatal region was the only part of the brain to be frequently activated in both autistic patients and healthy controls in response to ToM interactions (compared with random interactions) (Castelli et al., 2002). As suggested by Castelli et al., this neural activation pattern could reflect the greater visual complexity of the ToM interactions, which results in a more complex activation pattern. More recently, it was also found that neural activation of this occipital area might be more specific for the attribution of physical

states (Mason & Just, 2011). This region of the brain could be of relevance for understanding biological motion and action, which is considered to be an important component of elementary ToM processes (i.e. the implicit component of ToM) (Wolf et al., 2010).

Our between-group analyses revealed that several regions of the brain were recruited in healthy controls (relative to mTLE patients) for ToM interactions (relative to non-ToM interactions). Compared with right mTLE patients, healthy controls activated the right precuneus and fusiform gyrus. Compared with left mTLE patients, healthy controls activated the right SMA. Interestingly, the fusiform gyrus and the SMA are both involved in the implicit component of ToM processes (Das et al., 2012; Pedersen et al., 2012). Hypo-activation of the fusiform gyrus and the SMA has been associated with difficulties in interpreting biological motion and action in autism (Marsh & Hamilton, 2011). Positron emission tomography and fMRI studies of the animated shapes task in autistic patients have also highlighted a role of the fusiform gyrus in ToM impairments (Castelli et al., 2002; Schultz et al., 2003). Moreover, the precuneus is currently thought to be an important area for high-level cognitive functions (including visuospatial mental imagery and self-processing operations) and is considered to be a nodal structure that forms and processes self-representations (Cavanna & Trimble, 2006).

Conversely, several regions of the brain were more activated in the mTLE patients (relative to healthy controls) in response to ToM interactions (relative to non-ToM interactions). Compared with healthy controls, right mTLE patients activated the left posterior cerebellum and the right dorsal mPFC. The left posterior cerebellum is known to be a modulator of affect and cognition (Stoodley & Schmahmann, 2010) and has been implicated in social interaction and visual ToM task processing through reciprocal connectivity with the right STS (Sokolov et al., 2012). It is noteworthy that impairments in the faux-pas task in a patient with cerebellar atrophy have also recently been described (Parente et al., 2013). Thus, over-activation of the left posterior cerebellum in right mTLE patients might reflect the use of a compensatory mechanism involved in ToM processes. In turn, the dorsal mPFC is involved in the explicit component of ToM processes, and specifically in cognitive ToM processes (such as social inferences of intentions and beliefs) (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011;

Amodio & Frith, 2006). Interestingly, hyperactivation of the dorsal mPFC has been demonstrated in patients with schizophrenia performing the animated shapes task (Pedersen et al., 2012). In contrast, left mTLE patients activated the right entorhinal cortex (relative to healthy controls). The entorhinal cortex receives the terminal afferent of the visual pathway and is strongly connected with the hippocampus. Both structures are involved in binding processes (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007). As described above, Broicher et al. (2012) found that the connectivity between amygdala and the left hippocampal formation in right mTLE patients was positively correlated with ToM performance in the faux pas task - suggesting the presence of a compensatory mechanism in contralateral mesial regions (Bettus et al., 2009). Thus, our observation of hyper-activation of the right mesial regions in left mTLE patients during a ToM task might suggest the presence of a mechanism that compensates for left mesial dysfunction in the implicit component of ToM processes. A potential effect of stimulus type (a verbal stimulus in the faux-pas task vs. a visuospatial stimulus in the animated triangles task) on the differential recruitment of the left versus right hippocampal formation also needs to be considered.

The patients' clinical characteristics appeared to have a direct association with the recruitment of specific regions of the ToM network. When compared with healthy controls, right and left mTLE patients differed in the nature of the impairments in the ToM network, suggesting an influence of laterality. Age at onset of epilepsy was also found to have an impact on neural activation patterns within the ToM neural network. In right mTLE patients, a young age at onset of epilepsy was predictive of hypo-activation in the TPJ and the ventral mPFC, which form part of the network involved in the explicit component of ToM processes (Amodio & Frith, 2006; Saxe & Kanwisher, 2003). Hypo-activation of the TPJ (a key region for the formation of mental states (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011)) has been associated with ToM impairments in the animated triangles task in patients with schizophrenia or autism (Castelli et al., 2002; Das et al., 2012). The ventral mPFC is also thought to be involved in affective ToM processes, such as social inferences of emotional states (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

Taken as a whole, our data show that both right and left mTLE patients have similar levels of behavioral impairments in a task that encompasses the implicit and explicit components of ToM processes. However, these ToM impairments are mediated by distinct neural abnormalities. Both right mTLE and left mTLE patients present less intense neural activation patterns in regions of the brain involved in the implicit component of ToM processes. However, the impaired regions differ according to the laterality of mTLE (i.e. posterior regions in right mTLE patients, and anterior regions in left mTLE patients). Furthermore, we found an increased pattern of activation in regions involved in the explicit component of ToM processes (including social inferences of intentions and beliefs) in right mTLE patients. Age at onset also mediated these processes (including the formation of mental states and social inferences of emotional states). In left mTLE patients, there were no differences in neural activation patterns related to the explicit component of ToM processes. However, we hypothesize that greater activation of contralateral mesial regions is a compensatory mechanism in left mTLE patients. The neural abnormalities of the ToM network seen in mTLE patients have been also outlined in other neuropsychiatric disorders, such as autism and schizophrenia. It would be interesting to perform a transdiagnostic fMRI study of ToM processes, with a view to understanding similarities in and differences between the underlying mechanisms.

Our study had one main limitation; we chose a relatively undemanding significance threshold for the between-group analyses (uncorrected $p < .001$, with 10 voxels). However, this threshold is known to produce a balance between type I and II errors (Lieberman & Cunningham, 2009).

In conclusion, the present study provides insights into disturbances of ToM processes in mTLE patients and the neural basis for these disturbances. A better understanding of the neurocognitive processes of ToM is particularly important in mTLE, considering that ToM impairments are associated with psychobehavioral difficulties and poor quality of life (Giovagnoli et al., 2013; Hennion et al., 2014).

Acknowledgments

This work was funded by the Nord-Pas de Calais Regional Council, Lille University Medical Center and the French Epilepsy Research Foundation (*Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie*). The authors thank the study's patients and controls for their participation, M. Brion for her help with neuropsychological assessments, and the other members of the medical staff at Lille University Medical Center for their help with patient inclusion.

Disclosure of Conflicts of Interest

None. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

References

1. Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. "Tell me how do I feel" emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2012;50(1):118-28.
2. Giovagnoli AR, Parente A, Villani F, Franceschetti S, Spreafico R. Theory of mind and epilepsy: What clinical implications? *Epilepsia*. 2013;54(9):1639-46.
3. Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F, Parente A, Maccagnano C, Villani F, et al. Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects. *Epilepsia*. 2011;52(11):1995-2002.
4. Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia*. 2006;47(12):2141-6.
5. Hennion S, Delbeuck X, Duhamel A, Lopes A, Semah F, Tyvaert L, et al. Characterization and Prediction of Theory of Mind Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychology*. 2014;28(5). [Epub ahead of print]
6. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):231-9.
7. Van Diessen E, Diederer SJH, Braun KPJ, Jansen FE, Stam CJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia*. 2013;54(11):1855-65.
8. Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:624.
9. Giovagnoli AR. The importance of theory of mind in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;39:145-53.
10. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*. 2011;49(11):2971-84.
11. Kennedy DP, Adolphs R. The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 2012;16(11):559-72.
12. Broicher SD, Frings L, Huppertz H-J, Grunwald T, Kurthen M, Krämer G, et al. Alterations in functional connectivity of the amygdala in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol*. 2012;259(12):2546-54.
13. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*. 1998;10(5):640-56.
14. Wolf I, Dziobek I, Heekeren HR. Neural correlates of social cognition in naturalistic settings: a model-free analysis approach. *Neuroimage*. 2010;49(1):894-904.
15. Abell F, Happé F, Frith U. Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cognitive Development*. 2000;15(1):1-16.

16. Das P, Lagopoulos J, Coulston CM, Henderson AF, Malhi GS. Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr Res.* 2012;134(2-3):158-64.
17. Pedersen A, Koelkebeck K, Brandt M, Wee M, Kueppers KA, Kugel H, et al. Theory of mind in patients with schizophrenia: is mentalizing delayed? *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):224-9.
18. Malhi GS, Lagopoulos J, Das P, Moss K, Berk M, Coulston CM. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):943-56.
19. Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain.* 2002;125:1839-49.
20. Castelli F, Happé F, Frith U, Frith C. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage.* 2000;12(3):314-25.
21. Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, Kleinman J, Van der Gaag C, Marois R, et al. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 2003;358(1430):415-27.
22. Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* 2000;4(7):267-78.
23. Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(12):942-51.
24. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(4):268-77.
25. Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage.* 2003;19(4):1835-42.
26. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97-113.
27. Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *Encephale.* 2005;31:31-43.
28. Raven JC. Guide to using the Coloured Progressive Matrices. London: H. K. Lewis & Co., Ltd. 1965.
29. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-9.
30. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage.* 2009;48(1):63-72.
31. Behzadi Y, Restom K, Liau J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage.* 2007;37(1):90-101.

32. Mason RA, Just MA. Differentiable cortical networks for inferences concerning people's intentions versus physical causality. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(2):313-29.
33. Marsh LE, Hamilton AF de C. Dissociation of mirroring and mentalising systems in autism. *NeuroImage.* 2011;56(3):1511-9.
34. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain.* 2006;129:564-83.
35. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* 2010;46(7):831-44.
36. Sokolov AA, Erb M, Gharabaghi A, Grodd W, Tatagiba MS, Pavlova MA. Biological motion processing: the left cerebellum communicates with the right superior temporal sulcus. *Neuroimage.* 2012;59(3):2824-30.
37. Parente A, Manfredi V, Tarallo A, Salsano E, Erbetta A, Pareyson D, et al. Selective theory of mind impairment and cerebellar atrophy: a case report. *J Neurol.* 2013;260(8):2166-9.
38. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci (Regul Ed).* 2007;11(9):379-86.
39. Bettus G, Guedj E, Joyeux F, Confort-Gouny S, Soulier E, Laguitton V, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(5):1580-91.
40. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2009;4(4):423-8.

Synthèse et perspectives

Chapitre 7.

Discussion générale

Notre travail de thèse avait pour objectif général l'étude comportementale et en neuroimagerie des troubles de cognition sociale chez les patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. L'ensemble des études menées au cours de ce travail de thèse ont notamment permis de caractériser davantage l'impact d'une ELT unilatérale sur les capacités de cognition et sur le réseau cérébral sous-tendant ces capacités.

Au sein de ce chapitre, les principaux résultats ainsi que les apports théoriques et méthodologiques issus des études menées au cours de notre travail de thèse sont présentés et discutés au regard des données de la littérature actuelle. Les limites méthodologiques de nos travaux sont également exposées.

1. Impact d'une épilepsie du lobe temporal sur les capacités de cognition sociale

Les études précédemment réalisées avaient essentiellement identifié des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et de TdE chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale. Les études comportementales menées au cours de ce travail de thèse ont répliqué les principaux résultats de ces précédentes études auprès d'une population plus large de patients ELT, bien caractérisée cliniquement. Certains choix et précautions méthodologiques nous ont également permis de spécifier davantage la nature de ces troubles. Il était suggéré que d'autres troubles du traitement émotionnel peuvent également être identifiés chez les patients ELT, tels que des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive et des modifications de l'expérience émotionnelle. Les résultats des études menées soutiennent ces hypothèses. Nous identifions également que certaines caractéristiques cliniques modulent la sévérité des troubles de cognition sociale identifiés chez les patients ELT. Par ailleurs, une approche dimensionnelle de la symptomatologie dépressive associée à l'ELT a permis une investigation plus fine de cette symptomatologie et d'éclaircir ses liens avec la présence de troubles de cognition sociale. Finalement, une association entre la sévérité de certains troubles de cognition sociale et l'altération de la qualité de vie des patients ELT est étayée.

1.1. Troubles de reconnaissance émotionnelle

1.1.1. Troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive

Les résultats de notre première étude comportementale étayent l'hypothèse de troubles de reconnaissance émotionnelle quelle que soit la modalité sensorielle de présentation des stimuli émotionnels chez les patients ELT unilatéral. En effet, au cours de cette étude, les patients ELT (comparativement aux participants contrôles sains) présentaient des difficultés de catégorisation des expressions émotionnelles de peur quel que soit le canal sensoriel de présentation des stimuli (i.e. visuel ou auditif). Néanmoins, en considérant isolément chacune des modalités sensorielles de présentation des stimuli, les scores de catégorisation émotionnelle des visages exprimant la peur étaient les plus discriminants entre les patients ELT et les participants contrôles sains. Un déficit des capacités de reconnaissance des expressions émotionnelles de peur était relevé chez 36 % des patients ELT en modalité visuelle et chez 20 % des patients ELT en modalité auditive. Par ailleurs, les patterns d'erreurs de catégorisation émotionnelle de visages exprimant la peur étaient similaires dans les deux modalités. Comparativement aux participants contrôles sains, les patients ELT catégorisaient plus souvent les visages exprimant la peur comme étant des visages exprimant le dégoût. La catégorisation émotionnelle de visages exprimant le dégoût et de visages émotionnellement neutres était également altérée, et elle tendait à l'être pour les cris exprimant ces mêmes émotions. Néanmoins, comparativement aux déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur, les déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de dégoût et émotionnellement neutres étaient moins fréquemment relevés (affectant respectivement 16 % et 26 % des patients ELT).

Par conséquent, cette première étude comportementale a permis de répliquer, auprès d'un plus large échantillon de patients, les résultats de précédentes études identifiant la présence de troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de valence négative chez les patients ELT (cf. Chapitre 3, § 1.1.). Nous avançons également l'hypothèse que les troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT ne sont pas circonscrits à des difficultés de reconnaissance des expressions émotionnelles de valence négative. Banks et collaborateurs (2014) avait relevé un déficit de reconnaissance de la neutralité émotionnelle des expressions faciales auprès d'un petit groupe ($n = 8$) de patients ELT [540]. Néanmoins, la taille de leur échantillon limitait l'interprétation des résultats, le type et l'étiologie de l'épilepsie des patients ELT n'étaient pas spécifiés et un effet de la latéralité de l'épilepsie ne pouvait être exclu puisque les patients ELT inclus présentaient une ELT droit, gauche ou bilatéral. Au final, notre étude a permis d'étayer la présence chez les patients ELT de troubles de reconnaissance de la neutralité émotionnelle des expressions faciales. Par conséquent, nos résultats sont en faveur d'un impact de l'ELT unilatéral sur les capacités de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de valence négative et neutre.

Peu d'études antérieures avaient exploré les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive des patients ELT (cf. Chapitre 3, § 1.2.). En effet, seules deux études avaient été menées jusqu'à ce jour auprès de patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale [188,513]. Ces études retrouvaient la présence de troubles de reconnaissance des expressions émotionnelles de valence négative en modalité auditive chez les patients ELT. Néanmoins, certains biais méthodologiques ne pouvaient être exclus au cours de ces précédentes études, tels que la présence d'un effet des processus linguistiques sur les capacités de reconnaissance émotionnelle du fait de l'utilisation de stimuli émotionnels verbaux (i.e. des phrases linguistiquement neutres dont la prosodie émotionnelle variée). Par conséquent, en utilisant des stimuli vocaux non verbaux (i.e. des cris émotionnels afin de contrôler l'implication de processus linguistiques), notre étude a permis d'identifier l'impact d'une ELT sur les capacités de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles de peur. L'utilisation de ces stimuli présente également un intérêt écologique dans la mesure où l'expression émotionnelle bénéficie d'un caractère multimodal : les expressions faciales émotionnelles sont en effet généralement associées à des expressions vocales émotionnelles non verbales (des cris émotionnels).

Quelle que soit la modalité sensorielle de présentation des stimuli, il n'était pas retrouvé de difficulté de catégorisation des expressions émotionnelles de valence positive chez les patients ELT, confirmant ainsi les résultats des précédentes études (cf. Chapitre 3, § 1.1.). Toutefois, malgré les précautions méthodologiques adoptées (telles qu'une durée limitée de présentation des stimuli et une présentation unique de chaque stimulus), un effet plafond dans les performances de reconnaissance émotionnelle de la joie était relevé chez les participants contrôles sains mais également chez les patients ELT. Notons que les expressions émotionnelles de joie présentées étaient prototypiques. Dans ce contexte, la présence de troubles de reconnaissance pour des expressions émotionnelles de joie véhiculées de façon plus subtile ne peut pas être exclue. Néanmoins, une étude récente de Sedda et collaborateurs (2013) n'a pas retrouvé, chez des patients ELT (comparativement à des participants contrôles sains), de trouble de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de joie, quelle que soit l'intensité de la joie véhiculée par ces expressions (qui était modulée à partir d'un morphing des visages présentés) [570]. Toutefois, au sein des tâches de reconnaissance émotionnelle, le répertoire des émotions de valence négative, comparativement aux émotions de valence positive, est généralement plus important. Classiquement, seule la reconnaissance des expressions émotionnelles de joie est testée et ces expressions sont ainsi plus facilement différenciables des expressions émotionnelles de valence négative. Par conséquent, il pourrait être intéressant d'explorer les capacités de reconnaissance émotionnelle d'un panel plus large d'émotions complexes (et non primaires) de valence positive. Des difficultés de reconnaissance émotionnelle pour ce type d'émotions ont récemment été documentées dans d'autres pathologies neurologiques alors même que les performances de reconnaissance émotionnelle de la joie étaient préservées [571]. Dans notre étude, les performances de reconnaissance émotionnelle de la colère en modalité visuelle et auditive et de la

tristesse en modalité visuelle n'étaient pas sujettes à de tels effets plafonds. La reconnaissance de ces expressions émotionnelles n'apparaît pas déficitaire chez les patients ELT. Par ailleurs, contrairement à de précédentes études, la fréquence des déficits de reconnaissance émotionnelle pour les expressions émotionnelles de peur (plus importante que pour les autres catégories émotionnelles) ne peut être attribuée à une confusion entre les émotions de peur et de surprise, ces dernières n'étant pas incluses dans le paradigme. Ainsi, l'impact d'une ELT sur les capacités de reconnaissance émotionnelle apparaît spécifique à certaines catégories émotionnelles.

1.1.2. Présence de biais émotionnels

Conformément à nos hypothèses, la présence de biais émotionnels, et plus spécifiquement de biais de négativité, est identifiée chez les patients ELT [541,542]. Les patients ELT, comparativement aux participants contrôles sains, étaient plus enclins à catégoriser les expressions faciales émotionnellement neutres comme des expressions émotionnelles de tristesse. De même, en modalité visuelle et auditive, les expressions émotionnelles de peur étaient davantage catégorisées comme des expressions émotionnelles de dégoût par les patients ELT comparativement aux participants contrôles sains. Par conséquent, les expressions émotionnelles de peur et émotionnellement neutres sont source d'ambiguïté pour les patients ELT. Les biais émotionnels reflètent la similarité perçue entre des émotions distinctes, concernant notamment leur valence et leur arousal [357]. Les expressions émotionnelles de tristesse présentent un caractère plus déplaisant (valence) et plus agitant (arousal) comparativement aux expressions émotionnellement neutres. De même, bien que les expressions faciales émotionnelles de peur et de dégoût sous-tendent toutes deux des comportements d'évitement (cf. Chapitre 2, § 2.3.4., [338,348]), les expressions faciales émotionnelles de peur présentent un caractère plus déplaisant (valence) comparativement aux expressions faciales émotionnelles de dégoût. Les biais de négativité chez les patients ELT pourraient être sous la dépendance de perturbations des réseaux cérébraux amygdalo-préfrontaux. En effet, plusieurs auteurs suggèrent que la réponse initiale de l'amygdale à des stimuli ambigus génère une tendance à l'interprétation négative de ces stimuli [328,329,572,573]. Néanmoins, une réponse secondaire du cortex préfrontal permet de réguler l'activité de l'amygdale et module en conséquence la caractérisation émotionnelle des stimuli [572].

1.1.3. Dissociation entre les troubles de reconnaissance des expressions émotionnelles de peur en modalité visuelle et auditive

Les analyses de groupes suggèrent que les troubles de reconnaissance émotionnelle des patients ELT sont spécifiques à certaines catégories émotionnelles mais indépendants de la modalité sensorielle de présentation des expressions émotionnelles. Néanmoins, seuls les scores de

catégorisation émotionnelle des expressions faciales de peur présentait un pouvoir discriminant significatif entre les patients ELT et les participants contrôles sains. Ce résultat pourrait être interprété comme une différence de complexité entre les tâches émotionnelles administrées. Toutefois, une analyse des résultats à un niveau individuel a permis d'identifier que les troubles de reconnaissance des expressions émotionnelles de peur chez les patients ELT sont rarement conjointement retrouvés dans chacune des modalités sensorielles. Ainsi, 28 % des patients présentaient un déficit isolé en modalité visuelle, 12 % un déficit isolé en modalité auditive et seulement 8 % un déficit dans les deux modalités. Bonora et collaborateurs (2011) avaient retrouvé une forte corrélation entre les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale [513]. Un déficit de reconnaissance émotionnelle dans les deux modalités sensorielles de présentation des expressions émotionnelles était retrouvé chez 36 % des patients ELT. Néanmoins, au cours de cette étude, les performances de reconnaissance émotionnelle n'étaient analysées qu'au regard de la modalité sensorielle de présentation des expressions émotionnelles, sans vérifier s'il existait une différence de performances selon l'émotion considérée. A l'inverse, notre étude montre que le traitement émotionnel de la peur en modalité visuelle et le traitement émotionnel en modalité auditive, en dépit de mécanismes communs, présentent chacun des spécificités au niveau de leurs substrats cérébraux [574]. Cette spécificité est étayée par la mise en évidence d'une modulation des performances de reconnaissance émotionnelle en fonction des caractéristiques cliniques des patients ELT et de la modalité sensorielle de présentation des expressions émotionnelles.

1.1.4. Effet de la latéralité et de la présence d'une sclérose hippocampique sur les capacités de reconnaissance des expressions faciales de peur

Chez les patients ELT unilatéral, la sévérité des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive ne semble pas être influencée par le type d'épilepsie (latéral vs. mésial) alors même qu'un potentiel impact de la latéralité de l'épilepsie (droite vs. gauche) est considéré. A l'inverse, conformément à nos hypothèses, la présence d'une SH constitue un facteur de risque clinique de troubles de reconnaissance émotionnelle, et plus spécifiquement de la peur en modalité visuelle, chez les patients ELT. Toutefois, nous mettons également en évidence que l'impact d'une SH sur les performances de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur varie selon la latéralité de l'épilepsie. En effet, chez les patients ELT droit, les performances de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur ne variaient pas selon la présence ou non d'une SH identifiée en IRM structurale. Chez les patients ELT gauche, aucun patient ELT cryptogénique ne présentait de difficulté de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur. A l'inverse, la sévérité des troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur chez les patients ELT gauche présentant une SH ne différait pas de celle des patients ELT droit. Ces résultats

confirment l'implication cruciale des structures temporo-mésiales bilatérales dans les capacités de reconnaissance émotionnelle des expressions faciales de peur ; mais ils pointent également l'implication plus globale de l'hémisphère cérébral droit dans les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle. Plusieurs études ont révélé que la latéralité de l'épilepsie et la présence d'une lésion temporo-mésiale influencent sélectivement les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle [512,514,517]. Nos résultats suggèrent que ces deux caractéristiques cliniques doivent être considérées conjointement pour rendre compte des troubles de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur, le trouble du traitement émotionnel le plus fréquemment relevé chez les patients ELT.

A l'inverse, les performances de reconnaissance émotionnelle de la peur en modalité auditive chez les patients ELT ne semblent pas être modulées par la présence d'une SH et la latéralité de l'épilepsie. L'hypothèse d'une puissance statistique trop faible pour pouvoir mettre en évidence un impact de certaines caractéristiques cliniques sur les performances de reconnaissance émotionnelle ne peut être exclue. Néanmoins, comme exposé précédemment, une contribution bilatérale des hémisphères cérébraux dans le traitement émotionnel de stimuli vocaux est à ce jour davantage argumentée, notamment pour les expressions émotionnelles vocales non verbales (cf. Chapitre 2, § 2.4.2.3. [361,362]). De nombreuses études ont retrouvé l'implication des structures cérébrales temporo-mésiales, telles que l'amygdale et la formation hippocampique, dans le traitement de stimuli émotionnels vocaux [364]. Toutefois, le traitement explicite de ces stimuli au cours de notre étude pourrait avoir entraîné une implication indirecte de l'amygdale. Dans ce sens, des lésions des structures cérébrales temporo-mésiales ne sont pas systématiquement associées à des déficits de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive, notamment concernant la peur. Ces résultats suggèrent que les capacités de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles non verbales impliquent davantage la mobilisation d'un réseau cérébral distribué bilatéralement et au sein duquel la contribution des structures cérébrales temporo-mésiales n'est pas prédominante comparativement aux autres structures constituant ce réseau. La modulation des capacités de reconnaissance émotionnelle des patients ELT en fonction de certaines caractéristiques cliniques pourrait également dépendre de l'implication respective des structures cérébrales extra-temporales dans ces capacités. Par exemple, les patients ELT avec SH pourraient être davantage sujets à une modification de l'effet modulateur de l'amygdale sur les voies de traitement visuel sensoriel qui impacte la représentation d'un stimulus émotionnel notamment menaçant [575]. La mise en évidence chez les patients ELT droit avec SH d'anomalies de connectivité structurelle prédominantes au sein des régions occipito-temporales inférieures étaye cette hypothèse [539]. Rappelons que Riley et collaborateurs (2015) avaient également retrouvé chez les patients ELT une atteinte bilatérale de l'intégrité du faisceau longitudinal inférieur connectant les régions occipito-temporales [538]. Dans ce contexte, d'autres études visant à préciser l'impact d'une ELT sur les réseaux cérébraux sous-tendant respectivement les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et en modalité auditive apparaissent nécessaires. A

notre connaissance, à ce jour, aucune étude en neuroimagerie n'a exploré le substrat cérébral des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive chez des patients ELT.

Au regard de ces données, nos résultats n'appuient que partiellement l'hypothèse d'une latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel en fonction de la valence émotionnelle des stimuli, ou du comportement d'approche ou d'évitement auquel les émotions sont associées (cf. Chapitre 2, § 2.3.4.). L'hémisphère cérébral droit apparaît jouer un rôle prédominant dans les capacités de reconnaissance émotionnelle. Toutefois, seule une contribution différentielle de chacun des hémisphères cérébraux pour les processus de reconnaissance des expressions émotionnelles de valence négative, et plus spécifiquement des expressions faciales de peur, était relevée. De tels effets de latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel n'étaient pas retrouvés pour les processus de reconnaissance des expressions vocales émotionnelles. Certains auteurs suggèrent que les effets de latéralisation hémisphérique du traitement émotionnel pourraient varier en fonction du niveau (automatique vs. contrôlé) ou de la composante (l'expérience et l'expression vs. la perception) de ce traitement [350,351]. Nos résultats suggèrent qu'au sein même de la composante perceptive, la modalité sensorielle de présentation des stimuli (visuelle vs. auditive) doit également être considérée.

1.1.5. Absence d'effet de l'âge de début et de la durée d'épilepsie sur les capacités de reconnaissance émotionnelle ?

Dans notre étude, il n'était pas retrouvé d'impact de l'âge de début ou de la durée d'épilepsie sur les performances de reconnaissance émotionnelle des patients ELT. Néanmoins, ces résultats, et notamment l'absence d'effet de l'âge de début d'épilepsie, semblent être à pondérer. En effet, les patients ELT présentaient des déficits de reconnaissance émotionnelle affectant plus spécifiquement les émotions de peur, de dégoût et neutres (en modalité visuelle). Or, le même pattern de déficits a été mis en évidence chez des enfants ELT mésial [519]. Par ailleurs, d'un point de vue développemental, ces émotions sont reconnues plus tardivement que les autres émotions primaires [369,375]. Afin d'évaluer si les déficits de reconnaissance émotionnelle des patients ELT sont d'origine développementale, nous avons comparé les performances des patients ELT avec un âge de début d'épilepsie précoce (i.e. inférieur ou égal à 5 ans) et les performances des patients ELT avec un âge de début d'épilepsie plus tardif (i.e. supérieur à cinq ans). Néanmoins, le développement des performances de reconnaissance émotionnelle s'étend bien au-delà des cinq premières années de vie. En effet, c'est seulement après plus de dix années de vie que les capacités de reconnaissance émotionnelle des enfants sont comparables à celles des adultes [370,379,380]. Par conséquent, la limite d'âge de début d'épilepsie fixée afin d'évoquer une origine développementale aux troubles de reconnaissance émotionnelle des patients ELT pourrait ne pas être assez élevée. Par ailleurs, l'hypothèse d'une puissance statistique insuffisante pour pouvoir mettre en évidence l'influence de certaines caractéristiques cliniques ne peut être exclue.

1.1.6. Interprétation des troubles de reconnaissance émotionnelle

Quelques hypothèses peuvent d'ores et déjà être écartées et quelques pistes évoquées concernant l'origine des troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT. Tout d'abord, les déficits de reconnaissance émotionnelle des patients ELT pourraient être sous-tendus par un déficit perceptif plus global en modalité visuelle et en modalité auditive. Néanmoins, les difficultés de reconnaissance émotionnelle ne semblent pas être attribuables à des déficits gnosiques (en modalité visuelle ou auditive), puisqu'aucun des participants inclus dans notre étude ne présentait de tels déficits. Par ailleurs, les patients ELT présentant régulièrement des troubles mnésiques et phasiques, un déficit d'accès au lexique ou une perte des concepts sémantiques associés aux émotions pourraient également être supposés. Néanmoins, aucun des patients ELT ne présentait de déficit phasique ou mnésique sévère. Pour l'ensemble des participants, les concepts sémantiques associés à chacune des catégories émotionnelles présentées semblaient préservés puisque les participants parvenaient à relater un événement associé à chacune de ces catégories. L'influence potentielle de difficultés d'accès au lexique sur les performances de reconnaissance émotionnelle était également limitée par la présentation des étiquettes verbales des différentes catégories émotionnelles possibles après chaque essai. Concernant spécifiquement l'exploration des capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive, l'influence du traitement linguistique sur le traitement émotionnel était contrôlée par l'utilisation de stimuli émotionnels non verbaux (i.e. des cris émotionnels). Plus globalement, l'impact du niveau cognitif global des patients ELT sur leurs performances de reconnaissance émotionnelle était pris en compte en considérant le score à la MoCA comme covariable au sein des analyses statistiques. Néanmoins, il a récemment été suggéré qu'un manque de contrôle cognitif (i.e. une incapacité à mobiliser des ressources cognitives pour le traitement d'informations pertinentes et l'inhibition d'informations non pertinentes) pourrait engendrer une interférence entre les stimuli émotionnels et ainsi sous-tendre des biais émotionnels [576]. Une étude récente de Gomez-Ibañez et collaborateurs (2014) appuie cette hypothèse : leurs travaux ont montré une corrélation positive entre les performances de reconnaissance émotionnelle et les performances exécutives chez les patients ELT mésial et présentant une épilepsie généralisée idiopathique [577]. Par conséquent, d'autres études apparaissent nécessaires afin de préciser les étapes du traitement émotionnel spécifiquement altérées chez les patients ELT et sous-tendant leurs difficultés de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et en modalité auditive. Par ailleurs, un déficit des capacités de reconnaissance émotionnelle dans une modalité sensorielle donnée n'implique pas forcément la présence d'un déficit des capacités de reconnaissance émotionnelle dans des situations plus écologiques, en modalité multisensorielle [578]. Dans ce contexte, d'autres études devront préciser si des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité auditivo-visuelle sont relevés chez les patients ELT.

1.2. Troubles des capacités d'expérience émotionnelle

1.2.1. Présence d'un hyperarousal pour les stimuli émotionnellement neutres

Les résultats de notre seconde étude comportementale étayent l'hypothèse d'une modification de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT. Plus spécifiquement, les patients ELT présentent un hyperarousal pour les stimuli émotionnellement neutres. En effet, une augmentation de l'expérience émotionnelle d'arousal lors du traitement de scènes émotionnellement neutres était retrouvée chez les patients ELT comparativement aux participants contrôles sains. Par ailleurs, une tendance à la diminution de l'expérience émotionnelle d'arousal lors du traitement de scènes plaisantes était également relevée.

Par conséquent, contrairement à ce qui était suggéré par les résultats comportementaux des études de Batut et collaborateurs (2006) et de Labudda et collaborateurs (2014), les difficultés de traitement émotionnel chez les patients ELT n'apparaissent pas limitées à des difficultés de reconnaissance émotionnelle. Nos résultats ne contredisent toutefois pas totalement les résultats de ces précédentes études, qui n'avaient pas exploré l'expérience émotionnelle d'arousal de stimuli émotionnellement neutres. Il convient cependant de rappeler que les dimensions d'arousal et de valence des stimuli présentés n'étaient que partiellement contrôlées au sein de ces précédentes études. De plus, un effet test-retest et un effet d'habituation modifiant les évaluations d'expérience émotionnelle ne pouvaient être exclus.

Les modifications d'expérience émotionnelle relevées au sein de notre étude chez les patients ELT ne semblent pas attribuables à un contrôle partiel des dimensions de valence ou d'arousal des stimuli présentés (qui étaient rigoureusement spécifiées). Par ailleurs, les évaluations relatives à l'expérience émotionnelle de valence et d'arousal des stimuli présentés par les participants contrôles sains confirment la validité de notre sélection. Notons que chez les patients ELT et les participants contrôles sains, il n'était pas mis en évidence d'effet plafond ou d'effet plancher dans l'évaluation de l'expérience d'arousal et de valence des stimuli présentés, ce qui aurait également pu limiter l'interprétation des résultats.

1.2.2. Congruence partielle entre les troubles de reconnaissance émotionnelle et d'expérience émotionnelle

Il a été suggéré que l'expérience émotionnelle personnellement vécue pourrait constituer un support à la reconnaissance émotionnelle chez autrui, qui serait alors davantage conceptualisée comme un mécanisme d'empathie (cf. Chapitre 2, § 2.5.2 et 4.). Néanmoins, à partir de nos résultats, nous ne pouvons que partiellement corroborer cette hypothèse. En effet, une modification de l'expérience

émotionnelle et des troubles de reconnaissance des expressions faciales pour des stimuli émotionnellement neutres étaient retrouvés chez les patients ELT. Néanmoins, pour des stimuli émotionnels de valence négative, il n'était pas relevé de modification de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT alors même que leurs performances de reconnaissance émotionnelle étaient altérées. Toutefois, un effet du type de stimuli utilisés (des expressions émotionnelles dans l'étude 1, des photographies de scènes émotionnelles dans l'étude 2) pourrait sous-tendre ce constat. Par ailleurs, il convient de souligner que le rapport verbal ne reflète qu'une partie de l'expérience émotionnelle, ce qui pourrait par conséquent limiter la mise en évidence de modifications de l'expérience émotionnelle (cf. Chapitre 2, § 2.5.1., [278,298,299]).

Dans ce contexte, l'étude des changements d'activité du système nerveux autonome associés à l'expérience émotionnelle constitue une perspective de recherche intéressante. En effet, la réponse de conductance électrodermale est notamment considérée comme étant un marqueur neurophysiologique de l'expérience émotionnelle d'arousal. Chez quelques patients ELT (n= 8), Banks et collaborateurs (2014) ont récemment mis en évidence une corrélation négative entre l'amplitude de cette réponse lors du traitement implicite des expressions faciales (de valence négative, positive et émotionnellement neutres) et le volume de l'insula droite [540]. L'insula est une structure somatosensorielle dont l'implication dans les capacités d'expérience émotionnelle est bien argumentée (cf. Chapitre 2, § 2.5.2. [386–388]). Par ailleurs, l'insula est hautement connectée aux structures temporo-mésiales, elle est fréquemment impliquée dans la génération de crises d'épilepsie [579,580] et son volume apparaît réduit chez les patients ELT [581].

1.3. Troubles des capacités de théorie de l'esprit

1.3.1. Troubles des capacités de théorie de l'esprit cognitive et affective

Les résultats de notre troisième étude comportementale ont permis d'argumenter et de spécifier l'impact d'une ELT unilatérale sur les capacités de TdE. Au cours de cette étude, les patients ELT (comparativement aux participants contrôles sains) présentaient des performances déficitaires à l'ensemble des tâches de TdE administrées. Conformément à nos hypothèses, nos résultats sont en faveur d'une altération des capacités de TdE cognitive chez les patients ELT. En effet, les patients ELT (comparativement aux participants contrôles sains) présentaient des performances altérées aux tâches de compréhension de sarcasmes et de compréhension d'actions mentales. De façon intéressante, Cohn et collaborateurs (2014) ont récemment confirmé la présence de difficultés de compréhension de sarcasmes chez les patients ELT (de type et d'étiologie non spécifiés) [582].

Par ailleurs, nous répliquons les résultats de précédentes études identifiant la présence de troubles de TdE chez les patients ELT à partir de la tâche des faux pas (cf. Chapitre 2, § 3.1).

L'analyse des différents sous-scores à la tâche des faux pas que nous avons effectuée corrobore l'existence conjointe de difficultés de TdE cognitive et affective. Au sein des précédentes études, la présence de difficultés de TdE affective à la tâche des faux pas demeurait controversée. En effet, parmi les quelques études ayant analysé les différents sous-scores à la tâche des faux pas [188,545,549,551], deux d'entre elles ne retrouvaient pas de difficulté d'inférence sur les états mentaux affectifs chez les patients ELT [188,545]. Toutefois, l'administration d'une forme réduite de la tâche des faux pas dans ces études constituait une limite méthodologique à l'interprétation des résultats.

Le niveau de performance des patients ELT semble néanmoins varier en fonction de la tâche de TdE considérée. En effet, seules les tâches de compréhension de sarcasmes et des faux pas présentaient un pouvoir discriminant significatif entre les patients ELT et les participants contrôles sains. Environ 50 % des patients ELT présentaient un score déficitaire à la tâche de compréhension de sarcasmes et 84 % des patients ELT présentaient un score déficitaire à la tâche des faux pas. Par conséquent, ces tâches pourraient être utilisées afin d'évaluer les capacités de TdE des patients ELT en pratique clinique. Bien que la tâche de compréhension d'actions mentales et la tâche de compréhension de sarcasmes puissent toutes deux être considérées comme des épreuves évaluant les capacités de TdE cognitive, leur niveau de complexité apparaît différent. En effet, dans le cadre de la tâche de compréhension d'actions mentales, l'inférence sur les états mentaux cognitifs du protagoniste peut être directement réalisée sur la base des éléments décrivant le contexte social qui apparaît concordant avec les actions du protagoniste. En revanche, dans la tâche de compréhension de sarcasmes, le participant est confronté à une situation contrefactuelle puisque les propos du protagoniste nécessitent une interprétation non littérale (l'interprétation littérale des propos étant en discordance avec le contexte social décrit). Une interprétation non littérale des propos du protagoniste pourrait nécessiter une représentation de la prosodie émotionnelle de ces propos. Ainsi, au sein de la tâche des sarcasmes, l'intrication d'une composante affective à l'inférence d'états mentaux cognitifs apparaît plus prégnante que dans la tâche de compréhension d'actions mentales. Par ailleurs, comparativement à la tâche de compréhension de sarcasmes, davantage de patients ELT présentaient des déficits à la tâche des faux pas nécessitant une inférence sur les états mentaux cognitifs et affectifs. Globalement, ces résultats suggèrent que les patients ELT sont moins sujets à des difficultés de TdE lorsque les inférences portent sur des états mentaux uniquement de nature cognitive, que lorsque les inférences portent également sur des états mentaux de nature affective ou nécessitent une intégration des dimensions cognitives et affectives de ces états mentaux.

1.3.2. Absence d'effet du type, de l'étiologie et de la latéralité de l'épilepsie

Quelle que soit la tâche de TdE administrée, il n'est pas mis en évidence au cours de notre étude de modulation des performances de TdE en fonction du type, de l'étiologie et de la latéralité de l'épilepsie. L'impact de ces caractéristiques cliniques demeurait à préciser. En effet, les troubles de TdE ont essentiellement été documentés chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale (cf. Chapitre 3, § 3.1.). Bien que controversés, les résultats de quelques études laissaient supposer que les patients ELT cryptogénique ou ELT latéral pourraient également présenter des troubles de TdE [548–551]. Les résultats de l'étude de Giovagnoli et collaborateurs (2011) suggéraient cependant que les patients ELT présentant une SH seraient les plus à risque de présenter des troubles de TdE à la tâche des faux pas [549]. Néanmoins, au cours de cette dernière étude, la latéralité de l'épilepsie n'était pas considérée au sein des analyses. Par ailleurs, les patients ELT avec SH présentaient un début d'épilepsie plus précoce et une durée d'épilepsie plus importante comparativement aux patients ELT sans SH (de type et d'étiologie variés). Nos résultats soutiennent que les patients ELT droit présentent des performances de TdE comparables à celles des patients ELT gauche. Notons que le réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE apparaît bilatéralement distribué [433–436]. Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de différence de performances de TdE entre les patients ELT avec SH et les patients ELT cryptogénique, tout en considérant un effet potentiel de la latéralité de l'épilepsie. A l'inverse, nos résultats suggèrent que l'âge de début et la durée de l'épilepsie constituent des facteurs de risque cliniques aux troubles de TdE chez les patients ELT.

1.3.3. Effet de l'âge et de la durée de l'épilepsie

Conformément à nos hypothèses, l'âge de début et la durée de l'épilepsie constituent des caractéristiques cliniques prédictives des performances de TdE (notamment à la tâche des faux pas). Plus la durée d'épilepsie est importante ou plus l'épilepsie a débuté précocement, plus les patients ELT sont à risque de présenter des troubles de TdE. Rappelons qu'un âge de début précoce et une longue durée d'épilepsie sont associés à davantage d'anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles au sein des régions temporales et extra-temporales sous-tendant notamment les capacités de TdE. Les précédentes études ayant testé les implications respectives de l'âge de début et de la durée d'épilepsie sur les performances de TdE chez des patients ELT présentaient des résultats contradictoires (cf. Chapitre 3, § 3.1.1.4., [188,545,546]). Au sein de cette troisième étude, nous n'avons pas retrouvé de contribution plus importante de l'un de ces deux facteurs sur les performances de TdE par rapport à l'autre. Par conséquent, les troubles de TdE relevés chez les patients ELT pourraient tant être de nature développementale que résulter d'anomalies cérébrales engendrées par une pathologie épileptique chronique.

1.3.4. Interprétation des troubles de théorie de l'esprit

Les résultats de cette troisième étude comportementale ont permis de spécifier davantage la nature des troubles de TdE chez les patients ELT ainsi que leur fréquence. Par ailleurs, différents arguments laissent à penser que la faiblesse cognitive générale relevée chez les patients ELT, et notamment des capacités de traitement périphérique nécessaires à la réalisation des tâches de TdE, ne peut rendre compte de l'ampleur de leurs déficits de TdE. En effet, afin d'analyser les performances de TdE des patients ELT comparativement aux participants contrôles sains, les performances des participants aux situations contrôles (et notamment la compréhension d'actions physiques et de remarques sincères) étaient considérées comme covariables. Il en était de même pour le score à la MoCA. Par ailleurs, la procédure d'administration des tâches de TdE visait à limiter l'implication de processus cognitifs mnésiques ou phasiques (les participants lisaient les scénarios présentés sur leur propre support, et ils pouvaient les relire si nécessaire pour une meilleure compréhension). Rappelons également qu'aucun des patients inclus ne présentait de déficit mnésique ou phasique sévère, ni de trouble instrumental. Enfin, au cours de chacune des tâches de TdE administrées, la compréhension générale du contexte par les participants était vérifiée par l'intermédiaire de questions contrôles. Comme suggéré précédemment, deux études récentes de Giovagnoli et collaborateurs (2011, 2013) soutiennent qu'une altération des capacités de TdE chez les patients ELT et épileptiques du lobe frontal peut être considérée indépendamment de l'altération d'autres compétences cognitives [549,551]. Néanmoins, au-delà de cette première caractérisation, les investigations futures devront déterminer quelles sont les composantes du processus inférentiel qui sont affectées chez les patients ELT (cf. Chapitre 2, § 3.3.3. [429]). Il a notamment été développé des paradigmes expérimentaux permettant de différencier les implications respectives des différents processus d'utilisation des connaissances liées à la TdE dans les déficits de TdE (tels que l'inhibition de sa propre perspective ou l'orientation de l'attention vers des indices pertinents de l'environnement) qui pourraient être utilisés à cet égard [429,432,449,450].

1.4. Troubles de cognition sociale et empathie

L'administration du questionnaire IRI au cours des études comportementales menées nous a permis de préciser le niveau d'empathie des patients ELT comparativement à des participants contrôles sains. Plus spécifiquement, une altération des capacités et réponses empathiques des patients ELT est argumentée, notamment dans leur dimension cognitive. A l'inverse, il n'est pas mis en évidence de perturbation des capacités et réponses empathiques dans leur dimension affective chez les patients ELT. Contrairement à ce qui avait été suggéré, l'absence de modification des capacités et réponses d'empathie affective des patients ELT ne semble pas attribuable à une conscience partielle de

leurs difficultés de cognition sociale qui aurait pu se traduire par des scores à l'IRI non différenciables des participants contrôles sains [188]. En effet, au cours des études comportementales menées, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les niveaux d'empathie évalués par les patients ELT eux-mêmes ou par les proches des patients ELT (i.e. en hétéro-évaluation) à partir de l'IRI. Par conséquent, les patients ELT semblent évaluer adéquatement leurs capacités et réponses empathiques. Contrairement à ce qui avait été retrouvé au cours de précédentes études, il n'est pas retrouvé d'association entre les performances de reconnaissance émotionnelle et le niveau d'empathie [493–495]. Néanmoins, les capacités de reconnaissance émotionnelle ne constituent pas en tant que telles une mesure du mécanisme de contagion émotionnelle, ni du ressenti émotionnel face à l'état émotionnel d'autrui. Par ailleurs, les niveaux d'empathie affective des patients ELT ne différaient pas de ceux des participants contrôles sains. De même, il n'est pas mis en évidence de relation entre les modifications de l'expérience émotionnelle (personnellement vécue) et les niveaux d'empathie. Néanmoins, seule l'association entre les niveaux d'arousal pour les stimuli neutres et les niveaux d'empathie était testée. Par ailleurs, comme exposé précédemment, le rapport verbal ne reflète qu'une partie de l'expérience émotionnelle, qui est alors évaluée de façon subjective et consciente. C'est davantage la composante automatique et somatosensorielle de l'expérience émotionnelle personnellement vécue qui pourrait être associée au ressenti émotionnel face à l'état émotionnel d'autrui. A l'inverse, nous avons montré que la sévérité des troubles de TdE est prédictive du niveau d'empathie des patients ELT. Plus spécifiquement, une diminution des performances à la tâche des faux pas chez les patients ELT était associée à une diminution des capacités d'empathie (cognitive et affective). Rappelons que chez les patients ELT, seuls les niveaux d'empathie cognitive étaient inférieurs à ceux des participants contrôles sains et les performances de TdE à la tâche des faux pas étaient fréquemment altérées. Par conséquent, ce résultat confirme les résultats de précédentes études suggérant que la TdE (notamment affective) est un concept proche de l'empathie cognitive et pourrait moduler le ressenti émotionnel face à l'état émotionnel d'autrui [494,506].

1.5. Association entre les troubles de cognition sociale, les troubles dépressifs et l'altération de la qualité de vie chez les patients épileptiques du lobe temporal

1.5.1. Caractérisation des troubles dépressifs associés à l'épilepsie du lobe temporal à partir d'une approche dimensionnelle

Conformément à nos hypothèses et aux données de la littérature, l'analyse des scores au BDI a mis en évidence la présence d'une symptomatologie dépressive plus sévère chez les patients ELT comparativement aux participants contrôles sains [132,134]. Par ailleurs, chez les patients ELT, comparativement aux participants contrôles sains, il était relevé : des niveaux d'anxiété (évalués à partir du STAI), d'affectivité négative (évalués à partir de la PANAS), d'anhédonie physique et sociale (évalués à partir de la PAS et de la SAS), d'apathie (évalués à partir de la LARS) et d'alexithymie (évalués à partir de la TAS-20) plus élevés ; ainsi qu'un niveau d'affectivité positive (évalué à partir de la PANAS) moins élevé. Certaines de ces perturbations psychocomportementales avaient déjà été identifiées et associées à la présence de troubles dépressifs chez les patients ELT (cf. Chapitre 1, § 4.4.). Ainsi, la présence de troubles anxieux constitue une fréquente comorbidité à la présence de troubles dépressifs chez les patients épileptiques [105,110,135]. Bien que moins exploré, un niveau élevé d'alexithymie a également été retrouvé et identifié comme un facteur prédictif des troubles dépressifs et anxieux chez les patients ELT [181,188]. Il a récemment été suggéré que la comorbidité relevée entre les troubles dépressifs et anxieux associés à l'épilepsie résulte de la symptomatologie affective qu'ils partagent [137]. Dans le cadre du modèle tripartite, cette fréquente comorbidité pourrait être spécifiquement sous-tendue par un niveau d'affectivité négative élevé, c'est-à-dire une détresse subjective importante et des engagements déplaisants fréquents avec l'environnement [155]. Cette hypothèse devrait néanmoins faire l'objet d'un étayage au cours de futures études chez les patients ELT. Le faible niveau d'affectivité positive retrouvé chez les patients ELT fait quant à lui référence à des engagements agréables avec l'environnement peu fréquents et il renvoie à une anhédonie. De façon intéressante, des niveaux d'anhédonie physique et sociale élevés ont également été retrouvés chez les patients ELT (à partir de SAS et de la PAS). Rappelons que parmi les symptômes caractérisant les troubles dépressifs inter-ictaux associés à l'épilepsie, l'anhédonie a été proposée comme son meilleur marqueur [162]. Par ailleurs, nous avons retrouvé la présence d'une apathie chez 58 % des patients ELT inclus au cours des études comportementales menées. A notre connaissance, aucune étude n'avait encore documenté la présence d'une apathie fréquente chez les patients ELT. Bien que l'apathie puisse être définie comme un syndrome (non attribuable à d'autres pathologies, [171]), elle est fréquemment associée à la présence d'un trouble dépressif [175]. Pour

certain auteurs, cette fréquente comorbidité pourrait être expliquée par un recouvrement partiel de leur symptomatologie [176,177]. De façon intéressante, l'anhédonie a été proposée comme le facteur commun aux troubles dépressifs et à l'apathie. Dans ce contexte, les liens entretenus entre la présence d'un trouble dépressif et d'une apathie chez les patients ELT, notamment au travers de l'anhédonie, devront être précisés aux cours d'investigations futures.

1.5.2. Association entre les troubles de cognition sociale, la symptomatologie dépressive, et l'altération de la qualité de vie

A première vue, il existe une similarité entre les troubles de cognition sociale qui peuvent être décrits chez les patients présentant un trouble dépressif (sans épilepsie associée) et les patients ELT. En effet, chez les patients présentant un trouble dépressif, des troubles de reconnaissance émotionnelle associés à la présence de biais de négativité, de TdE et d'empathie ont notamment été documentés (cf. Chapitre 1, § 4.7., [268–270]). Les données de la littérature antérieure et les résultats de nos études menées soutiennent également la présence de tels troubles de cognition sociale chez les patients ELT. Chez les patients présentant un trouble dépressif, la sévérité des troubles de cognition sociale constitue un facteur prédictif de la sévérité des troubles dépressifs (évaluée avec le BDI). Chez les patients ELT, nous n'avons pas retrouvé cette association. Ainsi, nous répliquons les résultats des précédentes études de Bonora et collaborateurs (2011) et Broicher et collaborateurs (2012) effectuées chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale [188,513]. Néanmoins, nous avons suggéré qu'une analyse plus fine de la symptomatologie dépressive (souvent complexe et atypique chez les patients ELT), selon une approche dimensionnelle, devrait permettre la mise en évidence de liens entre la sévérité de certaines perturbations psychocomportementales et la sévérité des troubles de cognition sociale.

Conformément à nos hypothèses, nos résultats suggèrent que la sévérité de certaines perturbations psychocomportementales communément relevées en cas de troubles dépressifs est prédictive de la sévérité de certains troubles de cognition sociale. Considérant les capacités de TdE, nous avons retrouvé qu'une augmentation de la sévérité de l'anhédonie chez les patients ELT est prédictive d'une diminution des capacités de TdE cognitive et affective. Plus spécifiquement, plus les patients présentaient une diminution de leurs niveaux d'affectivité positive (évalués avec la PANAS) et d'anhédonie (notamment physique évalués avec la PAS), plus l'altération de leurs performances à la tâche des faux pas et à la tâche de compréhension de sarcasmes était importante. Néanmoins, contrairement à ce qui avait été supposé, nous avons également retrouvé qu'une diminution du niveau d'affectivité négative (évalué avec la PANAS) est également prédictive d'une diminution des performances de TdE (à la tâche des sarcasmes), alors même que le niveau d'affectivité négative des patients ELT est supérieur à celui des participants contrôles sains. Par conséquent, les relations entre, d'une part, les niveaux d'affectivité (d'anhédonie et d'affectivité négative) et, d'autre part, les

capacités de TdE des patients ELT apparaissent complexes. Il peut être suggéré qu'une balance entre les stratégies de régulation affective et les capacités de TdE est requise pour permettre un comportement adapté. Par ailleurs, nous avons retrouvé une corrélation positive entre l'altération de la qualité de vie (et notamment le support social) des patients ELT et l'altération de leurs performances à la tâche de faux pas et de compréhension de sarcasmes. Une étude de Wei-Han et collaborateurs (2015) a récemment étayé la présence d'une association entre l'altération du fonctionnement social chez des patients ELT et la sévérité de leurs troubles de TdE à la tâche des faux pas [583]. D'autres études ont également mis en évidence que la sévérité des troubles dépressifs est prédictive de l'altération du support social chez les patients épileptiques [263,264]. Il a également été retrouvé qu'une augmentation de l'affectivité négative et une diminution de l'affectivité positive chez les patients épileptiques (évaluées avec la PANAS) sont prédictives d'un mauvais ajustement émotionnel et psychosocial et d'une altération de la qualité de vie [262]. Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent l'existence d'associations entre la présence de perturbations de l'affectivité, la sévérité des troubles de TdE et le fonctionnement social. Néanmoins, nos analyses ne permettent pas d'établir la direction des associations relevées. Tout d'abord, il peut être supposé que des troubles de TdE sont à l'origine d'une altération du fonctionnement social et perturbent l'affectivité des patients. Néanmoins, des perturbations de l'affectivité pourraient également nuire au fonctionnement social et par conséquent au développement des capacités de TdE. Enfin, une altération du fonctionnement social en lien avec l'épilepsie (du fait de la stigmatisation, de la réduction de la participation) pourrait entraver le développement des capacités de TdE et parallèlement perturber l'affectivité des patients ELT. Dans ce contexte, d'autres études apparaissent nécessaires afin d'éclaircir les liens entre les troubles de TdE, les perturbations de l'affectivité et du fonctionnement social.

Outre les relations relevées entre le niveau d'affectivité et les performances de TdE, une relation entre le niveau d'apathie et les capacités de traitement émotionnel des patients ELT est retrouvée. Plus spécifiquement, une augmentation des niveaux d'apathie (évalués avec la LARS) était associée à une augmentation des modifications de l'expérience émotionnelle chez les patients ELT (de l'hyperarousal pour les stimuli neutres). Inversement, une augmentation des niveaux d'apathie était associée à une augmentation des performances de reconnaissance de la neutralité émotionnelle des expressions faciales. Le niveau d'apathie avait déjà été identifié comme un facteur prédictif de difficultés de reconnaissance émotionnelle chez les patients parkinsoniens [584]. Dans ce contexte, d'autres études visant à préciser les relations entre le niveau d'apathie et les capacités de traitement émotionnel de stimuli émotionnellement neutres apparaissent nécessaires.

Considérant les autres difficultés de traitement émotionnel relevées, il n'était pas mis en évidence de corrélation entre la sévérité des troubles de reconnaissance des expressions faciales de peur et la sévérité des difficultés psychocomportementales ou de l'altération de la qualité de vie. Néanmoins, nous avons retrouvé que des déficits de reconnaissance des expressions faciales de dégoût (i.e. une émotion sous-tendant des comportements d'évitement) sont associés à une altération de la

qualité de vie et notamment du support social. Par conséquent, la présence d'une relation entre les difficultés de cognition sociale et le fonctionnement social des patients ELT est de nouveau étayée.

Il est toutefois important de noter que les associations relevées, au cours de nos études, entre les performances de cognition sociale, le niveau de sévérité de certaines perturbations psychocomportementales et l'altération de la qualité de vie (notamment dans sa dimension sociale) étaient relativement faible, n'expliquant qu'entre 8 et 19 % de la variance des performances. Dans ce contexte, d'autres études apparaissent nécessaires afin de préciser ces relations.

2. Impact d'une épilepsie du lobe temporal sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de cognition sociale

Au cours des études comportementales menées, les troubles de TdE sont apparus très fréquents, affectant plus de 80 % des patients ELT. Au-delà de cette première caractérisation, il nous semblait essentiel de déterminer les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles. La mise en évidence de troubles de TdE chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale telle que la SH est à ce jour bien documentée. Par ailleurs, les patients ELT avec SH constituent un groupe homogène du point de vue des mécanismes physiopathologiques à l'origine de leur épilepsie. Nous avons suggéré que l'ELT mésial avec SH impacte le réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE. Plus spécifiquement, nous supposons que les troubles de TdE identifiés chez ces patients sont le reflet d'anomalies cérébrales principalement situées à distance du foyer épileptique. Une quatrième étude en IRM fonctionnelle explorant les bases cérébrales des troubles de TdE chez des patients ELT mésial avec SH comparativement à des participants contrôles sains étaye cette hypothèse. Par ailleurs, l'analyse de données de neuroimagerie structurale préliminaires a permis de mettre en évidence que l'épaisseur corticale de certaines régions cérébrales à distance du foyer épileptique est prédictive des performances de TdE chez les patients ELT mésial avec SH.

2.1. Anomalies cérébrales fonctionnelles et troubles de théorie de l'esprit

Au cours d'une quatrième étude, la tâche *the animated shapes* était administrée à des patients ELT mésial avec SH et des participants contrôles sains durant un enregistrement en IRM fonctionnelle [487]. Pour rappel, au sein de cette tâche, des animations mettant en scène des triangles en mouvement et évoquant différents types d'interactions entre ces triangles étaient présentées. Ces interactions pouvaient être catégorisées comme des « interactions TdE » ou des « interactions non-TdE ». Au cours des interactions TdE, une manipulation perceptible d'états mentaux d'un triangle à l'égard de l'autre pouvait être relevée (ex. l'un se moque de l'autre). Les interactions non-TdE, qui correspondent aux situations contrôles, constituaient soit des interactions non spécifiques entre les triangles (i.e. des

interactions aléatoires), soit des interactions physiques (i.e. des interactions dirigées vers un but, ex. l'un poursuit l'autre). Les participants étaient invités à catégoriser l'animation présentée selon l'interaction perçue (TdE, dirigée vers un but ou aléatoire) immédiatement après sa présentation. L'analyse des données d'IRM fonctionnelle consistait à comparer les activations et désactivations cérébrales induites par la présentation des interactions TdE comparativement aux interactions non-TdE chez les patients ELT mésial avec SH et les participants contrôles sains.

Les résultats comportementaux de cette étude soutiennent que des difficultés de TdE peuvent être relevées chez les patients ELT mésial avec SH à partir de tâches utilisant un matériel non verbal. En effet, chez les patients ELT mésial avec SH (comparativement aux participants contrôles sains) des difficultés de catégorisation des interactions TdE étaient retrouvées. Les patients ELT catégorisaient davantage ces interactions TdE comme étant des interactions non-TdE. Nos résultats étayaient ainsi les résultats de Broicher et collaborateurs (2012) identifiant chez les patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale des difficultés à interpréter correctement les interactions TdE pour lesquelles ils accordent moins d'intentionnalité [188].

Les résultats de neuroimagerie sont en faveur d'un impact de l'ELT sur le recrutement du réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE. En effet, chez les participants contrôles sains, les analyses intra-groupes ont permis d'identifier le recrutement d'un large réseau cérébral occipito-temporo-pariétal bilatéral lors de la présentation des interactions TdE (comparativement aux interactions non TdE). De précédentes études, utilisant le même paradigme expérimental, avaient déjà mis en évidence le recrutement d'un tel réseau chez des participants contrôles sains [461–463, 556–558]. Chez les patients ELT mésial avec SH, ce réseau cérébral apparaissait beaucoup plus restreint.

Par ailleurs, à partir des analyses inter-groupes, des différences de recrutement des structures cérébrales classiquement impliquées dans les capacités de TdE ont été relevées entre les patients ELT et les participants contrôles sains pour les interactions TdE (comparativement aux interactions non-TdE). Plus spécifiquement, chez les patients ELT droit, une activation cérébrale plus importante lors de la présentation des interactions TdE (comparativement aux interactions non-TdE) était identifiée au sein du cortex préfrontal dorso-médian. Un recrutement plus important de cette région cérébrale avait déjà été associé à des déficits de TdE dans d'autres pathologies telles que la schizophrénie [463]. De plus en plus d'études soutiennent l'implication de cette région dans les capacités de TdE, et notamment dans les capacités de raisonnement explicite sur des états mentaux cognitifs (cf. Chapitre 2, § 3.4. [433,441]). A l'inverse, un recrutement moindre du précuneus était relevé chez les patients ELT droit comparativement aux participants contrôles sains pour les interactions TdE (comparativement aux interactions non-TdE). Le précuneus serait notamment impliqué dans des capacités cognitives de haut niveau, incluant l'imagerie mentale visuo-spatiale ainsi que la formation et le traitement des représentations liées au soi [455]. Il n'était pas retrouvé de différence d'activation au sein des régions cérébrales sous-tendant les capacités d'inférence explicite sur les états mentaux chez les patients ELT gauche (comparativement aux participants contrôles sains). Néanmoins, un

recrutement plus important des régions temporo-mésiales controlatérales au foyer épileptique, et notamment du cortex entorhinal, était retrouvé. Le cortex entorhinal, qui reçoit les connections afférentes de la voie visuelle, est fortement connecté à l'hippocampe. Ces structures cérébrales pourraient être impliquées dans des processus de *binding* [585]. Comme suggéré par Broicher et collaborateurs (2012), cette activation pourrait être le reflet de mécanismes de compensation [533]. Notons qu'il n'est pas mis en évidence de différence d'activation entre les patients ELT et les participants contrôles sains au sein du pôle temporal. Chez les participants contrôles sains, cette structure cérébrale n'était pas non plus recrutée lors des interactions TdE comparativement aux interactions non-TdE (à partir de l'analyse intra-groupe). Ces résultats sont en faveur d'une implication moindre du pôle temporal dans les tâches de TdE utilisant un matériel non verbal [458], qui pourrait davantage sous-tendre la compréhension des concepts verbaux associés à la TdE que l'inférence des états mentaux [429].

Par ailleurs, nos résultats soutiennent que l'âge de début module le recrutement du réseau cérébral classiquement impliqué dans les capacités de TdE. Plus spécifiquement, chez les patients ELT droit, l'âge de début d'épilepsie était prédictive du recrutement du cortex ventro-médian et de la jonction temporo-pariétale. Plus l'épilepsie avait débuté précocément, au moins ces régions cérébrales étaient recrutées lors des interactions TdE (comparativement aux interactions non-TdE). De plus en plus d'études comportementales lésionnelles et en neuroimagerie soutiennent l'implication de ces régions cérébrales dans les capacités d'inférence explicite sur des états mentaux. Le cortex préfrontal ventro-médian serait notamment impliqué dans l'inférence d'états mentaux affectifs [420,421,423,433,438–440]. La jonction temporo-pariétale sous-tendrait plus spécifiquement les processus d'orientation de l'attention vers des stimuli pertinents de l'environnement, permettant ainsi la formation des états mentaux [429,449,450].

Les difficultés de TdE chez les patients ELT apparaissent également sous-tendues par la présence d'anomalies cérébrales fonctionnelles au sein de régions impliquées dans le décodage et la compréhension des mouvements biologiques et des actions (i.e. une composante implicite de TdE) [462,463]. Plus particulièrement, une diminution des activations cérébrales était constatée au niveau du gyrus fusiforme chez les patients ELT droit et de l'aire motrice supplémentaire chez les patients ELT gauche. Des anomalies cérébrales au sein de ces régions ont été préalablement associées à des troubles de TdE chez des patients présentant des troubles autistiques [556,558,586]. Enfin, chez les patients ELT droit (comparativement aux participants contrôles sains), un recrutement plus important du cervelet était constaté pour les interactions TdE comparativement aux interactions non-TdE. Le cervelet pourrait avoir une fonction modulatrice sur les processus émotionnels et cognitifs [587]. Son implication au cours de tâches d'interaction sociale et de TdE utilisant un matériel non verbal a été retrouvée au cours de précédentes études [464]. Par ailleurs, des déficits de TdE à la tâche des faux pas ont été retrouvés chez les patients avec une atrophie cérébelleuse [588].

Au total, bien que les patients ELT droit et gauche soient tous les deux sujets à une altération de leurs performances de TdE (de sévérité comparable), cette altération semble résulter d'anomalies cérébrales fonctionnelles distinctes. Ces anomalies cérébrales sont situées au sein de régions impliquées dans le raisonnement explicite sur les états mentaux (i.e. une composante explicite de TdE) mais également au sein de régions impliquées dans le décodage et la compréhension des états mentaux (i.e. une composante implicite de TdE). Notons toutefois que le seuil statistique choisi pour les analyses inter-groupes était relativement peu exigeant (non corrigé $p < .001$, avec 10 voxels) et il limitait par conséquent la puissance statistique de nos analyses. Néanmoins, ce seuil est connu pour permettre une balance entre les erreurs de type I et de type II [589]. Dans ce contexte, d'autres études visant à préciser la nature des déficits de TdE chez les patients ELT et les anomalies cérébrales fonctionnelles associées à ces déficits en fonction de la latéralité de l'épilepsie apparaissent nécessaires.

2.2. Anomalies cérébrales structurelles et troubles de théorie de l'esprit

Compte tenu de la fréquence et de la sévérité des troubles de TdE à la tâche des faux pas chez les patients ELT, nous avons entrepris d'essayer de caractériser les anomalies cérébrales structurelles pouvant être associées à de tels troubles. Dans d'autres pathologies, les troubles de TdE à la tâche des faux pas ont notamment été associés à des changements cérébraux structurels au niveau du cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal (à partir d'analyses morphométriques basées sur les voxels) [439,440]. Chez les patients présentant des lésions du cortex ventro-médian ou orbito-frontal une altération des performances à la tâche des faux pas ou au cours de tâches de TdE évaluant les capacités d'inférence sur des états mentaux affectifs est relevée [421,423,438]. Par conséquent, il peut être supposé que chez les patients ELT, les anomalies cérébrales structurelles au sein des régions préfrontales (ventro-médianes et/ou orbito-frontales) pourraient survenir par le biais d'anomalies de connectivité avec les structures temporo-mésiales, et affecter leurs capacités de TdE cognitive et affective relevées à partir de la tâche des faux pas [545,549].

Pour investiguer cette hypothèse, les mesures d'épaisseur corticale ont été extraites chez 39 patients ELT mésial avec SH sur la base de leurs données d'IRM structurelle (en utilisant le logiciel *Freesurfer*, version 5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Les analyses visaient à déterminer si des modifications de l'épaisseur corticale au sein du cortex sont prédictives des performances à la tâche des faux pas (et notamment du score global qui s'est révélé le plus discriminant entre les patients ELT et les participants contrôles sains au cours de notre troisième étude comportementale). Les résultats indiquaient que des augmentations de l'épaisseur corticale au niveau du cortex ventro-médian et orbito-frontal sont associées à une diminution des performances à la tâche des faux pas (i.e. du score global) chez les patients ELT mésial avec SH. Le fait que cette association soit positive pourrait

apparaître surprenant. Néanmoins, une étude précédente avait déjà retrouvé qu'une augmentation de l'épaisseur corticale du cortex orbito-frontal est associée à davantage de troubles dépressifs chez les patients ELT [201]. Rappelons que les processus de maturation cérébrale sont associés à une augmentation puis une diminution de l'épaisseur corticale au sein des régions cérébrales frontales probablement en lien avec des phénomènes de suppressions synaptiques qui pourraient débiter vers l'âge de douze ans [590,591]. C'est également vers cet âge que la capacité de détection de faux pas est considérée comme acquise (cf. Chapitre 2, § 3.5.). Ainsi, il peut être supposé que les dysfonctionnements temporo-mésiaux perturbent la maturation cérébrale des structures préfrontales, engendrant ainsi les troubles de TdE relevés chez les patients ELT mésial avec SH. Néanmoins, il reste à préciser si des perturbations de la connectivité structurelle entre les structures temporo-mésiales et préfrontales sont associées aux difficultés de TdE à la tâche des faux pas. Pour cela, il convient d'augmenter notre groupe de patients afin de considérer la latéralité de l'épilepsie au sein des analyses.

3. Limites expérimentales générales des études menées

Il ne peut être totalement exclu que les troubles de cognition sociale relevés chez les patients ELT au cours des études menées soient le reflet de la pathologie épileptique en tant que telle et de ses facteurs associés (tels que les effets secondaires des traitements pharmacologiques antiépileptiques) plutôt que le reflet de la physiopathologie de l'ELT elle-même. Afin de contrer cette limite expérimentale, l'ajout d'un groupe contrôle de patients épileptiques souffrant d'un autre type d'épilepsie (extra-ELT) aurait été nécessaire. Considérant spécifiquement l'effet des traitements pharmacologiques antiépileptiques, il est établi qu'en dépit de leur efficacité reconnue sur le contrôle des crises, ils peuvent avoir des effets néfastes sur les plans cognitif et psychocomportemental [592–599]. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre le nombre de traitements antiépileptiques et les capacités de cognition sociale évaluées (ces données ne sont pas présentées au sein des articles). Notons que d'autres études n'ont pas non plus retrouvé d'association entre le nombre de traitements antiépileptiques et les capacités de reconnaissance émotionnelle et de TdE chez des patients ELT pré-chirurgicaux [514,526,533,549,551]. Toutefois, une étude a mis en évidence chez des patients ELT mésial avec SH (pré- et post-chirurgicaux) une corrélation négative entre le nombre de traitements antiépileptiques pris au moment des passations et les performances de reconnaissance émotionnelle de visages exprimant la peur [600]. Néanmoins, ce résultat ne reflète pas nécessairement que le nombre de traitements antiépileptiques soit prédictif des troubles de reconnaissance émotionnelle chez les patients ELT. Un nombre élevé de traitements antiépileptiques constitue également le reflet de la gravité de l'épilepsie. Par ailleurs, le nombre de traitements antiépileptiques ne peut être assimilé à la charge médicamenteuse. A ce jour, une seule équipe à notre connaissance s'est intéressée à l'effet spécifique de certaines molécules sur les capacités de cognition sociale. Meletti et collaborateurs

(2009) ont identifié le phénobarbital comme ayant un effet néfaste sur la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de tristesse, de joie et de dégoût [514]. Au cours des études menées durant notre travail de thèse, nous retrouvons la présence fréquente de troubles de cognition sociale sévères chez les patients ELT alors même qu'aucun patient ELT inclus ne prenait de phénobarbital. De façon intéressante, nous avons également retrouvé la présence de troubles de cognition sociale chez un patient débutant une ELT alors même que son traitement antiépileptique n'avait pas encore été instauré (et notamment de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles de peur et de TdE). Enfin, plusieurs études ont mis en évidence la présence de troubles de cognition sociale plus importants chez les patients ELT comparativement à des patients souffrant d'épilepsie partielle non temporale et d'épilepsie généralisée idiopathique (également sous traitements antiépileptiques mais également soumis à des facteurs associés relativement similaires à ceux des patients ELT) [188,512,515,547]. Par conséquent, il apparaît raisonnable de supposer que, au-delà de la condition épileptique et de ses facteurs associés, l'ELT altère spécifiquement les réseaux cérébraux sous-tendant les capacités de cognition sociale. Néanmoins, il ne peut pas être totalement exclu que certaines molécules (telles que le phénobarbital) présentent un effet néfaste sur les capacités de cognition sociale des patients épileptiques. Dans ce contexte, de nouvelles études explorant directement ces effets apparaissent nécessaires. Ce type d'étude s'avère complexe compte tenu du nombre de variables à prendre en compte telles que la diversité des molécules, des combinaisons possibles entre ces dernières, de leurs dosages et de leurs durées de prescription, et nécessitent ainsi un recrutement important de participants.

Une autre limite de notre étude concerne l'évaluation de la chronicité et de la sévérité de l'épilepsie à partir de l'enregistrement de variables telles que la fréquence des crises. Tout comme de précédentes études, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la fréquence des crises et la sévérité des troubles de cognition sociale [549–551]. Néanmoins, l'impact des crises ne peut se résumer à sa fréquence, d'autant plus que cette dernière est généralement évaluée sur quelques mois. Par ailleurs, il est difficile pour certains patients d'évaluer cette fréquence, en lien avec les manifestations de la crise qui peuvent être subtiles ou avec l'amnésie de la crise en phase post-crise. Dans ce contexte, de plus en plus d'auteurs suggèrent de considérer d'autres variables relatives aux crises, telles que la fréquence et la localisation des anomalies interictales, ainsi que la longueur et la sévérité des crises d'épilepsie. Notons que ces paramètres ont été associés à d'autres perturbations cognitives classiquement décrites chez les patients ELT [601].

Chapitre 8.

Perspectives de recherche et conclusion

Notre travail de thèse a permis un approfondissement des connaissances sur les troubles de cognition sociale associés à l'ELT et notamment, une caractérisation plus précise de leur nature, de leur fréquence, de leurs facteurs de risque cliniques et de leurs bases cérébrales.

L'étude des troubles de cognition sociale associés à l'ELT n'en est pourtant qu'à son balbutiement. Comme exposé au sein du dernier chapitre, les investigations futures devront notamment permettre d'identifier plus précisément leur origine (en termes de processus de traitement), leurs substrats cérébraux et les liens entretenus avec certaines comorbidités psychocomportementales, chez les patients ELT. Parallèlement aux points déjà développés dans la discussion générale de nos résultats, nous souhaitons dans ce dernier chapitre revenir sur des perspectives de recherche plus globales qui semblent également importantes à considérer. Une conclusion générale portant sur l'ensemble des apports théoriques et méthodologiques de notre travail de thèse est finalement effectuée.

1. Etude des liens entre les troubles dépressifs et l'apathie

Au cours de ce travail de thèse, la présence d'une apathie fréquente chez les patients ELT a été documentée. Néanmoins, comme suggéré au cours de la discussion générale, les liens entretenus entre les troubles dépressifs et l'apathie, notamment au travers de l'anhédonie demeurent à préciser chez les patients ELT (cf. Chapitre 7, § 1.6.).

En effet, bien que l'apathie puisse être définie comme un syndrome non attribuable à d'autres affections [171]), l'apathie est également fréquemment associée à la présence d'un trouble dépressif [175]. Pour certains auteurs, cette comorbidité fréquente pourrait être expliquée par un recouvrement partiel de leur symptomatologie, notamment au travers de l'anhédonie [176,177]. Des anomalies fonctionnelles et structurelles au sein des réseaux striato-thalamo-corticaux impliquant notamment les cortex orbito-frontal, préfrontal-latéral, cingulaire antérieur, l'amygdale, les noyaux gris centraux et l'aire tegmentale ventrale sont relevés en cas d'apathie [602,603]. Ainsi, l'apathie est associée à des anomalies cérébrales partiellement communes à celles identifiées en cas de troubles dépressifs et de symptomatologie anhédonique chez les patients ELT, impliquant notamment les régions temporo-mésiales telles que l'amygdale et les régions préfrontales (cf. Chapitre 1, § 4.5.1.).

Au cours de ce travail de thèse, le niveau d'apathie des patients ELT et des participants contrôles sains était estimé à partir de la LARS [178]. Comme exposé précédemment, la LARS permet d'évaluer différentes dimensions de l'apathie : la curiosité intellectuelle, l'implication émotionnelle,

l'activité et la prise d'initiative ainsi que la capacité d'autocritique (cf. Chapitre 2, § 4.4.3). Par ailleurs, Sockeel et collaborateurs (2006) ont mis en évidence que la sévérité de la symptomatologie dépressive est associée au niveau de curiosité intellectuelle et, dans une moindre mesure, à l'activité et la prise d'initiative. Néanmoins, l'implication émotionnelle et la capacité d'autocritique ont été identifiées comme des dimensions spécifiques à l'apathie et non associées à la sévérité de la symptomatologie dépressive. Au cours de ce travail de thèse, seul le score global à la LARS était considéré. Nous n'avons pas établi si les patients ELT présentaient des niveaux supérieurs dans chacune des dimensions de l'apathie évaluées par la LARS comparativement aux participants contrôles sains. Aussi, nous n'avons pas étudié les liens entre l'apathie et, d'une part, la présence d'un trouble dépressif et, d'autre part, le niveau d'anhédonie.

Par conséquent, nous avons récemment entrepris de caractériser davantage les liens entre l'apathie (évaluée avec la LARS et en considérant ses dimensions) et, d'une part, la présence d'un trouble dépressif (évaluée avec le BDI) et, d'autre part, la présence d'une anhédonie (évaluée avec l'échelle d'affectivité positive de la PANAS, ainsi que la PAS et la SAS) chez les patients ELT. Comme attendu, nous avons retrouvé que la sévérité de l'apathie, notamment dans sa dimension de curiosité intellectuelle, apparaissait associée à la sévérité de la symptomatologie dépressive et de l'anhédonie chez les patients ELT. Néanmoins, les patients ELT présentaient également une capacité d'autocritique inférieure aux participants contrôles sains. Par ailleurs, la capacité d'autocritique n'apparaissait pas associée à la sévérité de la symptomatologie dépressive et de l'anhédonie chez les patients ELT. Enfin, chez certains patients ELT présentant une apathie sévère une symptomatologie dépressive n'était pas identifiée (ou elle apparaissait légère). Ces résultats préliminaires laissent supposer que l'apathie chez les patients ELT peut également être considérée comme un syndrome, indépendant de la présence d'un trouble dépressif. Néanmoins, cette hypothèse doit être étayée. Pour cela, nous avons récemment entrepris d'inclure de nouveaux patients ELT et participants contrôles sains à notre cohorte afin d'augmenter le pouvoir statistique de nos analyses et tester l'implication de facteurs de risque cliniques sur la sévérité de l'apathie.

2. Etude des bases cérébrales des troubles du traitement émotionnel

De plus en plus d'études en neuroimagerie fonctionnelle mais également quelques récentes études en neuroimagerie structurelle argumentent l'impact d'une ELT notamment mésiale avec lésion temporo-mésiale sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de traitement émotionnel (cf. Chapitre 3, § 1.4. et 2.2.). Les résultats de ces études soutiennent notamment l'implication d'anomalies cérébrales fonctionnelles au sein des structures cérébrales temporo-mésiales et de structures cérébrales plus à distance du foyer épileptique dans les difficultés de traitement émotionnel des patients. Par

ailleurs, des anomalies de connectivité fonctionnelle et structurelle au sein des régions temporo-mésiales, mais également entre les régions temporales et extra-temporales pourraient également soutenir les difficultés de traitement émotionnel. L'impact d'une ELT sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de traitement émotionnel apparaît indéniable. Néanmoins, au regard des difficultés de traitement émotionnel identifiées chez les patients ELT au cours des études menées durant ce travail de thèse, la présence d'un biais méthodologique au sein de ces précédentes études en neuroimagerie fonctionnelle ne peut être exclue. En effet, les paradigmes des études en neuroimagerie fonctionnelle explorant les bases cérébrales des troubles du traitement émotionnel chez les patients ELT consistent généralement à contraster les activations et désactivations cérébrales induites par la présentation de stimuli émotionnels et de stimuli émotionnellement neutres (cf. Chapitre 3, § 1.4. et 2.2.). Or, au cours de ce travail de thèse, la présence de troubles du traitement de la neutralité émotionnelle des stimuli chez patients ELT est argumentée. Dans ce contexte, l'utilisation de stimuli émotionnellement neutres comme stimuli contrôles non émotionnels n'apparaît pas adaptée à l'exploration des bases cérébrales du traitement émotionnel dans l'ELT, à moins de vérifier qu'ils soient traités comme tels par les patients ELT. Aussi, outre le contrôle de la dimension de valence, la dimension d'arousal des stimuli présentés doit elle aussi être rigoureusement contrôlée au sein des études en neuroimagerie fonctionnelle du traitement émotionnel. Rappelons que l'activation de l'amygdale, qui représente le focus de bon nombre de ces études, est également associée à l'expérience d'arousal [604]. Par conséquent, d'autres études précisant l'impact d'une ELT sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de traitement émotionnel apparaissent nécessaires. Aussi, l'utilisation au sein des études en neuroimagerie fonctionnelle de paradigmes événementiels semble constituer une alternative méthodologique intéressante pour l'étude du traitement émotionnel de stimuli émotionnels et neutres chez les patients ELT [605].

3. Caractérisation d'autres capacités de cognition sociale

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes centrés sur les capacités des patients ELT à attribuer des états mentaux transitoires et plus spécifiquement sur les capacités de reconnaissance émotionnelle et de TdE. Néanmoins, différentes capacités de cognition sociale n'ont pas du tout été abordées, telles que les capacités de cognition morale. Or, différents arguments laissent à penser que les patients ELT pourraient également présenter des troubles de telles capacités.

3.1. Définir la cognition morale

Les capacités de cognition morale ont un rôle fondamental dans la régulation de nos comportements lors de situations sociales, en permettant notamment d'être sensible au bien-être d'autrui. Des déficits de cognition morale ont été décrits en cas de lésion du cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal. Tel est le cas du patient EVR décrit par Damasio comme présentant une « *sociopathie acquise* » du fait de troubles des conduites sociales importants (marqués par un défaut d'inhibition, une irritabilité, une euphorie) et de la présence de comportements antisociaux, en dépit d'une préservation de son efficacité intellectuelle [280,333,606,607]. Notons que des déficits de cognition morale relativement similaires peuvent également être relevés chez les patients présentant une démence fronto-temporale à variante comportementale [608]. Les déficits de cognition morale entravent ainsi l'adaptation sociale, les relations interpersonnelles, l'intégration sociale des patients et présentent également des répercussions notables pour leur environnement social et notamment leurs proches.

Les capacités de cognition morale intègrent deux aspects (pour revue [392]). Le premier fait référence à l'acquisition de connaissances des conventions sociales et morales en vigueur dans notre société d'appartenance. Le second concerne les processus de prise de décision permettant d'appliquer nos connaissances des conventions sociales et morales durant les situations sociales auxquelles nous sommes confrontés et d'effectuer un jugement moral sur les comportements. Ces processus de prise de décision impliquent de disposer de capacités de raisonnement logique. Néanmoins, ils nécessitent également de pouvoir manifester des ressentis émotionnels adéquats lors des situations sociales vécues. Rappelons que pour Damasio, en présence d'une situation spécifique, les « *zones de convergence* » telles que le cortex ventro-médian et/ou orbito-frontal en connexion avec l'amygdale réactiveraient les « *marqueurs somatiques* » correspondants (cf. Chapitre 2, § 2.3.3., [280,333]). Elles permettraient ainsi d'anticiper les conséquences positives ou négatives de nos choix, guidant ainsi nos prises de décision [334]. Les processus de prise de décision nécessitent également des capacités d'inférences des intentions associées aux comportements (comme par exemple celle de nuire à autrui) pouvant moduler notre jugement moral.

3.2. Cognition morale et épilepsie du lobe temporal

Des altérations fonctionnelles et structurelles au sein des régions ventro-médianes et orbito-frontales sont fréquemment relevées chez les patients ELT, notamment en cas d'atteinte des structures temporo-mésiales telles que l'amygdale. Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles et structurelles au sein de ces régions pourraient sous-tendre les difficultés de TdE chez les patients ELT (comme cela a été étayé au cours de ce travail de thèse). Dans ce contexte, il peut être suspecté une altération des

capacités de cognition morale chez les patients ELT. Cette hypothèse est également argumentée par les résultats de quelques études retrouvant des déficits de prise de décision sous ambiguïté chez des patients ELT mésial avec lésion temporo-mésiale comparativement à des participants contrôles sains [609–612]. Ces déficits étaient relevés à partir de la tâche *the Iowa Gambling* [306,334,613]. L'administration de cette tâche a révélé que les patients ELT présentent des difficultés à prendre des décisions nécessitant une évaluation des conséquences de leurs actions en termes de bénéfices et de coûts financiers pour eux. Ils ne parviennent pas à intégrer les feedback relatifs à leurs gains et à leurs pertes et à ajuster leurs choix afin d'optimiser leurs gains. Ainsi, une perturbation de leurs « *marqueurs somatiques* » peut être suspectée. Notons que les modifications relevées dans le ressenti émotionnel des patients ELT mais également dans leurs réponses électrodermales lors de la perception d'expressions faciales émotionnelles vont dans ce sens [540]. Il est par ailleurs suggéré que les troubles de reconnaissance émotionnelle des expressions faciales de peur et de dégoût constituent des facteurs prédictifs de biais utilitaristes lors de jugements moraux (i.e. une approbation d'actions émotionnellement aversives en faveur d'un bien-être global) [614]. Dans ce contexte, d'autres investigations apparaissent nécessaires afin de caractériser davantage les capacités de cognition morale des patients ELT, notamment au cours de tâches d'intelligence sociale, de jugements moraux et conventionnels [392].

4. Caractérisation de l'effet d'une chirurgie de l'épilepsie du lobe temporal sur les capacités de cognition sociale

Une résistance aux traitements pharmacologiques antiépileptiques est fréquente chez les patients ELT (cf. Chapitre 1, § 2.2.). Chez ces patients pharmaco-résistants, une chirurgie de l'épilepsie peut constituer une alternative thérapeutique efficace au contrôle des crises chez environ deux tiers des patients. Toutefois, cette chirurgie ne peut être proposée que lorsque la zone épileptogène est unilatérale, parfaitement localisée, et que sa résection est supposée sans retentissement moteur, sensoriel, cognitif ou psychocomportemental notable. Ainsi, la décision chirurgicale n'est envisagée qu'à l'issue d'une évaluation pré-chirurgicale comportant différentes explorations dont une évaluation neuropsychologique.

Au cours de ce travail de thèse, nous avons mis en évidence que les troubles de cognition sociale chez les patients ELT pré-chirurgicaux sont fréquents et divers. Mais quelles sont les conséquences d'une résection des structures cérébrales temporales sur les performances de cognition sociale des patients ELT ? Au cours de cette quatrième partie nous exposons les facteurs modulant les capacités cognitives des patients épileptiques au décours d'une chirurgie. Puis, nous présentons les études ayant exploré les capacités de cognition sociale des patients ELT post-chirurgicaux. Ensuite, nous exposons les résultats de quelques études longitudinales se centrant sur l'évolution des

performances de cognition sociale au décours d'une chirurgie de l'épilepsie chez les patients ELT. Enfin, les objectifs de recherches futures portant sur l'analyse de la caractérisation des effets de la chirurgie du lobe temporal sur les capacités de cognition sociale sont présentés.

4.1. Facteurs associés aux modifications cognitives au décours d'une chirurgie

La présence d'un déclin cognitif sévère au décours d'une chirurgie de l'épilepsie est à ce jour relativement rare, en lien avec la systématisation et la structuration des explorations pré-chirurgicales. Néanmoins, une majoration des troubles cognitifs classiquement décrits chez les patients ELT au décours d'une chirurgie de l'épilepsie demeure fréquente [615]. Un déclin des capacités mnésiques épisodiques verbales est ainsi relevé chez 48 % des patients ELT gauche et 20 % des patients ELT droit. Toutefois, chez certains patients ELT, une amélioration des performances est constatée. Deux principaux facteurs doivent être considérés afin d'estimer les potentielles conséquences cognitives d'une chirurgie de l'épilepsie [616]. Le premier de ces facteurs fait référence à l'intégrité fonctionnelle des zones cérébrales affectées par l'épilepsie qui seront réséquées. Le second de ces facteurs fait référence à la réserve cognitive et concerne les zones cérébrales et capacités non affectées par l'épilepsie ou la résection chirurgicale. Ces deux facteurs sont étroitement liés et renvoient aux performances cognitives pré-chirurgicales des patients épileptiques. Ainsi, les patients ELT pré-chirurgicaux présentant une atteinte cognitive légère sont plus à risque de troubles cognitifs après une chirurgie de l'épilepsie que les patients ELT pré-chirurgicaux présentant une atteinte cognitive sévère (facteur d'intégrité fonctionnelle). Néanmoins, les patients ELT pré-chirurgicaux présentant une atteinte cognitive légère dispose également d'une bonne réserve cognitive et seront plus à même de mettre en place des stratégies compensatrices après une chirurgie de l'épilepsie comparativement aux patients ELT pré-chirurgicaux présentant une atteinte cognitive sévère et globale. L'âge du patient au moment de la chirurgie ainsi que l'âge de début et la durée d'épilepsie pourraient également constituer des facteurs prédictifs de l'évolution des capacités cognitives au décours d'une chirurgie de l'épilepsie. En effet, ces caractéristiques modulent la plasticité des zones cérébrales à distance du foyer épileptique dont l'intégrité fonctionnelle et structurelle peut être également altérée du fait de la chronicité et de la sévérité de l'épilepsie. Par ailleurs, il semble également important de considérer le type de chirurgie de l'épilepsie. En effet, une lobectomie temporale antérieure pourrait être plus à même de permettre un contrôle des crises comparativement à une amygdalo-hippocampectomie sélective [617], mais elle semble favoriser un déclin cognitif plus important [616,618,619]. Notons qu'au décours d'une chirurgie de l'épilepsie, l'émergence ou la majoration des troubles psychocomportementaux peuvent également être relevées chez les patients ELT [242]. Ainsi, l'enjeu des études actuelles repose sur une caractérisation précise des facteurs de risque de majoration des

déficits cognitifs (et psychocomportementaux) consécutifs à une chirurgie de l'épilepsie. L'objectif étant de fournir une vision plus précise, fiable et globale des bénéfices et des risques encourus par un patient ELT au décours d'une chirurgie.

4.2. Troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal post-chirurgicaux

De plus en plus d'études mettent en évidence la présence de troubles de cognition sociale chez les patients ELT post-chirurgicaux (comparativement à des participants contrôles sains). Ainsi, une altération des capacités de reconnaissance émotionnelle, en modalité visuelle et en modalité auditive, notamment pour les émotions négatives telles que la peur, a été mise en évidence (pour revue [528]). Quelques études ont également retrouvé la présence d'une modification de l'expérience émotionnelle lors de tâches d'évaluation du contenu émotionnel de stimuli variés (des visages, des cris, des photographies issues de l'IAPS, des sons musicaux) [620–623]. Deux études récentes suggèrent également la présence de déficits de TdE à la tâche des faux pas et *the strange stories* [547,624]. La tâche de TdE *the strange stories* nécessite de détecter une erreur, une persuasion ou un mensonge pieux durant de courts scénarios [625]. Cette épreuve implique, tout comme la tâche des faux pas, l'inférence d'états mentaux cognitifs et affectifs.

4.3. Etudes longitudinales des capacités de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal pré et post-chirurgicaux

Les études longitudinales ayant exploré l'effet d'une chirurgie de l'épilepsie sur les capacités de cognition sociale des patients ELT sont encore peu nombreuses (i.e. en comparant les performances d'un même groupe de patients ELT avant et après une chirurgie de l'épilepsie). Une étude de cas de Yamada et collaborateurs (2005) et une étude de groupe de Shaw et collaborateurs (2007) ont retrouvé un effet positif de la chirurgie de l'épilepsie sur les capacités de traitement émotionnel, notamment chez les patients ELT gauche [541,542]. En effet, une diminution des incongruences dans l'évaluation des expressions faciales émotionnelles sur des échelles d'intensité des émotions primaires était relevée au décours de la chirurgie dans ces études. Concernant les capacités de TdE, les deux études longitudinales initialement publiées par Schacher et collaborateurs (2006) et Shaw et collaborateurs (2007) n'ont pas retrouvé d'évolution des performances à la tâche des faux pas et *the strange stories* chez des patients ELT au décours d'une chirurgie de l'épilepsie [541,547].

Toutefois, les résultats d'une étude longitudinale récente d'Amlerova et collaborateurs (2014) nuancent les résultats de ces précédentes études. Au cours de cette étude, une tâche de catégorisation des expressions faciales émotionnelles et une tâche des faux pas étaient administrées chez 30 patients

ELT mésial. Les analyses de groupes n'ont pas mis en évidence d'effet de la chirurgie de l'épilepsie sur les performances de cognition sociale évaluées. Cependant, les analyses individuelles ont retrouvé chez certains patients ELT une amélioration ou une diminution des performances de cognition sociale (i.e. une modification du score supérieure ou égale à 3 points) au décours de la chirurgie de l'épilepsie. Notons toutefois que l'ensemble des patients n'était pas libre de crises au cours de cette étude. Par conséquent, l'existence d'un foyer épileptique en dehors de la zone cérébrale réséquée chez les patients ELT inclus au cours de cette étude ne peut être exclue. Aussi, l'évaluation des capacités de cognition sociale était réalisée seulement six mois après la chirurgie, limitant ainsi la mise en évidence de mécanismes de plasticité cérébrale et de compensation fonctionnelle.

L'étude récente de Benuzzi et collaborateurs (2014) illustre une restructuration fonctionnelle potentielle du réseau cérébral impliqué dans le traitement émotionnel qui pourrait sous-tendre l'évolution des performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle au décours d'une chirurgie chez les patients ELT [626]. Au cours d'un suivi longitudinal, les auteurs de cette étude ont mis en évidence, chez deux patients ELT droit, un recrutement plus important du réseau cérébral sous-tendant le traitement émotionnel des expressions faciales de peur (au niveau occipital et frontal) suite à une chirurgie de l'épilepsie. Les performances de reconnaissance émotionnelle altérées chez ces patients ELT droit en phase pré-chirurgicale étaient normalisées en phase post-chirurgicale. Ainsi, il peut être supposé que les anomalies cérébrales temporales perturbaient l'intégrité fonctionnelle de l'ensemble du réseau cérébral sous-tendant les capacités de reconnaissance émotionnelle. La résection de ces structures cérébrales temporales pourrait alors favoriser une normalisation de la fonctionnalité des zones cérébrales à distance du foyer épileptique et, par conséquent, une normalisation des capacités de reconnaissance émotionnelle des patients. En effet, une augmentation du métabolisme des régions cérébrales non réséquées (frontales, pariétales, temporales et sous-corticales) associée à une augmentation des performances cognitives peut être relevée chez des patients ELT suite à une chirurgie de l'épilepsie [627–629]. A l'inverse, un patient ELT droit a présenté au décours de la chirurgie une altération des capacités de reconnaissance des expressions faciales de peur (alors que ses performances ne différaient pas de celles des participants contrôles sains en phase pré-chirurgicale). Chez ce patient, une diminution du recrutement du réseau cérébral impliqué dans le traitement émotionnel (notamment au niveau frontal) était relevée suite à la chirurgie. Ainsi, il peut être supposé que les structures temporales disposaient d'une fonctionnalité dans les capacités de reconnaissance émotionnelle de ce patient. La résection de ces structures a perturbé l'intégrité fonctionnelle du réseau cérébral sous-tendant les capacités de reconnaissance émotionnelle qui n'a pas été fonctionnellement compensée. Notons toutefois que cette étude était menée auprès d'un nombre limité de patients ELT (n = 6) et l'évaluation post-chirurgicale était réalisée seulement six mois après la chirurgie de l'épilepsie. Par ailleurs, le type de chirurgie de l'épilepsie n'était pas précisé. Or, quelques études suggèrent une influence potentielle de ce facteur (et notamment de l'étendue de la résection chirurgicale) sur les performances de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle chez des patients ELT post-

chirurgicaux [620,630,631]. Enfin, le paradigme de traitement émotionnel consistait à contraster les activations ou désactivations cérébrales induites par la présentation, d'une part, de visages exprimant la peur et, d'autre part, de visages émotionnellement neutres. Comme étayé au cours de notre travail de thèse, ce type de paradigme semble ne pas être adapté à l'étude des bases cérébrales du traitement émotionnel chez les patients ELT. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les restructurations fonctionnelles des réseaux cérébraux sous-tendant les capacités de reconnaissance émotionnelle en modalité auditive et de TdE au décours d'une chirurgie de l'épilepsie chez les patients ELT.

4.4. Objectifs des études futures

Les études actuelles soutiennent la présence de troubles de cognition sociale chez les patients ELT post-chirurgicaux. Néanmoins, d'autres investigations précisant l'évolution des capacités de cognition sociale des patients ELT au décours d'une chirurgie de l'épilepsie ainsi que la restructuration des réseaux cérébraux sous-tendant ces capacités apparaissent nécessaires. En effet, certains patients pourraient présenter une diminution ou une amélioration de leurs capacités de cognition sociale. Néanmoins, les facteurs modulant cette évolution des performances de cognition sociale devront faire l'objet d'une caractérisation précise. Les caractéristiques cliniques des patients ELT inclus au cours des études précédemment exposées ne sont pas systématiquement spécifiées ou considérées [528,553]. Ainsi, la majorité des études n'a pas recensé l'étendue des lésions chirurgicales. Le type et l'étiologie de l'ELT ne sont généralement pas précisément indiqués, homogénéisés au sein du groupe de patients ELT inclus et confirmés après la chirurgie par analyse anatomo-pathologique. Nombreuses sont les études qui ne spécifient pas le contrôle des crises après la chirurgie ou incluant des patients non libres de crises. Par ailleurs, le décours temporel entre le moment de la chirurgie de l'ELT et le moment de l'administration des tâches émotionnelles est classiquement court (de quelques mois) ou non spécifié. Enfin, la majorité des études sont des études de cas ou incluant un nombre limité de patients (inférieur à $n = 20$ le plus souvent), excluant ainsi une généralisation des résultats. Par conséquent, les études longitudinales comparant les performances de cognition sociale de cohortes de patients ELT en phase pré et post-chirurgicale et considérant l'impact de l'ensemble de ces caractéristiques cliniques doivent être privilégiées. Dans ce contexte, le suivi des patients ELT inclus au cours de ce travail de thèse débutera en janvier 2016.

5. Etude des possibilités de remédiation des troubles de cognition sociale chez les patients épileptiques du lobe temporal

Divers protocoles de remédiation des troubles de cognition sociale ont été développés et validés, notamment dans le cadre de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie [632–634]. Globalement, trois types d'interventions existent à ce jour. Tout d'abord, les interventions dites « *larges* » visent à renforcer les compétences sociales et le fonctionnement social des patients sans toutefois directement cibler une amélioration des capacités de cognition sociale. Ensuite, les interventions ciblées visent à améliorer des capacités de cognition sociale spécifiques telles que les capacités de reconnaissance émotionnelle ou de TdE. Enfin, les interventions globales visent à améliorer un ensemble de capacités de cognition sociale. Depuis ces dix dernières années, un nombre croissant de publications attestent du bénéfice à la fois direct (i.e. sur les performances de cognition sociale) et indirect (i.e. sur le bien-être psychocomportemental, la qualité de vie, et le fonctionnement social des patients) de ce type de prise en charge. Par ailleurs, des modifications structurelles et fonctionnelles au sein des réseaux cérébraux sous-tendant les capacités de cognition sociale ont été associées à l'administration de divers protocoles de remédiation des troubles de cognition sociale [632]. Ces modifications reflètent la plasticité cérébrale du cerveau « *social* » qui apparaît modulée dans une certaine mesure par des contingences environnementales. Par conséquent, les protocoles de remédiation des troubles de cognition sociale constituent une cible thérapeutique d'intérêt pour les patients ELT. A notre connaissance, il n'existe pas encore à ce jour de validation scientifique d'une telle prise en charge chez les patient ELT.

6. Conclusion

Les études menées durant ce travail de thèse ont permis d'étayer la présence chez les patients ELT de troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive, d'expérience émotionnelle et de TdE cognitive et affective. Ces troubles de cognition sociale ont notamment fait l'objet d'une caractérisation plus précise tant du point de vue de leur fréquence que de leur nature. Les facteurs de risque cliniques de tels troubles ainsi que leurs mécanismes physiopathologiques ont pu être davantage spécifiés. Par ailleurs, certaines implications relatives à la présence de ces troubles de cognition sociale dans le quotidien des patients ELT (et notamment psychocomportementales et sociales) ont été identifiées. Finalement, quelques perspectives de recherche et certaines précautions méthodologiques pour de futures études ont pu être proposées.

Plus généralement, ces résultats ont des implications à différents niveaux. D'un point de vue clinique, l'évaluation des capacités de cognition sociale doit dorénavant faire partie intégrante de

l'évaluation neuropsychologique standard des patients ELT au même titre que les autres capacités cognitives classiquement évaluées. D'un point de vue expérimental, il apparaît indispensable de poursuivre les investigations afin de préciser l'origine de ces troubles et leurs implications dans le quotidien des patients. Cette meilleure compréhension des troubles de cognition sociale associés à l'ELT pourrait permettre une optimisation de la prise en charge des patients.

Bibliographie

- [1] WHO. Epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis 2001.
- [2] Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2005;12:245–53.
- [3] Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49:1230–8.
- [4] Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16:165–70.
- [5] Jackson JH. On the Anatomical Investigation of Epilepsy and Epileptiform Convulsions. *Br Med J* 1873;1:531–3.
- [6] Tissot SAD. *Traité de l'épilepsie*. A Lausanne : Chez François Grasset; 1789.
- [7] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
- [8] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2.
- [9] Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:348–54.
- [10] Engel J, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2013;26:186–94.
- [11] Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43:219–27.
- [12] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
- [13] Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–68.
- [14] Kotsopoulos IAW, van Merode T, Kessels FGH, de Krom MCTFM, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402–9.
- [15] Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–62.
- [16] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
- [17] Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.

- [18] Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256–62.
- [19] Wieser HG. Electroclinical features of the psychomotor seizure: a stereoelectroencephalographic study of ictal symptoms and chronotopographical seizure patterns including clinical effects of intracerebral stimulation. Gustav Fischer; 1983.
- [20] Commission on Classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
- [21] Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- [22] Bercovici E, Kumar BS, Mirsattari SM. Neocortical temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:103160.
- [23] Commission on Neuroimaging of the ILAE. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998;39:1375–6.
- [24] Commission on Neuroimaging of the ILAE. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1255–6.
- [25] Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:3–12.
- [26] Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. *Epilepsy: new advances*. Lancet 2014.
- [27] Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254.
- [28] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311–8.
- [29] McIntosh AM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001;42:1288–307.
- [30] Ryvlin P. Beyond pharmacotherapy: surgical management. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 5:23–8.
- [31] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–29.
- [32] Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014;40:520–43.
- [33] Blümcke I, Spreafico R. Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies. *Brain Pathol Zurich Switz* 2012;22:347–9..
- [34] Kuzniecky R, Suggs S, Gaudier J, Faught E. Lateralization of epileptic foci by magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 1991;1:163–7.

- [35] Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:161–4.
- [36] Al Sufiani F, Ang LC. Neuropathology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:624519.
- [37] Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, Evans AC, Bernasconi A, Bernasconi N. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009;72:1747–54.
- [38] Bernhardt BC, Worsley KJ, Besson P, Concha L, Lerch JP, Evans AC, et al. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *NeuroImage* 2008;42:515–24.
- [39] Bernhardt BC, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2012;78:129–36.
- [40] Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci* 2013;7:624.
- [41] Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, Eckert M, Appenzeller S, Cendes F, et al. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:286–94.
- [42] Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008;49:741–57.
- [43] Van Diessen E, Diederer SJH, Braun KPJ, Jansen FE, Stam CJ. Functional and structural brain networks in epilepsy: what have we learned? *Epilepsia* 2013;54:1855–65.
- [44] Coan AC, Cendes F. Epilepsy as progressive disorders: what is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help? *Epilepsy Behav EB* 2013;26:313–21.
- [45] McDonald CR, Taylor J, Hamberger M, Helmstaedter C, Hermann BP, Schefft B. Future directions in the neuropsychology of epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2011;22:69–76.
- [46] Fox JT. The response of epileptic children to mental and educational tests. *Br J Med Psychol* 1924:235–48.
- [47] Wallin JEW. Eight months of psycho-clinical research at the new jersey state village for epileptics, with some results from the binet-simon testing. *Epilepsia* 1912:366–80.
- [48] Feindel W, Leblanc R, de Almeida AN. Epilepsy surgery: historical highlights 1909-2009. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 3:131–51.
- [49] Loring DW. History of Neuropsychology Through Epilepsy Eyes. *Arch Clin Neuropsychol* 2010;25:259–73.
- [50] Bailey P, Gibbs FA. The surgical treatment of psychomotor epilepsy. *J Am Med Assoc* 1951;145:365–70.
- [51] Klüver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch Neurol Psychiatry* 1939;42:979–1000.

- [52] Penfield W, Baldwin M. Temporal Lobe Seizures and the Technic of Subtotal Temporal Lobectomy. *Ann Surg* 1952;136:625–34.
- [53] Milner B, Penfield W. The effect of hippocampal lesions on recent memory. *Trans Am Neurol Assoc* 1955:42–8.
- [54] Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1957;12:103–13.
- [55] Milner B. Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ - Assoc Res Nerv Ment Dis* 1958;36:244–57.
- [56] Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology* 1993;43:1612–7.
- [57] Jones-Gotman M, Smith ML, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:3–12.
- [58] Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004;5, Supplement 1:45–55.
- [59] Samson S. L'évaluation neuropsychologique dans la chirurgie de l'épilepsie. *Traité Neuropsychol. Clin. L'Adulte Pers. Agée Tome 1*. In: Seron, X., Vander Linden, M., Bruxelles: Solal; 2000, p. 373–85.
- [60] Jones-Gotman M. Commentary: Psychological evaluation-testing hippocampal function. *Surg. Treat. Epilepsies*. In: Engel J. J., New York: Raven Press; 1987, p. 203–11.
- [61] Abou-Khalil B. An update on determination of language dominance in screening for epilepsy surgery: the Wada test and newer noninvasive alternatives. *Epilepsia* 2007;48:442–55.
- [62] Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46:978–84.
- [63] Hamberger MJ, Cole J. Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2011;21:240–51.
- [64] McDonald CR. The use of neuroimaging to study behavior in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2008;12:600–11.
- [65] Binder JR. Preoperative prediction of verbal episodic memory outcome using fMRI. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:219–32.
- [66] Bonelli SB, Powell RHW, Yogarajah M, Samson RS, Symms MR, Thompson PJ, et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain J Neurol* 2010;133:1186–99.

- [67] Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, Casasanto DJ, Glosser G, Tracy JI, et al. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain J Neurol* 2004;127:2286–98.
- [68] Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. *Surg. Treat. Epilepsies*. In: Engel J. J, New York: Raven Press; 1993, p. 341–57.
- [69] Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962:224–6.
- [70] Wada J. A new method for the determination of the side of the cerebral speech dominance: A preliminary report on the intracarotid injection of Sodium Amytal in man. *Med Biol* 1949:221–2.
- [71] Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg* 2007;106:1117–33.
- [72] Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:154–64.
- [73] Zeman A, Kapur N, Jones-Gotman M, editors. *Epilepsy and memory*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
- [74] Milner B. Disorders of memory after brain lesion in man: preface: material specific and generalized memory loss. *Neuropsychologia* 1968:175–9.
- [75] Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006;60:80–7.
- [76] Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. *Prog Brain Res* 2002;135:429–38.
- [77] Oyegbile TO, Dow C, Jones J, Bell B, Rutecki P, Sheth R, et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;62:1736–42.
- [78] Hermann B, Seidenberg M, Lee E-J, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2007;13:12–20.
- [79] Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain J Neurol* 2009;132:2822–30.
- [80] Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003;54:425–32.
- [81] Breteler MM, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Medical history and the risk of Alzheimer’s disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S36–42.

- [82] Breteler MM, de Groot RR, van Romunde LK, Hofman A. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995;142:1300–5.
- [83] World Health Organization. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 1993;2:153–9.
- [84] Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:66–9.
- [85] Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: A review of instruments. *Epilepsy Res* 2005;66:23–44.
- [86] Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K, et al. Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1995;36:1089–104.
- [87] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81–8.
- [88] Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 1996;37:577–82.
- [89] Giovagnoli AR, Meneses RF, da Silva AM. The contribution of spirituality to quality of life in focal epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2006;9:133–9.
- [90] Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:997–1003.
- [91] Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Dimitrakoudi E, Terzoudi A, Mavraki E, et al. Association of demographic, clinical and treatment variables with quality of life of patients with epilepsy in Greece. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil* 2008;17:987–96.
- [92] Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:687–94.
- [93] Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Determinants of quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2004;5:976–80.
- [94] Mosaku KS, Fatoye FO, Komolafe M, Lawal M, Ola BA. Quality of life and associated factors among adults with epilepsy in Nigeria. *Int J Psychiatry Med* 2006;36:469–81.
- [95] Giovagnoli AR, Parente A, Tarallo A, Casazza M, Franceschetti S, Avanzini G. Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life. *Epilepsy Res* 2014;108:1461–8.

- [96] Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000;101:295–300.
- [97] Pais-Ribeiro J, da Silva AM, Meneses RF, Falco C. Relationship between optimism, disease variables, and health perception and quality of life in individuals with epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2007;11:33–8.
- [98] Hermann BP, Lin JJ, Jones JE, Seidenberg M. The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. *Neurol Clin* 2009;27:881–907.
- [99] Hermann BP, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151–60.
- [100] Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380:1180–92.
- [101] Kanner AM. Depression and epilepsy: a review of multiple facets of their close relation. *Neurol Clin* 2009;27:865–80.
- [102] Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Ment Sci* 1934;80:1–42.
- [103] Robertson MM, Trimble MR. Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia* 1983;24 Suppl 2:S109–16.
- [104] Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008;7:151–60.
- [105] Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2009;15:83–7.
- [106] Ettinger A, Reed M, Cramer J, Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63:1008–14.
- [107] Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613–22.
- [108] Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996;37:148–61.
- [109] Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia* 2006;47:1915–21.
- [110] Kwon O-Y, Park S-P. Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy Behav EB* 2013;26:51–6.
- [111] Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011;52:308–15.
- [112] Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012;53:1095–103.

- [113] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x.
- [114] Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80:590–9.
- [115] Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184–91.
- [116] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59:35–41.
- [117] Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246–9.
- [118] Garcia CS. Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:809843.
- [119] Swinkels WAM, van Emde Boas W, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia* 2006;47:2092–103.
- [120] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th edition, text revision. Washington: 2000.
- [121] Adams SJ, O’Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2008;192:464–9.
- [122] Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia* 2010;51:1309–13.
- [123] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington: 1994.
- [124] Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav EB* 2000;1:100–5.
- [125] Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:650–6.
- [126] Kraepelin E. *Psychiatrie*. Vol. 3, 8th ed. Leipzig: Johann Ambrosius Barth; 1923.
- [127] Blumer D. The psychiatric dimension of epilepsy: historical perspective and current significance. *Psychiatr. Asp. Epilepsy*. APA Press, Washington (DC): In: Blumer D.; 1984, p. 26–37.
- [128] Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2004;5:826–40.

- [129] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington: 2013.
- [130] World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Geneva: 2015.
- [131] Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:349–53.
- [132] De Oliveira GN, Lessa JMK, Gonçalves AP, Portela EJ, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI). *Epilepsy Behav* 2014;34:50–4.
- [133] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [134] Helmstaedter C, Witt J-A. Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1765–73.
- [135] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:172–9.
- [136] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.
- [137] Kwon O-Y, Park S-P. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol Seoul Korea* 2014;10:175–88.
- [138] Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:601–5.
- [139] Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Assmann JB, Fontana V, Martin KC, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2010;12:283–91.
- [140] Glosser G, Zvil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:53–8.
- [141] Swinkels WM, Kuyk J, de Graaf EH, van Dyck R, Spinhoven P. Prevalence of Psychopathology in Dutch Epilepsy Inpatients: A Comparative Study. *Epilepsy Behav* 2001;2:441–7.
- [142] Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RL, Vagg PR, Jacobs GO. Self-evaluation questionnaire (form Y). In: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press. 1983.

- [143] Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: Salient issues for future research. *Epilepsy Behav* 2011;22:63–8.
- [144] Kimiskidis VK, Valeta T. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2012;14:248–56.
- [145] Bardel M-H, Colombel F. Rôles spécifiques de l’anxiété trait et état dans l’apparition et le maintien des biais attentionnels associés à l’anxiété : état des lieux et pistes d’investigation. *L’Encéphale* 2009;35:409–16.
- [146] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004:28–37.
- [147] Fava M, Rankin MA, Wright EC, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J, et al. Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry* 2000;41:97–102.
- [148] Regier DA, Narrow WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990;24 Suppl 2:3–14.
- [149] Stahl SM. Mixed depression and anxiety: serotonin_{1A} receptors as a common pharmacologic link. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 8:20–6.
- [150] Levine J, Cole DP, Chengappa KN, Gershon S. Anxiety disorders and major depression, together or apart. *Depress Anxiety* 2001;14:94–104.
- [151] Zimmerman M, Chelminski I. Generalized anxiety disorder in patients with major depression: is DSM-IV’s hierarchy correct? *Am J Psychiatry* 2003;160:504–12.
- [152] Bittner A, Goodwin RD, Wittchen HU, Beesdo K, Höfler M, Lieb R. What characteristics of primary anxiety disorders predict subsequent major depressive disorder? *J Clin Psychiatry* 2004;65:618–26, quiz 730.
- [153] Choy Y, Fyer AJ, Goodwin RD. Specific phobia and comorbid depression: a closer look at the National Comorbidity Survey data. *Compr Psychiatry* 2007;48:132–6.
- [154] Goodwin RD, Hamilton SP, Milne BJ, Pine DS. Generalizability and correlates of clinically derived panic subtypes in the population. *Depress Anxiety* 2002;15:69–74.
- [155] Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100:316–36.
- [156] Joiner TE, Steer RA, Beck AT, Schmidt NB, Rudd MD, Catanzaro SJ. Physiological hyperarousal: construct validity of a central aspect of the tripartite model of depression and anxiety. *J Abnorm Psychol* 1999;108:290–8.
- [157] Keogh E, Reidy J. Exploring the factor structure of the Mood and Anxiety Symptom Questionnaire (MASQ). *J Pers Assess* 2000;74:106–25.

- [158] Marshall GN, Sherbourne CD, Meredith LS, Camp P, Hays RD. The tripartite model of anxiety and depression: symptom structure in depressive and hypertensive patient groups. *J Pers Assess* 2003;80:139–53.
- [159] Olinio TM, Klein DN, Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Longitudinal associations between depressive and anxiety disorders: a comparison of two trait models. *Psychol Med* 2008;38:353–63.
- [160] Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:1063–70.
- [161] Crawford JR, Henry JD. The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc* 2004;43:245–65.
- [162] Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective Disorders in epilepsy. *Psychiatr. Issues Epilepsy Pract. Guide Diagn. Treat.* Williams & Wilkins, Philadelphia: In: Ettinger AB, Kanner AM; 2001, p. 45–71.
- [163] Ribot T. *La psychologie des sentiments*. Paris: Félix Alcan; 1896.
- [164] Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for physical and social anhedonia. *J Abnorm Psychol* 1976;85:374–82.
- [165] Buckner JD, Joiner TE, Pettit JW, Lewinsohn PM, Schmidt NB. Implications of the DSM's emphasis on sadness and anhedonia in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2008;159:25–30.
- [166] Gaillard R, Gourion D, Llorca PM. L'anhédonie dans la dépression. *L'Encéphale* 2013;39:296–305.
- [167] Loas G. Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia. *J Affect Disord* 1996;41:39–53.
- [168] Dryman A, Eaton WW. Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand* 1991;84:1–5.
- [169] Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:122–30.
- [170] Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, Krebaum S, Jarrett RB. Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence? *J Affect Disord* 2010;123:181–7.
- [171] Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3:243–54.

- [172] Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2009;24:98–104.
- [173] Starkstein SE. Apathy and Withdrawal. *Int Psychogeriatr* 2000;12:135–7.
- [174] Reekum R van, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: Why Care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014.
- [175] Mulin E, Leone E, Dujardin K, Delliaux M, Leentjens A, Nobili F, et al. Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:158–65.
- [176] Leentjens AFG, Dujardin K, Marsh L, Martinez-Martin P, Richard IH, Starkstein SE, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:2004–14.
- [177] Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1088–92.
- [178] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579–84.
- [179] Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994;38:23–32.
- [180] Bagby RM, Taylor GJ, Parker JD. The Twenty-item Toronto Alexithymia Scale--II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994;38:33–40.
- [181] Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Krylov OE, Zheleznova EV. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2010;17:389–94.
- [182] Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. Alexithymia: a view of the psychosomatic process. *Mod Trends Psychosom Med* 1976;3:430–9.
- [183] Sifneos PE. The prevalence of "alexithymic" characteristic mechanisms in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 1973;21:133–6.
- [184] Bewley J, Murphy PN, Mallows J, Baker GA. Does alexithymia differentiate between patients with nonepileptic seizures, patients with epilepsy, and nonpatient controls? *Epilepsy Behav EB* 2005;7:430–7.
- [185] Chung MC, Allen RD. Alexithymia and posttraumatic stress disorder following epileptic seizure. *Psychiatr Q* 2013;84:271–85.
- [186] Chung MC, Allen RD, Dennis I. The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric co-morbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis. *Psychiatry Res* 2013;210:1033–41.

- [187] Myers L, Matzner B, Lancman M, Perrine K, Lancman M. Prevalence of alexithymia in patients with psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures and predictors in psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Behav EB* 2013;26:153–7.
- [188] Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. “Tell me how do I feel”--emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2012;50:118–28.
- [189] Ricciardi L, Demartini B, Fotopoulou A, Edwards MJ. Alexithymia in Neurological Disease: A Review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;appineuropsych14070169.
- [190] Saarijärvi S, Salminen JK, Toikka TB. Alexithymia and depression: a 1-year follow-up study in outpatients with major depression. *J Psychosom Res* 2001;51:729–33.
- [191] Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia: relationship with ego defense and coping styles. *Compr Psychiatry* 1998;39:91–8.
- [192] Hintikka J, Honkalampi K, Lehtonen J, Viinamäki H. Are alexithymia and depression distinct or overlapping constructs?: a study in a general population. *Compr Psychiatry* 2001;42:234–9.
- [193] Finegersh A, Avedissian C, Shamim S, Dustin I, Thompson PM, Theodore WH. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: effect of depressive symptoms and febrile seizures. *Epilepsia* 2011;52:689–97.
- [194] Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39:121–5.
- [195] Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal volume. *Epilepsia* 2009;50:1067–71.
- [196] Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, Paige AL, Stewart CC, Jones J, et al. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2007;10:242–9.
- [197] Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia--a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1999;46:1614–23.
- [198] Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2000;281:103–6.
- [199] Sanchez-Gistau V, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, Bargalló N, et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia* 2012;53:386–92.
- [200] Salgado PCB, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav EB* 2010;19:422–7.

- [201] Butler T, Blackmon K, McDonald CR, Carlson C, Barr WB, Devinsky O, et al. Cortical thickness abnormalities associated with depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;23:64–7.
- [202] Chen S, Wu X, Lui S, Wu Q, Yao Z, Li Q, et al. Resting-state fMRI study of treatment-naïve temporal lobe epilepsy patients with depressive symptoms. *NeuroImage* 2012;60:299–304.
- [203] Lothe A, Didelot A, Hammers A, Costes N, Saoud M, Gilliam F, et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain J Neurol* 2008;131:2765–82.
- [204] Salzberg M, Taher T, Davie M, Carne R, Hicks RJ, Cook M, et al. Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. *Epilepsia* 2006;47:2125–30.
- [205] Doucet GE, Skidmore C, Sharan AD, Sperling MR, Tracy JJ. Functional connectivity abnormalities vary by amygdala subdivision and are associated with psychiatric symptoms in unilateral temporal epilepsy. *Brain Cogn* 2013;83:171–82.
- [206] Kemmotsu N, Kucukboyaci NE, Cheng CE, Girard HM, Tecoma ES, Iragui VJ, et al. Alterations in functional connectivity between the hippocampus and prefrontal cortex as a correlate of depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:552–9.
- [207] Kemmotsu N, Kucukboyaci NE, Leyden KM, Cheng CE, Girard HM, Iragui VJ, et al. Frontolimbic brain networks predict depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2014;108:1554–63.
- [208] Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms? *Lancet Neurol* 2006;5:107–8.
- [209] Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav* 2012;24:156–68.
- [210] Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58:S27–39.
- [211] Kobau R, DiIorio CA, Price PH, Thurman DJ, Martin LM, Ridings DL, et al. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. *Epilepsy Behav* 2004;5:358–66.
- [212] Kobau R, Zahran H, Grant D, Thurman DJ, Price PH, Zack MM. Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey, 2003. *Epilepsia* 2007;48:1904–13.
- [213] Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 2005;46:1133–9.

- [214] Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav EB* 2013;26:440–9.
- [215] Carreño M, Donaire A, Falip M, Maestro I, Fernández S, Nagel AG, et al. Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2009;15:154–9.
- [216] Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012;53:1104–8.
- [217] Corcoran R, Thompson P. Epilepsy and poor memory: who complains and what do they mean? *Br J Clin Psychol Br Psychol Soc* 1993;32 (Pt 2):199–208.
- [218] Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: The influence of comorbid depression. *Epilepsy Res* 2009;84:194–200.
- [219] Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. Cognitive profile and depressive symptoms in patients with epilepsy. *Med Kaunas Lith* 2013;49:254–61.
- [220] Tang V, Kwan P, Poon WS. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy Behav EB* 2013;29:337–43.
- [221] Dulay MF, Schefft BK, Fargo JD, Privitera MD, Yeh H-S. Severity of depressive symptoms, hippocampal sclerosis, auditory memory, and side of seizure focus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2004;5:522–31.
- [222] Helmstaedter C, Sonntag-Dillender M, Hoppe C, Elger CE. Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy Behav EB* 2004;5:696–701.
- [223] Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, Wyler AR. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991;30:1205–18.
- [224] Paradiso S, Hermann BP, Blumer D, Davies K, Robinson RG. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:180–5.
- [225] Bakkour N, Samp J, Akhras K, El Hammi E, Soussi I, Zahra F, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2014;216:291–302.
- [226] Ferreri F, Lapp LK, Peretti C-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:49–54.
- [227] Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 2012;140:113–24.

- [228] McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515–27.
- [229] Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2014;75:8–14.
- [230] Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 2014;152-154:19–27.
- [231] Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2001;8:613–20.
- [232] Pulliainen V, Kuikka P, Kalska H. Are negative mood states associated with cognitive function in newly diagnosed patients with epilepsy? *Epilepsia* 2000;41:421–5.
- [233] Tracy JI, Lippincott C, Mahmood T, Waldron B, Kanauss K, Glosser D, et al. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2007;48:2327–35.
- [234] Elixhauser A, Leidy NK, Meador K, Means E, Willian MK. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:13–24.
- [235] Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav EB* 2009;14:459–64.
- [236] Kanner AM, Palac S. Depression in Epilepsy: A Common but Often Unrecognized Comorbid Malady. *Epilepsy Behav EB* 2000;1:37–51.
- [237] O’Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract* 1999;49:211–4.
- [238] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75:192–6.
- [239] Petrovski S, Szoeki CEI, Jones NC, Salzberg MR, Sheffield LJ, Huggins RM, et al. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology* 2010;75:1015–21.
- [240] Kandratavicius L, Hallak JE, Young LT, Assirati JA, Carlotti CG, Leite JP. Differential aberrant sprouting in temporal lobe epilepsy with psychiatric co-morbidities. *Psychiatry Res* 2012;195:144–50.
- [241] Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. *Epilepsia* 2000;41:1608–15.
- [242] Cleary RA, Thompson PJ, Fox Z, Foong J. Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2012;53:1705–12.

- [243] De Araújo Filho GM, Gomes FL, Mazetto L, Marinho MM, Tavares IM, Caboclo LOSF, et al. Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure* 2012;21:619–23.
- [244] Guarnieri R, Walz R, Hallak JEC, Coimbra E, de Almeida E, Cescato MP, et al. Do psychiatric comorbidities predict postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery? *Epilepsy Behav EB* 2009;14:529–34.
- [245] Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009;72:793–9.
- [246] De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Filho GM de A, David AS, Teixeira AL. Suicidality in temporal lobe epilepsy: measuring the weight of impulsivity and depression. *Epilepsy Behav EB* 2011;22:745–9.
- [247] Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009;50:1933–42.
- [248] Currie S, Heathfield KW, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain J Neurol* 1971;94:173–90.
- [249] Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2003;4 Suppl 3:S31–8.
- [250] Kanner AM. Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc* 2009;9:63–6.
- [251] Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav EB* 2005;7:305–10.
- [252] Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693–8.
- [253] Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–61.
- [254] Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, Epilepsy Impact Project Group. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2003;4:515–21.
- [255] Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 1997;38:233–6.
- [256] Jacoby A, Snape D, Lane S, Baker GA. Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. *Epilepsy Behav EB* 2015.
- [257] Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:544–50.

- [258] Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Patariaia E, Aull S, et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 1999;8:88–92.
- [259] Meldolesi GN, Picardi A, Quarato PP, Grammaldo LG, Esposito V, Mascia A, et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;69:135–46.
- [260] Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, et al. The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* 1995;52:997–1003.
- [261] Pulsipher DT, Seidenberg M, Jones J, Hermann B. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:510–4.
- [262] Gramstad A, Iversen E, Engelsen BA. The impact of affectivity dispositions, self-efficacy and locus of control on psychosocial adjustment in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46:53–61.
- [263] Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;140:222–32.
- [264] Lee S-A, Lee S-M, No Y-J. Factors contributing to depression in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1305–8.
- [265] Sherman EMS. Maximizing quality of life in people living with epilepsy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 2009;36 Suppl 2:S17–24.
- [266] Bourke C, Douglas K, Porter R. Processing of facial emotion expression in major depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:681–96.
- [267] Kohler CG, Hoffman LJ, Eastman LB, Healey K, Moberg PJ. Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: a quantitative review. *Psychiatry Res* 2011;188:303–9.
- [268] Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, Macqueen GM, McKinnon MC. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2012;37:154–69.
- [269] Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2014;5:179..
- [270] Schreier S, Pijnenborg GHM, aan het Rot M. Empathy in adults with clinical or subclinical depressive symptoms. *J Affect Disord* 2013;150:1–16..
- [271] Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, et al. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:385–9.
- [272] Brotman MA, Skup M, Rich BA, Blair KS, Pine DS, Blair JR, et al. Risk for bipolar disorder is associated with face-processing deficits across emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:1455–61.

- [273] Maniglio R, Gusciglio F, Lofrese V, Belvederi Murri M, Tamburello A, Innamorati M. Biased processing of neutral facial expressions is associated with depressive symptoms and suicide ideation in individuals at risk for major depression due to affective temperaments. *Compr Psychiatry* 2013.
- [274] Plana I, Lavoie M-A, Battaglia M, Achim AM. A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2014;28:169–77.
- [275] Bruner J., Tagiuri R. The perception of people. *Handb. Soc. Psychol.* Reading, MA: Addison-Wesley, G. Lindzey; 1954, p. 634–54.
- [276] Allain P, Aubin G, Le Gall D, Société de neuropsychologie de langue française, editors. Introduction. *Cogn. Soc. Neuropsychol.*, Marseille: Solal; 2012, p. 7.
- [277] Green MF, Penn DL, Bentall R, Carpenter WT, Gaebel W, Gur RC, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr Bull* 2008;34:1211–20.
- [278] Glauser ED. Théorie de l'évaluation cognitive et dynamique des processus émotionnels. In: Sander D, Scherer K., editors. *Traité Psychol. Émotions*, Paris: Dunod; 2009, p. 225–57.
- [279] Harrison NA, Gray MA, Gianaros PJ, Critchley HD. The embodiment of emotional feelings in the brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2010;30:12878–84.
- [280] Damasio A. *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain*. New York: Grosset/Putnam; 1994.
- [281] Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. London: John Murray; 1972.
- [282] Ekman P. *Emotion in human face*. University Press. Cambridge: 1982.
- [283] Izard C. *The face of emotion*. Plenum. New York: 1971.
- [284] Plutchik R. *Emotion. A psychoevolutionary synthesis*. Harper & Row. New York: 1980.
- [285] Tomkins S. *Affect as amplification: Some modifications in theory*. Academic Press, New York: R. Plutchik, & H. Kellerman; 1980.
- [286] Ekman P. An argument for basic emotions. *Cogn Emot* 1992:169–200.
- [287] Ekman P. Facial Expressions. *Handb. Cogn. Emot.* John Wiley & Sons Ltd., New York: In Dalglish, T. & Power, M. J.; 1999, p. 301–20.
- [288] Russell JA, Barrett LF. Core affect, prototypical emotional episodes, and other things called emotion: dissecting the elephant. *J Pers Soc Psychol* 1999;76:805–19.
- [289] Wundt W. *Outlines of psychology*. Oxford: Engelman; 1897.
- [290] Russell JA. A circumplex model of affect. *J Pers Soc Psychol* 1980;39:1161–78.
- [291] Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ. Emotion and motivation I: defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emot Wash DC* 2001;1:276–98.
- [292] Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ. Picture media and emotion: effects of a sustained affective context. *Psychophysiology* 1996;33:662–70.

- [293] Lang PJ, Bradley M., Cuthbert B. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. vol. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL; 2008.
- [294] Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO. Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology* 1993;30:261–73.
- [295] Maljkovic V, Martini P. Short-term memory for scenes with affective content. *J Vis* 2005;5:215–29.
- [296] Sander D, Grandjean D, Scherer K. A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc* 2005;18:317–52.
- [297] Arnold M. *Emotion and personality*. New York, Columbia: University Press; 1960.
- [298] Scherer K. *Les émotions: Fonctions et composantes*. Émotions. B. Rimé & K.R. Scherer, Neuchâtel-Paris: Delachaux et Niestlé; 1989.
- [299] Scherer K. Appraisal considered as a process of multi-level sequential checking. *Apprais. Process. Emot. Theory Methods Res.* K.R. Scherer, A. Schorr, & T. Johnstone, New York and Oxford: Oxford University Press; 2001, p. 92–120.
- [300] Grandjean D, Scherer KR. Théorie de l'évaluation cognitive et dynamique des processus émotionnels. In: Sander D, Scherer K., editors. *Traité Psychol. Émotions*, Paris: Dunod; 2009, p. 43–76.
- [301] Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2009;34:418–32.
- [302] Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 2002;16:331–48.
- [303] Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci* 2012;35:121–43.
- [304] Pessoa L. Emotion and cognition and the amygdala: from “what is it?” to “what’s to be done?.” *Neuropsychologia* 2010;48:3416–29. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.038.
- [305] LeDoux JE. *The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon & Schuster; 1996.
- [306] Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 1995;269:1115–8.
- [307] Morris JS, Friston KJ, Büchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, et al. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain J Neurol* 1998;121 (Pt 1):47–57.
- [308] De Gelder B, Vroomen J, Pourtois G, Weiskrantz L. Non-conscious recognition of affect in the absence of striate cortex. *Neuroreport* 1999;10:3759–63.

- [309] Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ. Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain J Neurol* 2001;124:1241–52.
- [310] Adolphs R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:169–77.
- [311] Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, et al. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999;37:1111–7.
- [312] Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994;372:669–72.
- [313] Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1995;15:5879–91.
- [314] Adolphs R, Tranel D. Impaired judgments of sadness but not happiness following bilateral amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 2004;16:453–62.
- [315] Broks P, Young AW, Maratos EJ, Coffey PJ, Calder AJ, Isaac CL, et al. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia* 1998;36:59–70.
- [316] Graham R, Devinsky O, Labar KS. Quantifying deficits in the perception of fear and anger in morphed facial expressions after bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 2007;45:42–54.
- [317] Sato W, Kubota Y, Okada T, Murai T, Yoshikawa S, Sengoku A. Seeing happy emotion in fearful and angry faces: qualitative analysis of facial expression recognition in a bilateral amygdala-damaged patient. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2002;38:727–42.
- [318] Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellowell DJ, Aggleton JP, Johnson M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 1997;385:254–7.
- [319] Sprengelmeyer R, Young AW, Schroeder U, Grossenbacher PG, Federlein J, Büttner T, et al. Knowing no fear. *Proc Biol Sci* 1999;266:2451–6.
- [320] Young AW, Aggleton JP, Hellowell DJ, Johnson M, Broks P, Hanley JR. Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain J Neurol* 1995;118 (Pt 1):15–24.
- [321] Britton JC, Taylor SF, Sudheimer KD, Liberzon I. Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. *NeuroImage* 2006;31:906–19.
- [322] Frühholz S, Trost W, Grandjean D. The role of the medial temporal limbic system in processing emotions in voice and music. *Prog Neurobiol* n.d.
- [323] Kensinger EA, Schacter DL. Processing emotional pictures and words: effects of valence and arousal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006;6:110–26.
- [324] Lane RD, Chua PM, Dolan RJ. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 1999;37:989–97.

- [325] Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2003;28:726–33.
- [326] Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 2004;9:258–66.
- [327] Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:811–30.
- [328] Davidson RJ. Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology* 2003;40:655–65.
- [329] Sander D, Grafman J, Zalla T. The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci* 2003;14:303–16.
- [330] Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci* 2010;33:173–202.
- [331] Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2000;10:206–19.
- [332] Price JL, Carmichael ST, Drevets WC. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Prog Brain Res* 1996;107:523–36.
- [333] Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1413–20.
- [334] Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2000;10:295–307.
- [335] Hornak J, Rolls ET, Wade D. Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 1996;34:247–61.
- [336] Ochsner K., Feldman Barrett L. A multiprocess perspective on the neuroscience of emotion. *Emot. Curr. Issues Future Dir.* T. J. Mayne and G. Bonnano, New York: Guilford Press; 2001, p. 33–81.
- [337] Alves N, Fukusima S, Aznar-Casanova J. Models of brain asymmetry in emotional processing. *Psychol Neurosci* 2008;1:63–6.
- [338] Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating “dominance.” *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005;4:3–20.
- [339] Babinski J. Contribution of cerebral hemispheric organization in the study of mental troubles. *Rev Neurol (Paris)* 1914:845–8.
- [340] Mills C. The cerebral mechanisms of emotional expression. *Trans Coll Physicians Phila* 1912;34:381–90.

- [341] Mills C. The cortical representation of emotion, with a discussion of some points in the general nervous mechanism of expression in its relation to organic nervous mental disease. *Proc Am Medico-Psychol Assoc* 1912;19:297–300.
- [342] Borod JC, Cicero BA, Obler LK, Welkowitz J, Erhan HM, Santschi C, et al. Right hemisphere emotional perception: evidence across multiple channels. *Neuropsychology* 1998;12:446–58.
- [343] Goldstein K. *Language and language disturbances; aphasic symptom complexes and their significance for medicine and theory of language*. vol. xii. Oxford, England: Grune & Stratton; 1948.
- [344] Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol* 1982;39:210–8.
- [345] Davidson RJ. Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. *Brain Asymmetry*. R.J. Davidson & K. Hugdahl, Massachusetts: MIT Press; 1995, p. 361–87.
- [346] Reuter-Lorenz P, Davidson RJ. Differential contributions of the two cerebral hemispheres to the perception of happy and sad faces. *Neuropsychologia* 1981;19:609–13.
- [347] Silberman EK, Weingartner H. Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn* 1986;5:322–53.
- [348] Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain Cogn* 1992;20:125–51.
- [349] Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage* 2003;19:513–31.
- [350] Gainotti G. Unconscious processing of emotions and the right hemisphere. *Neuropsychologia* 2012;50:205–18.
- [351] Heller W. Neuropsychological mechanisms of individual differences in emotion, personality, and arousal. *Neuropsychology* 1993;7:476–89.
- [352] Rossion B. Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Front Biosci Elite Ed* 2014;6:258–307.
- [353] Bruce V, Young A. Understanding face recognition. *Br J Psychol Lond Engl* 1953 1986;77 (Pt 3):305–27.
- [354] Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000;4:223–33.
- [355] Juslin PN, Laukka P. Communication of emotions in vocal expression and music performance: different channels, same code? *Psychol Bull* 2003;129:770–814.
- [356] Scherer KR. Vocal communication of emotion: A review of research paradigms. *Speech Commun* 2003;40:227–56.

- [357] Banse R, Scherer KR. Acoustic profiles in vocal emotion expression. *J Pers Soc Psychol* 1996;70:614–36.
- [358] Schirmer A, Kotz SA. Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends Cogn Sci* 2006;10:24–30.
- [359] Alain C, Arnott SR, Hevenor S, Graham S, Grady CL. “What” and “where” in the human auditory system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:12301–6.
- [360] Belin P, Zatorre RJ. “What”, “where” and “how” in auditory cortex. *Nat Neurosci* 2000;3:965–6.
- [361] Frühholz S, Grandjean D. Multiple subregions in superior temporal cortex are differentially sensitive to vocal expressions: A quantitative meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:24–35.
- [362] Frühholz S, Grandjean D. Processing of emotional vocalizations in bilateral inferior frontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2847–55.
- [363] Belin P, Fillion-Bilodeau S, Gosselin F. The Montreal Affective Voices: a validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. *Behav Res Methods* 2008;40:531–9.
- [364] Frühholz S, Trost W, Grandjean D. The role of the medial temporal limbic system in processing emotions in voice and music. *Prog Neurobiol* 2014;123:1–17.
- [365] Flom R, Bahrick LE. The development of infant discrimination of affect in multimodal and unimodal stimulation: The role of intersensory redundancy. *Dev Psychol* 2007;43:238–52.
- [366] Nelson CA, Dolgin KG. The generalized discrimination of facial expressions by seven-month-old infants. *Child Dev* 1985;56:58–61.
- [367] Nelson CA, Morse PA, Leavitt LA. Recognition of facial expressions by seven-month-old infants. *Child Dev* 1979;50:1239–42.
- [368] De Sonneville LMJ, Verschoor CA, Njikiktjien C, Op het Veld V, Toorenaar N, Vranken M. Facial identity and facial emotions: speed, accuracy, and processing strategies in children and adults. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002;24:200–13.
- [369] Herba CM, Landau S, Russell T, Ecker C, Phillips ML. The development of emotion-processing in children: effects of age, emotion, and intensity. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1098–106.
- [370] Kolb B, Wilson B, Taylor L. Developmental changes in the recognition and comprehension of facial expression: implications for frontal lobe function. *Brain Cogn* 1992;20:74–84.
- [371] Székely E, Tiemeier H, Arends LR, Jaddoe VWV, Hofman A, Verhulst FC, et al. Recognition of facial expressions of emotions by 3-year-olds. *Emot Wash DC* 2011;11:425–35.
- [372] Vicari S, Reilly JS, Pasqualetti P, Vizzotto A, Caltagirone C. Recognition of facial expressions of emotions in school-age children: the intersection of perceptual and semantic categories. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2000;89:836–45.

- [373] Rump KM, Giovannelli JL, Minshew NJ, Strauss MS. The development of emotion recognition in individuals with autism. *Child Dev* 2009;80:1434–47.
- [374] Thomas LA, De Bellis MD, Graham R, LaBar KS. Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. *Dev Sci* 2007;10:547–58.
- [375] Herba C, Phillips M. Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioural and neurological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:1185–98.
- [376] McClure EB. A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychol Bull* 2000;126:424–53.
- [377] Walker-Andrews AS, Grolnick W. Discrimination of vocal expressions by young infants. *Infant Behav Dev* 1983;6:491–8.
- [378] Walker-Andrews AS, Lennon E. Infants' discrimination of vocal expressions: Contributions of auditory and visual information. *Infant Behav Dev* 1991;14:131–42.
- [379] Cohen M, Prather A, Town P, Hynd G. Neurodevelopmental differences in emotional prosody in normal children and children with left and right temporal lobe epilepsy. *Brain Lang* 1990;38:122–34.
- [380] Doherty CP, Fitzsimons M, Asenbauer B, Staunton H. Discrimination of prosody and music by normal children. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 1999;6:221–6.
- [381] Fujisawa TX, Shinohara K. Sex differences in the recognition of emotional prosody in late childhood and adolescence. *J Physiol Sci JPS* 2011;61:429–35.
- [382] Thompson AE, Voyer D. Sex differences in the ability to recognise non-verbal displays of emotion: a meta-analysis. *Cogn Emot* 2014;28:1164–95.
- [383] Tottenham N, Tanaka JW, Leon AC, McCarry T, Nurse M, Hare TA, et al. The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res* 2009;168:242–9.
- [384] Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003;54:504–14.
- [385] Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000;3:1049–56.
- [386] Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655–66.
- [387] Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar B-K, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain J Neurol* 2003;126:2139–52.
- [388] Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004;7:189–95.

- [389] Niedenthal PM. Embodying emotion. *Science* 2007;316:1002–5.
- [390] Boucher O, D’Hondt F, Tremblay J, Lepore F, Lassonde M, Vannasing P, et al. Spatiotemporal dynamics of affective picture processing revealed by intracranial high-gamma modulations. *Hum Brain Mapp* 2014.
- [391] D’Hondt F, Lassonde M, Collignon O, Dubarry A-S, Robert M, Rigoulot S, et al. Early brain-body impact of emotional arousal. *Front Hum Neurosci* 2010;4:33.
- [392] Samson D. L’évaluation des troubles de cognition sociale. *Traité Neuropsychol. Clin. Adulte*. Xavier Seron et Martial Van der Linden, Paris; Louvain-la-Neuve: De Boeck-Solal ; De Boeck supérieur; 2014, p. 513–25.
- [393] Premack D, Woodruff G. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 1978;202:532–5.
- [394] Legrain L. Théorie de l’esprit et communication chez les primates non-humains. *Rev Primatol* 2013. doi:10.4000/primatologie.1824.
- [395] Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 1985;21:37–46.
- [396] Wimmer H, Perner J. Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children’s understanding of deception. *Cognition* 1983;13:103–28.
- [397] Baron-Cohen S. Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness. An essay on autism and theory of mind*. Traduction française par J. Nadel et F. Lefebvre (1998). *La cécité mentale : un essai sur l’autisme et la théorie de l’esprit*. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble. Cambridge: MIT Press; 1995.
- [398] Gopnik A, Meltzoff AN. *Words, thoughts, and theories*. Cambridge, Mass: MIT Press; 1997.
- [399] Leslie AM. Pretense and representation: the origins of «Theory of Mind.». *Psychol Rev* 1987;412–26.
- [400] Perner J. *Understanding the representational mind*. MIT Press. Cambridge: 1991.
- [401] Baron-Cohen S. The Empathizing System: a revision of the 1994 model of the Mindreading System. *Orig. Soc. Mind*. In Ellis, B, & Bjorklund, D, Guilford Publications Inc; 2005.
- [402] Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Empathizing: neurocognitive developmental mechanisms and individual differences. *Prog Brain Res* 2006;156:403–17.
- [403] Gordon R. “Radical” simulationism. In: Carruthers P, Smith PK, editors. *Theor. Theor. Mind*, Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1996, p. 11–21.
- [404] Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:169–92.
- [405] Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:942–51.
- [406] Grèzes J, Dezechache G. Communication émotionnelle: mécanismes cognitifs et cérébraux. In: Allain P, Aubin G, Le Gall D, Société de neuropsychologie de langue française, editors. *Cogn. Soc. Neuropsychol.*, Marseille: Solal; 2012, p. 31–45.

- [407] Blakemore SJ, Decety J. From the perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:561–7.
- [408] Gallese V, Goldman A. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci* 1998;2:493–501.
- [409] Metzinger T, Gallese V. The emergence of a shared action ontology: building blocks for a theory. *Conscious Cogn* 2003;12:549–71.
- [410] Jacob P, Jeannerod M. The motor theory of social cognition: a critique. *Trends Cogn Sci* 2005;9:21–5.
- [411] Goldman AI. In Defense of the Simulation Theory. *Mind Lang* 1992;7:104–19.
- [412] Apperly IA. Beyond Simulation-Theory and Theory-Theory: why social cognitive neuroscience should use its own concepts to study “theory of mind.” *Cognition* 2008;107:266–83.
- [413] Keysers C, Gazzola V. Integrating simulation and theory of mind: from self to social cognition. *Trends Cogn Sci* 2007;11:194–6.
- [414] Duval C, Piolino P, Bejanin A, Laisney M, Eustache F, Desgranges B. La théorie de l’esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l’âge. *Rev Neuropsychol* 2011;3:41–51.
- [415] Sabbagh MA. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain Cogn* 2004;55:209–19.
- [416] Sabbagh MA, Moulson MC, Harkness KL. Neural correlates of mental state decoding in human adults: an event-related potential study. *J Cogn Neurosci* 2004;16:415–26.
- [417] Coricelli G. Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia* 2005;43:294–300.
- [418] Brothers L, Ring B. A neuroethological framework for the representation of minds. *J Cogn Neurosci* 1992:107–18.
- [419] Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Yaniv S, Aharon-Peretz J. Empathy deficits in Asperger syndrome: a cognitive profile. *Neurocase* 2002;8:245–52.
- [420] Shamay-Tsoory SG, Shur S, Barcai-Goodman L, Medlovich S, Harari H, Levkovitz Y. Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:11–23.
- [421] Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007;45:3054–67.
- [422] Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophr Res* 2007;90:274–83.
- [423] Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998;10:640–56.

- [424] Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007;45:342–9.
- [425] Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: theoretical and practical implications. *Brain J Neurol* 2002;125:752–64.
- [426] Poletti M, Enrici I, Bonuccelli U, Adenzato M. Theory of Mind in Parkinson’s disease. *Behav Brain Res* 2011;219:342–50.
- [427] Roca M, Torralva T, Gleichgerricht E, Chade A, Arévalo GG, Gershanik O, et al. Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol* 2010;23:152–8.
- [428] Samson D. Reading other people’s mind: insights from neuropsychology. *J Neuropsychol* 2009;3:3–16.
- [429] Samson D. Neuropsychologie de la théorie de l’esprit chez l’adulte. In: Allain P, Aubin G, Le Gall D, Société de neuropsychologie de langue française, editors. *Cogn. Soc. Neuropsychol.*, Marseille: Solal; 2012, p. 47–64.
- [430] Duval C, Bejanin A, Piolino P, Laisney M, de La Sayette V, Belliard S, et al. Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain J Neurol* 2012;135:228–41.
- [431] Zahn R, Moll J, Iyengar V, Huey ED, Tierney M, Krueger F, et al. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain J Neurol* 2009;132:604–16.
- [432] Samson D, Apperly IA, Kathirgamanathan U, Humphreys GW. Seeing it my way: a case of a selective deficit in inhibiting self-perspective. *Brain J Neurol* 2005;128:1102–11.
- [433] Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011;49:2971–84.
- [434] Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:459–73.
- [435] Saxe R, Carey S, Kanwisher N. Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 2004;55:87–124.
- [436] Van Overwalle F. Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2009;30:829–58.
- [437] Mitchell JP. Inferences about mental states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009;364:1309–16.
- [438] Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Berger BD, Goldsher D, Aharon-Peretz J. Impaired “affective theory of mind” is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol* 2005;18:55–67.

- [439] Herold R, Feldmann A, Simon M, Tényi T, Kövér F, Nagy F, et al. Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:199–208.
- [440] Hooker CI, Bruce L, Lincoln SH, Fisher M, Vinogradov S. Theory of mind skills are related to gray matter volume in the ventromedial prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:1169–78.
- [441] Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:268–77.
- [442] Fine C, Lumsden J, Blair RJ. Dissociation between “theory of mind” and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain J Neurol* 2001;124:287–98.
- [443] Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 2003;41:209–20.
- [444] Sommer M, Döhl K, Sodian B, Meinhardt J, Thoermer C, Hajak G. Neural correlates of true and false belief reasoning. *NeuroImage* 2007;35:1378–84.
- [445] Kalbe E, Schlegel M, Sack AT, Nowak DA, Dafotakis M, Bangard C, et al. Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2010;46:769–80.
- [446] Van der Meer L, Groenewold NA, Nolen WA, Pijnenborg M, Aleman A. Inhibit yourself and understand the other: neural basis of distinct processes underlying Theory of Mind. *NeuroImage* 2011;56:2364–74.
- [447] Vogeley K, May M, Ritzl A, Falkai P, Zilles K, Fink GR. Neural correlates of first-person perspective as one constituent of human self-consciousness. *J Cogn Neurosci* 2004;16:817–27.
- [448] Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2313–35.
- [449] Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else’s belief. *Nat Neurosci* 2004;7:499–500.
- [450] Samson D, Apperly IA, Humphreys GW. Error analyses reveal contrasting deficits in “theory of mind”: neuropsychological evidence from a 3-option false belief task. *Neuropsychologia* 2007;45:2561–9.
- [451] Young L, Camprodon JA, Hauser M, Pascual-Leone A, Saxe R. Disruption of the right temporoparietal junction with transcranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:6753–8.
- [452] Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind.” *NeuroImage* 2003;19:1835–42.
- [453] Saxe R, Powell LJ. It’s the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol Sci* 2006;17:692–9.

- [454] Zaitchik D, Walker C, Miller S, LaViolette P, Feczko E, Dickerson BC. Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia* 2010;48:2528–36.
- [455] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain J Neurol* 2006;129:564–83.
- [456] Bonner MF, Price AR. Where is the anterior temporal lobe and what does it do? *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2013;33:4213–5.
- [457] Zahn R, Moll J, Krueger F, Huey ED, Garrido G, Grafman J. Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6430–5.
- [458] Michel C, Dricot L, Lhommel R, Grandin C, Ivanoiu A, Pillon A, et al. Extensive left temporal pole damage does not impact on theory of mind abilities. *J Cogn Neurosci* 2013;25:2025–46.
- [459] Wolf I, Dziobek I, Heekeren HR. Neural correlates of social cognition in naturalistic settings: a model-free analysis approach. *NeuroImage* 2010;49:894–904.
- [460] Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* 2000;4:267–78.
- [461] Malhi GS, Lagopoulos J, Das P, Moss K, Berk M, Coulston CM. A functional MRI study of Theory of Mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10:943–56.
- [462] Das P, Lagopoulos J, Coulston CM, Henderson AF, Malhi GS. Mentalizing impairment in schizophrenia: a functional MRI study. *Schizophr Res* 2012;134:158–64.
- [463] Pedersen A, Koelkebeck K, Brandt M, Wee M, Kueppers KA, Kugel H, et al. Theory of mind in patients with schizophrenia: is mentalizing delayed? *Schizophr Res* 2012;137:224–9.
- [464] Sokolov AA, Erb M, Gharabaghi A, Grodd W, Tatagiba MS, Pavlova MA. Biological motion processing: the left cerebellum communicates with the right superior temporal sulcus. *NeuroImage* 2012;59:2824–30.
- [465] Bodden ME, Dodel R, Kalbe E. Theory of mind in Parkinson’s disease and related basal ganglia disorders: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 2010;25:13–27.
- [466] Bodden ME, Kübler D, Knake S, Menzler K, Heverhagen JT, Sommer J, et al. Comparing the neural correlates of affective and cognitive theory of mind using fMRI: Involvement of the basal ganglia in affective theory of mind. *Adv Cogn Psychol Univ Finance Manag Wars* 2013;9:32–43.
- [467] Baron-Cohen S. Perceptual role taking and protodeclarative pointing in autism. *Br J Dev Psychol* 1989;7:113–27.
- [468] Lee K, Eskritt M, Symons LA, Muir D. Children’s use of triadic eye gaze information for “mind reading.” *Dev Psychol* 1998;34:525–39.
- [469] Repacholi BM, Gopnik A. Early reasoning about desires: evidence from 14- and 18-month-olds. *Dev Psychol* 1997;33:12–21.
- [470] Rochat P. Conscience de soi et des autres au début de la vie. *Enfance* 2003;55:39.

- [471] Miller SA. Children's understanding of second-order mental states. *Psychol Bull* 2009;135:749–73.
- [472] Perner J, Wimmer H. “John thinks that Mary thinks that ...” attribution of second-order beliefs by 5-to10-year-old children. *J Exp Child Psychol* 1985:437–71.
- [473] Ackerman BP. Contextual integration and utterance interpretation: The ability of children and adults to interpret sarcastic utterances. *Child Dev* 1982:1075–83.
- [474] Ackerman BP. Form and function in children's understanding of ironic utterances. *J Exp Child Psychol* 1983:487–508.
- [475] Ackerman BP. Children sensitivity to comprehension failure in interpreting a non-literal use of an utterance. *Child Dev* 1986:485–97.
- [476] Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999;29:407–18.
- [477] Aboulafia-Brakha T, Christe B, Martory M-D, Annoni J-M. Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol* 2011;5:39–55.
- [478] Apperly IA, Samson D, Humphreys GW. Studies of adults can inform accounts of theory of mind development. *Dev Psychol* 2009;45:190–201.
- [479] Brunsdon VEA, Happé F. Exploring the “fractionation” of autism at the cognitive level. *Autism Int J Res Pract* 2014;18:17–30.
- [480] Pickup GJ. Relationship between Theory of Mind and executive function in schizophrenia: a systematic review. *Psychopathology* 2008;41:206–13.
- [481] Apperly IA, Samson D, Carroll N, Hussain S, Humphreys G. Intact first- and second-order false belief reasoning in a patient with severely impaired grammar. *Soc Neurosci* 2006;1:334–48.
- [482] Varley R, Siegal M. Evidence for cognition without grammar from causal reasoning and “theory of mind” in an agrammatic aphasic patient. *Curr Biol CB* 2000;10:723–6.
- [483] Varley R, Siegal M, Want SC. Severe impairment in grammar does not preclude theory of mind. *Neurocase* 2001;7:489–93.
- [484] Delbeuck X, Moroni C. Adaptation et normalisation française de la tâche des faux pas, des sarcasmes, et de compréhension d'actions 2010. <http://nca.recherche.univ-lille3.fr>.
- [485] Channon S, Rule A, Maudgil D, Martinos M, Pellijeff A, Frankl J, et al. Interpretation of mentalistic actions and sarcastic remarks: effects of frontal and posterior lesions on mentalising. *Neuropsychologia* 2007;45:1725–34.
- [486] Channon S, Pellijeff A, Rule A. Social cognition after head injury: sarcasm and theory of mind. *Brain Lang* 2005;93:123–34.

- [487] Abell F, Happé F, Frith U. Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cogn Dev* 2000;15:1–16.
- [488] Batson CD. These things called empathy: eight related but distinct phenomena. *Soc. Neurosci. Empathy*. MIT press, Cambridge: In Decety, J., & Ickes, W.; 2009, p. 3–16.
- [489] De Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci* 2006;10:435–41.
- [490] Preston SD, de Waal FBM. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci* 2002;25:1–20; discussion 20–71.
- [491] Gallagher S. Neural Simulation and Social Cognition. In: Pineda JA, editor. *Mirror Neuron Syst.*, Totowa, NJ: Humana Press; 2008, p. 355–71.
- [492] Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K. Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychol Sci* 2000;11:86–9.
- [493] Gery I, Miljkovitch R, Berthoz S, Soussignan R. Empathy and recognition of facial expressions of emotion in sex offenders, non-sex offenders and normal controls. *Psychiatry Res* 2009;165:252–62.
- [494] Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain J Neurol* 2009;132:617–27.
- [495] Sonnby-Borgström M. Automatic mimicry reactions as related to differences in emotional empathy. *Scand J Psychol* 2002;43:433–43.
- [496] Goldman AI, Sripada CS. Simulationist models of face-based emotion recognition. *Cognition* 2005;94:193–213.
- [497] Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 2003;40:655–64.
- [498] Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *NeuroImage* 2011;54:2492–502.
- [499] Adolphs R, Damasio H, Tranel D, Cooper G, Damasio AR. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2000;20:2683–90.
- [500] Borgomaneri S, Gazzola V, Avenanti A. Transcranial magnetic stimulation reveals two functionally distinct stages of motor cortex involvement during perception of emotional body language. *Brain Struct Funct* 2014.
- [501] Pitcher D, Garrido L, Walsh V, Duchaine BC. Transcranial magnetic stimulation disrupts the perception and embodiment of facial expressions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2008;28:8929–33.

- [502] Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:24–34.
- [503] Pfeifer JH, Dapretto M. Mirror, mirror, in my mind: empathy, interpersonal competence, and the mirror neuron system. *Soc. Neurosci. Empathy*. In Decety, J., & Ickes, W. J., Cambridge, Mass: MIT Press; 2009, p. 183–98.
- [504] Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006;9:28–30.
- [505] Schulte-Rüther M, Markowitsch HJ, Fink GR, Piefke M. Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1354–72.
- [506] Shamay-Tsoory SG, Tomer R, Goldsher D, Berger BD, Aharon-Peretz J. Impairment in cognitive and affective empathy in patients with brain lesions: anatomical and cognitive correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26:1113–27..
- [507] Davis MH. Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. *J Pers Soc Psychol* 1983;44:113–26.
- [508] Decety J, Lamm C. Human empathy through the lens of social neuroscience. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1146–63.
- [509] Decety J, Lamm C. Empathy versus personal distress. In: Decety J, Ickes WJ, editors. *Soc. Neurosci. Empathy*, Cambridge, Mass.: MIT Press; 2009, p. 199–214.
- [510] Hein G, Singer T. I feel how you feel but not always: the empathic brain and its modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:153–8.
- [511] Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175–87.
- [512] Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, et al. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60:426–31.
- [513] Bonora A, Benuzzi F, Monti G, Mirandola L, Pugnaghi M, Nichelli P, et al. Recognition of emotions from faces and voices in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2011;20:648–54.
- [514] Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA, Nichelli P. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1547–59.
- [515] Reynders HJ, Broks P, Dickson JM, Lee CE, Turpin G. Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear. *Epilepsy Behav* 2005;7:419–29.
- [516] Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 2010;1191:42–61.

- [517] Tanaka A, Akamatsu N, Yamano M, Nakagawa M, Kawamura M, Tsuji S. A more realistic approach, using dynamic stimuli, to test facial emotion recognition impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:12–6.
- [518] Cantalupo G, Meletti S, Miduri A, Mazzotta S, Rios-Pohl L, Benuzzi F, et al. Facial emotion recognition in childhood: the effects of febrile seizures in the developing brain. *Epilepsy Behav* 2013;29:211–6.
- [519] Golouboff N, Fiori N, Delalande O, Fohlen M, Dellatolas G, Jambaqué I. Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia* 2008;46:1415–28.
- [520] Realmuto S, Zummo L, Cerami C, Agrò L, Dodich A, Canessa N, et al. Social cognition dysfunctions in patients with epilepsy: Evidence from patients with temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2015.
- [521] Ethofer T, Anders S, Erb M, Droll C, Royen L, Saur R, et al. Impact of voice on emotional judgment of faces: an event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2006;27:707–14.
- [522] Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, et al. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *NeuroImage* 2011;54:2524–33.
- [523] Witteman J, Van Heuven VJP, Schiller NO. Hearing feelings: a quantitative meta-analysis on the neuroimaging literature of emotional prosody perception. *Neuropsychologia* 2012;50:2752–63.
- [524] Froming KB, Levy CM, Schaffer SG, Ekman P. Comprehensive affect testing system (CATS). [Publ Httpwwwpsychologysoftware.com/testing Instrumentshtm](http://www.psychologysoftware.com/testing_instruments.htm) 2006.
- [525] Fowler HL, Baker GA, Tipples J, Hare DJ, Keller S, Chadwick DW, et al. Recognition of emotion with temporal lobe epilepsy and asymmetrical amygdala damage. *Epilepsy Behav* 2006;9:164–72.
- [526] Laurent A, Arzimanoglou A, Panagiotakaki E, Sfaello I, Kahane P, Ryvlin P, et al. Visual and auditory socio-cognitive perception in unilateral temporal lobe epilepsy in children and adolescents: a prospective controlled study. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2014;16:456–70.
- [527] Rapcsak SZ, Galper SR, Comer JF, Reminger SL, Nielsen L, Kaszniak AW, et al. Fear recognition deficits after focal brain damage: a cautionary note. *Neurology* 2000;54:575–81.
- [528] Monti G, Meletti S. Emotion recognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015.
- [529] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- [530] Walpole P, Isaac CL, Reynders HJ. A comparison of emotional and cognitive intelligences in people with and without temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1470–4.

- [531] Bonelli SB, Powell R, Yogarajah M, Thompson PJ, Symms MR, Koepp MJ, et al. Preoperative amygdala fMRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:217–27.
- [532] Schacher M, Haemmerle B, Woermann FG, Okujava M, Huber D, Grunwald T, et al. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006;66:81–7.
- [533] Broicher SD, Frings L, Huppertz H-J, Grunwald T, Kurthen M, Krämer G, et al. Alterations in functional connectivity of the amygdala in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2012;259:2546–54.
- [534] Labudda K, Mertens M, Steinkroeger C, Bien CG, Woermann FG. Lesion side matters - an fMRI study on the association between neural correlates of watching dynamic fearful faces and their evaluation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:321–8.
- [535] Batut A-C, Gounot D, Namer IJ, Hirsch E, Kehrli P, Metz-Lutz M-N. Neural responses associated with positive and negative emotion processing in patients with left versus right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:415–23.
- [536] Benuzzi F, Meletti S, Zamboni G, Calandra-Buonaura G, Serafini M, Lui F, et al. Impaired fear processing in right mesial temporal sclerosis: a fMRI study. *Brain Res Bull* 2004;63:269–81.
- [537] Toller G, Adhimoolam B, Grunwald T, Huppertz H-J, Kurthen M, Rankin KP, et al. Right mesial temporal lobe epilepsy impairs empathy-related brain responses to dynamic fearful faces. *J Neurol* 2015;262:729–41.
- [538] Riley JD, Fling BW, Cramer SC, Lin JJ. Altered organization of face-processing networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015.
- [539] Besson P, Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, Leclerc X, Baulac M, et al. Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage* 2014;100:135–44.
- [540] Banks SJ, Bellerose J, Douglas D, Jones-Gotman M. The insular cortex: relationship to skin conductance responses to facial expression of emotion in temporal lobe epilepsy. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2014;39:1–8.
- [541] Shaw P, Lawrence E, Bramham J, Brierley B, Radbourne C, David AS. A prospective study of the effects of anterior temporal lobectomy on emotion recognition and theory of mind. *Neuropsychologia* 2007;45:2783–90.
- [542] Yamada M, Murai T, Sato W, Namiki C, Miyamoto T, Ohigashi Y. Emotion recognition from facial expressions in a temporal lobe epileptic patient with ictal fear. *Neuropsychologia* 2005;43:434–41.
- [543] Davidson RA, Fedio P, Smith BD, Aureille E, Martin A. Lateralized mediation of arousal and habituation: differential bilateral electrodermal activity in unilateral temporal lobectomy patients. *Neuropsychologia* 1992;30:1053–63.

- [544] Kenworthy L, Smith BD, Fedio P, Smith DA, Reese K. Hemispheric specialization in emotion: attention, arousal, and EEG activation in unilateral temporal lobe epilepsy. *Int J Neurosci* 2001;107:279–93.
- [545] Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, Bramham J, Polkey CE, David AS. The impact of early and late damage to the human amygdala on “theory of mind” reasoning. *Brain J Neurol* 2004;127:1535–48.
- [546] Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia* 2006;47:2141–6.
- [547] Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, et al. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia* 2006;47:2141–6.
- [548] Giovagnoli AR, Canafoglia L, Reati F, Raviglione F, Franceschetti S. The neuropsychological pattern of Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsy Res* 2009;84:217–23.
- [549] Giovagnoli AR, Franceschetti S, Reati F, Parente A, Maccagnano C, Villani F, et al. Theory of mind in frontal and temporal lobe epilepsy: cognitive and neural aspects. *Epilepsia* 2011;52:1995–2002.
- [550] Li Y-H, Chiu M-J, Yeh Z-T, Liou H-H, Cheng T-W, Hua M-S. Theory of mind in patients with temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2013;19:594–600.
- [551] Giovagnoli AR, Parente A, Villani F, Franceschetti S, Spreafico R. Theory of mind and epilepsy: What clinical implications? *Epilepsia* 2013.
- [552] Bernhardt BC, Worsley KJ, Besson P, Concha L, Lerch JP, Evans AC, et al. Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *NeuroImage* 2008;42:515–24.
- [553] Giovagnoli AR. The importance of theory of mind in epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2014.
- [554] WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med* 1982 1998b;46:1569–85.
- [555] Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 1999;3:469–79.
- [556] Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain J Neurol* 2002;125:1839–49.
- [557] Castelli F, Happé F, Frith U, Frith C. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *NeuroImage* 2000;12:314–25.
- [558] Schultz RT, Grelotti DJ, Klin A, Kleinman J, Van der Gaag C, Marois R, et al. The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:415–27.

- [559] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA J Am Med Assoc* 2013;310:2191–4.
- [560] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [561] Mackinnon A, Mulligan R. [The estimation of premorbid intelligence levels in French speakers]. *L'Encéphale* 2005;31:31–43.
- [562] Raven JC. Guide to using the Coloured Progressive Matrices. London: H. K. Lewis & Co., Ltd. 1965.
- [563] Benton AL, Van Allen MW. Impairment in Facial Recognition in Patients with Cerebral Disease. *Cortex* 1968;4:344–IN1.
- [564] Agniel A, Joannette Y, Doyon B, Duchéin C. Protocole Montréal-Toulouse d'Examen Des Gnosies Visuelles (PEGV) et Des Gnosies Auditives (PEGA). Ortho-Edition. Isbergues: 1992.
- [565] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
- [566] Crawford JR, Garthwaite PH, Porter S. Point and interval estimates of effect sizes for the case-controls design in neuropsychology: rationale, methods, implementations, and proposed reporting standards. *Cogn Neuropsychol* 2010;27:245–60.
- [567] Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage* 2009;48:63–72.
- [568] Behzadi Y, Restom K, Liau J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 2007;37:90–101.
- [569] Chai XJ, Castañón AN, Ongür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *NeuroImage* 2012;59:1420–8.
- [570] Sedda A, Rivolta D, Scarpa P, Burt M, Frigerio E, Zanardi G, et al. Ambiguous emotion recognition in temporal lobe epilepsy: The role of expression intensity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2013.
- [571] Hsieh S, Hodges JR, Piguet O. Recognition of positive vocalizations is impaired in behavioral-variant frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2013;19:483–7.
- [572] Whalen PJ, Raila H, Bennett R, Mattek A, Brown A, Taylor J, et al. Neuroscience and Facial Expressions of Emotion: The Role of Amygdala–Prefrontal Interactions. *Emot Rev* 2013;5:78–83.
- [573] Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;41:88–123.
- [574] Yovel G, Belin P. A unified coding strategy for processing faces and voices. *Trends Cogn Sci* 2013;17:263–71.

- [575] Vuilleumier P. How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci* 2005;9:585–94.
- [576] Dondaine T, Robert G, Péron J, Grandjean D, Vérin M, Drapier D, et al. Biases in facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia. *Front Psychol* 2014;5:900.
- [577] Gomez-Ibañez A, Urrestarazu E, Viteri C. Recognition of facial emotions and identity in patients with mesial temporal lobe and idiopathic generalized epilepsy: An eye-tracking study. *Seizure J Br Epilepsy Assoc* 2014.
- [578] Doose-Grünefeld S, Eickhoff SB, Müller VI. Audiovisual emotional processing and neurocognitive functioning in patients with depression. *Front Integr Neurosci* 2015;9:3.
- [579] Isnard J, Guénot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614–23.
- [580] Nguyen DK, Nguyen DB, Malak R, Leroux J-M, Carmant L, Saint-Hilaire J-M, et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:510–20.
- [581] Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 2010;74:1776–84.
- [582] Cohn M, St-Laurent M, Barnett A, McAndrews MP. Social inference deficits in temporal lobe epilepsy and lobectomy: Risk factors and neural substrates. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014.
- [583] Wang WH, Shih YH, Yu HY, Yen DJ, Lin YY, Kwan SY, et al. Theory of mind and social functioning in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015.
- [584] Robert G, Le Jeune F, Dondaine T, Drapier S, Péron J, Lozachmeur C, et al. Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1153–8.
- [585] Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci* 2007;11:379–86.
- [586] Marsh LE, Hamilton AF de C. Dissociation of mirroring and mentalising systems in autism. *NeuroImage* 2011;56:1511–9.
- [587] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2010;46:831–44.
- [588] Parente A, Manfredi V, Tarallo A, Salsano E, Erbetta A, Pareyson D, et al. Selective theory of mind impairment and cerebellar atrophy: a case report. *J Neurol* 2013;260:2166–9.
- [589] Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009;4:423–8.
- [590] Ducharme S, Albaugh MD, Hudziak JJ, Botteron KN, Nguyen T-V, Truong C, et al. Anxious/depressed symptoms are linked to right ventromedial prefrontal cortical thickness maturation in healthy children and young adults. *Cereb Cortex N Y N 1991* 2014;24:2941–50.

- [591] Squeglia LM, Jacobus J, Sorg SF, Jernigan TL, Tapert SF. Early adolescent cortical thinning is related to better neuropsychological performance. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2013;19:962–70.
- [592] Aldenkamp AP. Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 1:46–9, discussion 50–1.
- [593] Hamed SA. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: the role of antiepileptic medications. *CNS Neurosci Ther* 2009;15:134–56.
- [594] Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD, Cramer JA. Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav EB* 2010;17:1–5.
- [595] Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001;357:216–22.
- [596] Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev* 2007;17:413–25.
- [597] Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009;23:121–37.
- [598] Park S-P, Kwon S-H. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol Seoul Korea* 2008;4:99–106.
- [599] Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav EB* 2004;5 Suppl 1:S66–76.
- [600] Hlobil U, Rathore C, Alexander A, Sarma S, Radhakrishnan K. Impaired facial emotion recognition in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (MTLE-HS): Side and age at onset matters. *Epilepsy Res* 2008;80:150–7.
- [601] Badawy RAB, Johnson KA, Cook MJ, Harvey AS. A mechanistic appraisal of cognitive dysfunction in epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1885–96.
- [602] Dujardin K. [Apathy an neurodegenerative diseases: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment]. *Rev Neurol (Paris)* 2007;163:513–21.
- [603] Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2006;16:916–28.
- [604] Sequeira H, Hot P, Silvert L, Delplanque S. Electrical autonomic correlates of emotion. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 2009;71:50–6.
- [605] Szaflarski JP, Allendorfer JB, Heyse H, Mendoza L, Szaflarski BA, Cohen N. Functional MRI of facial emotion processing in left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB* 2014;32C:92–9.
- [606] Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985;35:1731–41.
- [607] Saver JL, Damasio AR. Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia* 1991;29:1241–9.

- [608] Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM, ANPA Committee on Research. An evidence-based review of the psychopathology of frontotemporal dementia: a report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:130–49.
- [609] Delazer M, Zamarian L, Bonatti E, Kuchukhidze G, Koppelstätter F, Bodner T, et al. Decision making under ambiguity and under risk in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2010;48:194–200.
- [610] Delazer M, Zamarian L, Bonatti E, Walser N, Kuchukhidze G, Bodner T, et al. Decision making under ambiguity in temporal lobe epilepsy: does the location of the underlying structural abnormality matter? *Epilepsy Behav* 2011;20:34–7.
- [611] Labudda K, Frigge K, Horstmann S, Aengenendt J, Woermann FG, Ebner A, et al. Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2009;47:50–8.
- [612] Yamano M, Akamatsu N, Tsuji S, Kobayakawa M, Kawamura M. Decision-making in temporal lobe epilepsy examined with the Iowa gambling task. *Epilepsy Res* 2011;93:33–8.
- [613] Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7–15.
- [614] Carmona-Perera M, Clark L, Young L, Pérez-García M, Verdejo-García A. Impaired decoding of fear and disgust predicts utilitarian moral judgment in alcohol-dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:179–85.
- [615] Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52:857–69.
- [616] Helmstaedter C. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape* 2013.
- [617] Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 2013;80:1669–76.
- [618] Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008;49:1296–307.
- [619] Tanriverdi T, Dudley RWR, Hasan A, Al Jishi A, Al Hinai Q, Poulin N, et al. Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2010;113:1164–75.
- [620] Dellacherie D, Hasboun D, Baulac M, Belin P, Samson S. Impaired recognition of fear in voices and reduced anxiety after unilateral temporal lobe resection. *Neuropsychologia* 2011;49:618–29.
- [621] Gläscher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2003;23:10274–82.

- [622] Khalifa S, Guye M, Peretz I, Chapon F, Girard N, Chauvel P, et al. Evidence of lateralized anteromedial temporal structures involvement in musical emotion processing. *Neuropsychologia* 2008;46:2485–93.
- [623] Meletti S, Picardi A, De Risi M, Monti G, Esposito V, Grammaldo LG, et al. The affective value of faces in patients achieving long-term seizure freedom after temporal lobectomy. *Epilepsy Behav EB* 2014;36C:97–101.
- [624] Amlerova J, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Raudenska J, Marusic P. Emotion recognition and social cognition in temporal lobe epilepsy and the effect of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav EB* 2014;36:86–9.
- [625] Happé FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 1994;24:129–54.
- [626] Benuzzi F, Zamboni G, Meletti S, Serafini M, Lui F, Baraldi P, et al. Recovery from emotion recognition impairment after temporal lobectomy. *Front Neurol* 2014;5:92.
- [627] Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S, et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000;57:1447–52.
- [628] Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain J Neurol* 2009;132:185–94.
- [629] Vermathen P, Ende G, Laxer KD, Walker JA, Knowlton RC, Barbaro NM, et al. Temporal lobectomy for epilepsy: recovery of the contralateral hippocampus measured by (1)H MRS. *Neurology* 2002;59:633–6.
- [630] Gosselin N, Peretz I, Hasboun D, Baulac M, Samson S. Impaired recognition of musical emotions and facial expressions following anteromedial temporal lobe excision. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2011;47:1116–25.
- [631] Wendling A-S, Steinhoff BJ, Bodin F, Staack AM, Zentner J, Scholly J, et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesiotemporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis: post-operative facial emotion recognition abilities. *Epilepsy Res* 2015;111:26–32.
- [632] Dodell-Feder D, Tully LM, Hooker CI. Social impairment in schizophrenia: new approaches for treating a persistent problem. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:236–42.
- [633] Kurtz MM, Richardson CL. Social cognitive training for schizophrenia: a meta-analytic investigation of controlled research. *Schizophr Bull* 2012;38:1092–104.
- [634] Paquin K, Wilson AL, Cellard C, Lecomte T, Potvin S. A systematic review on improving cognition in schizophrenia: which is the more commonly used type of training, practice or strategy learning? *BMC Psychiatry* 2014;14:139.

Annexes

Annexe 1. Extraits de la traduction d'Emile Littré (1861) « *de morbo sacro* », « *la maladie sacrée* »

« Voici ce qu'il en est de la maladie dite sacrée : elle ne me paraît avoir rien de plus divin ni de plus sacré que les autres, mais la nature et la source en sont les mêmes que pour les autres maladies... »

« La vérité est que le cerveau est l'origine de cette affection comme de toutes les autres très-grandes maladies... »

« Il faut savoir que, d'une part, les plaisirs, les joies, les ris et les jeux, d'autre part, les chagrins, les peines, les mécontentements et les plaintes ne nous proviennent que de là (le cerveau). C'est par là surtout que nous pensons, comprenons, voyons, entendons, que nous connaissons le laid et le beau, le mal et le bien, l'agréable et le désagréable, soit que nous distinguions ces choses par les conventions d'usage, soit que nous les reconnaissons par l'utilité qu'elles nous procurent, ressentant, dans cette utilité même, le plaisir et le déplaisir, suivant les opportunités, les mêmes objets ne nous plaisant pas. C'est encore par là que nous sommes fous, que nous délirons, que des craintes et des terreurs nous assiègent, soit la nuit, soit après la venue du jour, des songes, des erreurs inopportunes, des soucis sans motifs, l'ignorance du présent, l'inhabitude, l'inexpérience. Tout cela, nous l'éprouvons par le cerveau quand il n'est pas sain, c'est-à-dire quand il est trop chaud, ou trop froid, ou trop humide, ou trop sec, ou quand il a éprouvé quelque autre lésion contre nature à laquelle il n'est pas habitué. La folie provient de son humidité ; en effet, devenu trop humide, il se meut nécessairement ; se mouvant, ni la vue, ni l'ouïe ne sont sûres, le patient voit et entend une chose tantôt une autre ; la langue exprime ce qu'il voit et entend. Mais, tout le temps que le cerveau est dans le repos, l'homme a sa connaissance... »

Annexe 2. Curriculum Vitae

Formations universitaires

- **2012 - 2013** : Diplôme Universitaire « Gestion du stress et de l'anxiété dans les pathologies neurologiques et psychiatriques »
- **2009 - 2010** : Master 2 Recherche Biologie-Santé spécialité Physiologie, Physiopathologie et Pharmacologie des Systèmes Intégrés et Neurosciences, Université Lille 2
- **2007 - 2008** : Master 2 Professionnel de Psychologie spécialité Neuropsychologie Clinique, Evaluation Péri-Chirurgicale et Réhabilitation Cognitive, Université Lille 3

Expériences professionnelles en neuropsychologie

- **Depuis Octobre 2014** : Foyer d'Accueil Médicalisé pour personnes cérébro-lésées, la Vie Devant Soi, Lomme
- **Depuis Octobre 2011** : Unité d'épileptologie, service de neurophysiologie clinique, CHRU de Lille
- **Septembre 2008 - Octobre 2011** : Réseau des Traumatisés Crâniens du Nord-Pas de Calais
- **Septembre 2008 - Janvier 2009** : Réseau MEOTIS régional de la mémoire du Nord-Pas de Calais
- **Août 2008** : Etablissement Public de Santé, La Bassée, service de rééducation et de réadaptation fonctionnelle

Travaux d'études et de recherches principaux

- **Depuis octobre 2011 - dans le cadre de la thèse :**
Caractérisation des troubles de cognition sociale, psychocomportementaux et de l'altération de la qualité de vie chez les patients épileptiques du lobe temporal
Sous la direction du Pr Derambure et du Pr Szurhaj, neurologues, Unité d'Epileptologie du Service de Neurophysiologie Clinique du CHRU de Lille, Université Lille 2, INSERM U-1171 Troubles cognitifs dans les pathologies neurologiques et vasculaires, Lille
- **2010 - 2014 dans le cadre d'un monitorat :**
Participation au projet européen Pharmacog, coordonné par le Pr Bordet, dont l'objectif est de développer de nouveaux candidats médicaments pouvant contribuer au diagnostic précoce de démence
Service de Neurophysiologie Clinique du CHRU de Lille, Université Lille 2, INSERM U-1171 Troubles cognitifs dans les pathologies neurologiques et vasculaires, Lille

- **2009 - 2010 - au cours du Master 2 Recherche Biologie-Santé :**

Etude en neuroimagerie fonctionnelle et comportementale des mécanismes d'empathie

Sous la direction du Dr Mouras, Maîtres de Conférences en Neurosciences et du Pr Godefroy, neurologue, CNRS FRE-3291 Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, Amiens

Communications scientifiques

Ecrites

- **Characterization and prediction of the recognition of emotional faces and emotional bursts in temporal lobe epilepsy.** Hennion S., Szurhaj W., Duhamel A., Lopes R., Tyvaert L., Derambure P., Delbeuck X. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37 (2015), pp. 931-945. Doi : 10.1080/13803395.2015.1068280.
- **Arousal in response to neutral pictures is modified in temporal lobe epilepsy.** Hennion S., Sequeira, H., D'Hondt. F., Duhamel, A., Lopes, R., Tyvaert, L., Derambure, P., Szurhaj, W., Delbeuck, X. *Epilepsy & Behavior*, 45 (2015), pp. 15-20. Doi : 10.1016/j.yebeh.2015.02.005.
- **Characterization and prediction of theory of mind disorders in temporal lobe epilepsy.** Hennion, S., Delbeuck, X., Duhamel, A., Lopes, R., Semah, F., Tyvaert, L., Derambure, P., Szurhaj, W. *Neuropsychology*, 29 (2015), pp. 485-492. Doi : 10.1037/neu0000126.
- **Les capacités de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal.** Hennion, S., Brion, M. *Les cahiers d'épilepsies*, (2014).

Orales

- **Journée des réseaux neurologiques, juin 2014, Lille, France** - Les troubles de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal - **Hennion, S.**
- **30th International Epilepsy Congress, juin 2013, Montréal, Canada** - Social cognition disorders in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia*, 54 (2013), pp. 4-29. doi:10.1111/epi.12228.
- **Society of Neuroscience, novembre 2011, Washington, USA** - Neural correlates of empathy towards other-familiar and unfamiliar people as studied through the working model of empathy for pain - Mouras, H., Poirier, J., **Hennion, S.**, Ravasio, H., Narme, P., Decety, J., Deramond, H., & Godefroy, O.
- **La Douleur à travers ses Miroirs, mars 2011, Lille, France** - Mécanismes et bases cérébrales de l'empathie pour la douleur, actualités du système des neurones miroirs dans l'empathie - **Hennion, S.**
- **Association des Paralysés de France, septembre 2010, Villeneuve d'Ascq, France** - L'empathie, définition, genèse et modulation - **Hennion, S.**

- **Symposium de Neuropsychologie, juin 2010, Amiens, France** - Corrélats neuraux de l'empathie en fonction du degré de proximité social étudié au travers du modèle de l'empathie pour la douleur - Mouras, H., Poirier, J., **Hennion, S.**, Ravasio, H., Narme, P., Deramond, H., Godefroy, O.

Affichées

- **Journées Françaises de l'Epilepsie, novembre 2014, Nancy, France** - Caractérisation et prédiction des troubles implicites/explicites de théorie de l'esprit dans l'épilepsie du lobe temporal médian - Brion, M., Delbeuck, X., Lopes, R., Tyvaert, L., Derambure, P., Szurhaj, W., **Hennion, S**
- **American Epilepsy Society, décembre 2013, Washington, USA** - Theory of Mind disorders in temporal lobe epilepsy patients: demographic, clinical, quality of life and psycho-affective relationships - **Hennion, S.**, Delbeuck, X., Lopes, R., Tyvaert, L., Derambure, P., Szurhaj, W.
- **Journées Françaises de l'Epilepsie, novembre 2012, Saint-Malo, France** - Troubles de théorie de l'esprit dans l'épilepsie du lobe temporal : liens avec les caractéristiques cliniques, psychoaffectives et de qualité de vie - **Hennion, S.**, Delbeuck, X., Lopes, R., Tyvaert, L., Derambure, P., Szurhaj, W.
- **LARC Neurosciences, octobre 2010, Lille, France** - A behavioral and fMRI study of the influence of affective proximity on the empathic response to pain perception - **Hennion, S.**, Ravasio, H., Poirier, J., Narme, P., Czternasty, G., Deramond, H., Godefroy, O., & Mouras, H.

Prix et financements relatifs à la thèse

- Travel boundary du 30th International Epilepsy Congress (600 \$) et de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé de l'Université Lille 2 (450 €) (2013)
- Fondation Française pour la Recherche en Epilepsie, prix Marion Clignet (15 000 €) pour le financement d'acquisition en IRM fonctionnelle pour l'étude des troubles de cognition sociale dans l'épilepsie du lobe temporal (2012)
- Conseil Régional du Nord-Pas de Calais et le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (60 000 €) pour le financement du contrat doctoral (octobre 2011 - septembre 2014)

Autres activités

- Représentante des doctorants de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé et au conseil scientifique de l'Université Lille 2 (2012-2014)
- Formation de stagiaires en neuropsychologie / Encadrement de mémoires de recherche de Master 1 et de Master 2 en psychologie et de mémoires cliniques en psychomotricité
- Activités d'enseignements (2011-..., +/- 170 heures/an) : Institut de Formation de Psychomotriciens ; Centre Régional de Formation des Professionnels de l'Enfance ; Licence de psychologie ; Centres de formation pour les professionnels de structures sociales et médico-sociales

Chez les patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal (ELT), des troubles cognitifs sont fréquemment décrits. Toutefois, certaines capacités cognitives restent à ce jour peu explorées dans le domaine de la recherche en épileptologie et non évaluées en pratique clinique, telles que les capacités de cognition sociale. Pourtant, des difficultés psychosociales et psychocomportementales ainsi qu'une altération de la qualité de vie (notamment dans sa dimension sociale) sont relevées chez les patients ELT et elles pourraient être en relation avec des perturbations de la cognition sociale. Par ailleurs, les anomalies cérébrales retrouvées chez ces patients, situées à proximité mais également plus à distance du foyer épileptique, comprennent des structures sous-tendant les capacités de cognition sociale. Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse était la caractérisation des capacités de cognition sociale des patients ELT d'un point de vue comportemental et en neuroimagerie.

Les études comportementales menées ont permis de préciser l'impact d'une ELT unilatérale sur les capacités de cognition sociale. Il est notamment mis en évidence chez les patients ELT : (i) des troubles de reconnaissance émotionnelle en modalité visuelle et auditive associés à la présence de biais émotionnels, (ii) une modification de l'expérience émotionnelle, et (iii) des déficits de théorie de l'esprit (TdE) plus particulièrement prononcés sur le versant affectif de cette capacité. Certaines caractéristiques cliniques (âge de début, durée, latéralité de l'épilepsie, présence d'une sclérose hippocampique) peuvent moduler la sévérité de ces troubles. Par ailleurs, ces troubles sont associés à certaines perturbations psychocomportementales (anhédonie, apathie, modifications de l'affectivité et de l'empathie) et à une altération de la qualité de vie des patients.

Sur base de ces études comportementales, nous avons identifié que les troubles de TdE apparaissent fréquents, affectant plus de 80 % des patients ELT. Une étude en neuroimagerie fonctionnelle et l'analyse de données de neuroimagerie structurelle préliminaires ont permis de préciser l'impact d'une ELT sur le réseau cérébral sous-tendant les capacités de TdE. Nous relevons notamment que chez les patients ELT mésial avec sclérose hippocampique, les troubles de TdE semblent liés à des anomalies cérébrales situées principalement à distance du foyer épileptique, dépendantes de la latéralité de l'ELT et modulées par l'âge de début d'épilepsie.

En conclusion, dans une perspective de compréhension et de prise en charge globale des patients ELT, il convient de ne pas négliger l'étude des troubles de cognition sociale chez ces patients, et leur évaluation en pratique clinique devrait être plus systématique.

Discipline : neurosciences

Mots clés : épilepsie du lobe temporal, cognition sociale, imagerie fonctionnelle, traitement émotionnel, théorie de l'esprit, troubles psychocomportementaux, empathie, qualité de vie.