HAL
open science

Cognition sociale dans la maladie de Huntington : etude cognitive et par imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle

Marie Caillaud

To cite this version:

Marie Caillaud. Cognition sociale dans la maladie de Huntington : etude cognitive et par imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle. Psychologie. Université d'Angers, 2017. Français. NNT : 2017ANGE0025 . tel-01763995

HAL Id: tel-01763995

https://theses.hal.science/tel-01763995v1

Submitted on 11 Apr 2018

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.

UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

université angers

Thèse de Doctorat

Marie CAILLAUD

Mémoire présenté en vue de l'obtention du
grade de Docteur de l'Université d'Angers
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

École doctorale : CEI (Cognition, Education, Interactions)

Discipline : Sciences Humaines, Neurosciences
Spécialité : Psychologie
Unité de recherche : LPPA EA (4638)

Soutenue le 15 Décembre 2017

Cognition sociale dans la maladie de Huntington :

Etude cognitive et par imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle

JURY

Rapporteurs :	**Prénom NOM**, Anne-Catherine BACHOUD-LEVI, Université de Créteil **Prénom NOM**, Eric SALMON, Université de Liège
Examinateurs :	**Prénom NOM,** Crystel BESCHE-RICHARD, Université de Reims **Prénom NOM**, Cristophe VERNY, CHU Angers
Directeur de Thèse :	**Prénom NOM**, Philippe ALLAIN, Université d'Angers
Co-directeur de Thèse :	**Prénom NOM**, Béatrice DESGRANGES, Université de Caen Normandie

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier Mme Anne-Catherine Bachoud-Levi et Mr Eric Salmon d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que Mme Crystel Besche-Richard et Mr Christophe Verny pour leur participation à ce jury de thèse.

Je remercie vivement mon directeur de thèse Philippe Allain, de m'encadrer depuis maintenant 7 ans (Master 1, Master 2 recherche, Master 2 professionnel puis thèse) et de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet de thèse. Merci à vous de m'avoir donné l'occasion de me former en neuropsychologie, à la fois clinique mais également de recherche, au sein du service de neurogénétique du CHU d'Angers, dans lequel j'ai énormément appris.

Je remercie chaleureusement ma co-directrice de thèse Béatrice Desgranges, pour son encadrement pendant ces 4 années de thèse. Merci à vous pour vos qualités scientifiques, vos conseils, votre implication sans faille, votre disponibilité, vos relectures (parfois soirs et week-end), mais surtout un grand merci pour vos qualités humaines grâce auxquelles j'ai pu mener ce travail jusqu'au bout.

Je tiens à remercier également Francis Eustache pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe caennaise (U1077), et pour avoir porté un intérêt pour mes travaux de recherche tout au long de ma thèse. Merci beaucoup à vous pour vos relectures et vos messages toujours encourageants.

Mes remerciements s'adressent également aux partenaires financiers de ce travail de thèse, à savoir l'Association Huntington France, le CHU d'Angers, ainsi que le centre Cyceron de Caen, pour l'intérêt et la confiance qu'ils ont porté à nos projets de recherche.

Merci également à Ghislaine Aubin et Didier Le Gall, pour m'avoir donné goût à la neuropsychologie bien avant ma décision de continuer jusqu'au doctorat.

Un grand merci à toute l'équipe du service de neurogénétique, principalement les attachées de recherche clinique avec qui j'ai énormément échangé tout au long de la mise en place de ce protocole. Merci à Marie Bost, Jeanne Muller, Julie Prouzet. Et un merci tout particulier à Audrey Olivier pour son implication. Merci également aux neurologues du service Clarisse Scherer-Gagou et Adriana Prundean, et à Marie-Anne Guérid, conseillère en génétique, pour nos échanges cliniques sur ces patients Huntington.

Je remercie également les personnes ayant participé à l'étude COSIMH de près ou de loin, Mickaël Laisney, Pierre Gagnepain, Malo Gaubert, Shail Segobin, Harmony Duclos, Rémi Laillier, merci à vous pour votre implication à un moment ou un autre de ce travail. Merci aux médecins présents à Cyceron pour l'inclusion des sujets de ce protocole, notamment Vincent De La Sayette, Anne Quillard, Fausto Viader, Anne Chocat. Merci aux manip's radio, Christelle, Marie-Christine et Jean-Marc, pour leur patience durant nos longues acquisitions IRM.

Un immense merci à Alexandre Bejanin, à la fois pour son encadrement scientifique, mais aussi pour ses conseils, sa patience et ses efforts pédagogiques pour tenter de me former à l'imagerie fonctionnelle. Merci aussi pour les pauses café toujours animées de grandes discussions.

Merci bien sûr à l'ensemble des participants à cette étude, aux sujets sains volontaires mais aussi et surtout aux patients Huntington ayant accepté de contribuer à cette recherche scientifique.

Mes remerciements s'adressent maintenant à l'ensemble des étudiants de thèse rencontrés pendant ces 4 ans, ceux qui étaient là avant moi, ceux avec qui j'ai évolué, et ceux qui sont arrivés après. Tout particulièrement, merci Nasta pour ta douceur et ton soutien, merci Greg pour m'avoir fait rire (et ce rien qu'avec tes cheveux !), merci Fanny pour tes conseils et ton soutien (à Londres notamment), merci à Marie-Sonia pour nos rigolades malgré le stress, et merci à Claire, Alice, Stéphane, pour leur bonne humeur. Un merci particulier à Clémence, pour son aide et son écoute tout au long de ces quatre années.

Merci mille fois à mon petit Gonneaud-Caillaud-Can… etc pour tout ce que tu m'as apporté pendant ces années (scientifiquement mais surtout pour le reste... De chagrin !). On se retrouve à Montréal, on a signé tu sais bien, toi et moi c'est pour la vie maintenant ! Et enfin, merci à Robin, dit Bob, pour 4 ans de fous rires qui me permettaient d'oublier un peu que je n'étais pas dans ma ville angevine entourée de mes proches, et bien sûr merci à la jeune Coco pour sa douceur et ses petites paroles réconfortantes. On se voit à Philly les petits amigos. Merci à tous ces caennais pour votre accueil et votre soutien.

Je tiens à remercier ma famille, particulièrement ma mère, toujours disponible pour m'écouter parler de ma thèse en long et en large, pour sa patience, ses conseils, et tellement plus encore... Mon père également, qui avec ses « Peut mieux faire ! » m'a donné envie d'aller le plus loin possible. Mes grandes sœurs qui m'encouragent à continuer et qui me

soutiennent depuis toujours. Une pensée particulière pour Lucie (première position) et Eugénie (première position ex-aequo) parce que sans nos fou-rires, nos discussions, et sans Ker Caillaud, cela aurait été bien plus compliqué. Et merci Jbou, Bapt, et toute la clique de beaux-frères, qui je suis sûr se feront une joie de trinquer à l'aboutissement de ce projet de thèse.

Et enfin, des remerciements s'imposent pour mes amis angevins, qui m'ont soutenue tout au long de cette thèse, en acceptant le fait de moins me voir mais en étant présents chaque fois que j'avais besoin d'eux. Merci à vous, ma deuxième petite famille : Simon G, Nerlov, Aline, Lito, Maxime « San », Adèle, Simon C, Téo, Lorette, Stw, Samuelito, Laurent, Charlotte, Stéphane, Laure, François, Lucie, Dahlia, Simon B. Et un merci tout particulier à mon Julio, un cerveau pour deux c'est déjà pas si mal… Merci à vous mes amis.

INTRODUCTION GENERALE **15**

1. COGNITION SOCIALE **19**

1. GENERALITES ET EMERGENCE DU CONCEPT 21

2. PROCESSUS IMPLIQUES 21

2. 1. La perception *22*

2. 1. Le Self *22*

2. 3. Les connaissances sociales *23*

3. LA THEORIE DE L'ESPRIT : UNE COMPOSANTE A PART ENTIERE 23

3. 1. Définition générale *23*

3. 2. Deux types de représentations *25*

3. 2. 1. La théorie de l'esprit cognitive 25

3. 2. 2. Les différents niveaux d'attribution mentale 26

3. 2. 3. La théorie de l'esprit affective 27

3. 2. 4. Les différents types d'émotions 28

3. 3. Lien entre la TdE et les autres fonctions cognitives *30*

4. SUBSTRATS CEREBRAUX DES PROCESSUS DE COGNITION SOCIALE 31

4. 1. La complexité du réseau cérébral de la cognition sociale *32*

4. 2. Les régions spécifiquement dédiées à la TdE *34*

2. LA MALADIE DE HUNTINGTON **37**

1. REPERES HISTORIQUES 39

2.PRESENTATION EPIDEMIOLOGIQUE 40

2. 1. Prévalence et incidence *40*

2. 2. Sex ratio et anticipation génétique *41*

2. 3. Facteurs génétiques *42*

3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS 43

3. 1. Diagnostic de la MH *43*

3. 2. Evolution de la pathologie et décès *45*

4. DEGENERESCENCE CEREBRALE 47

4. 1. Atteinte moléculaire dans la MH *47*

4. 2. Les structures sous-corticales *48*

4. 3. Atteinte de ces structures *50*

4. 3. 1. Atteinte sous-corticale 51

4. 3. 2. Atteinte corticale 52

5. SYMPTOMES CLINIQUES 54

5. 1. Les troubles moteurs 54

5. 2. Les troubles psychiatriques *56*
5. 3. Les troubles cognitifs *57*
5. 4. Impacts de l'ensemble de ces troubles sur la qualité de vie *61*
6. COGNITION SOCIALE ET MH 62
6. 1. Déficit de perception des émotions *62*
6. 2. Atteinte de TdE *63*
6. 3. Etudes de la cognition sociale à travers la neuroimagerie dans la MH *67*
7. SOLUTIONS ET TRAITEMENTS PROPOSES DANS LA MH 68
3. ETUDES REALISEES 71
1. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS GENERAUX 73
2. PROTOCOLE COSIMH 77
2. 1. Evaluation neuropsychologique *77*
2. 2. Examens de neuroimagerie *85*
3. ETUDE 1: INFLUENCE OF EMOTIONAL COMPLEXITY ON THE NEURAL SUBSTRATES OF AFFECTIVE THEORY OF MIND 89
4. ETUDE 2 : HUNTINGTON DISEASE AND CLINICAL SINGULARITY : EARLY DISORDERS OF COGNITIVE THEORY OF MIND 119
5. ETUDE 3 : SOCIAL COGNITION IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH HUNTINGTON DISEASE .. 135
4. DISCUSSION GENERALE 177
1. EVALUATION DE LA COGNITION SOCIALE DANS LA MH 180
1. 1. Epreuves neuropsychologiques et limites de la littérature *180*
1. 2. Apports expérimentaux de notre protocole de recherche *180*
2. COGNITION SOCIALE ET COMPORTEMENT : APPORTS DE NOS ETUDES 182
2. 1. Analyses de groupe chez les sujets MH *183*
2. 1. 1. Constats généraux 183
2. 1. 2. Stade précoce de la MH vs phase présymptomatique 185
2. 2. Singularité clinique dans la MH *186*
3. BASES CEREBRALES DES TROUBLES DE LA COGNITION SOCIALE 186
3. 1. Fonctionnement normal *187*
3. 2. Les spécificités de la MH *188*
PERSPECTIVES 190
BIBLIOGRAPHIE 193
ANNEXES 219
1. REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE PUBLIEE EN PREMIER AUTEUR 221
Caillaud et al., Revue de Neuropsychologie (2015) *221*

2. REVUE DE NEUROPSYCHOLOGIE PUBLIEE EN TROISIEME AUTEUR 231
Bejanin et al. Revue de Neuropsychologie (2016) 231
3. ETUDES PUBLIEES DANS DES REVUES INTERNATIONALES EN SECOND AUTEUR 243
3. 1. El Haj et al. Journal of Huntington's Disease (2013) 243
3. 2. El Haj et al. Journal of Neuropsychology (2016) 255

Liste des abréviations

ACC : Anterior Cingulate Cortex

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

BE : Basic Emotions

CAG : Cytosine Adénine Guanine

dACC : dorsal Anterior Cingulate Cortex

dPFC : dorsal PreFrontal Cortex

DPI : Diagnostic Pré Implantatoire

DPN : Diagnostic Pré Natal

EBA : Extrastriate Body Area

FFA : Fusiform Face Area

FIV : Fécondation In Vitro

HDCRG : Huntington Disease Collaborative Research Group

HTT : Huntingtine

IFG : Frontal Inferior Gyrus

IPL : Inferior Parietal Lobule

IRMa : Imagerie par Résonnance Magnétique Anatomique

IRMf : Imagerie par Résonnance Magnétique Fonctionnelle

MH : Maladie de Huntington

SCE : Self-Conscious Emotions

TdE : Théorie de l'Esprit

TPJ : Temporo Parietal Junction

UHDRS : Unified Huntington Disease Rating Scale

vlPFC : ventro-lateral PreFrontal Cortex

Index des figures

Figure 1 : Illustration des différents niveaux cognitifs de la TdE selon Duval et al. (2011).

Figure 2: Régions cérébrales associées aux processus de cognition sociale selon Green et al. (2015).

Figure 3 : Evolution des symptômes de la maladie de Huntington au cours des différents stades cliniques selon Ross et al. (2014).

Figure 4 : Anatomie des ganglions de la base, coupe coronale. Figure adaptée de www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat

Figure 5 : Organisation anatomique « parallèle » des boucles fronto-sous-cortico-frontales selon Alexander (1986).

Figure 6 : Exemples de visages émotionnels basiques (A), complexes (B) et neutre (C) de l'ADFES (van der Schalk, Hawk, Fischer, & Doosje, 2011).

Figure 7 : Exemples de regards émotionnels basiques (A) et complexes (B) du RMET (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001).

Figure 8 : Exemples d'histoires de fausses-croyances de premier (A) et de deuxième ordre (B) de la TOM-15 (Desgranges et al., 2012).

Figure 9 : Exemples de questions de TdE concernant chacun des 4 personnages durant le MASC (Dziobek et al., 2006).

Figure 10 : Exemples de situations sociales où le comportement des personnages est adapté (A) ou inadapté (B) durant la tâche de règles sociales (Duclos et al., 2017).

Figure 11 : Design expérimental de la tâche en IRMf d'activation de Pierre et Marie.

Index des tables

Table 1 : Histoire de la maladie de Huntington selon Walker et al. (2007).

Introduction générale

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 individuels ou en groupe (Allain, Aubin, & Le Gall, 2012). Les travaux dans ce domaine de recherche ont connu un essor considérable depuis les années soixante. Ils restent néanmoins très peu développés dans le champ de certaines pathologies neurodégnératives dont la maladie de Huntington.

L'objectif principal de ce travail de thèse était de mieux comprendre les modifications du comportement accompagnant la maladie de Huntington en regard des concepts développés dans le champ de la cognition sociale (connaissance des savoirs sociaux, perception des émotions et théorie de l'esprit affective et cognitive). Nous souhaitions savoir si les déficits de cognition sociale apparaissent dès la phase pré-symptomatique de la maladie de Huntington et s'ils peuvent servir de marqueur neuropsychologique précoce de la pathologie et de sa progression. Notre objectif visait également à connaître les bases cérébrales des déficits de cognition sociale des patients Huntington, grâce à des études d'imagerie, à la fois morphologique et fonctionnelle.

Ce travail a débuté le 1er octobre 2013. Il s'agissait d'une étude multicentrique se déroulant, d'une part, au CHU d'Angers, centre expert référent pour la maladie de Huntington, essentiel pour le recrutement des patients et, d'autre part, au Centre Cyceron de Caen, plateforme d'imagerie biomédicale où sont réalisés les examens IRM. Afin de mettre en place ce projet, la rédaction d'un document de CPP (Comité de Protection des Personnes) nous autorisant, d'un point de vue éthique et administratif, à inclure des sujets pour notre protocole de recherche a été nécessaire. Notre dossier a été validé à la fin de l'année 2014 et nous avons ainsi reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de pouvoir commencer l'inclusion de patients.

Dans ce manuscrit, nous rapporterons, dans un premier temps, une description de l'état actuel des connaissances concernant la cognition sociale ainsi que des processus qui y sont rattachés. Nous proposons aussi une revue de littérature concernant l'atteinte de ces composantes dans

la maladie de Huntington. Ensuite, nous présenterons les études expérimentales que nous avons réalisées afin de tenter de répondre à nos questionnements. Pour conclure, nous discuterons nos résultats à la lumière des données de la littérature.

1. Cognition sociale

1. Généralités et émergence du concept

La notion de cognition sociale est née dans les années 1960, de la rencontre de plusieurs disciplines, telles la psychologie, les neurosciences cognitives, l'anthropologie ou encore la sociologie. Selon les différents auteurs, plusieurs définitions caractérisent ce domaine de la cognition. D'une façon générale, tous s'accordent pour dire que la cognition sociale fait référence au processus par lequel les individus se comprennent eux-mêmes, mais aussi entre eux (Beer & Ochsner, 2006). Elle permet à l'individu d'interagir dans le monde social selon les règles convenues par sa culture et ses groupes d'appartenance, en se distinguant des autres, et en reconnaissant ces autres en tant qu'agents, porteurs de croyances, d'intentions et d'émotions (Duval et al., 2011).

Les notions de cerveau social (Gazzaniga, 1985), ou encore de neurosciences sociales (Dunbar, 1998), apparaîtront plus tardivement avec le développement de l'imagerie cérébrale (Lieberman, 2012). Ces disciplines apporteront une description des trois grandes étapes nécessaires au traitement de l'information sociale, à savoir la perception, la cognition et la régulation (Adolphs, 2010). La première étape concerne la perception en général, à travers la détection de phéromones, la somatosensation, ou encore la perception auditive ou visuelle. La seconde, et celle qui nous intéressera dans ce travail de recherche, concerne le traitement au-delà du simple apport sensoriel. Il s'agit d'une représentation plus riche des stimuli qui ne semble trouver aucune analogie avec la cognition dite non sociale (Fiske & Taylor, 1991). Cette notion permet de voir le monde imprégné de sens social et génère des connaissances sur des éléments qui ne sont pas directement observables (tels « l'esprit » d'une autre personne). Grâce à ces connaissances, les individus peuvent alors mettre en œuvre la dernière étape : la régulation sociale, qui nous permet de réguler et de contrôler notre comportement grâce aux capacités métacognitives acquises. Ce sont ces trois étapes qui permettent l'élaboration et le bon fonctionnement du comportement social humain.

2. Processus impliqués

Les enjeux de la cognition sociale concernent l'encodage et le décodage du monde social (Beer & Ochsner, 2006). Cette compréhension requière différents niveaux

d'analyses, fonctionnant de manière interconnectée et complémentaire. Ces auteurs distinguent trois processus principaux :

2. 1. La perception

Tout d'abord, la cognition sociale est constituée de mécanismes permettant de percevoir et comprendre les autres. Ils impliquent, d'une part, les indices perceptifs présents dans l'environnement et, d'autre part, leur signification (Adolphs, Tranel, & Damasio, 2001). Il s'agit d'extraire les stimuli pertinents (par exemple, le sourire d'une personne), de les traiter (et donc de le reconnaître comme sourire) pour finalement en interpréter le sens physiologique (le sourire d'une personne qui signifie qu'elle ressent de la joie). Cette compréhension des autres s'appuie par ailleurs sur des informations plus générales extraites du contexte, que nous pouvons relier à nos expériences vécues, soit avec ce contexte en particulier, soit avec une personne spécifique (Helen Tager-Flusberg, 2007). Nous replaçons alors les indices perceptifs dans un contexte plus global qui nous permet d'être plus précis dans notre compréhension des autres (le sens de ce sourire pourra être différent selon qu'il est ironique ou amical).

2. 1. Le Self

Un autre composant est le Self (le Soi). Il fait référence à la fois au « Je » et au « Moi », correspondant respectivement au soi sujet, responsable du sentiment propre d'identité, et au soi comme objet de connaissance, qui regroupe l'ensemble des « représentations de soi » que l'on a sur nous-mêmes (James, 1890). On distingue le Self physique ou matériel, impliquant d'être capable de différencier son propre visage d'un autre, du Self psychologique ou spirituel, concernant cette fois la représentation de ses traits de personnalité associés à sa propre mémoire autobiographique et à ses expériences (Gillihan & Farah, 2005). Le Self appartient à la cognition sociale car, tout comme les autres personnes, le Self est un objet social. Même si les recherches portant sur la perception des autres et sur le Self sont souvent distinctes, ces deux processus semblent fortement intriqués. D'une part, les processus engagés pour se comprendre soi-même sont, au moins en partie, similaires à ceux déployés pour

comprendre les autres. D'autre part, le Self va offrir un filtre cognitif à travers lequel nous allons percevoir les autres.

2. 3. Les connaissances sociales

Chaque individu stocke, au cours de son existence, un fond de connaissances lui permettant de réaliser les tâches quotidiennes (Kihlstrom & Cantor, 2000). Ces connaissances peuvent être déclaratives ou procédurales et vont renvoyer aux savoirs acquis sur les règles sociales et interpersonnelles, les normes et les concepts sociaux. Stockées en mémoire sémantique, les connaissances dites déclaratives renvoient aux faits ou aux concepts abstraits sur les scripts sociaux, comme par exemple les différentes étapes d'actions à réaliser pour aller "Dîner dans un restaurant", mais aussi sur les relations et les phénomènes sociaux (Schank & Abelson, 1977). Quant à la composante procédurale de ces connaissances, elle concerne davantage les règles, les compétences et les stratégies permettant de sélectionner les réponses ou les actions adaptées à l'environnement social (Wood et al., 2003). L'ensemble de ces connaissances va nous permettre de nous comporter de façon appropriée lors d'interactions, de choisir les réponses comportementales adaptées au contexte, et de donner du sens aux différents codes sociaux (Beer & Ochsner, 2006).

3. La théorie de l'esprit : une composante à part entière

3. 1. Définition générale

A ces 3 processus, il convient d'en ajouter un quatrième, davantage élaboré et hautement évolué, il requiert l'acquisition des compétences et des savoirs cités précédemment. Comprendre les autres implique la capacité à attribuer des états mentaux et à prédire le comportement d'autrui sur la base de ses états mentaux. Cette capacité est connue sous le nom de Théorie de l'Esprit (TdE) (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). Initialement, ce terme a été proposé par deux primatologues (Premack & Woodruff, 1978), dans le cadre d'études réalisées auprès de chimpanzés. Ils émettaient l'hypothèse que ces animaux étaient capables de comprendre la finalité d'actions réalisées par les humains en face d'eux, sans même avoir directement observé ces actions dans leur globalité. Il naît alors un débat afin de savoir si le chimpanzé est à même de comprendre que le comportement humain est guidé par l'intention

d'atteindre un but, ou bien s'il a simplement une bonne capacité à prédire les séquences comportementales, sans que pour autant il ne se représente les états mentaux de l'acteur humain et des autres de manière générale. Dès lors, la TdE est devenue un champ d'investigation privilégié des neurosciences. Elle se trouve au cœur de nombreuses études consacrées au fonctionnement de l'esprit humain.

D'autres termes sont également utilisés à travers la littérature pour désigner la TdE tels que *mentalizing* (« mentalisation », Frith & Frith, 2003) ou *mindreading* (« lecture des états mentaux », Baron-Cohen & Ring, 1994). Les états mentaux sont entendus ici au sens large, regroupant les désirs, les connaissances, les croyances, les intentions mais également les émotions et les sentiments. L'expression de « théorie de l'esprit » ne désigne donc pas une théorie psychologique mais une aptitude cognitive qui permet d'imputer une ou plusieurs représentations mentales à nous-même ou aux autres. Elle va permettre à l'individu de transcender l'expérience perceptive immédiate, en attribuant à autrui les entités inobservables directement que sont les états mentaux. Au-delà d'une simple représentation liée à la perception directe de notre environnement, c'est une représentation que l'on se fait d'une représentation. Il s'agit donc d'une capacité de métacognition basée sur la construction de méta-représentations (Leslie, 1987). Sur la base de ces états, nous pouvons ainsi comprendre les actions des autres et, par là même, entendre leurs buts et intentions, les prédire et les anticiper. Pour cela, il est nécessaire d'inhiber/de mettre de côté sa propre perspective afin de pouvoir correctement inférer celle de l'autre. C'est notamment en cela que la TdE est une habileté de haut niveau, car elle nécessite la mise en place d'un mécanisme complexe appelé processus d'inhibition de sa propre perspective (Leslie & Thaiss, 1992). Ainsi, en comprenant que la perspective de l'autre est différente de la nôtre, nous pouvons ainsi ajuster notre comportement en accédant à ce que l'autre pense, croit, ou ressent, dans le but de communiquer et collaborer avec les autres.

Des auteurs suggèrent que deux mécanismes cognitifs agissent de concert dans le fonctionnement de la TdE : le décodage et le raisonnement (Sabbagh, 2004; Tager-Flusberg, 2000). Le premier se réfère à la capacité de décoder les états mentaux des autres sur la base d'informations observables. Cette habileté s'appuierait sur différents mécanismes traitant les

informations sociales tels que l'identification, à partir du regard, de l'orientation de l'attention ou encore la reconnaissance des émotions faciales. En ce qui concerne le mécanisme de raisonnement, il s'agit alors de processus plus complexes puisqu'il requiert l'accès aux connaissances ou aux faits concernant soit le protagoniste soit les circonstances contextuelles. A l'inverse du processus de décodage qui fonctionnerait de façon automatique et pré-conceptuelle, le raisonnement, utile pour inférer les états émotionnels d'autrui, serait quant à lui volontaire et conscient (Coricelli, 2005).

3. 2. Deux types de représentations

De nombreuses études en neuropsychologie se sont intéressées à la TdE, notamment dans le développement chez l'enfant (Perner & Davies, 1991), dans des pathologies neurologiques acquises (Shamay-Tsoory et al. , 2004), neurodégénératives (Shamay-Tsoory et al., 2005), ou encore dans des pathologies psychiatriques telles l'autisme (Baron-Cohen et al., 2001) ou la schizophrénie (Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz, & Levkovitz, 2007). Les recherches dans la pathologie se sont principalement centrées sur les troubles ayant entraîné un déficit comportemental. Celles-ci ont fréquemment rapporté des dissociations entre des capacités préservées versus altérées de TdE, permettant de distinguer deux types de représentations : cognitives et affectives.

3. 2. 1. La théorie de l'esprit cognitive

Ce premier aspect concerne les états cognitifs, croyances, pensées et intentions d'autrui correspondant à ce que les auteurs dénomment TdE cognitive ou « Cold cognition » (Brothers & Ring, 1992; Coricelli, 2005). Ces états mentaux peuvent être évalués au travers de différents tests, dont le test des fausses croyances (capacité à déduire qu'un personnage peut avoir une croyance erronée de la réalité d'une situation), le test d'attribution d'intentions (capacité à déduire l'intention à l'origine de l'action d'un personnage) ou celui des faux-pas sociaux (détecter une maladresse sociale ou un manque de tact dans un scénario).

3. 2. 2. Les différents niveaux d'attribution mentale

Dans le cadre de la TdE, une distinction est faite entre les représentations mentales dites de premier et de second ordre. Le « premier ordre» se réfère à des représentations des pensées d'un individu qui sont réalisées en adoptant la propre perspective de ce dernier (par exemple, je pense que X pense que ...). Celles-ci nous permettent implicitement de comprendre que les autres ont leur propre conscience et qu'elle diffère de la nôtre. Les représentations de « second ordre » sont, quant à elles, assimilées à des méta-représentations, en d'autres termes des représentations de représentations (Morin, 2006). Cognitivement plus complexes, elles correspondent à des représentations impliquant simultanément l'adoption de deux points de vue (par exemple, je pense que A pense que B pense que...). Cette distinction a été confirmée dans le domaine de la psychologie du développement dans lequel les chercheurs ont montré une chronologie dans la maîtrise de ces représentations. A l'aide de tâches de fausses croyances, ils ont mis en évidence que ces représentations de plus haut niveau se construisent progressivement (Perner & Wimmer, 1985; Wimmer & Perner, 1983), avec en premier lieu une émergence des représentations de premier ordre chez l'enfant d'environ 4 ans (Perner & Roessler, 2012), tandis que les capacités de méta-représentations (second ordre) n'apparaissent qu'une ou deux années plus tard (Miller, 2009). Les études dans le vieillissement normal (McKinnon & Moscovitch, 2007) et dans la pathologie, notamment chez des patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (Gregory et al., 2002), soulignent également cette distinction, avec en premier lieu, une atteinte des habiletés de second ordre malgré une préservation de celles de premier ordre. Ces niveaux de représentations, représentés dans la Figure 1, ont principalement été modélisés à deux niveaux, mais peuvent être déclinés indéfiniment sur des représentations de plus en plus complexes. L'ordre zéro, représenté sur cette figure, désigne les éléments simplement extraits de la réalité et ne nécessitant pas de traitement de TdE (Hayashi, 2007; Perner & Wimmer, 1985).

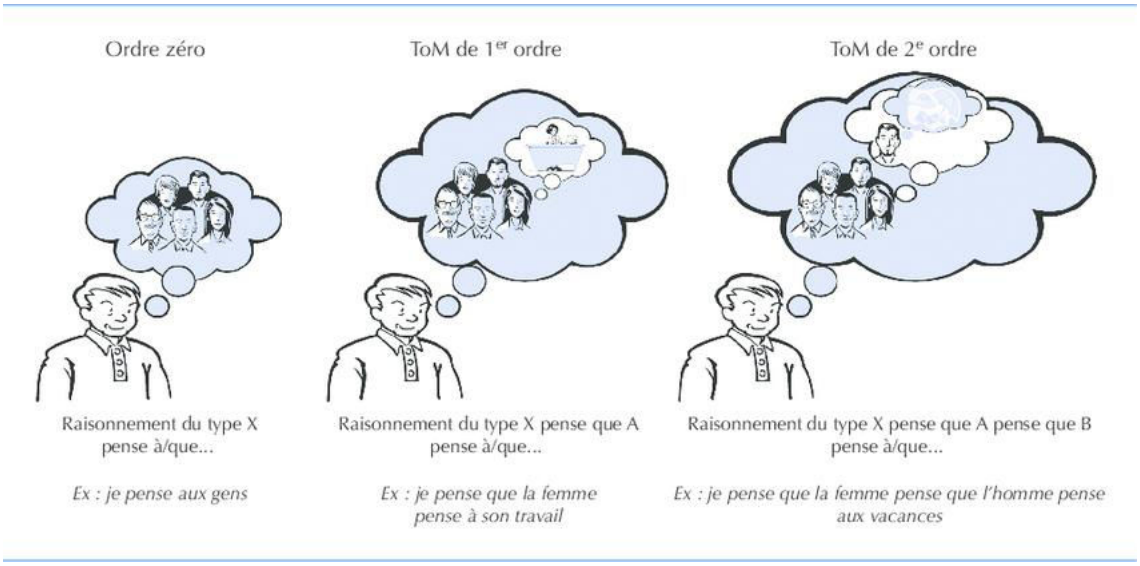

Figure 1 : Illustration des différents niveaux cognitifs de la TdE selon Duval et al. (2011).

3. 2. 3. La théorie de l'esprit affective

Le second type de représentation de la TdE est affectif. Lorsque nous nous représentons l'état mental affectif, l'émotion ou le sentiment d'autrui, alors nous parlons de TdE affective ou « Hot cognition » (Brothers & Ring, 1992). Elle peut être évaluée au travers d'un test de reconnaissance d'émotions exprimées par un visage (Sommer, Döhnel, Meinhardt, & Hajak, 2008), un regard (Baron-Cohen et al., 2001), ou encore lors de courtes histoires décrivant des émotions individuelles (Hynes, Baird, & Grafton, 2006). La TdE affective est à distinguer de la notion d'empathie. Cette dernière se réfère à l'expérience et au sentiment de ressentir l'émotion d'un autre sans pour autant comprendre la raison de ce sentiment (Davis & Davis, 1980; Eslinger, 1998; Pacherie, 2004), tandis que la TdE affective traduit une compréhension des états mentaux affectifs d'autrui et une capacité à adopter le point de vue d'une autre personne ou de se mettre à sa place, mais ceci sans nécessairement éprouver une émotion particulière. Contrairement à la TdE affective, l'empathie implique donc une réponse émotionnelle face à autrui, ceci sans introduire une confusion entre soi et autrui (Decety & Lamm, 2006). Ceci étant dit, certaines conceptions théoriques de l'empathie vont distinguer « l'empathie émotionnelle », décrite ci-dessus, de « l'empathie cognitive » qui est quant à elle synonyme de la TdE (Shamay-Tsoory et al., 2004).

3. 2. 4. Les différents types d'émotions

De nombreux travaux ont porté sur les différents types d'émotions et leur façon d'être traités au cœur de la TdE affective. Il a été suggéré l'existence d'émotions dites basiques (« de base » ou encore primaires), qui seraient associées à des expressions faciales prototypiques et universelles (Ekman, 1972). Même s'il existe une controverse sur le nombre d'émotions comprises dans cette catégorie (entre 5 et 10 selon les auteurs), on en compte généralement 6 principales qui sont : la colère, la tristesse, le dégoût, la peur, la surprise et la joie (Ekman, 1992). Ces émotions partagent certaines propriétés qui les distinguent des émotions plus complexes. Notamment, elles possèdent un signal, donc une expression universelle distincte. Elles sont présentes chez d'autres primates que l'homme, sont associées à des réactions physiologiques qui leur sont propres et sont déclenchées par des évènements distincts et universels (Ekman et al., 1987). Certains auteurs ont proposé que le traitement de ces émotions différait de celui réalisé lors de situations impliquant des émotions plus complexes, voire sociales (Adolphs, Baron-Cohen, & Tranel, 2002; Baron-Cohen et al., 2001). En effet, ces émotions basiques seraient traitées de manière automatique, relevant d'un mécanisme inné (Izard, 1994). Elles seraient associées à des modifications du système autonome permettant un déclenchement, une évaluation automatique, ainsi qu'une apparition spontanée (Ekman, 1992).

A l'inverse, les émotions complexes, et plus précisément les émotions dites sociales, requièrent un traitement plus élaboré, puisqu'elles interviennent dans un contexte interpersonnel impliquant des représentations mentales. Une catégorie particulière de ces émotions, les émotions dites self-conscious, désignent une famille distincte d'émotions qui implique des inférences sur les représentations des autres (Beer et al., 2003; Leary, 2007). Elles ont une fonction sociale primordiale, puisqu'elles encouragent les individus à s'engager dans des interactions sociales et augmentent la probabilité que ces personnes respectent les normes sociales (Heatherton & Krendl, 2009).

Naturellement, ces émotions vont se distinguer des émotions basiques de différentes façons. Tout d'abord, contrairement aux émotions de base, les émotions self-conscious comme la

culpabilité, la honte, l'embarras et la fierté, ne sont pas associées à des expressions faciales universelles et distinctes (Zinck, 2008). Cependant, elles possèdent des ensembles d'expressions distinctes, incluant la posture du corps, le mouvement de la tête, combiné avec des expressions faciales (Keltner, 1995; Tracy & Matsumoto, 2008; Tracy & Robins, 2004, 2007; Widen et al., 2011) contribuant à l'identification de ces émotions complexes.

De plus, contrairement aux émotions de base émergeant chez l'enfant autour de 9 mois, les émotions self-conscious interviendront plus tard dans le développement, uniquement vers 2-3 ans (Lagattuta & Thompson, 2007; Roth et al., 2014). Cette émergence tardive s'explique par le fait que ce type d'émotions dépend de l'acquisition de plusieurs conditions préalables : avoir une certaine conscience de soi, reconnaître les règles et les attentes selon lesquelles les comportements sont évalués, mais aussi avoir une représentation de son propre comportement pour savoir s'il s'accorde ou non à ces règles/attentes (Gilead et al., 2016). Il est intéressant de noter que le développement de ces connaissances et des expériences émotionnelles conscientes s'effectue de concert avec l'acquisition de la TdE (Lagattuta & Thompson, 2007). Ces émotions sont conceptualisées comme nécessitant des capacités à évaluer à la fois son propre Self, mais aussi à inférer les émotions d'autrui (Beer et al., 2003).

Enfin, les émotions self-conscious impliquent des processus cognitifs élaborés qui facilitent l'accomplissement d'objectifs sociaux complexes, dans le sens où ils favorisent le maintien ou l'amélioration du statut social, empêchant par là même le rejet par le groupe. Tandis que les émotions basiques sont associées aux fonctions de survie et de reproduction, les émotions self-conscious encouragent les comportements qui augmentent la stabilité des hiérarchies et des rôles sociaux (Tracy & Robins, 2004, 2007). Elles jouent également un rôle important dans la régulation du comportement social et l'intégration, par un renforcement positif d'un comportement approprié, et un renforcement négatif d'un comportement inapproprié. Ainsi, par la régulation du Soi, l'expérience de ces émotions permet aux individus de reconnaître et de réparer leurs erreurs sociales (Beer et al., 2003; Beer & Keltner, 2004).

3. 3. Lien entre la TdE et les autres fonctions cognitives

De nombreux auteurs ont tenté de délimiter les liens entre la TdE et d'autres processus cognitifs tels que les fonctions exécutives, le langage ou la mémoire. Certains ont pensé la TdE comme une construction unitaire et indépendante, ceci étant justifié notamment par l'existence dans certains cas d'une double dissociation entre l'atteinte de la TdE et des fonctions exécutives (Bird et al., 2004; Fine, Lumsden, & Blair, 2001; Varley, Siegal, & Want, 2001), ou entre l'atteinte de TdE et des capacités langagières telles la grammaire (Apperly et al. , 2006; Rosemary Varley & Siegal, 2000), démontrant ainsi une certaine indépendance fonctionnelle de la TdE par rapport aux autres capacités cognitives. De plus, si un lien est parfois démontré entre les capacités langagières et les fonctions exécutives dans les capacités de TdE chez l'enfant, celui-ci peut se justifier par le fait que ces modalités sont essentielles pour le développement de la TdE chez l'enfant, mais qu'elles ne seraient plus nécessaires à l'âge adulte une fois les capacités de TdE acquises (pour revue, (Apperly, Samson, & Humphreys, 2009). Ainsi, la TdE une fois acquise dans le développement dépendrait de processus spécifiques qui ne seraient dévoués qu'à ce mécanisme (Frith & Frith, 2003; Leslie & Thaiss, 1992; Saxe, Carey, & Kanwisher, 2004).

Le point de vue inverse a cependant été démontré par plusieurs auteurs. En effet, les premières études dans ce domaine chez l'enfant ont révélé que des compétences exécutives, notamment d'inhibition, étaient nécessaires pour le fonctionnement de la TdE (Carlson & Moses, 2001), en particulier pour les représentations du second ordre (Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991). La TdE pourrait alors dépendre de processus impliqués également dans d'autres fonctions cognitives (Samson, 2009). D'autres études sur l'association entre les performances des individus sur les tests de TdE cognitive et différentes mesures de fonctions exécutives ont ainsi souligné que lors de tâches de TdE, plus les exigences en ressources cognitives sont complexes, moindres sont les performances des sujets sains en TdE (Bull, Phillips, & Conway, 2008; German & Hehman, 2006). Plusieurs recherches ont aussi noté une relation entre la déficience de la mémoire de travail et le déficit de TdE, notamment dans l'autisme (Bennetto, Pennington, & Rogers, 1996; Gokcen, Bora, Erermis, Kesikci, & Aydin, 2009). Bien que certaines études n'aient trouvé aucune interrelation entre la TdE et la

mémoire épisodique (Melinder, Endestad, & Magnussen, 2006; Rosenbaum, Stuss, Levine, & Tulving, 2007), d'autres ont signalé des liens avec des capacités spécifiques de TdE, comme la compréhension du changement dans les représentations (Naito, 2003), ou encore dans la lecture des états mentaux (Frith & Frith, 2003).

Les liens entre la TdE et les autres fonctions cognitives restent toujours débattus à l'heure actuelle, cependant un compromis peut être proposé suggérant que la TdE dépendrait à la fois de processus cognitifs spécifiques qui lui sont propres, mais aussi de processus communs à d'autres fonctions cognitives (Aboulafia-Brakha et al., 2011; Leslie, Friedman, & German, 2004; Leslie, German, & Polizzi, 2005 ; Stone & Gerrans, 2006).

4. Substrats cérébraux des processus de cognition sociale

Cette nature interconnectée entre les processus psychologiques impliqués dans la cognition sociale et ceux impliqués dans des mécanismes cognitifs plus généraux a soulevé des questions quant à l'existence d'un module cognitif social cérébral spécifique. Il convient de noter qu'un large panel de fonctions cérébrales se retrouve impliqué dans la cognition sociale : la vision, le langage, l'ouïe, la mémoire et les fonctions exécutives sont autant de processus susceptibles d'être recrutés pour le traitement cognitif social, mais ne sont pas pour autant exclusifs à la cognition sociale (Beer & Ochsner, 2006). Dans la mesure où il existerait un système cérébral cognitif social, les zones neuronales dédiées à ces autres fonctions cognitives pourraient faire l'objet d'un recrutement supplémentaire afin d'effectuer les traitements cognitifs plus généraux lorsque le contenu est de nature sociale. Cette interdépendance pourrait expliquer la difficulté d'identifier précisément les substrats cérébraux liés aux troubles de cognition sociale dans certaines pathologies. Néanmoins, même s'il existe des chevauchements dans ces zones cérébrales, certaines régions semblent tout de même hautement associées à des fonctions spécifiques de la cognition sociale (Sollberger, Rankin, & Miller, 2010).

4. 1. La complexité du réseau cérébral de la cognition sociale

Les régions cérébrales les plus couramment associées à la cognition sociale comprennent les lobes frontaux (en particulier les subdivisions préfrontales orbitofrontales et médiales, ainsi que le cortex cingulaire), les lobes temporaux (régions corticales et sous-corticales telles que l'amygdale), le gyrus fusiforme, et les cortex somatosensoriels (Adolphs et al., 2000; Beer, Shimamura, & Knight, 2004). Ces régions vont être sélectivement recrutées selon les processus (voir Figure 2, Green, Horan, & Lee, 2015).

Concernant le codage perceptuel des indices inter- et intra-personnels, il est soutenu notamment par les systèmes visuels, auditifs et viscéraux. Percevoir les indices sociaux intègre, d'une part, la perception du visage, qui est associée à la fois à l'amygdale (pour revues, Rutishauser, Mamelak, & Adolphs, 2015; Santos et al., 2016) et à la fusiform face area (FFA) (pour revue, Kanwisher, 2000), et d'autre part, la perception de la voix, associée au gyrus temporal supérieur (STG) et au gyrus frontal inférieur (IFG) (pour revue, Samson et al., 2001).

Pour se construire une représentation de soi donc du Self, des études ont montré l'implication de plusieurs régions spécifiques de la cognition sociale. Notamment, les processus de référence à soi (Self-reference) impliqueraient les cortex cingulaires antérieurs (ACC) (Craik et al., 1999; Fossati et al., 2003; Gusnard et al., 2001) et postérieurs (Fossati et al., 2003; Kelley et al., 2002; Kircher et al., 2000), ainsi que les lobes frontaux avec une implication des aires médianes (Craik et al., 1999; Kelley et al., 2002), du gyrus frontal inférieur (Kelley et al., 2002; Kircher et al., 2000) et moyen (Keenan et al., 2000), et des cortex orbitofrontaux (Beer & Ochsner, 2006).

Plusieurs recherches ont aussi suggéré que la représentation de soi, de l'autre, et des connaissances interpersonnelles nécessitaient l'attribution d'un sens sémantique pour laquelle l'individu doit recruter des systèmes neuronaux impliqués dans des connaissances sémantiques ou déclaratives (Beer & Ochsner, 2006). Ces connaissances sociales vont être associées à l'amygdale (Adolphs et al., 2000; Adolphs, Baron-Cohen, et al., 2002; Adolphs, Damasio, & Tranel, 2002; Bar-On et al., 2003; Moll et al., 2002), les jugements moraux sur

les situations, aux régions frontales médiales (Greene, 2001), les connaissances sociales sur les personnes (différenciées d'objets non sociaux), aux régions frontales inférieures et supérieures (Mitchell, Heatherton, & Macrae, 2002), ainsi qu'au gyrus temporal supérieur et aux lobes temporaux (Mitchell et al., 2002), et les connaissances interpersonnelles, aux régions préfrontales (Wood et al., 2003), à la fois ventromédianes et orbitofrontales (Bar-On et al., 2003).

Certaines régions, comme la jonction temporopariétale (TPJ), le pôle temporal, le precuneus et le cortex préfrontal médian (mPFC) seront recrutées pour des processus hautement évolués tels la TdE (voir Figure 2).

Au-delà des régions impliquées dans le traitement perceptuel social et de la médiation entre cette perception et les divers processus du traitement cognitif, la cognition sociale prépare également à l'exercice du comportement social (Kendrick, 2004). L'expérience sociale comprend notamment les processus de résonance motrice, qui active le lobule pariétal inférieur (IPL) et le cortex prémoteur, le cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC) et l'insula antérieure. (Green et al., 2015).

Enfin, la cognition sociale recouvre également l'expérience émotionnelle en elle-même (Kendrick, 2004), et va ainsi impliquer des régions telles l'amygdale, l'hippocampe antérieur (non représenté sur la Figure 2), le cortex cingulaire antérieur et l'insula antérieure. La régulation de l'émotion, quant à elle, sollicite le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), ventrolatéral (vlPFC) et l'amygdale. Encore une fois, ces régions cérébrales et les processus sociaux associés ne sont pas entièrement distincts. Notamment, l'insula antérieure est impliquée dans le partage des affects et l'expérience de l'émotion, et l'amygdale est impliquée dans la perception du visage, l'expérience de l'émotion et la régulation de l'émotion (Adolphs, Baron-Cohen, et al., 2002).

En résumé de ces différentes constatations, l'existence d'un système neuronal spécial, qui serait seul gestionnaire des demandes cognitives sociales, est peu probable. Il semblerait alors que de nombreux systèmes neuronaux pourraient être recrutés pour la cognition sociale,

tandis qu'une large part de ces systèmes effectuerait des fonctions similaires lors du traitement d'informations provenant de domaines non sociaux.

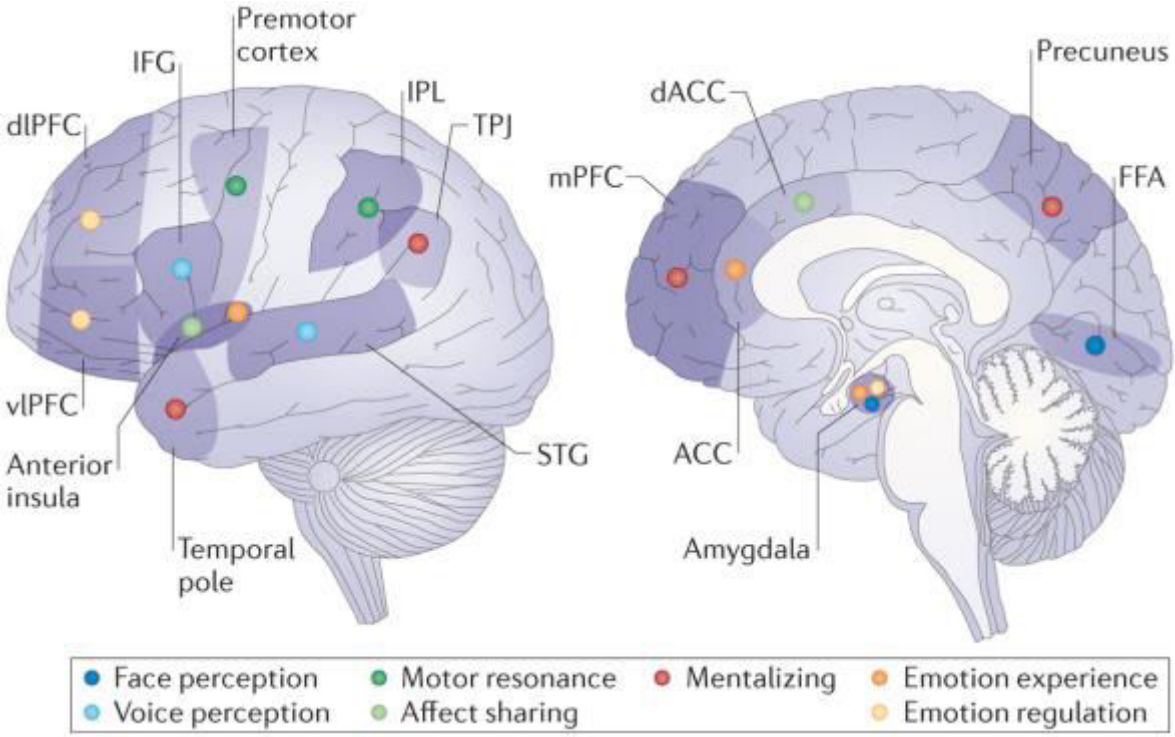

Figure 2: Régions cérébrales associées aux processus de cognition sociale selon Green et al. (2015).

4. 2. Les régions spécifiquement dédiées à la TdE

Grâce aux nombreuses recherches dans le champ de la TdE, plusieurs régions cérébrales sont apparues comme fortement impliquées dans la capacité à attribuer des états mentaux à autrui (voir Annexe sur Les Substrats Cérébraux de la TdE page 231). Ces régions forment ainsi un réseau incluant le cortex préfrontal médian et latéral, la jonction temporo-pariétale, les pôles temporaux ainsi que le cortex cingulaire postérieur (Baron-Cohen & Ring, 1994; Schurz et al., 2014a; Van Overwalle, 2009). D'autres régions cérébrales sont également retrouvées, mais de manière moins systématique. On note notamment une implication du cortex orbitofrontal, du sillon temporal supérieur, de l'amygdale et du précuneus.

Les deux types de TdE, cognitive et affective, semblent reposer sur des traitements en partie distincts sur le plan fonctionnel, mais également sur le plan neuro-anatomique. Des

chercheurs ont proposé que l'organisation des processus de TdE s'effectuait selon deux grandes voies, l'une ventrale, l'autre dorsale (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). En effet, une série d'études a notamment démontré une atteinte de la TdE affective chez des patients avec lésions du cortex préfrontal ventro-médian et ainsi que chez des patients schizophrènes. La TdE cognitive semblait par contre préservée (Hynes et al., 2006; Sebastian et al., 2012; Shamay-Tsoory et al., 2007) chez ces sujets. L'intégration de l'information affective durant le raisonnement lié à la TdE reposerait donc sur cette région cérébrale. De la même manière, la dissociation inverse a été retrouvée chez des sujets sains lors d'études de neuroimagerie ayant montré l'implication particulière du cortex préfrontal dorsolatéral droit dans des tâches évaluant la TdE cognitive (tâches de fausses croyances) (Kobayashi, Glover, & Temple, 2007). Des études de stimulation magnétique transcrânienne ont confirmé cette hypothèse. En effet, la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral droit induisait un effet sélectif sur la TdE cognitive, mais pas sur la TdE affective ni sur des items contrôles (Kalbe et al., 2010).

En résumé, ces deux dimensions de la TdE seraient sous-tendues par des traitements distincts sur le plan cognitif et neural. La TdE affective serait donc sous-tendue, du moins en partie, par un réseau impliquant le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur ventral, et le striatum ventral, tandis que la TdE cognitive serait sous-tendue davantage par un réseau impliquant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur dorsal, et le striatum dorsal (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

2. La maladie de Huntington

1. Repères historiques

La maladie de Huntington (MH), dite aussi chorée de Huntington, possède un caractère héréditaire décrit plusieurs fois au cours du 19ème siècle (voir Table 1). En 1872, Georges Huntington, âgé alors d'une vingtaine d'années, est le premier à apporter une description détaillée de la spécificité de cette pathologie lui donnant ainsi son nom. Diplômé de l'Université de Columbia en 1871, il commence alors à pratiquer la médecine dans son milieu d'origine à East Hampton, New York, où son père et son grand père, médecins également, avaient exercé (Bhattacharyya, 2016). Il rapporte alors des cas familiaux de mouvement anormaux, la chorée, et de démence chez des personnes d'âge moyen. En reprenant les notes de son père et de son grand-père, il comprend alors le caractère héréditaire de cette pathologie et décrit 3 éléments principaux (Lyon, 1965) :

- Cette nature héréditaire, dans les familles qu'il observe, se manifeste par le fait que si un des parents est atteint de la maladie, une partie des enfants la développe également à l'âge adulte.
- Il décrit une tendance à « la folie », pouvant parfois conduire jusqu'au suicide. Au cours de la progression de la maladie, il parle d'une dégradation à la fois du corps et de l'esprit, se poursuivant jusqu'au décès du patient.
- Enfin, il décrit cette forme spécifique de chorée, atteignant principalement les patients à l'âge adulte. Il parle d'une action irrégulière et spasmodique de certains muscles, notamment faciaux et brachiaux, constate une augmentation constante de ces mouvements, sans possibilité d'amélioration, sans efficacité de traitement. Il énonce alors le caractère incurable de la pathologie.

Il faudra attendre près d'un siècle (1983) pour localiser le gène responsable de la MH. Cette identification a reposé fortement sur les analyses d'une grande famille Vénézuélienne chez laquelle on retrouvait une incidence de MH extrêmement élevée, ceci en raison d'une forte consanguinité (Gusella, 1984; Gusella et al., 1983). En 1993, 58 chercheurs, provenant de six groupes de recherche indépendants, travaillent ensemble pour former le Huntington Disease Collaborative Research Group, destiné à faire avancer les connaissances sur la pathologie et

proposer des solutions. Ensemble, ils identifient le segment du gène responsable de la mutation génétique (HDCRG, 1993).

Year	Event	Publications (n)*
1374	Epidemic dancing mania described	..
1500	Paracelsus suggests CNS origin for chorea	..
1686	Thomas Sydenham describes post-infectious chorea	..
1832	John Elliotson identifies inherited form of chorea[1]	..
1872	George Huntington characterises Huntington's disease[5]	..
1953	DNA structure elucidated	5
1955	Huntington's disease described in Lake Maracaibo region of Venezuela	13
1967	World Federation of Neurology meeting on Huntington's disease	38
1976	First animal model (kainic acid) of Huntington's disease described[6]	100
1983	Gene marker for Huntington's disease discovered	138
1993	HD gene identified;[7] Huntington study group formed for clinical trials	172
1996	Transgenic mouse developed[8]	242
2000	Drugs screened for effectiveness in transgenic animal models	344

*Approximate number of publications on Huntington's disease cited for that year in the Current List of Medical Literature (before 1966) and in PubMed (1967 onwards).

Table 1: **History of Huntington's disease**

Table 1 : Histoire de la maladie de Huntington selon Walker et al. (2007).

2.Présentation épidémiologique

2. 1. Prévalence et incidence

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative d'étiologie génétique à transmission autosomique dominante et pénétrance complète. Cela signifie, entre autres, que chaque personne atteinte a l'un de ses parents atteint et qu'elle a un risque de 50% de transmettre la maladie lors de la conception (Albin & Tagle, 1995; Wilson et al., 1987). La MH se traduit par une dégénérescence neuronale entraînant des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques. Cette affection fait partie de la catégorie des maladies rares, avec une prévalence de malades cliniquement identifiés de 5 à 10 sujets pour 100 000 en Amérique du Sud, du Nord, en Australie, ainsi que dans la plupart des pays européens ou de descendance européenne (dont

la France) (Walker, 2007). La prévalence de patients est bien plus faible en Afrique, en Asie, avec une estimation de 0.5 sujets pour 100 000 (Japon et Chine notamment). La différence de prévalence entre les différents groupes ethniques peut s'expliquer par les différences génétiques au sein de notre gène d'intérêt pour la MH, le gène HTT (Huntingtine). En effet, les populations avec une plus haute prévalence ont une longueur de répétition de CAG normale plus élevée. Par exemple, les ethnies européennes ont une moyenne de 18.4-18.7, contre 16.9-17.4 pour les ethnies asiatiques (Bates et al., 2015; McColgan & Tabrizi, 2017). Des études épidémiologiques ont montré, qu'aux Etats-Unis, environ 30 000 patients sont atteints de MH et environ 150 000 sont porteurs de la mutation, et donc à risque de développer la maladie (Margolis & Ross, 2003; Walker, 2007). En France, on compte approximativement 6 000 sujets atteints, et on suppose l'existence de 12 000 à 14 000 sujets porteurs asymptomatiques (www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Huntington-FRfrPub118v01.pdf).

2. 2. Sex ratio et anticipation génétique

La MH atteint les hommes et les femmes dans une proportion égale, et l'âge moyen des sujets au commencement des symptômes si situe entre 30 et 50 ans (Hayden, 1981; Vinken & Bruyn, 1969). Cependant, des cas s'étendant de 2 à 80 ans ont été reportés. On relève qu'environ 10% des patients présentent des formes plus précoces, dites juvéniles (apparition de la MH avant 20 ans), et environ 15%, des formes tardives (apparition de la MH après 60 ans) (Chaganti, McCusker, & Loy, 2017). La MH a été caractérisée comme une pathologie dite à anticipation, ce qui signifie dans le cadre de pathologie génétique que la maladie s'aggrave ou peut s'aggraver au fur et à mesure de la transmission au cours des générations (Roos et al., 1991). Des auteurs ont démontré que l'anticipation a lieu lorsque la transmission de la maladie se fait par le père. Dans ce cas, les symptômes du fils ou de la fille se déclarent alors plus tôt et sont plus importants (Bird, Caro, & Pilling, 1974). Il a notamment été noté que chez les sujets atteints précocement, plus de 70% des cas proviendraient d'une transmission paternelle, et qu'à l'inverse, chez les sujets atteints tardivement, environ 71% seraient issues d'une transmission de la MH par la mère (Myers et al., 1982).

2. 3. Facteurs génétiques

Le groupe de chercheurs du HDCRG (1993) a localisé le gène responsable de la maladie sur le bras court du chromosome 4. La mutation du gène IT15 situé sur ce dernier entraîne une multiplication d'une séquence répétée du trinucléotide CAG (Cytosine – Adénine – Guanine) codant pour la protéine appelée « huntingtine » (HTT), dont la modification entraînerait la maladie. Cette protéine est requise pour le développement humain et son fonctionnement cérébral, notamment à travers la régulation du fer, la stabilité des membranes neuronales, le transport inter-membrane, et la biogenèse de l'ARN (Acide Ribonucléique, proche chimiquement de l'ADN). Néanmoins, son accumulation s'avère délétère pour le système nerveux (Zheng & Diamond, 2012). Chez une population de sujets sains, la longueur moyenne de répétition de CAG du gène huntingtine est entre 16 et 20 répétitions, contre 36 répétitions au minimum dans la population MH (Pringsheim et al., 2012). Les allèles intermédiaires, c'est à dire les personnes présentant entre 27 et 35 répétitions de CAG sur ce gène sont considérées comme des allèles instables. Elles ne développeront pas la MH mais auront en revanche un risque de la transmettre lors de la reproduction (Margolis & Ross, 2003).

De nombreuses études ont mis en évidence que le nombre de répétitions de CAG était inversement corrélé avec l'âge d'apparition de la maladie (Andrew et al., 1993; Brinkman et al., 1997; Duyao et al., 1993; Snell et al., 1993). Alors que les expansions de 40 à 50 répétitions de l'allèle portant la mutation de la MH sont généralement associées avec une MH apparaissant à l'âge adulte, la MH dite d'apparition juvénile est quant à elle associée à des expansions supérieures à 60 répétitions de CAG (Reiner, Dragatsis, & Dietrich, 2011). De plus, le nombre de répétitions de CAG semble également jouer un rôle sur l'importance des symptômes observés. La présentation d'un patient MH classique, avec des symptômes choréiques prédominants, suggère un début de la pathologie à environ 40 ans et une répétition moyenne de CAG de 44 (Kremer et al., 1994; Margolis & Ross, 2003; Ross et al., 1997). Chez les patients présentant des répétitions réduites (36 à 38 répétitions), l'apparition de la maladie se fera non seulement plus tard (60 ans et plus), mais les patients présenteront une

chorée modérée, et peu ou pas d'anomalies cognitives, psychiatriques et comportementales (Reiner et al., 2011).

3. Prise en charge des patients

3. 1. Diagnostic de la MH

La découverte de la mutation génétique responsable permet aujourd'hui de proposer un diagnostic prédictif de la MH (Goizet, Lesca, & Dürr, 2002). Suite aux différentes recherches sur la MH, l'estimation du début des symptômes peut notamment être réalisée grâce à la précision du diagnostic génétique (Harper & Newcombe, 1992; Pringsheim et al., 2012). Ce diagnostic se fait dans le cadre de consultations pluridisciplinaires, réalisées en centre agréé, proposant des tests présymptomatiques, c'est à dire avant l'installation de symptômes éventuels. Les règles du diagnostic prédictif ont été établies par le Comité consultatif national d'éthique en 1991 (www.ccne-ethique.fr) :

- Les tests prédictifs s'adressent à des sujets à risque, volontaires, majeurs, informés.
- La demande de tests doit être effectuée librement, sans aucune pression médicale, sans contrainte familiale, sans obligation socioprofessionnelle.
- L'information reçue, orale et écrite, doit être répétée pour vérifier qu'elle est bien intégrée.
- L'analyse génétique doit être effectuée par un laboratoire garantissant le meilleur niveau technique, lié à un centre universitaire réunissantune équipe professionnelle pluridisciplinaire (généticien(ne), neurologue, psychologue, assistant(e) de service social.
- Le laboratoire travaille, indépendamment des cliniciens, sur des échantillons anonymes.
- Le généticien communique personnellement et oralement les résultats des tests à la personne à risquequi en a fait la demande.
- Ce résultat n'est ni donné par écrit ni transmis à une tierce personne.

Le déroulement du test s'effectue en plusieurs phases : (i) une phase de pré-test (3 à 6 mois, minimum 1 mois), c'est à dire une phase préparatoire d'information d'éclairage de la demande pour aboutir ou non à la réalisation du test, (ii) une phase de prélèvement avec un résultat donné oralement dans le délai fixé au préalable, (iii) et une phase post-test avec un maintien du contactet un suivi en fonction des modalités fixées au préalable.

De nombreux sujets à risque sont susceptibles de ne pas souhaiter réaliser un diagnostic génétique. Ils n'en ont en aucun cas l'obligation. Le test prédictif de la MH n'est pas sans risque. Notamment, on déplore un risque de suicide suite à un résultat positif au test (Almqvist, Brinkman, Wiggins, & Hayden, 2003).

Les couples présentant un risque de transmettre la maladie peuvent aujourd'hui avoir accès à des techniques médicales afin de limiter la transmission du gène en cas de projet parental. Deux possibilités :

- Un DPN (Diagnostic Prénatal) peut être proposé. Comme son nom l'indique, il s'agit d'un diagnostic génétique du fœtus à travers des méthodes de prélèvement telles l'amniocentèse ou la choriocentèse. Selon les résultats de ce prélèvement, si l'analyse génétique révèle la présence de la mutation chromosomique de la MH, la mère est alors confrontée à la décision d'interrompre ou non sa grossesse.
- La deuxième solution proposée plus récemment est le DPI (Diagnostic Pré-Implantatoire) qui permet de détecter une anomalie génétique avant l'implantation de l'embryon. Il consiste en la réalisation d'une analyse génétique sur des embryons humains obtenus par fécondation in vitro (FIV). A l'issue de cette analyse, seuls les embryons sains sont transférés (Van Rij et al., 2012).

Les techniques de biologie moléculaire appliquées à une seule cellule lors du DPI (soit environ 20000 fois moins de matériel que lors d'un diagnostic prénatal) sont extrêmement lourdes et ont une fiabilité de 95% à 99%. C'est pourquoi, en fonction du test utilisé, de la qualité des résultats et des embryons, il peut être conseillé de réaliser un diagnostic prénatal

suite à un DPI afin de confirmer le diagnostic. Il reste alors un risque très faible de faux diagnostic (Moutou & Viville, 2006).

3. 2. Evolution de la pathologie et décès

L'évolution de la MH peut se diviser en une phase présymptomatique "premanifest" et une phase symptomatique "manifest" (Ross et al., 2014). Les individus considérés comme présymptomatiques sont ceux qui ont reçu un diagnostic génétique positif à l'expansion anormale de CAG pour Huntingtine, mais qui cliniquement ne se distinguent pas encore des sujets sains/contrôles (période présymptomatique, voir Figure 3). Ceux présentant déjà de subtiles changements moteurs, cognitif ou comportementaux, mais qui ne sont pas encore suffisants pourun diagnostic de MH symptomatique sont considérés en période «prodromale». La MH symptomatique est définie par la présence, sans équivoque, d'un trouble du mouvement qui ne peut être expliqué autrement, chez un sujet à risque de MH. Plusieurs auteurs ont avancé l'idée que les interventions et les traitements de la MH pourraient être davantage efficaces en « prévention », donc dans la phase pré-symptomatique, car une fois que les individus entrent dans la phase symptomatique, la maladie progresse inexorablement et l'issue est inéluctable. Par conséquent, un certain nombre d'études ont porté sur la MH en phase pré-symptomatique (Crawford et al., 2013; Henley et al., 2009; Novak et al., 2014; Paulsen et al., 2014; Tabrizi et al., 2013), à la recherche de marqueurs sensibles pour enquêter sur les biologies de la maladie avant le début des symptômes cliniques.

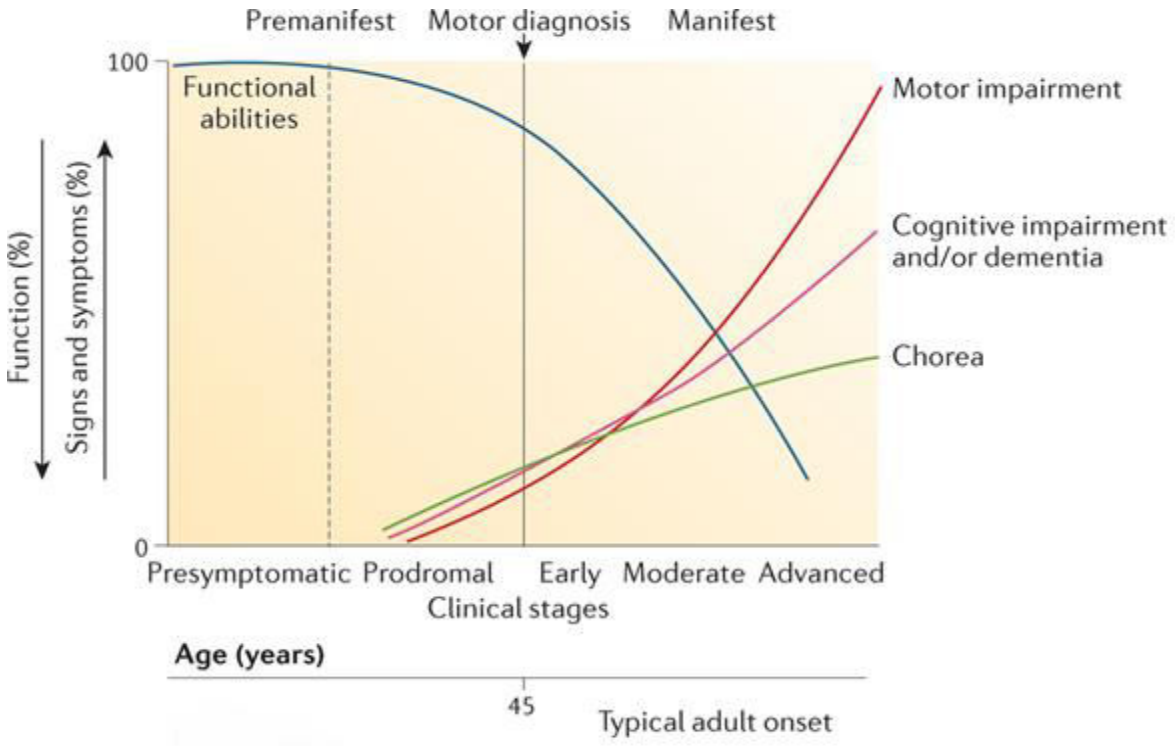

Figure 3 : Evolution des symptômes de la maladie de Huntington au cours des différents stades cliniques selon Ross et al. (2014).

Lorsque la maladie est installée, en phase symptomatique, on décrit généralement 5 stades dans la progression de la maladie, (i) le stade précoce dans lequel le patient conserve ses activités quotidiennes sans aucune altération, (ii) le stade intermédiaire précoce, où la personne observe l'apparition d'entraves dans son quotidien, (iii) le stade intermédiaire final correspond à la période durant laquelle le travail et les tâches ménagères ne sont plus possibles et où une supervision est nécessaire, (iv) le stade avancé précoce où l'on constate une perte d'autonomie qui nécessite un soutien familial plus important encore, (v) et enfin, le stade avancé qui demande un soutien pour les activités quotidiennes et des soins médicaux (Shoulson & Fahn, 1979).

Récemment, des chercheurs ont proposé une formule permettant de calculer une estimation du début des symptômes chez les sujets génétiquement diagnostiqués MH à partir de leur nombre de répétitions de CAG (Langbehn et al., 2010).

L'European Huntington Disease Network (EHDN) collecte les données de patients en Europe à travers un protocole de recherche complet the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) (Huntington Study Group, 1996). Les données collectées entre 2001 et 2013 sur une cohorte de 5164 patients ont mis en évidence que la survie moyenne des patients suite au commencement des symptômes moteurs était de 24 années (Rodrigues et al., 2017), mais la plupart des recherches sur la maladie révèlent une évolution fatale dans les 10 à 20 ans suivant l'apparition des premiers symptômes (Moutou & Viville, 2006). Les recherches récentes concernant les causes de décès des patients MH ont souligné qu'elles relevaient davantage des complications générées par la maladie que de la maladie elle-même. Les causes les plus fréquentes sont la pneumonie (19.5%), les suites d'autres infections (6.9%), le suicide (6.6%), le cancer (3.4%), les accidents vasculaires cérébraux (2.6%), et les traumatismes (0.9%). Les autres causes identifiées représentent 36.4% des patients, et les causes indéterminées 23.6% des patients (Rodrigues et al., 2017).

4. Dégénérescence cérébrale

4. 1. Atteinte moléculaire dans la MH

Le cortex est composé de six couches de cellules neurales aux caractéristiques et fonctions différentes. Ces couches se forment progressivement, de la partie interne vers la partie externe du cortex, grâce à la prolifération et la migration des cellules nerveuses. Pour cela, ces cellules passent d'une forme multipolaire, en étoile, à une forme bipolaire, ovale, afin de s'accrocher à des câbles le long desquels elles migrent. Or, en cas de déficience de la huntingtine, la transition multipolaire/bipolaire est perturbée, empêchant les neurones de bien s'accrocher à leur câble. Un défaut de migration neuronale similaire est observé en cas d'absence de la protéine et en cas d'expression de la protéine mutante comme dans la MH. Les couches cellulaires sont désorganisées, certaines étant plus minces, en particulier les plus externes (Saudou & Humbert, 2016). Dans la MH, la protéine HTT mutante (mHTT) entraîne alors un dysfonctionnement neuronal à travers un certain nombre de mécanismes. Ceux-ci incluent notamment des effets sur l'homéostasie cellulaire (régulation protéique), le transport axonal, la transcription, la traduction, et sur la fonction mitochondriale et synaptique (Bates et

al., 2015; Ross & Tabrizi, 2011). Les neurones les plus touchés sont les neurones dits de Golgi type II (De Diego Balaguer & Bachoud-Lévi, 2006) et la dysfonction cellulaire découlant des effets intrinsèques de la huntingtine mutante entraîne un déséquilibre du réseau et contribue aux symptômes neurologiques et non neurologiques de la MH. Les neurones du striatum sont sélectivement vulnérables aux effets du mHTT, principalement le noyau caudé et le putamen (Craufurd, Thompson, & Snowden, 2001; van der Meer et al., 2012).

La MH est alors caractérisée de pathologie « sous-corticale » puisqu'elle atteint précocement et sévèrement les ganglions de la base (ou noyaux gris centraux), ainsi que les boucles cortico-sous-corticales faisant le lien entre ces régions et le cortex. Ces structures sous-corticales sont très volumineuses et sont situées au niveau du télencéphale (voir Figure 4).

4. 2. Les structures sous-corticales

Elles sont formées d'un ensemble de structures nerveuses dont les principales sont : le noyau caudé (1, figure 4) et le putamen (2) (regroupés sous le terme de striatum), le Globus Pallidus (3 ; parties interne et externe ; encore appelé « pallidum ») et le noyau sous-thalamique (4). De façon générale, bien que cette structure ne fasse pas strictement partie des ganglions de la base, la substance noire (6) est associée à ces noyau. Il s'agit d'une structure mésencéphalique majeure, connectée avec les ganglions de la base (Dujardin & Defebvre, 2007). Ces noyaux gris centraux jouent un rôle indirect, bien que crucial, dans le contrôle moteur, et notamment dans la préparation motrice (Alexander, 1986; DeLong, 1990). Ainsi, ils reçoivent des informations en provenance de larges zones du cortex cérébral, et notamment du cortex moteur primaire, des aires prémotrices latérales, de l'aire motrice supplémentaire et du cortex pariétal. Ces informations sont ensuite traitées au niveau d'une boucle motrice « cortico-striato-thalamo-corticale », impliquant le thalamus et un retour vers le cortex, particulièrement au niveau de l'aire motrice supérieure. La fonction des noyaux gris centraux ne se limite pas au traitement de l'information sensorimotrice (segmentaire, axiale et oculomotrice). Ils participent également à diverses fonctions cognitives (fonctions exécutives) et comportementales, dites limbiques (support des émotions et de la motivation) (Middleton & Strick, 2000; Temel et al., 2005).

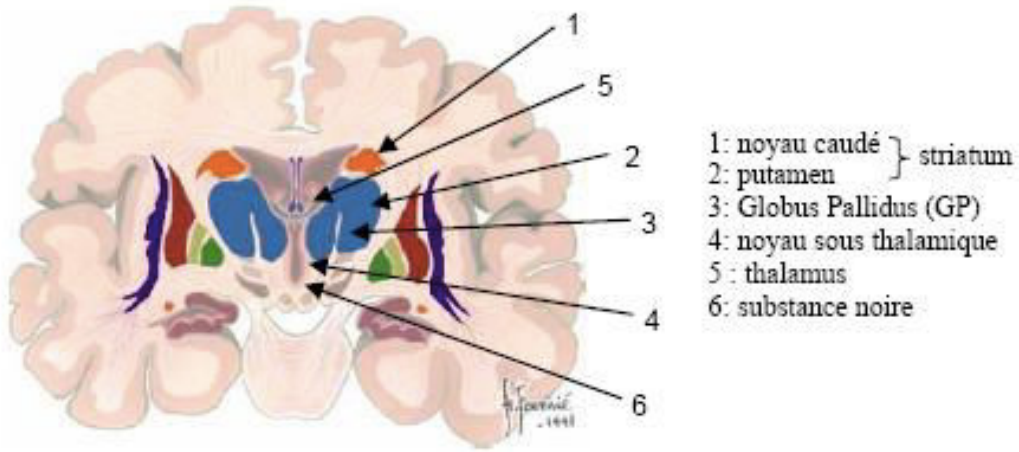

Figure 4 : Anatomie des ganglions de la base, coupe coronale. Figure adaptée de *www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat*

Outre celle de la fonction motrice, d'autres boucles fronto-sous-cortico-frontales ont été décrites (Alexander, 1986; Alexander, Crutcher, & DeLong, 1991; Parent, 1990). Ces boucles, au nombre de cinq (voir Figure 5), fonctionnent en parallèle et assurent chacune des activités cognitives différentes. Elles engagent des régions spécifiques du cortex, des ganglions de la base (striatum, pallidum et substance noire) et du thalamus. La boucle oculomotrice prend naissance dans le « Frontal Eye Field » et le cortex pariétal postérieur. Elle se projette sur le corps central du noyau caudé. La boucle préfrontale dorsolatérale emprunte quant à elle la région dorsolatérale des noyaux caudés, dont l'intégrité est nécessaire aux fonctions exécutives. Un circuit orbitofrontal, impliqué dans l'adaptation du comportement (intégration des informations viscérales et amygdaliennes sur l'état interne de l'organisme, ainsi que des informations limbiques et émotionnelles), se projette sur les parties ventrales des noyaux caudés. Les boucles préfrontales dorsolatérale et orbitofrontale sont également regroupées sous le terme de « boucles associatives ». Enfin, la « boucle limbique », émanant du cortex cingulaire antérieur, implique principalement le noyau accumbens (striatum ventral), essentiel aux fonctions motivationnelles (Albin, Young, & Penney, 1989; Alexander et al., 1991; Parent, 1990). Les ganglions de la base se situent donc au carrefour des informations en provenance de diverses régions du cortex. En ce sens, ils constituent une interface fondamentale entre les boucles motrices, associatives et limbique.

Ils facilitent notamment le déroulement des plans moteurs et de la pensée (habitude, fluidité), inhibent les mouvements anormaux et les interférences de la pensée (concentration, nouveauté), ou encore modulent l'interaction entre la motivation, l'affect, le stress et le mouvement ou la pensée.

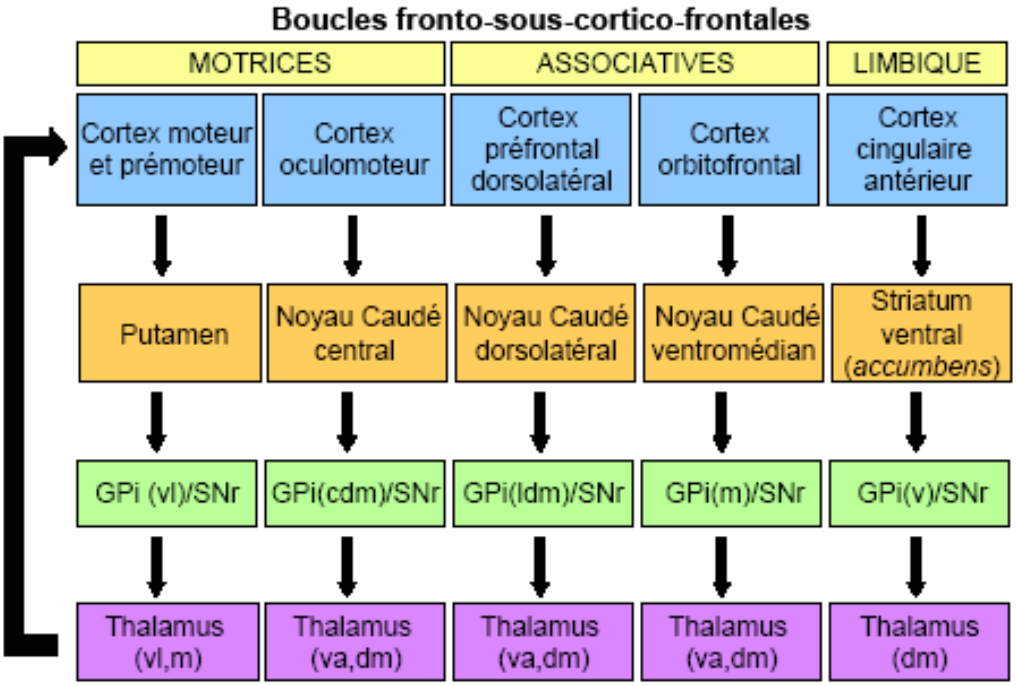

Figure 5 : Organisation anatomique « parallèle » des boucles fronto-sous-cortico-frontales selon Alexander (1986).

Note : CDM : DorsoMédian Caudal ; DM : DorsoMédian ; LDM : DorsoMédian Latéral ; M : Médian ; V : Ventral ; VA : Ventro Antérieur ; VL : Ventro Latéral ; GPI : Globus Pallidus Interne.

4. 3. Atteinte de ces structures

La recherche en neuropathologie et neuroimagerie a renforcé l'hypothèse selon laquelle les anomalies cérébrales de la MH, telles la perte de volume dans le noyau caudé, la perte de volume cérébral global et la désorganisation de la substance blanche, seraient présentes bien avant l'apparition clinique des symptômes (Aylward et al., 1994; Kassubek et al., 2004;

Paulsen et al., 2006; Reading et al., 2005; Rosas et al., 2005; Squitieri et al., 2009). Cette évolution progressive impliquerait finalement quasiment la globalité du cerveau, entraînant une perte de 25% de la masse cérébrale (Halliday et al., 1998; Sharp & Ross, 1996). Néanmoins, les modifications neuropathologiques les plus notables se situent dans la partie striatale des ganglions de la base. En effet, cette région présente une atrophie majeure, s'accompagnant d'une perte neuronale et d'une astrogliose (remplacement des neurones perdus, par des cellules astrocytaires). Ces phénomènes deviennent plus sévères à mesure que la maladie progress. L'atrophie entraîne alors un agrandissement important des ventricules latéraux. Au stade le plus avancé de la maladie, la perte neuronale se reflète dans l'atrophie cérébrale globale avec des pertes volumétriques des grandeurs suivantes: 20% dans le cortex, 30% dans la substance blanche, 60% dans le striatum, 55% dans le pallidum et 30% dans le thalamus (de la Monte, Vonsattel, & Richardson, 1988; Lange et al., 1976).

4. 3. 1. Atteinte sous-corticale

Les études post mortem révèlent une atrophie diffuse du noyau caudé et du putamen avec une dégénérescence se produisant le long d'un gradient caudo-rostral, dorso-ventral et médio-latéral (Roos, Pruyt, de Vries, & Bots, 1985; Vonsattel, 2007). Les examens d'imagerie cérébrale (IRM et scanner) ont mis en évidence une corrélation entre l'atrophie du noyau caudé, le nombre de répétitions de CAG et l'aggravation du score moteur à l'UHDRS (Jech et al., 2007). La perte neuronale et l'atrophie cérébrale est également retrouvée dans les couches profondes du cortex cérébral. Notamment, on constate une atrophie, dans une moindre mesure, du globus pallidus et du noyau accumbens (Vonsattel & DiFiglia, 1998). D'autres régions, comprenant l'hippocampe, l'amygdale, le thalamus, le noyau subthalamique, la substance noire et le cervelet, montrent des degrés variables d'atrophie et / ou de perte neuronale, selon le stade de la maladie (Douaud et al., 2006; Rosas et al., 2003). Un système de classification de la gravité neuropathologique de la MH a été développé sur la base de critères macroscopiques et microscopiques liés à la morphologie striatale (Vonsattel et al., 1985). Il se compose de 5 degrés d'évolution (0-4), désignés dans un ordre de gravité croissant, en étroite corrélation avec le degré d'incapacité clinique :

- Grade 0 : Il existe une preuve clinique en faveur d'un diagnostic de MH, mais pas d'anomalies grossières ou microscopiques qui pourraient être liées à la MH. C'est le stade présymptomatique.
- Grade 1 : Aucune anomalie macroscopique dans le noyau caudé ou le putamen n'est détectée, mais on relève une astrocytose fibrillaire modérée au niveau microscopique (Gomez-Tortosa et al., 2001; Vonsattel, 2007).
- Grade 2 : On note des changements macroscopiques dans le noyau caudé et le putamen, mais pas de changements macroscopiques dans le globus pallidus. L'atrophie striatale est présente, mais le profil ventriculaire du noyau caudé reste relativement convexe comparé à un cerveau sain.
- Grade 3 : L'atrophie striatale est plus sévère et le profil ventriculaire du noyau caudé est plat. Le segment latéral du globus pallidus montre une astrocytose fibrillaire, mais le segment médian reste inchangé.
- Grade 4 : 95% des neurones caudés sont perdus, l'atrophie striatale est sévère et la surface ventriculaire du noyau caudé est concave. Le cornet antérieur du ventricule latéral est agrandi et le noyau accumbens est plus petit.

Les astrocytes sont en forte augmentation dès le grade 2 et continuent d'augmenter jusqu'au grade 4. Aux 3ème et 4ème grades, des changements sont également observés dans d'autres régions du cerveau, y compris le thalamus, le noyau subthalamique, la substance blanche et le cervelet (Vonsattel et al., 1985). Ce système de classement est largement utilisé dans les études neuropathologiques de la MH cherchant à décrire les modifications à mesure que la maladie progresse. Plus récemment, les progrès de l'imagerie par résonance magnétique ont confirmé ces résultats pathologiques précoces in vivo, en particulier la perte de volume de substance grise du noyau caudé et du putamen, et la perte de la substance blanche striatale mais aussi corticale (Tabrizi et al., 2011).

4. 3. 2. Atteinte corticale

Bien que moins importantes que dans les régions sous-corticales, les modifications au niveau du cortex cérébral sont notables, avec notamment une perte neuronale, une gliose et une

atrophie globale (de la Monte et al., 1988; Passani, Vonsattel, & Coyle, 1997; Selemon, Rajkowska, & Goldman-Rakic, 2004; Vonsattel et al., 1985). Elles interviennent principalement entre les grades 2 et 4 d'évolution de la pathologie et deviennent véritablement sévères au cours du grade 4 (Sotrel et al., 1991). La perte se produit principalement dans les couches neurales 3, 5 et 6. On note une perte de 57% dans la couche 6 et une perte de 71% dans la couche 5 au cours du grade 4 (Hedreen et al., 1991). Les études en IRM et IRMf montrent que l'amincissement cortical est corrélé à la progression de la maladie et à la longueur de répétition de CAG (Jech et al., 2007; Kassubek et al., 2004), et entraîne une diminution des connexions au striatum (Klöppel et al., 2008; Wolf et al., 2011).

Les régions corticales touchées le plus sévèrement et le plus précocement, parfois dès le grade 1, sont les aires somatosensorielles, motrices et visuelles, ainsi que les cortex frontaux supérieurs et pariétaux supérieurs. La découverte de changements précoces significatifs dans le cortex moteur (gyrus précentral) s'explique cliniquement, puisque la MH affecte les systèmes moteurs involontaires et volontaires. Bien que la faiblesse du contrôle moteur volontaire dans la MH ait été attribuée historiquement à la dégénérescence du striatum et associée au dysfonctionnement des voies de sortie striatale, la dégénérescence prononcée et précoce du cortex moteur primaire en est également une cause probable (de la Monte et al., 1988; Macdonald & Halliday, 2002; Mann, Oliver, & Snowden, 1993).

Une étude post-mortem a démontré que le lobe occipital présentait l'atrophie la plus significative parmi les régions corticales (Lange et al., 1976), ainsi que des changements dans son métabolisme (Feigin et al., 2001; Jenkins et al., 2005). Le cortex cingulaire antérieur a reçu peu d'attention dans la MH, mais l'hypothèse de son rôle dans les troubles cognitifs a été proposée (Georgiou-Karistianis et al., 2013; Thiruvady et al., 2007). Il a été constaté que le ruban cortical cingulaire antérieur était plus épais, peut-être en raison de la gliose. En effet, une publication récente a révélé une augmentation de l'activation microgliale dans le cortex cingulaire antérieur chez des patients MH (Pavese et al., 2006).

Au cours du grade 2, le cortex auditif primaire et les zones corticales adjacentes sont sensiblement diminuées par rapport au grade 1. Les patients MH présentent alors une atteinte

plus étendue du cortex occipital et des régions pariétales supplémentaires, y compris le précuneus, ainsi que des régions frontales antérieures, correspondant à l'aire préfrontale et prémotrice. Aux grades 3 et 4, la plupart des régions cérébrales présentent une atrophie, y compris le cortex entorhinal situé dans les lobes temporaux médians (Braak & Braak, 1992; Selemon et al., 2004). Cependant, même à ces stades avancés, des portions de régions temporales antérieures et inférieures peuvent rester relativement préservées.

Au-delà de ces atteintes anatomiques, il convient de souligner que parallèlement à ces changements, les réseaux fonctionnels cortico-sous-corticaux sont également affectés dans la MH. Les régions corticales recevant l'apport des structures des ganglions de la base à travers le thalamus, sont des régions atrophiées dès le grade 1. Cependant, l'atrophie précoce se produit également dans des régions corticales pariétales et occipitales, qui elles ne sont pas reliées directement aux structures striatales. Ces données suggèrent donc une relative indépendance entre le modèle de dégénérescence corticale régionale et la connectivité striatale (Rosas et al., 2008).

5. Symptômes cliniques

La MH comporte une grande variété de symptômes qui se regroupent en trois grandes catégories : moteurs, psychiatriques et cognitifs. L'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) est une échelle clinique qui a été développée afin d'évaluer ces trois composantes, ainsi que leur impact sur les capacités fonctionnelles générales des patients (Huntington Study Group, 1996). Cette échelle présente un haut degré de cohérence entre chacune de ses composantes, et est donc largement utilisée afin d'évaluer les symptômes cliniques intervenant dans la MH.

5. 1. Les troubles moteurs

Les troubles moteurs apparaissent progressivement dans la MH et peuvent être conceptualisés comme ayant deux composantes majeures :

Premièrement, on souligne principalement le désordre involontaire du mouvement : la chorée. Les mouvements choréiques se définissent comme des mouvements anormaux involontaires,

brefs, brusques, irréguliers, arythmiques, sans finalité et variables dans le temps (Dujardin & Defebvre, 2007; Folstein et al. , 1983). Comme les autres symptômes neurologiques, ils sont d'autant plus présents lors des émotions, du stress, de la fatigue, de la fièvre, ou encore lors d'un effort de concentration (Bates et al., 2015; De Diego Balaguer & Bachoud-Lévi, 2006). Ils peuvent être transitoirement suspendus par la volonté, se font généralement plus discrets au repos, mais certains patients peuvent tout de même avoir certaines manifestations choréiques lors du sommeil, surtout à un stade avancé de la maladie (Piano et al., 2017). La chorée commence habituellement au début de la MH. Elle est fréquente chez les patients adultes, mais rare chez les jeunes. Ces mouvements choréiques s'accompagnent d'autres troubles moteurs qui apparaissent plus tardivement, telle une dystonie, qui reste dans le cadre des mouvements anormaux avec des contractions musculaires involontaires, une rigidité, des troubles oculomoteurs et une dysarthrie (Bates et al., 2015).

La deuxième composante concerne les mouvements volontaires, avec une bradykinésie et une perte de coordination des mouvements. A un stade évolué de la maladie, on peut observer une apraxie diffuse pour les gestes symboliques, du fait d'un trouble de la commande motrice volontaire. La cause se trouve ainsi au niveau de la détérioration intellectuelle, plutôt que motrice (Vonsattel et al., 1985).

La déficience motrice volontaire progresse de façon constante au cours de la MH et se révèle être un bon prédicteur du handicap fonctionnel que vont rencontrer les patients (Rosenblatt et al., 2006; Rosenblatt et al., 2012). En revanche, la chorée atteint généralement un plateau au cours de l'évolution de la pathologie (Ross et al., 2014) et se stabilise, voire même diminue, souvent dans les tout derniers stades (voir Figure 3).

Les caractéristiques motrices de la MH peuvent être évaluées à l'aide de l'échelle motrice de l'UHDRS (Hogarth et al., 2005; Huntington Study Group, 1996) dont les scores varient de 0 (sujets sains) à 128 (score maximal, stade avancé). Cette échelle évalue à la fois l'oculomotricité (score maximal de 24), la dysarthrie et la protrusion linguale (8), l'habileté et la planification manuelle (24), la bradykinésie (4), la dystonie et la rigidité (32), la chorée (28), la marche et l'équilibre (12).

5. 2. Les troubles psychiatriques

Concernant les troubles neuropsychiatriques, on déplore leur apparition dès le début de la MH chez un tiers des patients (Di Maio et al., 1993), et ils peuvent être constatés parfois même en stade pré-symptomatique de la pathologie (Martinez-Horta et al., 2016). Ils ne sont pas aussi constants que les symptômes moteurs et cognitifs, mais peuvent être la cause d'un handicap important et être proéminents chez certains sujets (Paulsen et al., 2001). Ils sont décrits comme relativement indépendants des autres troubles dans leur mode d'apparition. Cependant, plusieurs recherches mettent en avant que les dysfonctionnements comportementaux dans la MH contribuent, à terme, au déclin des capacités fonctionnelles en entravant l'habilité de ces patients à utiliser leurs capacités motrices et cognitives (Hamilton et al., 2003). Notamment, l'apathie, qui semble être le symptôme le plus fréquent et qui intervient généralement lors des stades avancés de la MH, aurait un effet délétère sur les capacités attentionnelles, le fonctionnement exécutif et la mémoire épisodique (Baudic et al., 2006; van Duijn et al., 2014). De plus, si certains symptômes neuropsychiatriques peuvent être traités de manière pharmacologique, il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour traiter l'apathie (Eddy et al., 2016). Le syndrome dépressif, quant à lui, n'aurait pas ou peu d'effet sur les capacités cognitives, malgré l'importance de ce dernier dans la MH (Baudic et al., 2006). On note également chez ces patients un sentiment d'incurabilité, des difficultés de concentration, une anxiété et une hypersomnie (Paulsen et al., 2001). L'ensemble de ces symptômes peut parfois conduire à des tentatives de suicide. En effet, des chercheurs estiment à 25% les tentatives de suicide chez ces patients à un moment de leur maladie (Walker, 2007). Des troubles de la personnalité et du caractère sont également décrits. On relève notamment des conduites agressives et « antisociales », des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles des conduites sexuelles, alimentaires et même des conduites addictives (dans une moindre mesure), ou encore des troubles psychotiques (Paoli et al., 2017). Ces derniers symptômes sont plus rares, tandis que l'impulsivité, l'apathie et l'irritabilité touchent la plupart des patients (De Diego Balaguer & Bachoud-Lévi, 2006). Cette atteinte neuropsychiatrique est décrite comme ayant un impact prévalent et invalidant sur les patients MH, d'où l'intérêt de détecter ces atteintes le plus tôt possible et de mettre en

place des thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage (Paoli et al., 2017).

De la même manière que pour les symptômes moteurs, l'UHDRS (Huntington Study Group, 1996) propose une évaluation des troubles comportementaux à travers un questionnaire évaluant à la fois la tristesse/l'humeur, l'estime de soi, l'anxiété, les pensées suicidaires, l'agressivité, l'irritabilité, les comportements obsessionnels compulsifs, les illusions et hallucinations, et évalue chaque fois la sévérité et la fréquence de ces composantes avec des scores allant de 0 (absence de trouble) à 4 (sévère/fréquent).

5. 3. Les troubles cognitifs

Les premiers symptômes cognitifs peuvent survenir des années avant la phase réellement symptomatique de la MH, parfois même avant l'apparition des troubles moteurs, et ces fonctions déclinent progressivement au cours de l'évolution de la pathologie (Stout et al., 2011). Les caractéristiques du handicap cognitif dans la MH sont similaires aux troubles associés à la pathologie cérébrale sous-corticale, notamment la démence vasculaire ou la maladie de Parkinson, mais diffèrent de pathologies corticales telle la maladie d'Alzheimer (Aretouli & Brandt, 2010; Folstein et al., 1983; Peavy et al., 2010). Dans la MH, les déficiences cognitives les plus notables dans un premier temps concernent les capacités attentionnelles, exécutives, ainsi que la reconnaissance émotionnelle. Un ralentissement cognitif global est peu à peu observé (Stout et al., 2011; Stout et al., 2012). D'autres difficultés apparaissent un peu plus tard dans l'évolution de la MH et selon la sévérité, c'est le cas des troubles du langage, des troubles gestuels et des troubles visuo-spatiaux (Aretouli & Brandt, 2010).

Les déficits attentionnels présents dans la MH affectent des processus tels l'allocation des ressources, la flexibilité de la réponse, et la vigilance (Montoya, Price, Menear, & Lepage, 2006; Peretti et al., 2008). Ils sont fréquents chez les patients symptomatiques, mais sont aussi présents dès la phase prodromale (Nehl et al., 2001). Des recherches récentes ont suggéré que ce trouble attentionnel était dû à une incapacité à automatiser les actions pour réaliser une tâche, ce qui entraîne un détournement des ressources cognitives envers des processus

normalement automatiques chez des sujets sains, et impliquant alors un cout attentionnel supérieur (Thompson et al., 2010).

Les processus exécutifs sont également atteints de manière universelle et significative chez les patients MH. Ces altérations à la fois cognitives et comportementales, font de la MH un syndrome dit « dysexécutif » (Paulsen, 2011). En effet, plusieurs études ont démontré que ces patients étaient à la fois déficitaires dans des tâches de flexibilité réactive (Trail Making Test, O'Rourke et al., 2011), de catégorisation (Wisconsin Card Sorting Test, Paulsen et al., 1995), de vitesse de traitement (Symbol Digit Modality Test, Paulsen, Zhao, et al., 2001), d'inhibition (Stroop Color Word Test, Beglinger et al., 2005; Montoya et al., 2006), d'initiation verbale (Test de fluences verbales, Monsch et al., 1994), et enfin lors d'échelles cliniques évaluant le manque de contrôle exécutif (Duff et al., 2010; Paulsen, 2011). Ces troubles engendrent ainsi de sérieuses difficultés pour la réalisation de tâches complexes au quotidien (effectuer deux tâches simultanément ou de nouveaux apprentissages procéduraux, etc…) et dans l'exploitation correcte du contexte environnemental. Des difficultés exécutives ont également été retrouvées chez des sujets MH en phase présymptomatique (Hart et al., 2013; You et al., 2014) notamment lors de mesures d'inhibition et de flexibilité réactive et spontanée (Stroop, TMT B et fluences verbales, Verny et al., 2007). Concernant la prise de décision, les travaux réalisés rapportent que les troubles dans ce domaine n'interviendraient pas en phase présymptomatique de la MH ni en phase symptomatique précoce (Adjeroud et al., 2017; Holl et al., 2013), mais plus tard dans la pathologie, suggérant un lien entre ces difficultés et une détérioration cognitive globale (Campbell et al., 2004; Stout et al., 2001)

Les troubles attentionnels et exécutifs sont les troubles cognitifs les plus importants dans la MH. Ils sont précoces dans son évolution et certains d'entre eux, tels les troubles de planification, seraient fortement corrélés avec des troubles de la mémoire (Lawrence et al., 1996) et des difficultés pour initier une stratégie de recherche de l'information stockée.

Les troubles mnésiques font également partie du tableau cognitif de cette pathologie. Les patients présentent un profil de désordre de mémoire épisodique, bien spécifique aux pathologies sous corticales. Plus particulièrement, contrairement aux pathologies corticales

telles la maladie d'Alzheimer, les patients avec MH présentent des déficits significatifs dans le rappel de l'information, au niveau de la récupération en mémoire (Montoya, Pelletier, et al., 2006; Sadek et al., 2004). En revanche, ils montrent, en parallèle, une amélioration disproportionnée lorsque l'on indice le rappel ou dans des situations de reconnaissance, soulignant un stockage efficace des informations (Fine et al., 2008). Malgré une atteinte particulière du mécanisme de rappel, il existe néanmoins des troubles de l'encodage, mais ils semblent moins importants et sont rares dans les phases précoces de la maladie. Il a également été suggéré que les troubles observés chez ces patients en mémoire épisodique proviendraient d'une perturbation des mécanismes associatifs et intégratifs permettant de combiner des éléments épisodiques afin de créer une représentation épisodique complexe (voir Annexe 3, page 243, El Haj et al., 2013). De plus, la mémoire source, autrement dit la capacité à se souvenir de la source de l'information épisodique (e.g. la personne qui nous a transmis une information) ainsi que la mémoire de la destination, par analogie, la capacité à se souvenir de la destination de l'information épisodique (e.g. la personne à qui nous avons transmis une information) semblent toutes deux atteintes dans la MH (voir Annexe 4, page 255, El Haj et al., 2016). Contrairement à ce déficit en mémoire antérograde, la mémoire rétrograde, donc pour les faits passés, semble opérante, tout comme la mémoire sémantique (Paulsen et al., 1995).

Une altération de la mémoire de travail est également constatée, avec des difficultés dans la mise en place du stockage et de la manipulation des informations, rendant complexe l'accomplissement de tâches cognitives (raisonnement, compréhension, résolution de problèmes) (Lawrence et al., 1998). Le maintien et la disponibilité temporaire des informations permis par cette mémoire illustre bien le lien étroit avec les fonctions exécutives. En effet, elle permet de recruter les ressources attentionnelles suffisantes pour effectuer une tâche tout en gardant en mémoire les éléments nécessaires à l'exécution de cette activité cognitive. Dans la MH, ces déficits de mémoire de travail seraient particulièrement prononcés dans les tâches visuelles (Lawrence et al., 1996).

Ces troubles de la mémoire de travail ont des conséquences sur d'autres systèmes de mémoire, tels que la mémoire procédurale ou mémoire implicite (Paulsen, 2011). En effet,

l'apprentissage et la généralisation de procédures permettant, au bout d'un certain nombre de répétitions, d'accélérer et d'automatiser les routines n'est possible que si la mémoire de travail fonctionne correctement. Les patients avec MH ont donc des difficultés dans l'apprentissage d'une séquence répétée de mouvements.

Le langage, et la communication de manière générale, sont souvent décrits comme relativement préservés dans les débuts de la MH (Aretouli & Brandt, 2010). Cependant, du fait de son caractère complexe, le transfert d'information à travers la communication verbale finit par être altéré. Certaines études récentes ont même souligné des difficultés langagières en phase précoce voir même présymptomatique de la MH (Hinzen et al., 2017 ; Nemeth et al., 2012). Le langage nécessite à la fois une intégration complexe de la pensée, du contrôle musculaire et de la respiration, trois éléments déclinant avec l'avancée de la MH. Les difficultés les plus importantes des patients MH dans la dimension linguistique sont (i) l'articulation, (ii) l'initiation du langage, et (iii) la compréhension du discours avec l'organisation des informations entrantes et sortantes. On note également une simplification syntaxique progressive avec des déficits dans l'application de règles linguistiques, et dans la compréhension de phrases complexes (phrases passives par exemple), malgré une préservation lexicale (Teichmann et al., 2006). Au cours de l'évolution de la MH, le ralentissement cognitif va venir altérer la communication car l'effort de concentration exigé pour suivre une conversation est souvent trop important pour ces patients à un stade avancé (Hartelius et al., 2010).

Bien qu'elles puissent être altérées au cours de l'évolution de la MH, les capacités visuo-perceptives sont elles aussi préservées lors des stades précoces, avec une bonne reconnaissance des objets, sauf lorsque les tâches proposées ont une forte composante exécutive (Lawrence et al., 1996). Des troubles visuo-perceptifs spécifiques à l'analyse émotionnelle sont malgré tout soulignés (voir section suivante). Les capacités visuo-spatiales quant à elles peuvent être atteintes de manière plus précoce, avec notamment des difficultés de perception et de jugement des relations spatiales, de détection de différences entre deux patterns visuels, d'orientation ou de copie de plans et d'évocation visuelle des objets en dépit d'une reconnaissance correcte (De Diego Balaguer & Bachoud-Lévi, 2006).

Le déclin cognitif se retrouve souvent lié au domaine neuropsychiatrique. La conscience de ses propres sentiments et de ses troubles est altérée dans un tiers des cas de MH (Deckel & Morrison, 1996; Ho, Robbins, & Barker, 2006; Sitek et al., 2014). Les autres patients en sont conscients, et ainsi, un risque de désengagement social et d'une diminution de la participation aux conversations est souligné (Papoutsi et al., 2014). Contrairement à la conscience des troubles cognitifs globaux pouvant diverger selon les sujets, les patients MH restent conscients de leurs capacités mnésiques du moins dans les premiers stades de la pathologie (Cleret de Langavant et al., 2013).

L'UHDRS (Huntington Study Group, 1996) évalue quelques-unes de ces fonctions cognitives à travers notamment 3 types de mesures (Test de fluences verbales, Stroop Color Word Test, Symbol Digit Modality Test, cités précédemment), et la version EHDR du protocole (European Huntington Disease Registry), utilisée dans les centres référents de la MH, apporte une évaluation plus complète du fonctionnement cognitif (voir chapitre 3).

5. 4. Impacts de l'ensemble de ces troubles sur la qualité de vie

Du fait du caractère héréditaire et du large spectre de symptômes, la MH a un effet dévastateur sur la qualité de vie de ces patients (Read et al., 2013). Une étude a révélé que plus de 50% des adultes à risque avaient rapporté des événements négatifs marquants dans l'enfance liés à un diagnostic de MH dans la famille (van der Meer et al., 2012b). De plus, une réduction de la capacité fonctionnelle totale est observée après le début des symptômes, avec par exemple la perte d'emploi ou la nécessité d'une modification des conditions travail dans les premiers stades. Au cours de l'évolution de la pathologie, les patients auront également besoin de soins et de soutiens extérieurs. Le déclin moteur et cognitif sont de bons prédicteurs de ces futurs besoins (Bates et al., 2015). Des recherches ont mis en évidence que la dépression et la perte des habiletés fonctionnelles étaient les éléments influençant le plus la perte de qualité de vie (Ho, Gilbert, Mason, Goodman, & Barker, 2009). L'UHDRS (Huntington Study Group, 1996) propose une évaluation de ces capacités fonctionnelles et de l'indépendance, basée notamment sur des questionnements concernant l'occupation au

quotidien, la manière de gérer ses finances, les tâches domestiques et le niveau de soin extérieur nécessaire.

6. Cognition sociale et MH

Les déficits neurocognitifs de la MH n'incluent pas seulement les troubles attentionnels, mnésiques et exécutifs évalués le plus souvent à travers les batteries de tests traditionnels. On note également des perturbations des processus de la cognition sociale (Henley et al., 2012). Une revue de ces troubles a été publiée lors de ce travail de thèse (voir Annexe, page 221) et les conclusions principales sont exposées ci-dessous.

6. 1. Déficit de perception des émotions

Des troubles perceptifs, en particulier des troubles de la perception des émotions, ont été soulignés au cours de l'évolution de la MH. Au cours des 20 dernières années, de nombreuses études ont principalement étudié la perception des expressions faciales émotionnelles basiques (pour revues, voir Bora et al., 2016; Henley et al., 2012). Un déficit important a été retrouvé dans l'analyse des visages, mais également lors de l'analyse de stimuli provenant d'autres modalités, comme par exemple des stimuli vocaux, ou des signaux provenant du langage corporel (Calder et al., 2010; de Gelder, Van den Stock, Balaguer, & Bachoud-Lévi, 2008). Les premières études sur la reconnaissance des émotions ont rapporté que le déficit le plus important dans la MH concernait l'émotion de dégoût, que les auteurs rapportaient à un dysfonctionnement des ganglions de la base et de l'insula (Phillips et al., 1997, 1998; Sprengelmeyer et al., 1996; Thieben et al., 2002; Wicker et al., 2003). D'autres recherches ont souligné que ce déficit pour la reconnaissance du dégoût pouvait apparaître dès le stade pré-symptomatique de la MH (Sprengelmeyer et al., 2006). Cependant, certains auteurs ont relativisé cette sélectivité de l'atteinte du dégout, en suggérant que la MH était particulièrement associée à un déficit de reconnaissance des émotions négatives (colère, tristesse, peur et dégoût) de manière plus générale (Henley et al., 2012). Le déficit de reconnaissance des émotions positives serait quant à lui plus léger et n'apparaitrait qu'en

phase symptomatique de la MH (atteinte notamment de l'émotion de joie) (Bora et al., 2016). Cependant, il convient de relativiser ces conclusions car les épreuves évaluant la reconnaissance d'émotions basiques sont majoritairement composées d'émotions négatives, la joie étant souvent la seule émotion à valence strictement positive (l'émotion de surprise pouvant parfois avoir une valence négative). Les déficits dans la reconnaissance d'émotions pourraient ainsi s'étendre aux émotions positives (Robotham et al., 2011). A notre connaissance, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée au traitement des émotions complexes ou self-conscious dans la MH.

Ces déficits dans la reconnaissance, mais aussi dans l'expression émotionnelle (Trinkler, Cleret de Langavant, & Bachoud-Lévi, 2013), entrainent des difficultés dans la communication non-verbale de ces patients avec leur entourage, du fait de difficultés pour comprendre l'expression émotionnelle des autres, mais aussi pour faire comprendre sa propre émotion, ceci malgré une préservation de la compréhension de la signification des émotions en elles-mêmes chez soi et chez les autres (Trinkler et al., 2017).

6. 2. Atteinte de TdE

Les capacités de TdE sont essentielles pour un fonctionnement social adapté et efficace. Malgré les difficultés sociales et comportementales des patients MH, les travaux sur la TdE dans cette pathologie sont rares. Peu d'études se sont intéressées à cette dimension chez des patients MH symptomatiques et encore moins en phase pré-symptomatique.

Certains auteurs ont testé la capacité à interpréter des situations sociales et à attribuer aux autres des états mentaux chez des patients avec MH symptomatique (Snowden et al., 2003). Ils ont souligné une tendance chez ces patients à interpréter les situations sociales de manière erronée et à faire de fausses inférences sur les états mentaux des personnages.

Dans une seconde étude, Allain et al. (2011) ont administré des tâches de TdE cognitive (tâche d'attribution d'intention de Brunet et al., 2000) et affective (version révisée de « Reading the Mind in the Eyes » de Baron-Cohen et al., 2001) à des patients avec MH en phase précoce. Les patients présentaient des performances déficitaires par rapport aux sujets

sains dans les deux types de tâches de TdE. Des corrélations significatives ont été relevées entre la tâche de TdE cognitive et l'épreuve exécutive du Brixton (Burgess & Shallice, 1997), et entre la tâche de TdE affective et les épreuves exécutives de fluences verbales et de Stroop (Stroop, 1935).

Une autre recherche a, quant à elle, comparé les performances de patients avec MH à celles de sujets sains lorsd'une tâche de TdE cognitive (Brüne et al., 2011) proposée sous la forme de brèves bandes dessinées à plusieurs images. Ces dernières mettent en scène des personnages et proposent des situations de coopération et de tromperie sur lesquelles les sujets doivent réfléchir puis répondre à des questions (Brüne, 2005). Les résultats ont montré des performances moindres chez les patients avec MH. Les auteurs ont relevé une corrélation entre les résultats en TdE des patients avec MH, une mesure du quotient intellectuel et deux mesures exécutives (persévérations et planification).

En 2012, Eddy et al. ont comparé des sujets sains et des patients avec MH avec deux tâches de TdE : une tâche de « faux-pas » (TdE cognitive) et une tâche de « Reading the Mind in the Eyes » (TdE affective). Les auteurs ont montré que les patients faisaient significativement plus d'erreurs que les sujets contrôles lors des tâches de TdE, reflétant des difficultés à juger du caractère approprié ou non du comportement des autres. Les auteurs ont relevé de faibles corrélations entre ces troubles de TdE et les troubles exécutifs des patients (fluences verbales, mémoire de travail, inhibition).

Récemment, une étude a évalué à la fois la TdE affective (« Reading the Mind in the Eyes », Baron-Cohen et al., 2001), la TdE cognitive (à travers des exercices d'inférences sociales sur des situations impliquant ou non du sarcasme (Social Inference - Minimal (SI-M), McDonald et al., 2002), la perception des émotions (Emotion Evaluation Test EET, (McDonald, Flanagan, Rollins, & Kinch, 2003) et le fonctionnement exécutif chez des patients MH symptomatiques (Larsen, Vinther-Jensen, Nielsen, Vogel, & Gade, 2016). Ces auteurs ont ensuite mis en lien ces performances avec les réponses des sujets à des auto-questionnaires évaluant leur propre détresse psychologique (Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), Derogatis & Unger, 2010). Ils ont souligné que les patients se sentant personnellement en

détresse psychologique échouaient à l'ensemble des tâches de cognition sociales proposées. En revanche, aucune association n'a été soulignée avec les performances exécutives.

Cette indépendance entre le fonctionnement cognitif global et les performances de cognition sociale a également été soulignée dans une étude récente chez des patients symptomatiques de stade léger à modéré (Lagravinese et al., 2017). Ces auteurs ont démontré une atteinte des capacités de TdE affective (« Reading the Mind in the Eyes », Baron-Cohen et al., 2001), chez ces patients, quel que soit leur stade d'évolution de la pathologie. Ces performances ne semblaient pas influencées par le niveau cognitif global des sujets, indiquant que cette épreuve pourrait être utilisée afin d'évaluer la TdE affective dans la MH, et ce à un stade précoce ou plus avancé.

L'ensemble de ces études met en évidence une atteinte des deux types de TdE à la phase symptomatique de la MH. Ces recherches ne permettent pas véritablement d'obtenir un consensus concernant le lien entre les déficits aux tâches de TdE et les performances exécutives et cognitives globales. Des études supplémentaires seraient nécessaires à ce propos afin de comprendre l'implication des autres fonctions cérébrales dans la performance de ces patients aux tâches de TdE.

Concernant les sujets en phase pré-symptomatique de la MH, Saft et al.(2013) n'ont pas relevé de différence significative en comparant ces sujets à des sujets contrôles sains. Cela dit, l'étude n'a utilisé qu'une épreuve de TdE, à savoir celle de Brüne (2005) mentionnée ci-dessus. Les auteurs s'accordent pour dire qu'il serait nécessaire d'approfondir cette recherche avec des mesures plus nombreuses, plus variées et plus sensibles.

Dans une recherche récente, des sujets pré-symptomatiques et des patients symptomatiques ont été comparés à des sujets sains (Adjeroud et al., 2016). Les auteurs ont évalué à la fois la TdE affective et cognitive (adaptation de « Yoni task », Shamay-Tsoory et al., 2007), le fonctionnement exécutif, et l'empathie à travers deux questionnaires (Davis & Davis, 1980; Jolliffe & Farrington, 2006). Il a été mis en évidence chez les patients en stade symptomatique une atteinte des capacités de TdE, mais pas de déficit sur le plan de

l'empathie. Les sujets pré-symptomatiques, quant à eux, ne présentaient aucun déficit en TdE ni aux questionnaires d'empathie comparés à leur groupe contrôle. Aucune corrélation n'était retrouvée entre les résultats de TdE, d'empathie et de fonctions exécutives, suggérant une indépendance des performances de TdE par rapport à ces autres dimensions. Cette recherche avance alors l'hypothèse que les troubles de TdE n'apparaîtraient qu'à la phase symptomatique de la MH.

Ces résultats semblent confirmés en partie par une étude récente (Maurage et al., 2016) évaluant à la fois l'empathie émotionnelle et l'empathie cognitive (synonyme de TdE affective) chez des sujets pré-symptomatiques et symptomatiques de la MH à travers un questionnaire global d'empathie (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). Alors que les sujets pré-symptomatiques ne présentaient aucun déficit d'empathie, les patients symptomatiques présentaient des déficits spécifiques de la composante cognitive de l'empathie et non émotionnelle.

Une seule étude à notre connaissance a suggéré une atteinte des deux types de TdE à la phase présymptomatique de la MH (Eddy & Rickards, 2015), et ce malgré une préservation cognitive globale.

Ces dernières études ne permettent donc pas tout à fait d'obtenir un consensus sur l'atteinte des capacités de TdE en phase présymptomatique de la MH. Ces travaux semblent malgré tout suggérer le plus fréquemment une préservation des capacités de TdE et d'empathie (cognitive et émotionnelle) au cours de la phase pré-symptomatique de la MH, ce qui serait un premier argument en faveur de troubles de TdE spécifiques à la phase symptomatique de la MH. Des études complémentaires sont nécessaires dans ce domaine afin de comprendre dans quelle mesure l'atteinte de la TdE pourrait servir de marqueur neuropsychologique du début des symptômes dans la MH.

6. 3. Etudes de la cognition sociale à travers la neuroimagerie dans la MH

Rares sont les études de neuroimagerie à avoir investigué le champ de la cognition sociale dans la MH, que ce soit en phase symptomatique ou pré-symptomatique. Dans une recherche en neuroimagerie anatomique et fonctionnelle chez des patients MH, Scahill et al. (2013) ont récemment montré que de faibles performances en tâche de reconnaissance d'émotions négatives corrélaient avec l'atrophie de matière grise relevée dans certaines régions cérébrales (cuneus et precuneus droit, gyrus précentral gauche et gyrus lingual bilatéral) et l'atrophie de matière blanche de la capsule externe gauche et de l'aire pariétale droite.

Allain et al. (2011) ont montré, via la tomographie par émission de positons (TEP-FDG) à l'état de repos, que les patients MH à un stade précoce présentaient un hypométabolisme marqué de l'activité du noyau caudé et du putamen ainsi que dans diverses régions cérébrales (aire préfrontale, cingulaire antérieure, pariétale inférieure, sensorimotrice et cortex prémoteur). Les auteurs ont de plus relevé une corrélation entre l'hypométabolisme des régions corticales frontales et postérieures et des déficits du traitement séquentiel des scripts chez leurs patients.

Plusieurs études en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) d'activation ont été réalisées avec des tâches de perception d'émotions. Une première étude, réalisée chez des sujets MH pré-symptomatiques (Novak et al., 2012), a retrouvé une réduction de l'activité neuronale face aux émotions de dégoût, de colère mais aussi de joie (dans un réseau fonctionnel partiellement séparable). Une seconde étude, réalisée chez des patients MH symptomatiques (Dogan et al., 2014) a, quant à elle, montré un déficit de reconnaissance des émotions négatives et une altération des réponses neuronales face aux stimuli à valence négative. Ces altérations concernent les aires striato-thalamo-corticales.

D'autres études en IRMf se sont intéressées cette fois-ci aux habiletés de TdE chez des sujets MH en phase pré-symptomatique. Certains auteurs ont mis en évidence, chez ces sujets une activation des mêmes réseaux que pour les sujets sains, suggérant que les déficits de TdE apparaîtraient avec la manifestation clinique de la maladie, mais pas nécessairement en phase pré-symptomatique (Saft et al., 2013). D'autres auteurs ont souligné des anomalies dans les

réseaux neuronaux de la cognition sociale et du traitement émotionnel, pouvant être détectés avant même le passage au stade symptomatique de la maladie (Mason et al., 2015). Ils ont également suggéré que l'épreuve « Reading the Mind in the Eyes » (Baron-Cohen et al., 2001) était une épreuve clinique efficace afin d'évaluer le fonctionnement de l'amygdale à travers les différents stades de la MH.

Les techniques d'IRMf au repos sont des méthodes d'imagerie permettant d'évaluer les connexions du cerveau au repos correspondant à une synchronisation inter-régionale de fluctuations à basse fréquence. Ces dernières années, grâce à cette technique, des études ont souligné des modifications de certains réseaux dans le vieillissement normal et pathologique (maladie d'Alzheimer, notamment), avec une réduction de connectivité entre certaines aires spécifiques (Mevel et al., 2011). Très peu d'études ont utilisé cette méthode dans la MH. Récemment, des chercheurs ont souligné une connectivité anormale entre le cortex somato-moteur et le réseau fonctionnel par défaut et ce bien avant la perte de volume cérébral (Sánchez-Castañeda et al., 2017). Certains auteurs ont mis en évidence une réduction de la connectivité cortico-striatale (Unschuld et al., 2012), d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de perturbation majeure dans la connexion entre l'aire cingulaire antérieure et le putamen (Seibert et al., 2012). Pour le moment, il n'y a aucune étude s'intéressant aux relations entre les données de l'IRMf au repos et les scores cognitifs dans la MH. Il serait donc intéressant de poursuivre ces recherches afin de mieux comprendre les relations entre altération du fonctionnement des connexions cérébrales et les changements en cognition sociale chez des sujets avec MH en phases pré-symptomatique et symptomatique.

7. Solutions et traitements proposés dans la MH

La prise en charge optimale de patients souffrant de MH nécessite une approche pluridisciplinaire impliquant à la fois des médecins, des infirmières, des neuropsychologues, des psychologues, des orthophonistes, des kinésithérapeutes, des diététiciens et d'autres professionnels de la santé. L'objectif est d'optimiser la qualité de vie de ces patients et de prévenir l'évolution de leurs besoins à mesure que la maladie progresse. Cela implique une combinaison d'interventions pharmacologiques et non pharmacologiques. Dans de nombreux

cas, la base de données probante pour les traitements pharmacologiques est rare et les décisions sont prises en fonction de l'opinion et de l'expérience clinique. Malgré les avancées importantes de la recherche depuis plus d'une vingtaine d'années, les traitements médicaux de la MH ont lentement progressé. Ils ne permettent pas à l'heure actuelle de guérir la maladie, mais simplement d'en atténuer les symptômes.

Pour le traitement de la chorée, le symptôme moteur marquant et précoce de la MH, le seul médicament spécialement autorisé est la tétrabénazine (Huntington Study Group, 2006). Il s'agit d'un inhibiteur synaptique du transport de l'amine vésiculaire. Les doses comprises entre 50 et 75 mg par jour ne peuvent pas être augmentées indéfiniment avec le déclin des fonctions motrices, puisqu'ils peuvent, à haute dose, générer des effets secondaires tels une bradykinésie, une rigidité, une dépression ou encore une somnolence (Coppen & Roos, 2017). D'autres neuroleptiques (tels la deutetrabenazine, l'olanzapine, la respidone ou la quétiapine) sont également utilisés et testés afin d'éviter certains effets secondaires. D'autres symptômes moteurs tels que la marche anormale, l'équilibre médiocre et les chutes fréquentes sont généralement traités par la physiothérapie (McColgan & Tabrizi, 2017).

Les perturbations affectives dans la MH n'entraînent pas un traitement psychiatrique spécifique (Walker, 2007). Les décisions de traitement sont souvent basées sur le consensus clinique et les opinions d'experts. La dépression, l'anxiété, le trouble obsessionnel compulsif et l'irritabilité peuvent être traités avec des interventions non pharmacologiques telles que la thérapie comportementale cognitive ou la thérapie psychodynamique, mais ces approches peuvent être limitées dans le contexte d'une déficience cognitive (McColgan & Tabrizi, 2017). Les interventions pharmacologiques comprennent des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (citalopram, fluoxetine, paroxétine et sertraline, et Mirtazepine et venlafaxine, qui ont des effets séretonergiques et noradrénergiques). Les neuroleptiques peuvent être utiles notamment dans le traitement de la psychose (Eddy, Parkinson, & Rickards, 2016).

Concernant les troubles cognitifs, des essais cliniques ont évalué l'utilisation d'inhibiteurs anti-cholinestérase (Li et al., 2015) ou du citalopram (Reetz, Werner, & Schiefer, 2015) sur la fonction cognitive. Pour le moment, les résultats ne sont pas véritablement concluants, et les

thérapies en neuropsychologie et orthophonie restent les éléments les plus adaptés. Des stratégies d'adaptation, notamment dans le milieu professionnel, pour faire face aux déficits cognitifs peuvent être bénéfiques ; par exemple, demander aux employeurs de modifier le type ou le cadre de travail (travailler dans un environnement silencieux, exécuter moins de tâches multiples…etc).

Au cours des deux dernières décennies, 99 essais cliniques ont été réalisés dans la maladie de Huntington, en étudiant 41 composés différents. Cependant, le taux de réussite est faible : seulement 3,5% des essais progressent à l'étape suivante (Travessa et., 2017). Actuellement, il existe 23 essais cliniques actifs enregistrés sur la MH (https://www.clinicaltrials.gov/).

3. Etudes réalisées

1. Problématique et objectifs généraux

Comme nous l'avons décrit à travers cette introduction, malgré l'intérêt considérable porté à la cognition sociale dans la recherche scientifique ces dernières années, ce champ de la cognition est resté assez peu investigué dans la MH. Pourtant, les études portant sur la symptomatologie dans cette pathologie ont révélé d'importantes difficultés dans les relations interpersonnelles ainsi que des troubles du comportement, ne pouvant pas forcément être attribués uniquement aux difficultés cognitives « générales » (fonctions exécutives, mémoire…etc) et neuropsychiatriques rencontrées par ces patients.

Dans ce travail, nous évoquons alors l'hypothèse que ces perturbations pourraient prendre source, du moins en partie, dans une difficulté de ces patients à encoder et décoder le monde social qui les entoure. Les plaintes rapportées par ces sujets diagnostiqués avec le gène de la MH, intervenant de manière précoce (voire même avant l'apparition d'autres troubles moteurs, cognitifs ou psychiatriques), nous nous attendions notamment à retrouver des déficits de cognition sociale chez ces patients en phase symptomatique à un stade léger, mais aussi, dans une moindre mesure, à un stade pré-symptomatique.

Des premières constatations ont été apportées par les données de la littérature concernant les altérations de la cognition sociale dans la MH. Néanmoins, certaines limites sont à souligner. Tout d'abord, comme décrit dans le deuxième chapitre de ce travail, un large panel de recherches s'est intéressé à la perception des émotions dans la MH. Cependant, ces études se sont largement focalisées sur les émotions dites « basiques ». Le fonctionnement du décodage des émotions plus complexes ou sociales, telles les émotions self-conscious, reste inexploré à ce jour dans la MH. Le traitement de ces émotions est pourtant décrit comme primordial dans les échanges sociaux au quotidien. De la même manière, la TdE, qu'il s'agisse de l'aspect cognitif ou affectif, a été relativement peu étudiée dans cette pathologie compte tenu de l'importance des troubles relationnels rapportés par ces patients et leur entourage. Ces études sont unanimes sur l'atteinte de ces fonctions au stade symptomatique de la MH, mais les résultats divergent concernant leur lien avec d'autres dimensions de la cognition au sens large (fonctions exécutives, intelligence globale, etc..). Aucune donnée n'est disponible sur une

éventuelle altération de l'accès aux connaissances sociales. De plus, en dehors de la reconnaissance des émotions basiques, aucun consensus dans la recherche n'a véritablement défini si la perturbation des fonctions de la cognition sociale pouvait intervenir en phase précoce de la MH voire en stade pré-symptomatique. Enfin, les données associant les altérations de la cognition sociale et l'atteinte cérébrale anatomique et fonctionnelle dans cette pathologie sont extrêmement rares.

Ainsi, l'objectif central de cette thèse était de contribuer à une meilleure compréhension du fonctionnement des mécanismes de la cognition sociale dans la MH, avec une approche à la fois en neuropsychologie et en neuroimagerie. Pour cela, une vaste exploration cognitive composée à la fois de tests cognitifs généraux, d'épreuves de cognition sociale, et de questionnaires comportementaux, a été mise en place. Nous avons également tenté d'identifier les substrats cérébraux associés à ces déficits dans la MH à travers des examens de neuroimagerie anatomique et fonctionnelle.

Des épreuves originales ont été utilisées dans ce travail afin de pallier les manques pouvant subsister dans les études jusqu'à maintenant. Nous avons notamment utilisé une épreuve élaborée dans l'U1077 de Caen afin d'évaluer spécifiquement l'inférence et le décodage des émotions basiques versus self-conscious de la manière la plus écologique possible, se référant à des situations que les sujets peuvent vivre au quotidien. Cette épreuve a été proposée aux participants durant la réalisation d'une IRM fonctionnelle afin d'évaluer les activations cérébrales lors de la réalisation de cette tâche. Ces dimensions ont d'abord été étudiées chez des sujets sains jeunes (Etude 1), dans le but de comprendre le fonctionnement normal du cerveau durant ce type d'exercice avant de pouvoir l'utiliser chez des sujets diagnostiqués MH (résultats non présentés dans ce travail de thèse).

Du fait d'une variabilité importante entre les sujets diagnostiqués MH concernant non seulement l'évolution de leurs symptômes mais aussi les plaintes formulées, nous nous sommes particulièrement intéressés au profil d'un patient MH symptomatique en phase précoce (Etude 2) présentant des plaintes sélectives du comportement. L'objectif était

d'apporter une description précise d'un cas de patient susceptible de rencontrer des perturbations de la cognition sociale et ce en phase précoce de la maladie.

Le même type d'étude appliqué cette fois au groupe entier de sujets MH (Etude 3) a permis d'avoir une vision globale du fonctionnement de ces patients afin de comprendre dans quelle mesure les troubles de la cognition sociale étaient liés aux perturbations comportementales et à quel moment ces difficultés intervenaient dans la pathologie d'un point de vue clinique mais aussi cérébral. Ces différentes dimensions devaient nous permettre de définir quels aspects de la cognition sociale pourraient servir de marqueur neuropsychologique précoce de la MH.

2. Protocole COSIMH

Cette recherche en neuroimagerie et neuropsychologie de la cognition sociale dans la MH a permis l'extension d'une étude en cours au centre Cyceron de Caen, le protocole COSIMAGE évaluant également les dimensions de la cognition sociale mais dans d'autres pathologies (démence sémantique et démence fronto-temporale). Notre protocole porte le nom de COSIMH (Cognition Sociale et Imagerie dans la Maladie de Huntington). Cette recherche a pu être mise en place grâce au soutien de l'Association Huntington France et du CHU d'Angers à travers un financement dédié aux jeunes chercheurs, et en partenariat avec le centre Cyceron de Caen. Chaque participant à notre protocole a donné son consentement pour réaliser deux sessions de tests neuropsychologiques et deux sessions d'examens d'imagerie cérébrale.

2. 1. Evaluation neuropsychologique

Pour chaque participant à notre étude, un large panel d'épreuves a été proposé. Deux sessions de tests d'environ 1h30 chacune étaient réalisées. Ces épreuves évaluaient à la fois les fonctions cognitives globales et la cognition sociale. Nous avons incorporé à notre protocole la batterie d'évaluation neuropsychologique mise en place pour le suivi des patients avec MH dans le cadre d'un réseau européen (European Huntington Disease Network). Les patients réalisent systématiquement cette batterie lors de leur bilan annuel au CHU d'Angers qui est un centre référent pour cette pathologie. Cette batterie a été complétée par d'autres épreuves afin d'avoir une vision globale du fonctionnement cognitif des patients.

Cette batterie se compose de :

- Deux épreuves de fluence verbale, une orthographique (P, R et V) et l'autre catégorielle (Animaux), permettant d'évaluer les processus stratégiques de recherche en mémoire sémantique (Cardebat et al., 1990).
- La Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) permettant d'obtenir un score cognitif global (score sur 144) et plusieurs sous-scores (Attention, Initiation, Concepts, Construction, Mémoire) (Mattis, 1976),

- Le Hopkins Verbal Learning Test, avec un apprentissage en trois essais puis un rappel différé et une reconnaissance différée parmi des distracteurs reliés et non reliés sémantiquement (Benedict et al., 1998),
- Le Symbol Digit Modalities Test évaluant la vitesse de traitement (Smith, 1982),
- Le test de Stroop (Stroop, 1935) permettant d'évaluer l'inhibition,
- Le Trail Making Test (Reitan, 1955) pour appréhender la flexibilité,

D'autres épreuves cognitives présentes dans le protocole COSIMAGE ont été ajoutées à celles-ci :

- Des épreuves d'empans, une de chiffres endroit de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler version 3 (Wechsler Memory Scale Third Edition ; WMS III ; Wechsler, 1997) et une d'empan visuo-spatial (Quinette et al., 2013, afin d'évaluer la mémoire de travail,
- Le test de Séquence Lettres-Chiffres (version de l'échelle clinique de mémoire de Wechsler, 1997),
- La copie de la figure de Rey (Rey, 1959) permettant d'évaluer les capacités de visuo-construction et son rappel différé à 3 minutes, permettant une évaluation de la mémoire à long terme visuelle,
- La mémoire visuelle a également été évaluée à travers le Test des Portes (Baddeley, Emslie, & Nimmo-Smith, 1994),
- Enfin, une épreuve de déduction de règles, le Test de Brixton (Burgess & Shallice, 1997), a été administrée afin d'obtenir une information complémentaire sur les capacités exécutives.

Nous avons ajouté à cette batterie des épreuves plus spécifiques à notre étude avec notamment des épreuves élaborées pour évaluer les différentes dimensions de la cognition sociale (reconnaissance des émotions, TdE affective, TdE cognitive et connaissance des règles sociales).

Concernant la reconnaissance des émotions, une première épreuve de reconnaissance d'émotions en condition statique a été présentée. Il s'agit d'un test construit à partir de la batterie de visages de l'ADFES (van der Schalk et al., 2011) lors duquel les sujets doivent reconnaître l'émotion exprimée par une personne sur des photographies parmi 10 émotions. Celles-ci est constituées des 6 émotions basiques (Joie, Surprise, Colère, Peur, Tristesse et Dégout), de 3 émotions complexes (Mépris, Embarras et Fierté) et d'une condition neutre, c'est à dire où la personne ne produit aucune émotion (Figure 6). Ces mêmes items ont été utilisés (dans un ordre différent) pour constituer la seconde épreuve de reconnaissance d'émotions, mais cette fois-ci en condition dynamique. Les mêmes personnes produisent ces émotions, qui ne sont alors plus présentées en photographies mais durant de courtes vidéos (5-6 secondes) où l'on peut voir la production des expressions faciales émotionnelles. L'ordre de passation de ces deux modalités était contrebalancé chez les sujets. Dans ces deux épreuves, les scores retenus sont le nombre de réponses correctes pour chaque émotion, le nombre d'erreurs pour chaque émotion, et le nombre de bonnes réponses au total. Il y a 5 émotions par condition soit un score total maximum de 50.

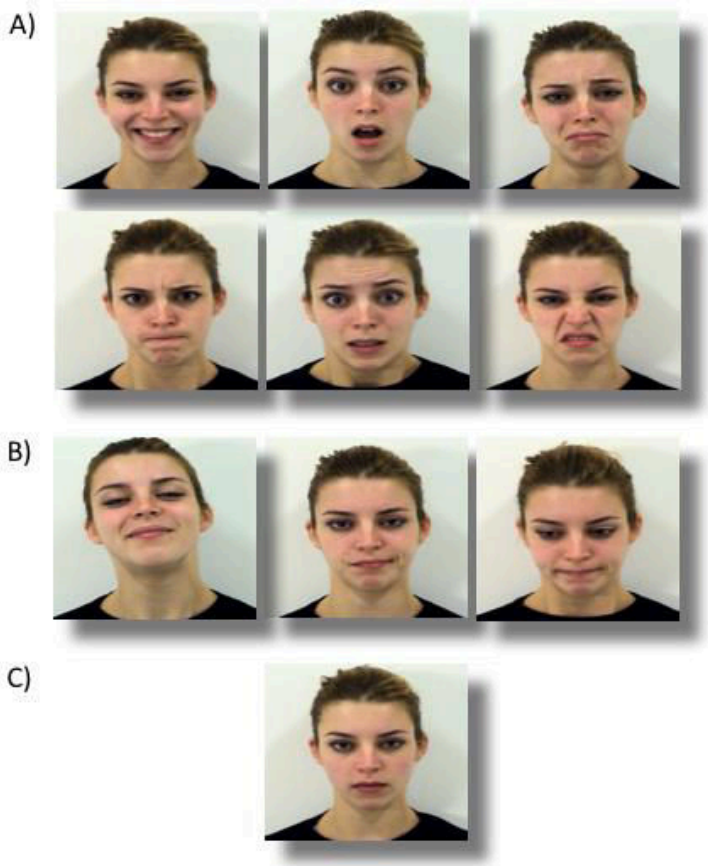

Figure 6 : Exemples de visages émotionnels basiques (A), complexes (B) et neutre (C) de l'ADFES (van der Schalk et al., 2011)**.**

Concernant la TdE affective, nous avons utilisé une adaptation française du « *Reading the Mind in the Eyes Test* » (Baron-Cohen et al., 2001). Ce test est constitué de 20 photographies, en noir et blanc, du visage d'une actrice à qui il a été demandé de jouer différentes expressions faciales. Dix des photographies représentent des émotions « de base » (heureux, triste, etc.) et 10 photographies représentent des émotions complexes (coupable, admiratif, etc.). Sous chaque photographie, 3 adjectifs (1 adjectif cible et 2 distracteurs) sont écrits et les participants doivent identifier celui qui décrit le mieux l'état mental de la personne dont le regard est représenté (Figure 7). Bien que ces processus de reconnaissance et d'inférence soient engagés à la fois pour les émotions basiques et les émotions complexes, nous considérons que les capacités de TdE affective sont plus particulièrement reliées aux émotions complexes. Même si les émotions basiques se manifestent dans les interactions sociales, elles peuvent aussi se manifester en dehors des contextes sociaux. A l'inverse, les émotions complexes ne peuvent être comprises en dehors du contexte social. Deux scores ont été retenus (nombre de réponses correctes sur 10), un pour les émotions de base et un pour les émotions complexes.

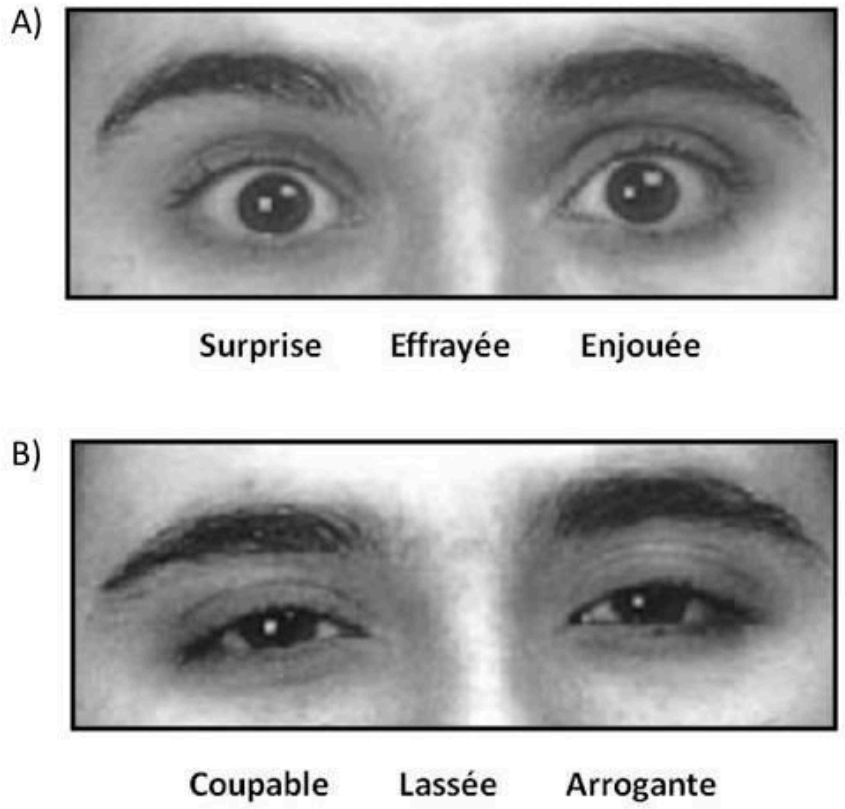

Figure 7 : Exemples de regards émotionnels basiques (A) et complexes (B) du RMET (Baron-Cohen et al., 2001)**.**

En ce qui concerne la TdE cognitive, nous avons utilisé la TOM-15, une épreuve de fausses croyances construite comme celle de « Sally et Anne » (Wimmer & Perner, 1983). Elle comprend 15 histoires simples illustrées chacune par 3 dessins. Elle a été élaborée au sein de l'Unité Inserm U 1077 (Desgranges et al., 2012). Le sujet devait répondre à des questions à choix multiple (bonne réponse et une proposition distractrice). L'épreuve comprend deux conditions. Dans la première condition (condition TdE), la question concerne les croyances des personnages (Figure 8). Huit des histoires impliquent des représentations de premier ordre (A pense que…) et les 7 autres des représentations de deuxième ordre (A pense que B pense que…). La seconde condition est une condition contrôle permettant d'attester de la compréhension de chacune des histoires. Une tâche est proposée entre les différentes conditions de l'épreuve. Afin de réduire au maximum la charge cognitive, les images et l'histoire écrite restent visibles. Trois scores sont pris en considération, correspondant aux nombres de bonnes réponses sont calculés, un pour les fausses croyances de 1er ordre (max.

8), un pour les fausses croyances de 2ème ordre (max. 7) et un pour la condition contrôle (max. 15).

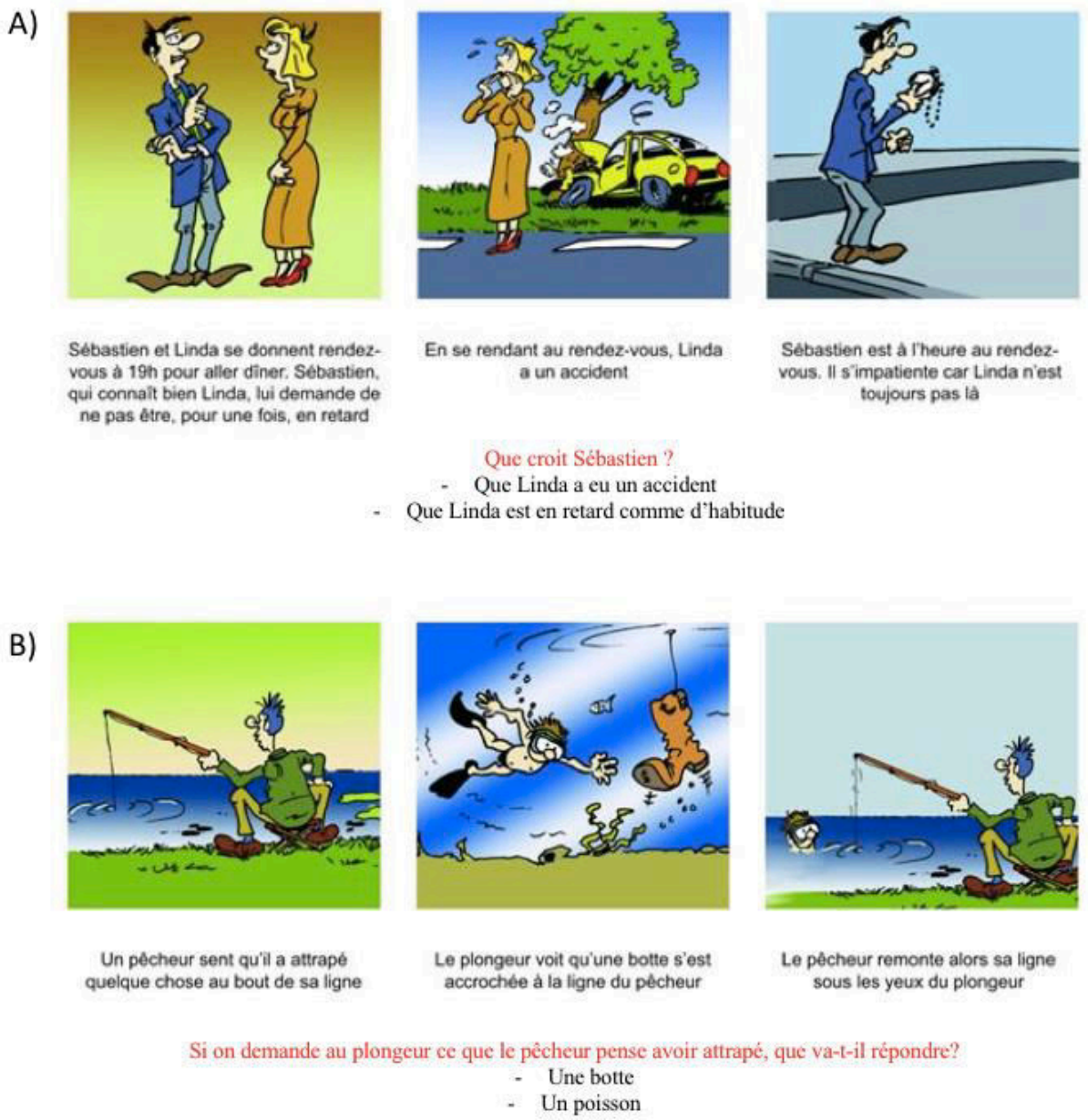

Figure 8 : Exemples d'histoires de fausses-croyances de premier (A) et de deuxième ordre (B) de la TOM-15 (Desgranges et al., 2012)**.**

Enfin, le MASC, une version française de Movie for the Assessment of Social Cognition (Dziobek et al., 2006) mélangeant à la fois des aspects de TdE affective et cognitive a également été proposée. Ce test se présente sous la forme d'une vidéo retraçant les interactions de 4 personnages passant leur samedi soir ensemble. La vidéo est interrompue à plusieurs reprises pour permettre, à chaque fois, au sujet de répondre à une question de TdE

portant sur les états mentaux de l'un et/ou l'autre des personnages (Figure 9). Les scores retenus correspondent au type de réponses données par les sujets. On distingue un score d'absence de TdE, un score de manque de TdE, un score d'excès de TdE et un score de réponses justes en TdE. De plus, 6 questions contrôles permettent de vérifier l'attention portée à la tâche par le sujet ainsi que sa mémoire du scénario (résultats non présentés dans ce travail de thèse).

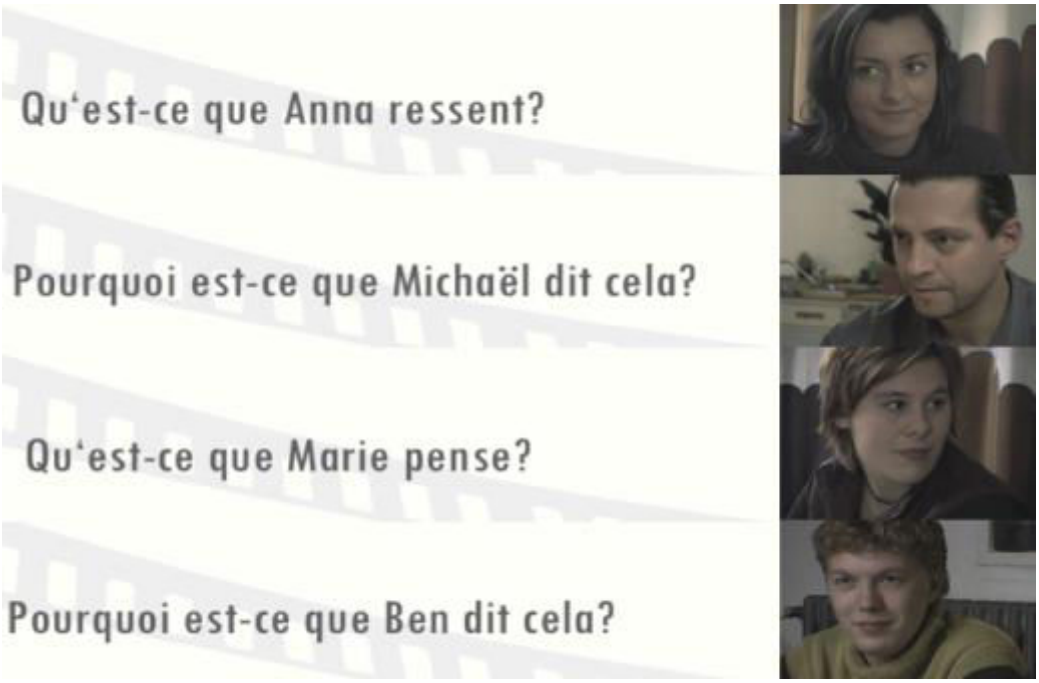

Figure 9 : Exemples de questions de TdE concernant chacun des 4 personnages durant le MASC (Dziobek et al., 2006)**.**

Pour les connaissances sociales, nous avons utilisé une épreuve imagée permettant d'évaluer explicitement la connaissance des règles (Duclos et al., 2017). Des images présentent des personnages en interaction sociale dans la vie quotidienne. Dans ces interactions, les règles sociales sont ou non respectées par les personnages. Les sujets devaient dire si oui ou non l'attitude du ou des personnages de l'image est adaptée, en tenant compte du contexte (exemple : téléphoner dans une gare *versus* téléphoner dans une église, voir Figure 10). Si la réponse est non, elle devra être justifiée. Deux scores sont calculés pour la rupture de règle sociale, le nombre de détections correctes c'est à dire une réponse NON pour une planche présentant une rupture de règle sociale, et le nombre de fausses alarmes c'est à dire une

réponse OUI pour une planche ne présentant pas de rupture de règle sociale. Un score concernant la détection des personnages brisant la règle sociale et la justification correcte de cette rupture a également été relevé.

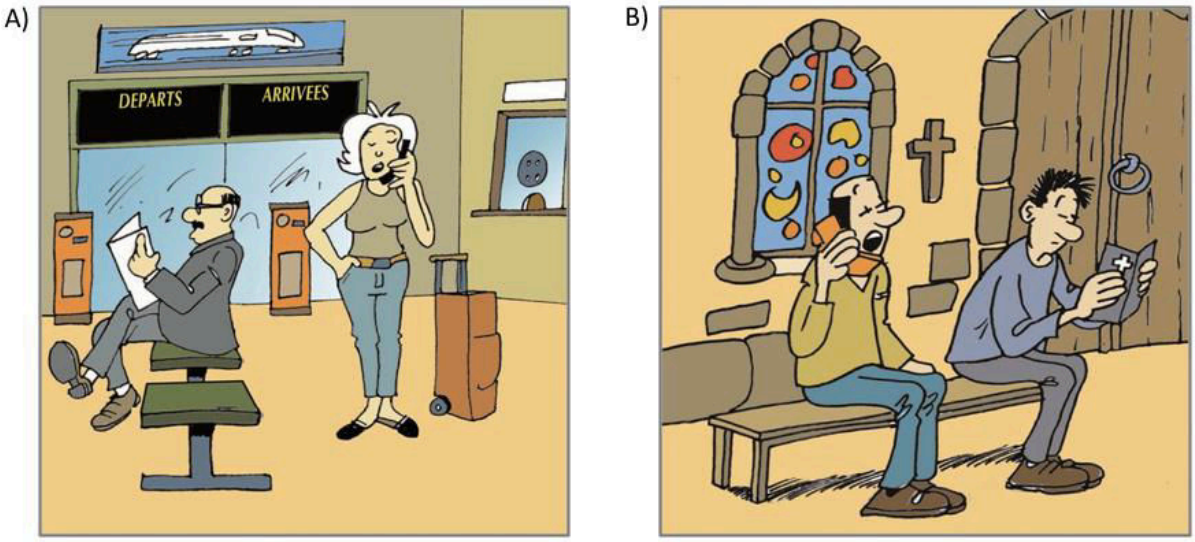

Figure 10 : Exemples de situations sociales où le comportement des personnages est adapté (A) ou inadapté (B) durant la tâche de règles sociales (Duclos et al., 2017)**.**

Concernant l'évaluation des troubles comportementaux, 2 questionnaires, ont été remplis par les accompagnants des sujets.

Un questionnaire de comportement frontal, le Frontal Behavioral Inventory, qui utilise une traduction de l'échelle Frontal Behavioral Inventory (Kertez et al., 1997) par Boutoleau-Bretonnière et al. (2013). Ce questionnaire était administré afin d'évaluer les symptômes frontaux, en séparant les symptômes positifs, comme l'irritabilité ou la désinhibition, des symptômes négatifs, tels que l'apathie ou la dépression. Chaque proposition du questionnaire décrit un type de comportement que l'accompagnant doit juger selon la fréquence/gravité (0 : absence de trouble ; 1 : trouble léger, occasionnel ; 2 : trouble modéré ; 3 : trouble sévère, survenant pratiquement tout le temps).

La seconde échelle a été mise au point par Serge Belliard (U1077) et concernait une évaluation des comportements dits Exo-centrés et ceux dits Egocentrés. 10 items

s'intéressaient aux perturbations comportementales dites exo-centrées, c'est à dire des comportements exagérément tournés vers autrui ou dépendant anormalement des conduites et décisions des autres. Et 10 autres items interrogeaient cette fois-ci des anomalies comportementales dites égocentrées, c'est à dire des comportements n'étant pas ou peu régulés par les autres personnes et pour lesquels le patient prend essentiellement en considération ses souhaits et désirs. Pour chaque item, la fréquence de ces comportements était cotée sur une échelle de Lickert en 5 points (0 : jamais, 1 : occasionnellement, 2 : parfois, 3 : souvent, 4 : très souvent). La réponse à chacun de ces items est donnée pour l'expression du comportement « avant » (sous-entendu il y a quelques années) et « maintenant », et le score d'évaluation retenu correspond donc au delta entre maintenant et avant (résultats non présentés dans ce travail de thèse).

2. 2. Examens de neuroimagerie

Deux examens d'imagerie étaient proposés à chaque sujet, à savoir un premier examen comprenant une IRM anatomique et une IRMf au repos, et un second comprenant une IRMf en activation :

L'IRMa (T1, T2, T2*) dure environ 25 minutes. Trois types d'images de pondération différente sont acquises au cours de la session IRM : une acquisition T1 de haute résolution spatiale (1 x 1 x 1 mm3), inversion-récupération, SENSE, une acquisition T2 (1 x 1 x 2 mm3) et une acquisition T2* (2 x 2 x 2 mm3). Toutes ces acquisitions sont effectuées en série sur l'IRM 3T Philips du centre Cyceron. Ces examens permettent, d'une part, de nous assurer de l'absence de lésions (en dehors des altérations caractéristiques de la pathologie étudiée pour les patients) et d'autre part, de réaliser le traitement et l'analyse des données.

L'IRMf en activation quant à lui consiste à examiner le fonctionnement du cerveau lors de la réalisation d'une tâche prédéfinie. Concernant ce protocole, notre tâche d'activation est une tâche de TdE, mise au point par Alexandre Béjanin (U1077) se déroulant en plusieurs temps. On présente au sujet des scénettes en noir et blanc mettant en scène deux acteurs dans une

situation de vie quotidienne. L'un d'eux porte un brassard rose. Ils jouent une scène qui est censée provoquer une émotion chez le personnage portant ce brassard, soit de colère ou de surprise (2 émotions basiques), embarras ou fierté (2 émotions self-conscious), ou bien aucune émotion : neutre. Cette première phase appelée « Contexte » se termine par un gros plan sur l'objet de ce contexte afin de faciliter la compréhension du sujet sur ce qu'il vient de se jouer. La vidéo « Expression » démarre ensuite et consiste en la réaction du personnage au brassard rose par rapport au contexte. Le sujet doit dire alors grâce à un boitier de réponse si la réaction émotionnelle du personnage au brassard est appropriée/congruente ou non par rapport à la scène jouée précédemment. Avant d'être placé sous l'imageur, le sujet est familiarisé avec la tâche à l'aide d'exemples de scénettes lui permettant de bien comprendre les consignes et la manipulation du boitier réponse. Une fois le sujet jugé capable de réaliser la tâche, il est placé dans l'imageur. Il lui est alors précisé que la tâche qu'il va réaliser ressemble à celle qu'il vient d'effectuer durant la phase « d'entrainement » mais que l'objet des questions est différent.

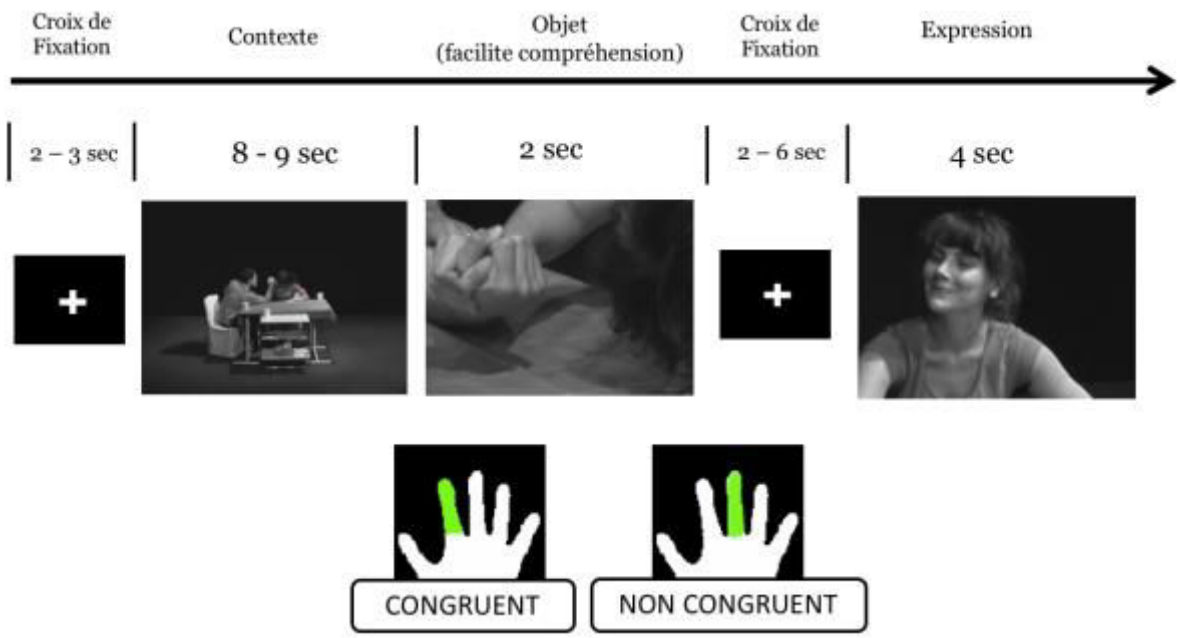

Figure 11 : Design expérimental de la tâche en IRMf d'activation de Pierre et Marie.

La durée totale de la tâche dans l'imageur est d'environ 40 minutes (4 runs de 10 minutes). La mesure de l'activité neuronale pendant cette session d'IRMf en activation est recueillie au

moyen d'une séquence IRM Echo Planar Imaging pondérée en T2*. Un volume cérébral de résolution spatiale 3,5 x 3,5 x 3,5 mm3 de chacun des participants est acquis toutes les 2 secondes pendant l'ensemble des sessions IRMf permettant ainsi de mesurer l'évolution de l'activité neuronale cérébrale dans un même voxel au cours du temps. En effet, la mesure de l'activité neuronale cérébrale en IRMf se fait par l'intermédiaire du signal BOLD qui correspond à une augmentation de la concentration sanguine locale de désoxyhémoglobine (Logothetis et al., 2004). Ces modifications de concentration perturbent localement le champ magnétique et ces perturbations sont recueillies par l'intermédiaire de la séquence Echo Planar Imaging pondérée en T2* toutes les 2 secondes.

A la suite de cette tâche de TdE, une dernière épreuve est proposée au sujet. Il s'agit d'une épreuve de « localizer » d'environ 10 minutes, construite spécifiquement pour ce travail d'IRMf. Les sujets voient défiler des photos de corps et de chaises (Peelen & Downing, 2005) ainsi que de visages (Burton, White, & McNeill, 2010) et doivent cliquer sur un boîtier de réponse dès qu'ils voient exactement la même image deux fois de suite. Cette tâche sert à déterminer précisément les zones du cerveau impliquées dans le traitement des corps et des visages chez chacun des participants afin de pouvoir ensuite analyser ces régions dans le cadre de notre tâche de TdE affective de Pierre et Marie. Cette tâche est également présentée au sujet lors de l'entrainement avant de passer l'IRMf.

3. Etude 1: Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind

Nous avons souhaité apporter des éléments de compréhension concernant les bases cérébrales impliquées dans les différents processus impliqués dans la TdE affective, à savoir le décodage et le raisonnement sur les états mentaux affectifs (Sabbagh, 2004). Nous souhaitions également différencier les processus impliqués dépendamment de la complexité des émotions à analyser (basiques, self-conscious ou neutre). Ceci tout d'abord dans un but fondamental, mais aussi avec l'objectif de pouvoir étudier ces mécanismes dans la pathologie (MH) par la suite.

Pour cela nous avons utilisé une tâche originale de TdE affective, la tâche de Pierre et Marie (mise au point au sein de l'unité INSERM U1077). Nous avons réalisé une IRM fonctionnelle en activation chez 21 sujets sains jeunes afin de comparer les activations cérébrales de ces sujets durant le décodage et l'inférence d'états mentaux. Nous avons ainsi souligné l'implication de plusieurs régions centrales de la TdE affective. Les comparaisons directes entre les conditions émotionnelles ont révélé davantage d'activations dans la jonction temporo-pariétale droite durant les émotions self-conscious par rapport aux émotions basiques pendant la phase de raisonnement, et dans les régions occipitales médiales gauches pendant la phase de décodage. Des analyses complémentaires ont été effectuées à travers une tâche de « localizer » permettant d'identifier les zones cérébrales impliquées dans le traitement des visages et des corps chez chacun de ces sujets. Ces dernières ont révélé que la zone impliquée dans le traitement des corps (Extrastriate Body Area) était davantage recrutée lors du décodage d'émotions self-conscious par rapport aux émotions basiques, soulignant ainsi l'importance des indices corporels dans l'analyse de ces émotions complexes.

L'ensemble de ces résultats démontraient ainsi l'influence de la complexité émotionnelle sur le recrutement des régions cérébrales de la TdE. De plus, nous proposions ici l'utilisation d'un paradigme expérimental original et relativement écologique permettant de mettre en valeur le fonctionnement cérébral du réseau de la TdE affective.

INFLUENCE OF EMOTIONAL COMPLEXITY ON THE NEURAL SUBSTRATES OF AFFECTIVE THEORY OF MIND

Caillaud, M.* [1,2], Bejanin, A.* [2], Laisney, M.[2], Gagnepain, P.[2], Gaubert, M.[2], Viard, A.[2],Clochon, P.[2], De La Sayette, V.[2], Allain, P.[1], Eustache, F.[2] & Desgranges, B.[2]

[1]Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL), EA 4638, 49100 Angers, France

[2]Normandie Univ, UNICAEN, Pôle de Formation et de Recherche en Santé, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

*These authors contributed equally to this work.

Article soumis

Abstract

Affective Theory of Mind (ToM) depends on both the decoding of emotional expressions and the reasoning on emotional mental states from social situations. While previous studies characterized the neural substrates underlying these processes, it remains unclear whether the nature of the emotional state inferred to others can influence the brain activation associated with affective ToM. In the present study, we used an ecological functional MRI paradigm to compare brain activations during the decoding of and the reasoning on others' self-conscious, basic and neutral mental states. Our results showed that compared to neutral states, the inference of self-conscious and basic emotional states to others elicited more activation in several core regions of affective ToM. Direct comparisons between emotional conditions revealed more activation for self-conscious than basic emotions in the right temporoparietal junction during the reasoning process, and in left middle occipital regions during the decoding process. Further analyses using a localizer task showed that the extrastriate body area was more recruited for decoding others' self-conscious versus basic emotions, which emphasize the importance of body clues to properly infer these emotions. Taken together, these results demonstrate that the complexity of the emotion inferred to others can influence the recruitment of ToM network.

Keywords: Theory of Mind, Self-Conscious Emotions, Basic Emotions, fMRI, Temporoparietal junction

Introduction

Affective theory of mind (ToM) is a complex cognitive function that enables one to infer the emotional states of other people and thus to anticipate and interpret their behaviors (Abu-Akel and Shamay-Tsoory, 2011). This ability is sustained by two cognitive processes acting in concert: decoding and reasoning (Sabbagh, 2004). The former refers to the ability to decode others' mental states on the basis of observable information. This process has historically been studied using the Baron-Cohen Eyes-test (Baron-Cohen *et al.*, 1999; Adams *et al.*, 2010; Castelli *et al.*, 2010; Gunther Moor *et al.*, 2012), which requires one to infer mental states of others on the basis of their eyes' expression. By contrast, reasoning corresponds to processes used to infer others' emotional states from social situations and predict their emotional reactions. The neural correlates of reasoning have mainly been explored through emotional inference tasks, based on verbal social situations (Corradi-Dell'acqua et al., 2013; Hynes et al., 2006) or cartoons (Völlm *et al.*, 2006; Atique *et al.*, 2011; Schnell *et al.*, 2011; Sebastian *et al.*, 2012). Despite the growing literature on the neural substrate of affective ToM (for meta-analysis, see Molenberghs *et al.*, 2016), no study has specifically assessed whether the complexity of the emotional state inferred to others can influence the brain regions sustaining either the decoding of or reasoning on affective mental states. Indeed, as far as we know, investigations using Baron-Cohen Eyes-test did not contrast the inference of others' basic versus complex mental states, and the few reasoning studies comparing complex to basic (Burnett *et al.*, 2009; Sturm *et al.*, 2013; Gilead *et al.*, 2016) or neutral emotions (Roth *et al.*, 2014) involved self-referential processes rather than ToM *per se*.

In this context, self-conscious emotions (SCE) such as guilt, shame, embarrassment and pride, are of particular interest as they differ in several ways from basic emotions (BE). First, unlike BE, SCE are not associated with universal facial expressions (Zinck, 2008). Therefore, identification of SCE relies on distinct expression sets, including body posture and head

movement combined with facial expressions (Keltner, 1995; Tracy and Matsumoto, 2008). Second, individual's SCE are highly evolved and emerge later in development than BE (Zinck, 2008) as they need both self-awareness and self-representations (Tracy and Robins, 2007), i.e. capacities to evaluate one's self. In addition, SCE require to infer mental states to others (Beer *et al.*, 2003). Thus, it is not surprising that the development of SCE experiences, and knowledge relative to these emotions, occur in conjunction with the acquisition of the ToM (Lagattuta and Thompson, 2007). Finally, compared to BE, SCE are more complex and involve elaborated cognitive processes that integrate and evaluate behaviors according to rules, expectations and goals (Tracy and Robins, 2004b, 2007). These genuine differences might explain why SCE are sustained by specific brain regions such as the medial prefrontal and anterior cingulate cortices (Jankowski and Takahashi, 2014).

In the present study, we used an affective ToM task involving sequentially reasoning and decoding processes to assess if the inference of others' SCE versus BE relies on different neural substrates. Unlike most previous studies that assessed affective ToM through thumbnails and verbal scenarios (e.g., Atique et al., 2011; Hynes, Baird, & Grafton, 2006), we used an ecological functional MRI (fMRI) paradigm with original movies to provide emotional situations and expressions that individuals encounter in the social world. As SCE are inherently more complex than BE, we hypothesized that their inference should be associated with a greater recruitment of the affective ToM network, regardless of the process involved. Furthermore, due to their lack of universal facial expression, we expected that the decoding of others' SCE relies more on body clues than the decoding of others' BE. We therefore hypothesized a differential involvement of the brain regions involved in body, but not face, processing for the decoding of these two types of emotions.

Materials and methods

Participants

Twenty-one young healthy subjects (11 women and 10 men, mean age = 23.9 ± 2.4 years, mean years of education = 13.6 ± 1.7 years) underwent an fMRI scan. All participants were right-handed and native French speakers. All of them were submitted to a medical examination to ensure the absence of neurological or psychiatric disorder. The regional ethics committee (CPP Nord Ouest III) approved the study and all the participants gave their written informed consent prior to participation.

Experimental Design

Pierre and Marie fMRI Task

SCE and BE inferences were assessed through an ecological task, using black and white mute videos featuring two characters (Pierre and Marie). They were introduced as roommates living together for a short time (see Fig. 1A for an overview of the experimental design). The scenes occurred in 5 different places (dining and living rooms, office, entrance and park). We intentionally limited the number of distracting elements from the background scene to maintain participant's attention focused on the two protagonists. Videos were divided into two parts. First, the "Context videos" (reasoning phase) showed the two characters interacting in a social situation (see Fig. 1B for examples of Context videos). A full shot (8-9 seconds) composed this part, giving an overview of the context, followed by a close-up shot (2 seconds) providing a deeper understanding of the situation. This situation was followed by a fixation cross (semi-random duration of 2-6 seconds) and then by the "Expression videos" (decoding phase) in which one of the two protagonists had an emotional reaction in response to the situation (4 seconds - see Fig. 1C for examples of expressions).

Context videos were designed to elicit an emotion in one of the two characters, designated by a pink armband. Five distinct emotions, grouped under three conditions, could thus be conveyed by the stories: embarrassment or pride (SCE), anger or surprise (BE), or neutral

(i.e., absence of emotion). This latter situation was used as a control condition and refers to situations that did not elicit any emotional feeling to the protagonist. Note that both SCE and BE conditions included both a negative (embarrassment and anger) and a positive (pride and surprise) emotion.

Expression videos consisted of a medium close-up shot, including both the upper part of the body and the face of the actor designated by the pink armband. This actor expressed one of the five emotions (i.e., embarrassment, pride, anger, surprise, or neutral expression) either in adequacy or not with the situation. Half of the expressions was congruent with the situation, and the other half was non-congruent and consisted equitably of the other emotions (e.g., for the 24 Context of pride, 12 Expressions conveyed pride, 3 embarrassment, 3 anger, 3 surprise and 3 neutral expression).

The experimental material has been validated through different steps. First, 44 healthy subjects rated the degree of emotion elicited by 210 invented verbal stories, describing everyday life social situations. The most relevant situations (n=152) were then chosen to be filmed. Once edited, the videos were submitted to new pre-tests. Specifically, 125 healthy subjects were asked to assess if the Context and/or the Expression videos properly conveyed the expected emotions when presented separately. In addition, 22 different subjects rated the congruency of the expressions with their situations when both Context and Expression videos were presented together. Based on these pretests, we selected the best 120 videos to obtain an equal distribution across both emotion and congruency conditions (for details, see online supplementary material Table 1). The male actor (*Pierre)* was the target of the inference (i.e., wearing the pink armband) in 59 videos versus 61 for the female actor (Marie).

The experimental task was divided into 4 fMRI runs of about 11 minutes each. During each run, 30 videos (Context followed by their Expression part) were broadcasted with an inter-stimuli interval of 2-3 seconds between each video. Subjects were instructed to focus their

attention on the protagonist wearing the pink armband and to think to what he/she might feel during the Context videos (Reasoning process). They were then asked to judge, as fast as possible, whether the emotional reaction presented during the Expression videos was congruent or not with the situation (Decoding process). All subjects were trained prior to the scan with videos that were not used for the fMRI task.

Figure 1. Design of the fMRI task (1A) and examples of Context (B) and Expression (C) videos for the five emotions.

Note. The pink armband is used during the Context videos to designate the actor that will then

express an emotion.

Localizer

In order to perform complementary analyses in the brain regions specifically devoted to face and body processing, all participants underwent a 1-back Localizer task for about nine minutes, after the Pierre and Marie task. The task included four different conditions (Face, Body, Chair and Rest). The first three were presented in blocks of 13.5 seconds, during which 9 photographs (including 2 similar) were shown successively (1 second of presentation; inter stimuli interval = 0.5 seconds). The block order (Face, Body and Chair) was semi-random and was followed by 12 seconds of Rest, during which the subjects had no particular instructions. Body and Chair photographs were similar than the one used by Peelen & Downing (2005), and Face photographs were selected from the "The Glasgow Face Matching Test" (Burton *et al.*, 2010).

MRI Data Acquisition

Two scanning sessions were performed with a 3 Tesla Philips Achieva Scanner (Caen, Cyceron). In the first acquisition session, a high-resolution T1-weighted anatomical image was first acquired using a 3D fast field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal, repetition time (TR) = 20 ms; echo time (TE) = 4.6 ms; flip angle 10°; 180 slices; no gap; slice thickness = 1 mm; field of view (FOV) = 256 x 256 mm^2; acquisition voxel size = 1 x 1 x 1 mm^3), followed by a high-resolution T2-weighted anatomical image (2D-T2-SE sagittal, SENSE factor = 2; TR = 5500 ms; TE = 80 ms; flip angle = 90°; 81 slices; no gap; slice thickness = 2 mm; FOV = 256 x 256 mm^2; acquisition voxel size = 2 x 1 x 1 mm^3) and a non-EPI T2 star image (2D-T2 star-FFE axial, SENSE factor = 2; TR = 3505 ms; TE = 30 ms; flip angle = 90°; 70 slices; no gap; slice thickness = 2 mm; FOV = 256 x 256 mm^2; matrix = 128 x 128; acquisition voxel size = 2 x 2 x 2 mm^3). In the second acquisition session, an EPI T2 star image, similar to that

of the first session, and 5 functional runs (4 for the Pierre and Marie task and 1 for the Localizer task) were acquired. The six initial volumes of each run were discarded to control for magnetic saturation effects. Functional data were then acquired using an interleaved 2D T2 star EPI sequence designed to reduce geometrical distortions and magnetic susceptibility artefacts (2D-T2 star-FFE-EPI axial, SENSE factor = 2; TR = 2600 ms; TE = 30 ms; flip angle = 80°; 42 slices; no gap; slice thickness = 2.8 mm; FOV = 224 x 224 mm^2; acquisition voxel size = 2.8 x 2.8 x 3.0 mm^3; 275 volumes per run for the Pierre and Marie task and 231 for the Localizer task).

Behavioral Data Analysis

The behavioral data of the fMRI task were analyzed using Statistica 10.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Analyses of variance (ANOVAs), followed by Bonferroni's posthoc analyses, were conducted to compare emotional conditions (SCE, BE, neutral) for both the percentage of correct answers and the reaction time for correct answers.

fMRI Data Preprocessing and Analysis

Statistical analyses of functional volumes were performed in a two-step analysis using the Statistical Parametric Mapping 8 software (SPM8, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London).

Preprocessing was conducted according to a procedure developed in our laboratory (Villain *et al.*, 2010). Briefly, after slice timing correction, data were realigned with the first volume of each run. Geometric EPI distortions were then corrected as follows: the mean EPI image was coregistered onto the non-EPI T2 star volume of the functional session, the non-EPI T2 star volume of the functional session was coregistered onto the anatomical one, the non-EPI T2 star volume of the anatomical session was then coregistered onto the T2 image, and finally,

the T2 volume was coregistered onto the T1 image. After coregistration, functional images were normalized using the parameters derived from the nonlinear normalization of individual gray-matter T1 images to the template of the Montreal Neurological Institute (MNI). Finally, normalized images were smoothed using an 8-mm FWHM kernel.

For each participant, we first performed a general linear model including both Context and Expression videos from the Pierre and Marie task. More precisely, Context videos (from their initial presentation until the fixation cross) were modeled according to the emotion condition (SCE, BE or neutral). For Expression videos, stimuli associated with a correct response were modeled depending on both emotion type (SCE, BE or neutral) and congruency with the situation (congruent or non-congruent). Expression videos associated with an incorrect or lack of response were included as a variable of non-interest. Further regressors of no interest were the six realignment parameters to account for linear residual motion artifacts. For each participant, the main effects of SCE, BE and Neutral conditions were computed separately for Context and Expression videos.

Second-level analyses consisted in comparisons between the types of emotion in each process involved. Thus, two distinct flexible factorial models were performed to assess the effect of emotion type during Reasoning (Context videos) and Decoding (Expression videos) processes. To do so, we contrasted each type of emotion to the two others (i.e., SCE *versus* Neutral, SCE *versus* BE, BE *versus* Neutral*)*. For all analyses, comparisons were limited to a gray matter mask including voxels where the mean gray matter probability of the group was superior to 0.3.

The family-wise error (FWE) corrected threshold was set at $p < 0.05$, and the cluster extent at $k > 100$ mm^3 (i.e., $k > 13$ voxels). Note that all significant clusters survived to the corrected FWE-threshold $p < 0.05$ at cluster level.

Finally, to further understand the difference between the two emotional conditions, we

performed analyses in the brain regions specific to face and body processing, i.e., the fusiform face area (FFA) and the extrastriate body area (EBA). To do so, we computed for each participant a general linear model for the Localizer task, regressing out each experimental conditions (faces, bodies, chairs and rest) and the motion parameters. We then used the preprocessed images in native space (i.e., smoothed using a 6-mm FWHM kernel but not normalized) to identify both the FFA and EBA of each subject using the contrasts *Faces* > *Chairs* and *Body* > *Chairs* respectively. Regions of interest (ROIs) were defined using an in-house Matlab script based on the ROI-extraction toolbox (https://github.com/iancharest/roi-extraction). In each participant, individual peak maxima in bilateral FFA and EBA were identified using their corresponding contrast. From each peak, the ROI was then built by including sequentially the most significant contiguous voxels starting from the chosen voxel and up to *n* voxels (*n* = 50 in the present study). Using this procedure, we were able to create for each subject left and right ROIs of similar cluster sizes (k = 50 voxels) for both FFA and EBA. An illustration of these ROIs is provided in online supplementary material Figure 1.

We then used these ROIs to extract the mean signal during the Decoding process for the two emotional conditions (i.e., SCE and BE). Note that left and right ROIs were pooled together to extract the mean signal. Using the ROI type as one factor (FFA and EBA) and emotion complexity as a second factor (SCE and BE), 2 × 2 repeated measures ANOVA were carried out on the mean signal of each region, followed by Bonferroni's posthoc analyses.

Results

Behavioral Results

Participant performances ranged between 78 and 97% (90.9 ± 4.3%) of correct answers on the Pierre and Marie task. Between-condition comparisons showed that performances were significantly superior for SCE ($p<0.001$) and BE ($p<0.001$) compared to the neutral condition. No significant difference was noted between the two emotional conditions ($p=0.58$). Similarly, we found an effect of the type of emotion on reaction times, with judgments on neutral expressions being significantly slower than those on SCE ($p<0.001$) and BE ($p<0.001$) expressions. No significant difference was observed between the two emotional conditions ($p=0.99$).

Imaging Results

Reasoning Process

During Context videos, *SCE* were associated with greater activation than the *Neutral condition* in bilateral prefrontal dorsomedial, orbitofrontal, inferior frontal and superior temporal regions (right superior temporal sulcus), extending into the inferior occipital cortex, fusiform and supramarginal gyri, as well as in the thalamus and amygdala (Figure 2A, see online supplementary material Table 2 for peak details). The contrast *BE* > *Neutral* revealed a similar pattern of differences, although less spatially extended (Figure 2B). The contrast *Neutral* > *SCE* only showed a difference of activation in the left lingual gyrus and no brain region was more activated for the *Neutral condition* than *BE*.

Comparisons between the two emotional conditions showed greater activations for *SCE* than *BE* in the right temporoparietal junction, right inferior temporal region and bilateral superior parietal lobules (Figure 2C). The opposite contrast (i.e., *BE* > *SCE)* did not reveal any significant result.

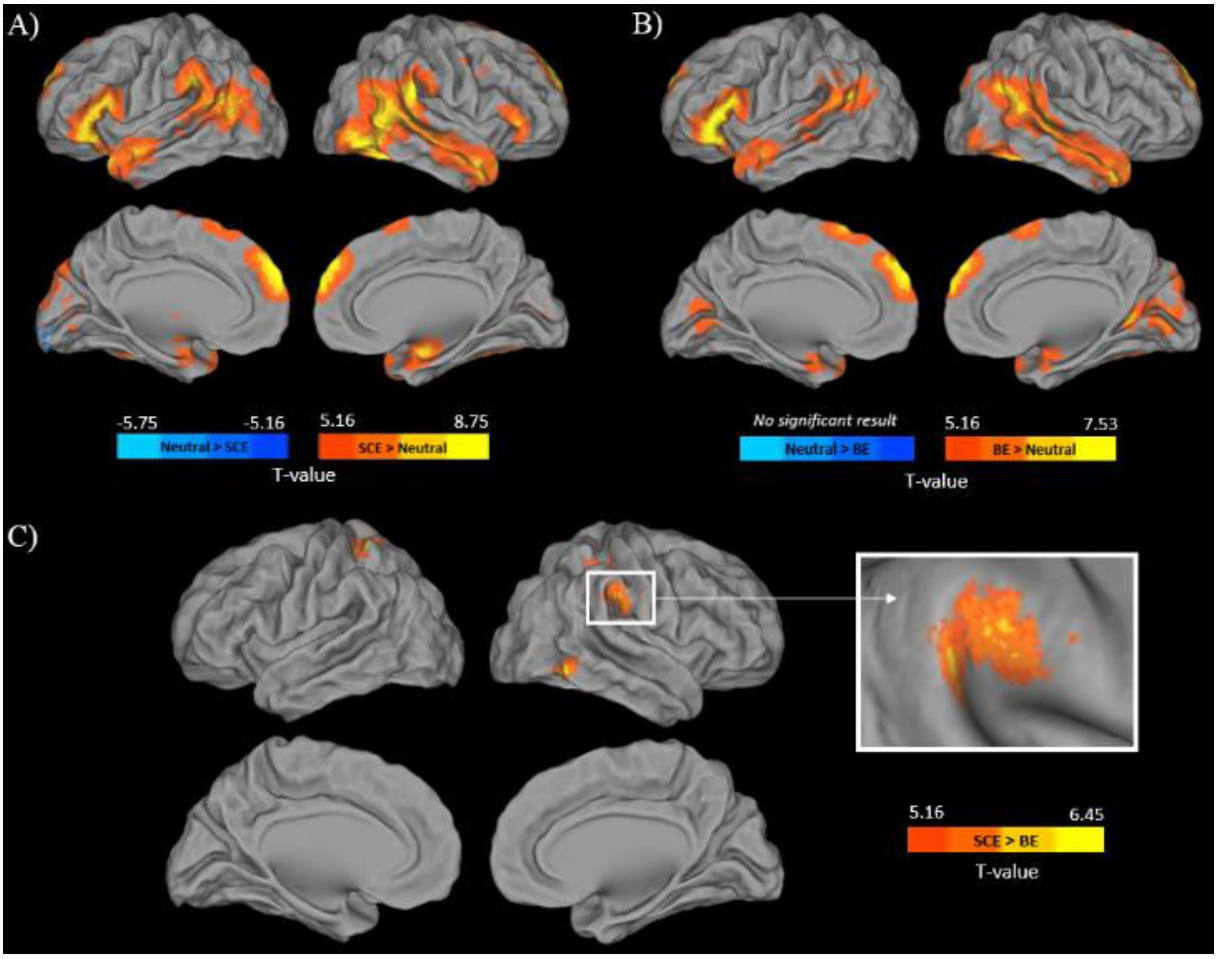

Figure 2. Voxel-wise analyses showing differences of activation during the Reasoning process between the neutral and SCE (A), neutral and BE (B), and SCE and BE (C) conditions (FWE-corrected $p < 0.05$ and cluster extent $k > 100$ mm^3).

Note. Results are shown in neurologic convention. SCE : Self-Consious Emotions, BE : Basic Emotions.

Decoding Process

During the Expression videos, the *SCE* condition was associated with greater activation than the Neutral condition in the bilateral inferior occipital regions, right temporal pole and superior temporal sulcus, left fusiform and precentral gyri (Figure 3A, see online supplementary material Table 3 for peak details). Conversely, the right middle frontal gyrus, right orbitofrontal and bilateral inferior parietal regions showed more activation for *Neutral* than *SCE* conditions.

Compared to the *Neutral condition, BE* presented with greater activations in bilateral

temporo- occipital regions, middle, superior temporal and fusiform gyri. The reverse contrast (*i.e., Neutral> BE*) revealed higher activation in the right superior and middle frontal gyri, and right inferior parietal regions (see Figure 3B).

Comparison between the two emotional conditions showed that *SCE* was associated with more activation than *BE* in the left occipital middle regions. By contrast, the left inferior temporal regions and the left lingual gyrus showed more activation during *BE* than *SCE* (see Figure 3C).

Analyses focused on the face and body ROIs, obtained with the Localizer task, revealed a significant main effect for the ROI ($F(1, 20)=28.52$, $p<0.001$) but not for the emotion ($F(1, 20)=3.73$, $p=0.07$). The interaction between ROI and emotion was significant ($F(1, 20)=4.83$, $p<0.05$). Posthoc analysis revealed that the EBA ($p=0.009$), but not the FFA ($p=0.99$), was significantly more activated for SCE than BE (Figure 3D).

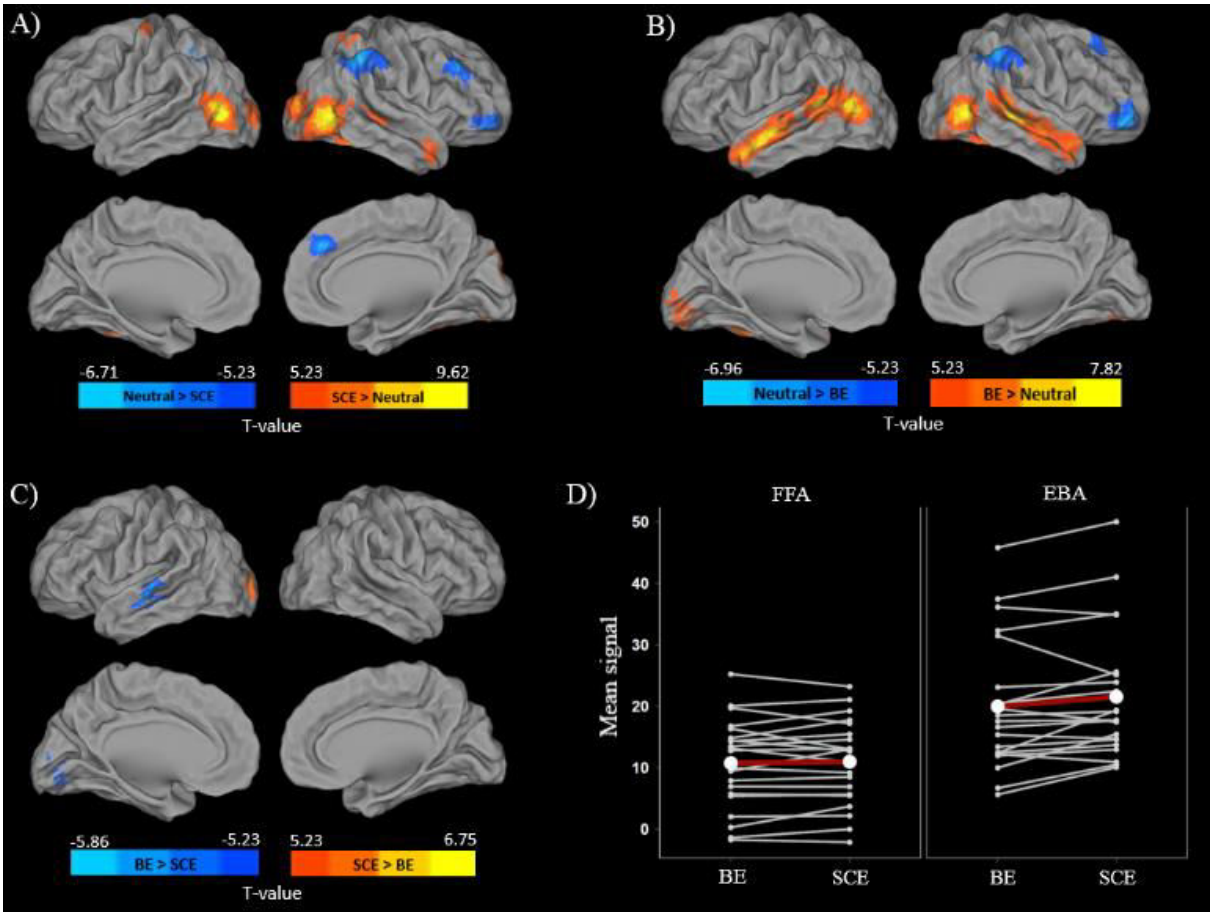

Figure 3. Voxel-wise and ROI analyses showing differences of activation during the Decoding process between neutral and SCE (A), neutral and BE (B), and SCE and BE (C-D) conditions (FWE-corrected $p < 0.05$ and cluster extent $k > 100$ mm^3). The plot (D) represents the mean signal for the two emotional conditions in the FFA and EBA for each individual (white line) and at the group level (red line).

Note. Results are shown in neurologic convention. SCE : Self-Consious Emotions, BE : Basic Emotions, FFA : Fusiform Face Area, EBA : Extrastriate Body Area.

Discussion

In spite of a better characterization of ToM neural substrates since two decades, it is still unclear whether the nature of the emotional state inferred to others can influence the pattern of brain activations associated with affective ToM. In the present study, we used an ecological task to compare brain activations during the decoding of and reasoning on others' SCE, BE and neutral mental state. Our results showed that compared to neutral states, the inference of self-conscious and basic emotional states to others requires more activation in a distributed network including several key regions of affective ToM. Direct comparisons between emotional conditions revealed more activation for SCE than BE in the right temporoparietal junction, inferior temporal and superior parietal regions during the reasoning process, and in the left middle occipital regions during the decoding process. These results provide further support to a distinct neural recruitment for SCE and BE processing and demonstrate that the complexity of the emotion inferred to others can influence the recruitment of the ToM network.

Brain regions recruited during reasoning (i.e., Context videos) on SCE and BE encompass several brain regions involved in affective ToM (Abu-Akel and Shamay-Tsoory, 2011) such as the dorsomedial, orbitofrontal and inferior prefrontal regions, temporoparietal junction, superior temporal sulci, temporal poles and amygdala. These regions play a key role in the inference of mental states and the treatment of social and emotional information (Mitchell, 2009). Interestingly, our results showed that some of these regions are also elicited when the inference of others' SCE and BE is based on facial/body expressions. Indeed, we found a higher involvement of the temporal pole, superior temporal and fusiform gyrus for the decoding of emotional versus neutral states. The recruitment of these regions may therefore be necessary for the inference of an emotional state to other individuals, independently of the specific process itself. The temporal pole is considered as a core region for the management

and storage of social semantic concepts (Olson *et al.*, 2007; Zahn *et al.*, 2009). Previous studies reported its involvement in the recognition of visual cues and in both emotional processing and mentalizing (Olson *et al.*, 2007). This region is thought to provide a framework which associate recognized emotions with emotional scripts of affective ToM based on semantic knowledge (Mier *et al.*, 2010). By contrast, the superior temporal gyrus would contribute to ToM processing by decoding social actions or intentions (Schultz *et al.*, 2003). This region is also involved in motion perception and more generally in the identification and the representation of complex goal-directed motions (Mier *et al.*, 2010). Although we did not directly compare the activations during the decoding of and reasoning on others' emotional states, it is interesting to note the specific involvement of the dorsomedial prefrontal cortex during the reasoning process. This is in line with a previous study showing that inferring a plausible social cause from a video (reasoning) is associated with greater activation in the dorsomedial prefrontal cortex than the identification of emotionally-relevant motor behavior (Spunt and Lieberman, 2012). It is thus possible that this region plays a specific role in the manipulation of and reasoning on mental states (Van Overwalle, 2011), and/or in the processing of social interactions involving to reason on complex natural stimuli (such as movies in our fMRI task) (Wagner *et al.*, 2016).

The comparison between the two emotional conditions showed that the inference of others' SCE from social situations (i.e., Context videos) requires more activation than BE in temporal and parietal regions. Specifically, we found differences in the right temporoparietal junction, a region that has been previously involved in SCE processing (Berthoz, 2002; Burnett and Blakemore, 2009; Burnett *et al.*, 2009). This structure plays a critical role in ToM (Van Overwalle, 2009) and has been proposed to be selective for the attribution of mental states to others (Saxe and Powell, 2006; Saxe *et al.*, 2006). Interestingly, a previous study has shown that activation in the right temporoparietal junction increases with the level of representational

complexity of the mental state inferred (Abraham *et al.*, 2008). This is consistent with the idea that SCE requires a higher level of inference than BE (Burnett and Blakemore, 2009). Indeed, to be experienced, SCE requires insight into the mental states of others whether they are physically present, imagined, or represented by the concept in societal norms (Burnett *et al.*, 2009). Hence, their inference to someone requires not only to adopt its own perspective, but also to consider other peoples' perspectives and make inferences on their emotions (Olsson and Ochsner, 2008). We therefore hypothesize that the increased activation in the right temporoparietal junction may reflect the simultaneous consideration of both protagonist mental states, necessary to properly attribute SCE to one of them. It is worth mentioning that growing evidence suggests distinct functional role of the right temporoparietal junction according to the antero-posterior axis (Mars *et al.*, 2012; Schurz *et al.*, 2014). While the right posterior temporoparietal junction would be exclusively involved in social cognition (i.e., consistently recruited by false belief task), the right anterior temporoparietal junction is associated with both attentional (reorienting of attention) and ToM processes (for meta-analysis, see Krall *et al.*, 2015). According to Krall and collaborators (2015), the overlap of reorienting of attention and false belief in the right anterior temporoparietal junction may reflect the fundamental requirement of shifting between mental states to perform ToM tasks. Given that our result predominated in the anterior part of the temporoparietal junction, it is possible that it results from the greater attentional requirement (i.e., more shifting between both protagonist mental states) for SCE than BE inferences.

During the decoding process, emotion comparisons showed that the decoding of others' SCE was associated with increased left middle occipital activation compared to BE. Since there is no discrete and universal facial expression associated with SCE (Lewis, 1997), this difference may reflect the fact that SCE necessitates the observation of bodily action or postural changes more than facial clues, hence requiring a finer decoding of these signals (Tracy and Robins,

2004a). In agreement with this idea, we found that the EBA, but not the FFA, was more activated during the decoding of SCE versus BE. This emphasizes the importance of body features to recognize and infer SCE to others. Previous neuropsychological studies have showed that SCE decoding requires more complex patterns than BE due to the importance of differentiated gestures, body and head postures (Zinck, 2008).

The lack of functional differences in ToM related regions during the decoding process contrasts with the assumption in the literature stipulating that the inference of complex emotions from facial/body clues implies more sophisticated cognitive processes than BE (Tracy *et al.*, 2011). This hypothesis is based on the fact that these emotions are i) acquired and ii) recognized later in the development (Lagattuta and Thompson, 2007), and that iii) their recognition can be specifically impaired (Sturm, 2006). However, to our knowledge, no study has directly compared the functional differences between the decoding of others' complex versus basic emotions. Using an ecological fMRI task, we failed to report significant differences in ToM regions between these two types of emotions. Given the specific design of our task, it is possible that emotional differences in ToM requirement were diminished due to the dynamic nature of our stimuli, which facilitated their processing. In addition, subjects had to perform a congruency judgment rather than to label the emotional expressions which may also affect the ToM requirement. Further studies are thus needed to provide a deeper understanding of the experimental conditions altering the recruitment of ToM network during decoding processes.

This study has some limitations. First, the neutral condition lead to lower performances and longer reaction times than the emotional conditions. Furthermore, higher activations in fronto-parietal regions were associated with this condition during the Expression videos. These regions cover the dorsal attentional network which play a role in the selection of stimuli according to internal objectives or expectations (Corbetta *et al.*, 2008). Taken together, these

results may reflect the greatest attentional cost of the neutral condition, possibly due to the unusual nature of neutral expressions (i.e., inexpressive expressions during four seconds), and/or the higher control resulting from greater uncertainty in the response. However, this limitation only concerned the Expression videos. Second, despite the plausible influence of the context on the decoding process (e.g., Carroll & Russell, 1996), we pooled together congruent and non-congruent expressions in our statistical model. This experimental choice was done to limit the effect of the context and to assess the decoding process involved in both cases. In this regard, it is worth mentioning that congruent and non-congruent expressions were similarly counterbalanced across emotional conditions and that we did not find an interaction between congruency and emotion type for the performance or reaction times (data not shown).

Overall, using an ecological design, our study highlights an extended pattern of common activations for affective ToM, regardless of the emotion or process. Furthermore, our results demonstrate differences in activation patterns according to the complexity of the emotions. Specifically, we reported that, compared to BE, the inference of others' SCE from a social situation is associated with greater activation in the right temporoparietal junction. This result further supports that SCE requires a higher level of inference and emphasizes that the right temporoparietal junction may be sensitive to emotional complexity. Altogether, our results reinforce the interest in dissociating SCE from BE and studying them distinctly in future studies.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to the actors (B. Carrois and P. Bertani) and moviemakers (B. Trolong-Bailly and V. Royer) of Pierre and Marie task. We thank the municipality of Chedigny and its mayor P. Louault for allowing us to film the scene in the municipal hall, as well as I. Bejanin for her precious assistance before and during the shooting. We thank A. Nourry, N. Delcroix, V. Mouton, S. Karim, H. Duclos, N. Guesney, and C. Toso for their help to validate the material and set the fMRI task. The authors are also grateful to Dr S. Benbrika, Dr J. Dayan, Dr N. Derache, Dr A. Quillard and the Cyceron MRI-PET staff members for their help with the imaging examination, and F. Mézenge and B. Landeau for their technical support.

FUNDINGS

This research was supported by France Huntington's Disease Association, Hospital (CHU) of Angers (France), the French Ministry of Health (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40), the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM), and the French Ministry of Research grant.

POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

None

References

Abraham, A., Werning, M., Rakoczy, H., von Cramon, D. Y., & Schubotz, R. I. (2008). Minds, persons, and space: An fMRI investigation into the relational complexity of higher-order intentionality. *Consciousness and Cognition*, *17*(2), 438–450.

Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984.

Adams, R. B., Rule, N. O., Franklin, R. G., Wang, E., Stevenson, M. T., Yoshikawa, S., … Ambady, N. (2010). Cross-cultural Reading the Mind in the Eyes: An fMRI Investigation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(1), 97–108.

Atique, B., Erb, M., Gharabaghi, A., Grodd, W., & Anders, S. (2011). Task-specific activity and connectivity within the mentalizing network during emotion and intention mentalizing. *NeuroImage*, *55*(4), 1899–1911.

Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. R. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, *11*(6), 1891–1898.

Beer, J. S., Heerey, E. A., Keltner, D., Scabini, D., & Knight, R. T. (2003). The regulatory function of self-conscious emotion: Insights from patients with orbitofrontal damage. *Journal of Personality and Social Psychology*, *85*(4), 594–604.

Berthoz, S. (2002). An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain*, *125*(8), 1696–1708.

Burnett, S., Bird, G., Moll, J., Frith, C., & Blakemore, S. J. (2009). Development during Adolescence of the Neural Processing of Social Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(9), 1736–1750.

Burnett, S., & Blakemore, S.-J. (2009). Functional connectivity during a social emotion task in adolescents and in adults. *European Journal of Neuroscience*, *29*(6), 1294–1301.

Burton, A. M., White, D., & McNeill, A. (2010). The Glasgow Face Matching Test. *Behavior Research Methods*, *42*(1), 286–291.

Carroll, J. M., & Russell, J. A. (1996). Do facial expressions signal specific emotions? Judging emotion from the face in context. *Journal of Personality and Social Psychology*, *70*(2), 205–18.

Castelli, I., Baglio, F., Blasi, V., Alberoni, M., Falini, A., Liverta-Sempio, O., … Marchetti, A. (2010). Effects of aging on mindreading ability through the eyes: An fMRI study. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2586–2594.

Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324.

Gilead, M., Katzir, M., Eyal, T., & Liberman, N. (2016). Neural correlates of processing "self-conscious" vs. "basic" emotions. *Neuropsychologia*, *81*, 207–218.

Gunther Moor, B., Op de Macks, Z. A., Güroğlu, B., Rombouts, S. A. R. B., Van der Molen, M. W., & Crone, E. A. (2012). Neurodevelopmental changes of reading the mind in the eyes. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(1), 44–52.

Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*(3), 374–383.

Jankowski, K. F., & Takahashi, H. (2014). Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: Examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *68*(5), 319–336.

Keltner, D. (1995). Signs of appeasement: Evidence for the distinct displays of embarrassment, amusement, and shame. *Journal of Personality and Social Psychology*, *68*(3), 441–454.

Krall, S. C., Rottschy, C., Oberwelland, E., Bzdok, D., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., et al. (2015). The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Struct. Funct, 220,* 587–604.

Lagattuta, K. H., & Thompson, R. A. (2007). *The development of self-conscious emotions: Cognitive processes and social influences.* Guilford Press.

Lewis, M. (1997). The self in self-conscious emotions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *818*, 118–42.

Mars, R. B., Sallet, J., Schuffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., & Rushworth, M. F. S. (2012). Connectivity-Based Subdivisions of the Human Right "Temporoparietal Junction Area": Evidence for Different Areas Participating in Different Cortical Networks. *Cerebral Cortex*, *22*(8), 1894–1903.

Mier, D., Lis, S., Neuthe, K., Sauer, C., Esslinger, C., Gallhofer, B., & Kirsch, P. (2010). The involvement of emotion recognition in affective theory of mind. *Psychophysiology*, no-no.

Mitchell, J. P. (2009). Inferences about mental states. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1521), 1309–1316.

Molenberghs, P., Johnson, H., Henry, J. D., & Mattingley, J. B. (2016). Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *65*, 276–291.

Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, *130*(7), 1718–1731.

Olsson, A., & Ochsner, K. N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(2), 65–71.

Peelen, M. V., & Downing, P. E. (2005). Within-subject reproducibility of category-specific visual activation with functional MRI. *Human Brain Mapping*, *25*(4), 402–408.

Roth, L., Kaffenberger, T., Herwig, U., & Brühl, A. B. (2014). Brain Activation Associated with Pride and Shame. *Neuropsychobiology*, *69*(2), 95–106.

Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition*, *55*(1), 209–219.

Saxe, R., & Powell, L. J. (2006). It's the Thought That Counts. *Psychological Science*, *17*(8), 692–699.

Saxe, R., Schulz, L. E., & Jiang, Y. V. (2006). Reading minds versus following rules: Dissociating theory of mind and executive control in the brain. *Social Neuroscience*, *1*(3–4), 284–298.

Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., & Walter, H. (2011). Functional relations of empathy and mentalizing: An fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *NeuroImage*, *54*(2), 1743–1754.

Schultz, R. T., Grelotti, D. J., Klin, A., Kleinman, J., Van der Gaag, C., Marois, R., & Skudlarski, P. (2003). The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*(1430), 415–27.

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34.

Sebastian, C. L., Fontaine, N. M. G., Bird, G., Blakemore, S.-J., De Brito, S. A., McCrory, E. J. P., & Viding, E. (2012). Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(1), 53–63.

Spunt, R. P., & Lieberman, M. D. (2012). An integrative model of the neural systems supporting the comprehension of observed emotional behavior. *NeuroImage*, *59*(3), 3050–3059.

Sturm, V. E. (2006). Self-conscious emotion deficits in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, *129*(9), 2508–2516.

Sturm, V. E., Sollberger, M., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Ascher, E. A., Rosen, H. J., … Levenson, R. W. (2013). Role of right pregenual anterior cingulate cortex in self-conscious emotional reactivity. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(4), 468–74.

Tracy, J. L., & Matsumoto, D. (2008). Correction for Tracy and Matsumoto, The spontaneous expression of pride and shame: Evidence for biologically innate nonverbal displays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(50), 20044–20044.

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2004a). Putting the self into self-conscious emotions: A theoretical model. *Psychological Inquiry*, *15*(2), 103–125.

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2004b). Show Your Pride. *Psychological Science*, *15*(3), 194–197.

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2007). The self in self-conscious emotions: A cognitive appraisal approach. *The Self-Conscious Emotions: Theory and Research*, (1955), 3–20.

Tracy, J. L., Robins, R. W., Schriber, R. A., & Solomon, M. (2011). Is Emotion Recognition Impaired in Individuals with Autism Spectrum Disorders? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(1), 102–109.

Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829–858.

Van Overwalle, F. (2011). A dissociation between social mentalizing and general reasoning. *NeuroImage*, *54*(2), 1589–1599.

Villain, N., Landeau, B., Groussard, M., Mevel, K., Fouquet, M., Dayan, J., … Chételat, G. (2010). A Simple Way to Improve Anatomical Mapping of Functional Brain Imaging. *Journal of Neuroimaging*, *20*(4), 324–333.

Völlm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., … Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage*, *29*(1), 90–98.

Wagner, D. D., Kelley, W. M., Haxby, J. V., & Heatherton, T. F. (2016). The Dorsal Medial Prefrontal Cortex Responds Preferentially to Social Interactions during Natural Viewing. *Journal of Neuroscience*, *36*(26), 6917–6925.

Zahn, R., Moll, J., Paiva, M., Garrido, G., Krueger, F., Huey, E. D., & Grafman, J. (2009). The Neural Basis of Human Social Values: Evidence from Functional MRI. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 276–283.

Zinck, A. (2008). Self-referential emotions. *Consciousness and Cognition*, *17*(2), 496–505.

Supplementary Material

Legends

Table 1. Repartition of the different emotions in the Decoding and Reasoning phases. Congruent emotions (same emotion for Decoding and Reasoning phases) are shown in pale orange.

Figure 1. Example of bilateral fusiform face area (a) and extrastriate body area (b) in some subjects, obtained in native space.

Table 2. Voxel-wise results showing the difference between self-conscious, basic, and neutral conditions during Context videos (FWE-corrected $p < 0.05$ and cluster extent $k > 100$ mm^3).

Table 3. Voxel-wise results showing the difference between self-conscious, basic, and neutral conditions during Expression videos (FWE-corrected $p < 0.05$ and cluster extent $k > 100$ mm^3).

Videos. Example of videos of Pierre and Marie Task (Context followed by Expression).

Name file	**Emotion associated with Context**	**Emotion associated with Expression**	**Congruence**
Context_01_Embarras_Congruent.avi Expression_01_Embarras_Congruent.avi	Embarras (Self-conscious)	Embarras	Yes
Context_02_Pride_Non_Congruent.avi Expression_02_Anger_Non_Congruent.avi	Pride (Self-conscious)	Anger	No
Context_03_Anger_Congruent.avi Expression_03_Anger_Congruent.avi	Anger (Basic)	Anger	Yes
Context_04_Surprise_Non_Congruent.avi Expression_04_Embarras_Non_Congruent.avi	Surprise (Basic)	Embarras	No
Context_05_Neutral_Congruent.avi Expression_05_Neutral_Congruent.avi	Neutral	Neutral	Yes
Context_06_Neutral_Non_Congruent.avi Expression_06_Neutral_Non_Congruent.avi	Neutral	Surprise	No

Table 1: Repartition of the different emotions in the Decoding and Reasoning phases. Congruent emotions (same emotion for Decoding and Reasoning phases) are shown in pale orange.

		Reasoning Phase Emotions					
		Embarrassment	Pride	Anger	Surprise	Neutral	**Total**
Decoding Phase Emotions	Embarrassment	12	3	3	3	3	**24**
	Pride	3	12	3	3	3	**24**
	Anger	3	3	12	3	3	**24**
	Surprise	3	3	3	12	3	**24**
	Neutral	3	3	3	3	12	**24**
	Total	**24**	**24**	**24**	**24**	**24**	**120**

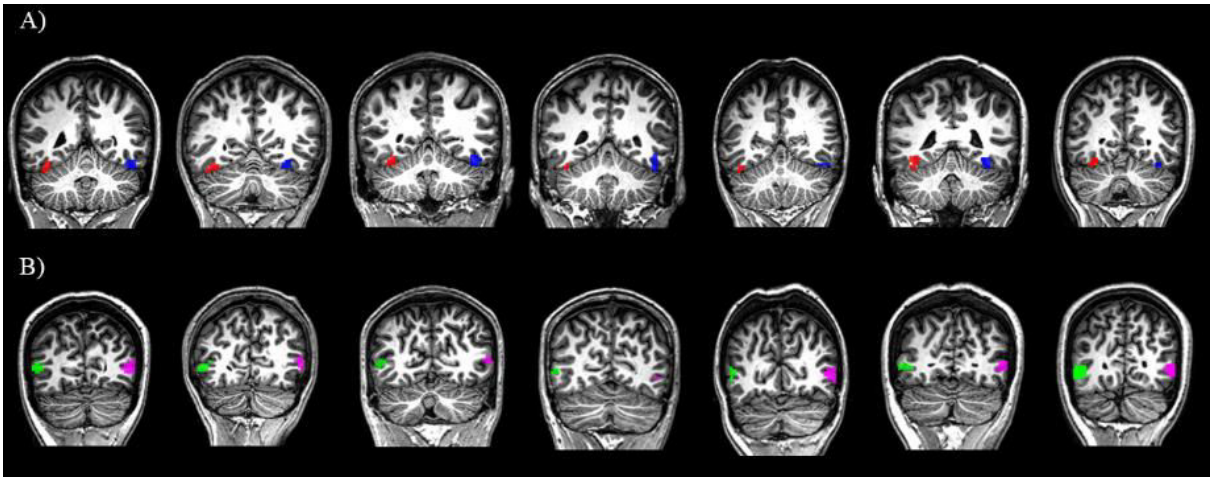

Figure 1: Example of bilateral fusiform face area (a) and extrastriate body area (b) in some subjects, obtained in native space.

Table 2: Voxel-wise results showing the difference between self-conscious, basic, and neutral conditions during Context videos (FWE-corrected p <0.05 and cluster extent k >100 mm3).

Contrast	Region	Side	MNI Coordinates			T-value	Cluster Size
			x	*y*	*z*		*(mm³)*
Context videos							
SCE > Neutral							
	Frontal Superior Medial	R	10	50	38	8.75	32448
	Superior Frontal Gyrus	L	-4	56	34	8.50	34624
	Temporal pole	L	-52	4	-18	7.98	109888
	Temporal pole	R	50	8	-22	7.73	301184
	Supramarginal gyrus	L	-60	-42	22	7.57	84288
	Inferior Frontal Gyrus	R	56	30	-2	6.86	13248
	Amygala	R	26	-10	-16	6.74	11968
	Superior Frontal Gyrus	L	-12	0	72	6.47	2880
	Superior Frontal Gyrus	R	14	2	72	6.45	2176
	Superior Occipital Gyrus	L	-12	-88	32	6.20	8896
	Fusiform Gyrus	L	-42	-44	-20	6.19	3200
	Thalamus	L	-4	-12	2	6.15	6848
	Superior Frontal Gyrus	L	-4	16	62	6.07	6272
	Amygala	L	-24	-2	-24	5.93	2944
	Precentral Gyrus	R	52	6	38	5.79	3008
	Superior Temporal Gyrus	L	-58	-32	0	5.53	1152
	Lingual Gyrus	L	-2	-76	4	5.33	896
Neutral > SCE							
	Lingual Gyrus	L	-14	-92	-10	5.75	2304
BE > Neutral							
	Lateral Occipital Gyrus	R	50	-64	24	7.53	144512
	Superior Frontal Gyrus	L	-4	14	62	7.18	10624
	Frontal Pole	R	8	50	40	7.12	24448
	Frontal Orbital Cortex	L	-44	28	-6	7.00	73280
	Superior Frontal Gyrus	L	-6	54	32	6.94	22656
	Temporal Pole	L	-52	4	-16	6.83	10752
	Superior Frontal Gyrus	R	4	12	66	6.75	5952
	Supramarginal Gyrus	L	-60	-44	20	6.72	29376
	Fusiform Gyrus	R	44	-62	-20	6.70	20480
	Precuneus Cortex	R	20	-54	6	6.37	8384
	Cuneus	R	12	-86	34	6.23	5760
	Lingual Gyrus	R	12	-86	34	6.23	5760
	Amygdala	L	-24	-2	-24	6.01	2048
	Middle Temporal Gyrus	L	-60	-32	-2	5.75	3968
	Lateral Occipital Gyrus	R	44	-80	-10	5.67	1792
	Supramarginal Gyrus	L	-58	-50	34	5.58	1088
	Amygdala	R	30	0	-20	5.45	2048
Neutral > BE							
	No significant result						
SCE > BE							
	Supramarginal Gyrus	R	58	-30	30	6.45	4992
	Inferior Temporal Gyrus	R	54	-58	-8	6.35	3328
	Superior Parietal Lobule	L	-28	-44	58	6.26	3776
	Superior Parietal Lobule	R	32	-38	44	5.70	2048
BE > Neutral							
	No significant result						

Table 3: Voxel-wise results showing the difference between self-conscious, basic, and neutral conditions during Expression videos (FWE-corrected p <0.05 and cluster extent k >100 mm3).

Contrast	Region	Side	MNI Coordinates			T-value	Cluster Size
			x	*y*	*z*		*(mm³)*
Expression videos							
SCE > Neutral							
	Lateral Occipital Gyrus	R	46	-68	-2	9.62	45568
	Lateral Occipital Gyrus	L	-48	-74	6	8.28	24704
	Inferior Temporal Gyrus	R	46	-44	-20	7.28	10560
	Middle Occipital Gyrus	R	34	-90	12	7.25	12800
	Middle Occipital Gyrus	L	-18	-96	4	7.12	5376
	Fusiform Gyrus	L	-42	-44	-20	6.21	832
	Superior Temporal Gyrus	R	44	-32	2	6.08	2368
	Temporal Pole	R	52	8	-24	6.02	2752
	Superior Parietal Lobule	R	24	-54	56	5.93	1600
	Precentral Gyrus	L	-36	-22	66	5.67	832
Neutral > SCE							
	Middle Frontal Gyrus	R	46	28	38	6.71	9920
	Angular Gyrus	R	56	-50	50	6.62	28032
	Paracingulate Gyrus	R	6	36	36	6.49	2624
	Frontal Pole	R	44	46	-6	6.29	6528
	Angular Gyrus	L	-44	-56	48	5.79	1728
BE > Neutral							
	Lateral Occipital Gyrus	L	-50	-66	10	7.82	42752
	Superior Temporal Gyrus	L	-54	-14	-8	7.53	30848
	Lateral Occipital Gyrus	R	44	-64	4	7.39	25280
	Superior Temporal Gyrus	R	58	-8	-10	7.33	59456
	Fusiform Gyrus	L	-42	-44	-20	7.30	5440
	Inferior Occipital Gyrus	R	36	-80	-10	6.41	2624
	Fusiform Gyrus	R	42	-56	-14	6.38	4160
	Lingual Gyrus	L	-4	-84	-10	6.05	3328
	Fusiform Gyrus	L	-18	-80	-10	5.64	1344
Neutral > BE							
	Frontal Pole	R	40	48	-8	6.96	12416
	Angular Gyrus	R	56	-50	50	6.58	18944
	Frontal Superior Gyrus	R	22	28	48	5.69	3904
SCE > BE							
	Middle Occipital Gyrus	L	-20	-96	2	6.75	1984
BE > SCE							
	Superior Temporal Gyrus	L	-58	-22	-6	5.86	4096
	Lingual Gyrus	L	-6	-80	-8	5.66	1408

4. Etude 2 : Huntington disease and clinical singularity : early disorders of cognitive theory of mind

Les études réalisées chez des patients atteints de la MH décrivent une importante variabilité dans le développement de leurs symptômes, qu'ils soient cognitifs ou neuropsychiatriques. Les troubles de comportements en particulier sont plus ou moins constants selon les cas cliniques. Malgré l'essor de la littérature dans le domaine de la cognition sociale chez des patients MH, aucune étude n'a illustré spécifiquement la singularité de ces symptômes chez des patients en phase précoce de la maladie.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés spécifiquement au cas clinique d'un patient MH, afin d'illustrer de manière détaillée une possibilité d'entrée dans la maladie davantage basée sur les troubles de cognition sociale et de comportement que sur les autres symptômes. Cette étude de cas décrivait un patient MH symptomatique en phase précoce, présentant des troubles moteurs discrets, mais dont la plainte principale, provenant de lui mais surtout de son entourage, concernait des perturbations comportementales. A l'aide d'un protocole d'évaluation neuropsychologique exhaustif, d'un questionnaire comportemental remplis par un proche et d'une IRM morphologique, nous avons comparé les résultats de ce patient MH à 20 sujets contrôles appariés. Malgré une préservation cognitive et intellectuelle, nous avons constaté chez ce patient des troubles de TdE cognitive (deuxième ordre de la TOM-15). Ses capacités de reconnaissance émotionnelle et de TdE affective semblaient quant à elle relativement préservées. Le questionnaire comportemental remplis par son épouse révélait également d'importants troubles comme une irritabilité, une impulsivité et une agressivité, mais aussi une rigidité mentale et une apathie. De plus, la comparaison de son IRM anatomique à celui de sujets sains soulignait déjà des atteintes de régions clés dans la MH mais aussi pour le fonctionnement de la cognition sociale, telles le striatum et les régions orbitofrontales.

Ces résultats ont donc suggéré que les modifications comportementales et les déficits de cognition sociale notamment en TdE cognitive pouvaient être un trait spécifique de la maladie

et ce même en phase précoce, d'où l'intérêt de proposer une évaluation de ces modalités afin d'adapter la prise en charge à chacun de ces patients.

HUNTINGTON DISEASE AND CLINICAL SINGULARITY: EARLY DISORDERS OF COGNITIVE THEORY OF MIND

Caillaud, M.[1,2], Laisney, M.[2], Bejanin, A.[2], Scherer-Gagou, C.[3], Bonneau, D.[3], Duclos, H.[2], Eustache, F. [2], Verny, C.[3], Desgranges, B.*[2] & Allain, P. *[1,3]

[1]Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire (LPPL), EA 4638, Université d'Angers, 49 000 Angers, France
[2]Normandie Univ, UNICAEN, Pôle de Formation et de Recherche en Santé, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France
[3]Centre National de Référence pour les Maladies Neurogénétiques de l'Adulte, Département de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 49100 Angers, France
*These authors have equally contributed to the study

Article soumis

Abstract

Huntington's disease (HD) is associated with motor, behavioral and cognitive disorders. However, some studies emphasized that social cognition deficits could occur even before the onset of these disorders. We report the case of a 47 years old patient with early manifest HD. He exhibits significant cognitive theory of mind and behavioral disorders without noticeable motor or intellectual decline. We suggest that social cognition impairments, but also behavioral modifications, could be a specific feature of the disease, even in early stages.

Key words: Huntington's disease, Social cognition, Theory of Mind, Behavioral Symptoms.

Introduction

Huntington's disease (HD) is an inherited autosomal dominant neurodegenerative disorder, mostly characterized by a triad of progressive symptoms including motor, cognitive and neuropsychiatric disorders (Walker, 2007). Beyond these impairments, HD appears to be characterized by impairments of social cognition (for meta-analysis, see Bora, Velakoulis, & Walterfang, 2016). Indeed, most studies that explored emotion recognition, using facial or vocal stimuli, highlighted that negative emotion recognition (anger, disgust or fear) is strongly impaired in manifest HD, while happiness recognition is only slightly altered. In addition, the few research that investigated the ability to infer other's mental state, namely Theory of Mind (ToM, Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011), in manifest HD, emphasized that these patients are impaired compared to healthy controls for both affective (feelings, emotions) and cognitive (thoughts, intentions, beliefs) ToM tasks (Bora et al., 2016).

In addition to these deficits, neuropsychiatric symptoms, including depression, apathy and irritability, can also occur early in HD, sometimes before the onset of motor or cognitive disorders (for review, see Paoli et al., 2017). These behavioral features can deeply impair the quality of life of both patients and their relatives (Martinez-Horta et al., 2016).

Despite the growing literature on social cognition in HD, no study has illustrated the singularity of these symptoms in early stage of manifest HD. In this study, we report the case of a patient with genetically diagnosed HD whose complaints specifically concern the field of social interactions and behavior features. For the first time, we bring a comprehensive assessment of cognitive, behavioral and neuroanatomic components in a HD patient.

Methods

Case report

JB is a 47-years-old, right-handed, physician. He has a high sociocultural level, with 20 years of formal education. JB consulted for a genetically diagnostic in 2007 at the age of 39, as his

father was diagnosed. At this time, he was diagnosed as presymptomatic HD. The onset of the disease was then clinically confirmed by the neurological examination in 2011 (Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS), Huntington Study Group, 1996). In 2015, he is still considered to be at an early stage of manifest HD, with very discrete involuntary movements symptoms, such as chorea and dystonia, for which he is treated since the clinical diagnostic (Xenazine). He is also treated for depression since 2011 (Seroplex).

In September 2015, JB complained of anxiety and tiredness in his daily life. He continues his professional activity but he feared an unreliability especially at work. His wife described rather an irritability toward his family, a disinhibition characterized by loss of social behavior, and an apathy. His basic neuropsychological assessment was at this time normal. JB gave his written consent to realize complementary neuropsychological examinations and structural MRI in the framework of a social cognition and behavioral disorders study.

Global cognitive examination

A comprehensive cognitive assessment was also performed in March 2016 (see Table 1 for details on the neuropsychological tests). The cognitive and executive assessment comprised a neuropsychological battery that measures spontaneous flexibility with a letter fluency test (lexical and semantic), reactive flexibility with the Trail Making Test, inhibition with the Stroop test, spatial anticipation with the Brixton Spatial Anticipation Test, selective attention and working memory with the Symbol Digit Modalities Test. Finally, we measured general cognitive function with the Mattis Dementia Rating Scale, episodic memory with the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and working memory with a digit forward span.

Social cognitive assessment

As regards to the social cognition, emotions decoding was assessed through an original task of emotional recognition of 50 color faces photographs (Amsterdam Dynamic Facial Expression Set, ADFES) assessing basic (happiness, surprise, sadness, anger, fear and

disgust) and complex emotions (pride, contempt and embarrassment), as well as neutral expressions. Five items were proposed for each emotion and participant had to choose the appropriate response between the 10 possible emotions. Affective ToM was evaluated through a French adaptation of the Reading the Mind in the eyes test (RMET) in which participants had to decode expressions (10 basic and 10 complex emotions) from an actress eye's region (in black and white), and select the appropriate emotion from 3 propositions. Finally, an assessment of Cognitive ToM was proposed through the ToM-15, a false-belief task comprising 15 short comic-strip stories, 8 of them illustrating first-order representations and 7 second-order ones. Each story was accompanied by a comprehension question to rule out difficulties in understanding the story. Scores and references of these three tasks are described in Table 2.

Behavioral assessment

Behavioral disorders were assessed through an exhaustive scale fulfilled by subject's relatives. This scale is a French adaptation of the Frontal Behavioral Inventory (FBI) and was administrated to evaluate frontal symptoms, by separating positive symptoms, such as irritability or disinhibition, from negative symptoms, such as apathy or depression.

Neuroanatomical examination

A morphologic MRI was performed with a 3.0-tesla Philips Achieva Scanner (Cyceron, Caen, France) in March 2016.

Statistical analysis

JB results were compared to those of 20 healthy controls (HC) matched for age (mean = 46 and SD = 7.5 years), and all participants had at least 12 years of formal education (mean = 15.9 and SD = 3 years). Z-scores were calculated for cognitive performances, behavioral questionnaires, as well as for volume on structural MRI, and were considered as pathological at $Z < -2$.

Results

Cognitive and behavioral results

The comprehensive assessment of general cognitive functions highlighted a global preservation of intellectual, episodic memory, working memory and executive abilities in JB (Table 1). By contrast, JB presented some deficits for social cognition tests (Table 2). As compared to HCs, JB's performances were impaired in cognitive ToM, only for second-order representations. For the affective ToM task, no significant differences were obtained between JB and HCs. At the emotion recognition task, JB showed impaired abilities only for embarrassment decoding. Finally, behavioral questionnaire revealed that, according to his relatives, JB presented significant frontal behavior symptoms (Table 2). The positive symptoms mainly concerned irritability, impulsiveness, aggressiveness, and inappropriate behaviors, while the negative symptoms concerned mental rigidity, reduction of communication, and apathy.

Table 1: General cognitive scores of HD patient and the healthy control group (N = 20).

	HD patient *Score*	**Healthy control** *Mean ± SD*	***Patient*** *z-scores*
General cognitive assessment			
MDRS[1] total (maximum = 144)	143	142.5 ± 1.8	0.31
Lexical verbal fluency[2] (letters P, R and V total correct in 2 min)	24	19 ± 4	1.23
Semantic Verbal Fluency (animals total correct in 2 min)	28	35 ± 6	-1.19
Stroop[3]			
Colour Stroop (total correct in 45 seconds)	69	78.9 ± 14.5	-0.68
Reading Stroop (total correct in 45 seconds)	108	101.1 ± 15.2	0.46
Inference Stroop (total correct in 45 seconds)	47	48.6 ± 9.7	-0.14
Symbol Digit Modalities Test[4] (total correct in 90 sec)	35	51.4 ± 12.1	-1.36
Trail Making Test[5]			
TMT part A (time in seconds)	49	32.1 ± 12.6	1.34
TMT part B (time in seconds)	70	70.8 ± 25.7	-0.03
Hopkins Verbal Learning Test[6]			
Total of the three recall (number of words /36)	26	28 ± 3.8	-0.56
Delayed Recall (number of words /12)	9	9.7 ± 1.8	-0.36
Recognition (number of words /12)	12	11.7 ± 1	0.35

Digit Forward Span[7]			
Span (/9)	5	5.7 ± 1	-0.71
Brixton[8]			
Total number of errors	3	13.5 ± 6.4	-1.64

Note. [1]Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak, L., Karasu, T.B., editors. Geriatric Psychiatry. New York: Grune & Stratton. [2]Benton, B. (1989). Killing the habit. The New Zealand Nursing Journal Kai Tiaki, 81, 30–2. [3]Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology, 18, 643–62. [4]Smith, A. (1973). Symbol Digit Modalities Test Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Service. [5]Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indication of brain damage. Perceptual and Motor Skills, 8, 271–6. [6]Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., Brand, J. (1998). Hopkins verbal learning test-revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. The Clinical Neuropsychologist, 12, 43–55. [7]Wechsler, D. (1997). Wechsler Memory Scale-Third edition. *Administration and scoring manual*. USA: The Psychological Corporation. [8]Burgess, P.W., and Shallice (1997). The Hayling and Brixton Tests. Thames Valley Test Company, Thurston, Suffolk.

Table 2: Social cognition and behavioral scores of HD patient and the healthy control group (N = 20).

	HD patient ***Score***	**Healthy control** ***Mean ± SD***	***Patient z-scores***
Social cognition assessment			
ADFES[1]			
Total correct (/50)	33	35.2 ± 4.2	-0.51
Neutral (/5)	5	4.6 ± 0.7	0.66
Happiness (/5)	4	4.9 ± 0.5	-1.74
Surprise (/5)	5	4.6 ± 0.8	0.45
Pride (/5)	3	2.2 ± 1.8	0.45
Sadness (/5)	5	3.1 ± 1.4	1.38
Anger (/5)	3	4.2 ± 1	-1.16
Fear (/5)	2	2.6 ± 1.4	-0.42
Disgust (/5)	5	4.1 ± 1.3	0.74
Contempt (/5)	1	1.4 ± 1.2	-0.29
Embarrass (/5)	**0*** **	3.7 ± 1.1	**-3.28**
RMET[2]			
Basic emotions score (/10)	6	6.1 ± 1.6	-0.03
Complex emotions score (/10)	6	5.95 ± 1.3	0.03

TOM-15[3]			
First-order score (/8)	7	7.3 ± 0.9	-0.29
Second-order score (/7)	3***	6.2 ± 1	**-3.36**
Comprehension score (/15)	15	14.3 ± 0.7	1.07
Behavioral disorders questionnaire			
FBI[4]			
Positif symptoms (such as irritability, scores /36)	**12*** **	1.3 ± 1.4	**7.74**
Negatif symptoms (such as apathy, scores /36)	**12** **	3.5 ± 2.3	**2.75**

Note. [1]Schalk J, Hawk S, Fisher A, Doosje B (2011). Moving Faces, Looking Places: Validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). American Psychological Association, 11(4), 907-920. [2]Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T (1997). Is there a "Language of the Eyes"? Evidence from normal adults, and adults with autism or Asperger syndrome. Visual Cognition 4, 311. [3]Desgranges B, Laisney M, Bon L, Duval C, Mondou A, Bejanin A, Fliss R, Beaunieux H, Eustache F (2012). TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. Rev Neuropsychol 4, 216-220. [4]Kertesz A, Davidson W, Fox H (1997). Frontal behavioral inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. Can J Neurol Sci 24, 29-36.
**$p < .05$; ***$p < .001$, compared with Healthy Controls using Z-score.

Neuroanatomical results

Voxel-based morphometry analyses mainly revealed a significant atrophy in bilateral striatum in JB, especially in the caudate and putamen (see Figure 1). Other cortical regions also presented an atrophy such as the bilateral superior, middle, and inferior-orbital frontal areas, bilateral insula, right superior temporal, right inferior and superior parietal regions, bilateral fusiform gyri and bilateral middle occipital areas. Finally, atrophy in bilateral hippocampal and parahippocampal areas was also found.

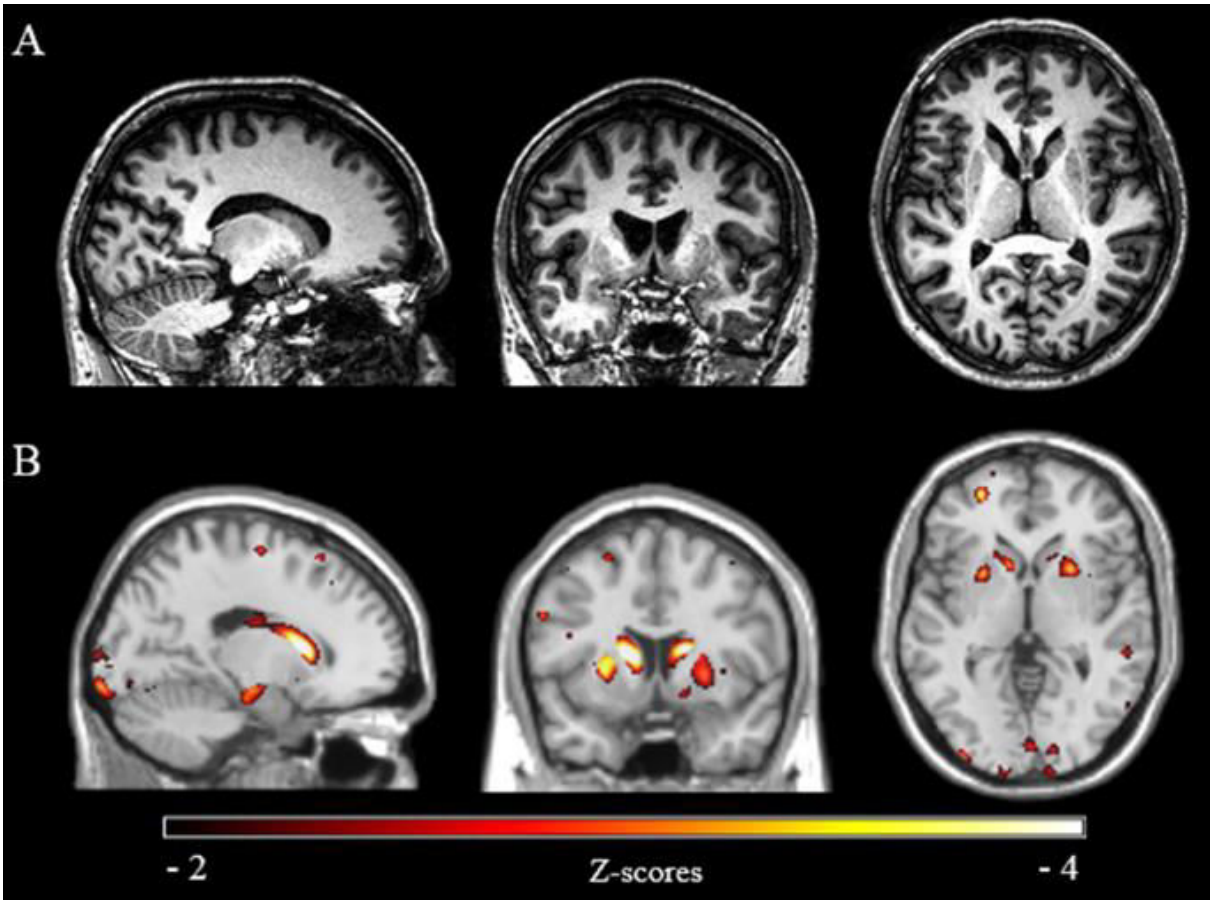

Figure 1: JB's T1-weighted anatomical MRI (A) and Z-scores of JB's brain atrophy as compared to HC group (N = 20) matched for age and formal education (B), with a sagittal, coronal and axial views.
Note. Results are shown in neurologic convention.

Discussion

This case-report brings a detailed illustration of the profile of patient with early manifest HD. JB showed social cognition impairments in spite of a global preservation of his intellectual, memory and executive abilities. His performances on the cognitive ToM task confirmed a possible impairment of this ability even in early stage of the HD, particularly for the second-order representations (Bora et al., 2016). This result could not be attributed to the complexity of the task that requires a high level of working memory or executive function as JB did not exhibit significant impairment of those functions. Despite relative preserved performances for the affective ToM task (RMET), JB showed a specific impairment in the recognition of embarrassment, a complex emotion that may also involve ToM processes (Takahashi et al., 2004). Together, this suggest an impairment of cognitive ToM and a possible nascent decline of affective ToM abilities in JB. Despite these social cognition impairments, JB did not present any deficit for executive function. This may suggest a relative independence between these components, even though the exact role of executive functions in ToM is still controversial in the literature (Aboulafia-Brakha et al., 2011). Furthermore, JB's clinical presentation of behavioral disorders is consistent with the hypothesis that neuropsychiatric symptoms are also relatively independent of general cognitive and motor aspects of the disease (Martinez-Horta et al., 2016).

The structural damages in the striatum and orbitofrontal region might be involved in his impairment of social cognition as well as the recognition of embarrassment (Takahashi et al., 2004). Furthermore, functional abnormalities in the striato-thalamo-cortical circuits have been previously related to social cognition disturbances (Bora et al., 2016), especially the dorsal part of the striatum for the cognitive ToM and the ventral part for the affective ToM (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). Thus, social cognition impairments in JB, such as the cognitive ToM deficit, could be explained by these functional perturbations. Finally, a

dysfunction of fronto-striatal circuits is also likely to underlie both positive and negative behavioral symptoms (Paulsen, 2001).

To conclude, we have presented another side of HD. Although less common in the literature than motor disturbances, social cognitive deficits could contribute to behavioral impairments, an important complain reported by HD patients and their relatives. Future studies should investigate, through group analyses, the time of onset of these social cognition disorders in HD, and their relation with behavioral features. A better understanding of these deficits might improve the early management of these patients and their relatives in order to help them to apprehend these difficulties and to preserve some quality of life.

References

Aboulafia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M.-D., & Annoni, J.-M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: A systematic review of group studies in neurology. *Journal of Neuropsychology*, *5*(1), 39–55. https://doi.org/10.1348/174866410X533660

Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012

Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *297*, 131–140. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001

Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders*, (2), 1–3.

Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., van Duijn, E., Fernandez-Bobadilla, R., Carceller, M., Pagonabarraga, J., … Kulisevsky, J. (2016). Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *25*, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008

Paoli, R., Botturi, A., Ciammola, A., Silani, V., Prunas, C., Lucchiari, C., … Caletti, E. (2017). Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sciences*, *7*(6), 67. https://doi.org/10.3390/brainsci7060067

Paulsen, J. S. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *71*(3), 310–314. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.3.310

Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Matsuda, T., Asai, K., & Okubo, Y. (2004). Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. *NeuroImage*, *23*(3), 967–974. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.054

Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, *369*(9557), 218–228. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1

ACKNOWLEDGMENT

For their help with clinical data, the authors are grateful to Dr. A. Prundean (neurologist) and A. Olivier, M. Bost and J. Muller (clinical research associates), and neurogenetic's staff members of the Hospital of Angers.

FUNDINGS

This research was supported by France Huntington's Disease Association, Hospital of Angers (France), the French Ministry of Health (PHRC, ID-RCB: 2011-A00681-40), and the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM).

5. Etude 3 : Social cognition impairments in patients with Huntington disease

La dernière étude présentée lors de ce travail de thèse s'est intéressée à l'ensemble des dimensions de la cognition sociale dans la MH. L'objectif de cette étude visait à obtenir une meilleure compréhension des modifications cognitives accompagnant la MH à la lumière des paradigmes de cognition sociale. De plus, nous souhaitions déterminer dans quelle mesure les déficits de cognition sociale, en particulier ceux de TdE, pour lesquels il n'existe pas encore vraiment de consensus à l'heure actuelle, pouvaient apparaitre en phase pré-symptomatique de la MH et ainsi servir de marqueur neuropsychologique précoce de la progression de la maladie. Un autre objectif, plus fondamental, visait à déterminer les dysfonctionnements cérébraux susceptibles d'expliquer les déficits de cognition sociale dans la MH.

Nous avons pour cela comparé les performances de 20 sujets MH (11 patients MH en phase précoce et 9 sujets présymptomatiques) à 20 sujets contrôles appariés, à travers un vaste protocole neuropsychologique impliquant des mesures cognitives globales, de cognition sociale, un questionnaire comportemental (remplis par un proche). Des examens IRM morphologiques étaient également réalisés. Nos résultats ont mis en évidence des troubles de différentes dimensions de la cognition sociale chez des patients avec MH et une préservation de ces capacités chez les sujets à un stade présymptomatique de la maladie. Nous avons également souligné un lien entre les déficits de cognition sociale et certaines performances exécutives, mnésiques ou attentionnelles, mais surtout, entre certains symptômes comportementaux et les déficits de cognition sociale. Enfin, pour la première fois dans cette pathologie, nous avons montré que ces déficits étaient sous-tendus par les modifications cérébrales dans des régions qui sont également des régions clés de la cognition sociale, comme les régions pariétales ou l'insula. Nos résultats soulignent aussi et surtout le rôle de structures cérébrales atteintes dans la MH, notamment celles concernant les noyaux gris centraux, dans le déficit de cognition sociale. L'ensemble de ces résultats permet donc de donner du sens aux déficits décrits dans cette population.

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature et sont en faveur d'une atteinte des capacités de reconnaissance émotionnelle et de TdE, affective et cognitive, même en phase précoce de la MH.

SOCIAL COGNITION IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH HUNTINGTON DISEASE

Article en préparation

Keywords: Huntington's disease, social cognition, theory of mind, behavioral symptoms.

Introduction

La maladie de Huntington (MH) est une pathologie neurodégénérative génétique autosomique dominante causée par une répétition anormale du trinucleotide cytosine-adenine-guanine sur le bras court du chromosome 4 du gène IT-15 codant pour la protéine Huntingtine (Walker, 2007). Cette pathologie provoque une dégénérescence cérébrale, en particulier au niveau du striatum (Visser et al., 2016). Elle entraîne une triade de symptômes : moteurs, cognitifs et neuropsychiatriques (Reiner, Dragatsis, & Dietrich, 2011). Dans de nombreux cas, les symptômes cognitifs et psychiatriques peuvent précéder l'apparition des symptômes moteurs et le diagnostic clinique de la MH (Montoya et al., 2006). Les troubles neuropsychiatriques entraînent des perturbations comportementales chez ces patients, décrits comme égocentriques, manquant de sympathie et d'empathie et mentalement inflexibles (Snowden et al., 2003). Ces troubles se révèlent être une source importante d'inquiétude pour les patients et leur entourage (Craufurd & Snowden, 2002). Certains auteurs (Allain et al., 2011; Snowden et al., 2003) ont suggéré que ces modifications comportementales pouvaient être liées à des troubles de la cognition sociale, mais les relations entre altération de la cognition sociale et anomalies comportementales n'ont jamais été à ce jour clairement identifiées.

En effet, les déficits neurocognitifs accompagnant la MH n'incluent pas uniquement des troubles fonctions classiquement évaluées, telle la mémoire ou les fonctions exécutives. La littérature scientifique fait également état de dysfonctionnements des aptitudes en cognition sociale (Snowden et al., 2003). La cognition sociale regroupe des processus cognitifs tel la reconnaissance des émotions, l'acquisition de savoirs sociaux, et la théorie de l'esprit (TdE), qui représente la capacité à attribuer à l'autre des états mentaux et à prédire des comportements sur la base de ces états mentaux (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985). On distingue deux types de TdE, selon la nature des états mentaux à inférer. La TdE cognitive concerne les états mentaux cognitifs, croyances, pensées et intentions d'autrui. La TdE affective, concerne les états mentaux affectifs, l'émotion ou le sentiment d'autrui (Brothers & Ring, 1992).

Certaines dimensions de la cognition sociale ont déjà été étudiées dans la MH, l'aspect le plus largement investigué étant celui de la reconnaissance des émotions faciales (pour revues, voir Bora et al., 2016 ; Henley et al., 2012). Le déficit le plus fréquemment rapporté concerne

l'émotion du dégoût, que les auteurs associent à un dysfonctionnement des ganglions de la base et de l'insula (Phillips et al., 1997, 1998; Sprengelmeyer et al., 1996; Thieben et al., 2002; Wicker et al., 2003), déficit qui peut être présent dès la phase pré-symptomatique (Sprengelmeyer et al., 2006) de la MH. Plusieurs auteurs ont relativisé cette sélectivité de l'atteinte du dégoût, suggérant que la MH était associée à un déficit de reconnaissance des émotions basiques négatives (colère, tristesse, peur et dégoût) dans leur ensemble (Henley et al., 2012). Le déficit de reconnaissance des émotions positives est quant à lui souvent décrit comme plus discret et n'apparaissant qu'en phase symptomatique de la MH (atteinte de l'émotion de joie ; Bora et al., 2016). Cependant, il convient de relativiser ces conclusions car les épreuves évaluant la reconnaissance d'émotions basiques sont majoritairement composées d'émotions négatives, la joie étant souvent la seule émotion à valence strictement positive (l'émotion de surprise pouvant parfois avoir une valence négative). Les déficits dans la reconnaissance d'émotions pourraient ainsi s'étendre aux émotions positives (Robotham et al., 2011). Malgré leur rôle considérable dans la régulation des comportements sociaux et l'intégration des conduites appropriées (Tracy & Robins, 2004), le traitement des émotions complexes dites « self-conscious » (telles l'embarras, la fierté, le mépris) n'a pas été spécifiquement étudié dans cette pathologie.

A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à la notion de moralité dans les comportements sociaux dans la MH (Eddy & Rickards, 2012). Elle a souligné que, comparativement à des sujets contrôles, les patients avec MH avaient une tendance à sous-évaluer la gravité des comportements immoraux au Moral Behavior Inventory (Mendez, Anderson, & Shapira, 2005). Cependant, les auteurs n'avaient pas retrouvé de corrélation entre les performances des patients à cet inventaire et leurs réponses à l'échelle utilisée pour évaluer la fréquence et la sévérité de leurs troubles de comportement et symptômes psychiatriques des 4 dernières semaines (Problem Behaviors Assesment short form ; Craufurd, Thompson, & Snowden, 2001). Aucune étude ne s'est intéressée à l'acquisition de savoirs sociaux de manière plus globale.

Enfin, concernant la TdE, assez peu d'études se sont intéressées à cette dimension dans la MH. De manière générale, ces études ont souligné une atteinte des capacités de TdE cognitive (Brüne et al., 2011) ou de TdE affective (Lagravinese et al., 2017), ou encore des deux types

de TdE (Allain et al., 2011; Eddy, Sira Mahalingappa, & Rickards, 2012; Larsen et al., 2016; Snowden et al., 2003) chez les patients MH. Les études faites chez les sujets porteurs de la MH, mais en phase présymptomatique, sont plus rares et ne concordent pas toutes. Certaines semblent indiquer une préservation des capacités de TdE à ce stade de la pathologie (Adjeroud et al., 2016; Maurage et al., 2016; Saft et al., 2013), tandis qu'une atteinte des deux types de TdE a pu être mis en évidence en phase présymptomatique malgré une préservation cognitive globale (Eddy & Rickards, 2015). En outre, l'ensemble de ces études n'a pas permis d'obtenir de consensus sur le lien entre le fonctionnement exécutif et les performances en TdE dans la MH (pour revue, voir Bora et al., 2016). Certaines retrouvaient quelques liens entre des capacités exécutives et les aptitudes en TdE cognitive et affective (Allain et al., 2011), d'autres entre des mesures du quotient intellectuel, des capacités exécutives et de TdE cognitive (Brüne et al., 2011). D'autres ne retrouvaient quasiment aucun lien entre les habilités en TdE et les autres fonctions cognitives (Eddy et al., 2012).

D'un point de vue neuroanatomique, les liens entre les perturbations dans le domaine de la cognition sociale et les atteintes cérébrales dans la MH restent encore assez peu définis. Les difficultés dans la reconnaissance des émotions négatives dans la MH pourraient être liées à des anomalies structurelles (Henley et al., 2008) et fonctionnelles dans les circuits cortico-thalamo-striataux (cortex préfrontal ventromédian notamment), dans l'amygdale et dans l'insula (Dogan et al., 2014; Novak et al., 2014), mais aussi dans des régions occipitales et dans le cuneus et precuneus (Harrington et al., 2014). Le déficit dans la reconnaissance des émotions de joie et de dégoût serait également associé à la perte de volume de substance grise dans les régions de l'insula et de l'amygdale (Kipps et al., 2007). En ce qui concerne les troubles dans le décodage des états mentaux en TdE, une connectivité anormale entre l'amygdale et certaines régions corticales a été mise en évidence (Mason et al., 2015). D'autres travaux sur les corrélats neuronaux des déficits de TdE dans la MH sont donc nécessaires, ces déficits de perception émotionnelle et de TdE étant susceptibles d'être liées à des anomalies neuroanatomiques à la fois dans les régions impliquant le traitement des états mentaux, mais également dans des régions supportant les capacités cognitives et sensorielles.

L'objectif de cette étude vise à obtenir une meilleure compréhension des modifications cognitives accompagnant la MH à la lumière des paradigmes de cognition sociale. De plus,

nous souhaitons déterminer dans quelle mesure les déficits de cognition sociale, en particulier ceux de TdE, pour lesquels il n'existe pas encore vraiment de consensus à l'heure actuelle, peuvent apparaitre en phase pré-symptomatique de la MH et peuvent servir de marqueur neuropsychologique précoce de la progression de la maladie. Un autre objectif, plus fondamental, vise à déterminer les dysfonctionnements cérébraux susceptibles d'expliquer les déficits de cognition sociale dans la MH.

1. Matériel et méthode

Participants

Les sujets recrutés pour cette étude étaient tous droitiers, de langue maternelle française, âgés de 20 et 70 ans, d'un niveau de scolarité minimum de 7 années (niveau CEP). Tous ont signé un consentement libre éclairé en présence d'un médecin afin de participer à notre protocole de recherche. L'ensemble des examens neuropsychologiques et de neuroimagerie, ont été effectués dans un délai maximum de 3 mois suivant la signature du consentement.

Patients MH

Les patients avec MH ont été recrutés au Centre National de Références des Maladies Neurogénétiques du CHU d'Angers. Notre protocole de recherche a été proposé à 20 sujets porteurs de la mutation génétique de la MH (CAG > 36). Ce groupe était constitué de 10 hommes et 10 femmes, d'une moyenne d'âge de 38.6 ans (SD = 11.2) et d'un niveau d'études moyen de 13.7 ans (SD = 3.6) années d'études depuis le CP. Ce groupe a été scindé en 2 sous-groupes en distinguant, sur la base du score moteur à l'Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS, Huntington Study Group, 1996): i) un sous-groupe de sujets porteurs de la mutation et à un stade clinique précoce de la maladie (UHDRS moteur > 5), et ii) un sous-groupe de sujets porteurs de la mutation génétique à un stade présymptomatique (UHDRS moteur ≤ 5).

Le sous-groupe de patients MH en phase symptomatique était constitué de 5 hommes et 6 femmes d'une moyenne d'âge de 43.4 ans (SD = 12.2) et d'un niveau d'études moyen de 12.2 ans (SD = 3.6) post CP (voir Table 1). Les scores obtenus par ce groupe aux différents tests et

questionnaires de l'UHDRS échelle indiquent qu'ils étaient symptomatiques en phase précoce de la maladie (stade 1, Shoulson & Fahn, 1979).

Le sous-groupe de sujets MH en phase présymptomatique était quant à lui constitué de 5 hommes et 4 femmes d'une moyenne d'âge de 33.3 ans (SD = 7.6) et d'un niveau d'études moyen de 15.7 ans (SD = 2.6) après le CP.

Pour chaque sujet avec MH, une estimation de l'âge de début des symptômes (*Predicted year to onset*, Table 1) a été calculée grâce à la formule de Langbehn et al. (2010). A partir du nombre de CAG de chaque sujet, l'apparition des premiers signes peut être prédite avec 60% de confiance. Cette prédiction reste néanmoins approximative, des facteurs internes (dépression, parcours de vie) ou externes (environnement) restant susceptibles de modifier considérablement l'âge de début des symptômes. Ainsi, dans cette étude, 2 patients symptomatiques ont développé les symptômes de la maladie bien avant l'âge la prédiction (17 ans pour les 2) et 2 sujets MH présymptomatiques n'ont pas toujours pas développé les symptômes plusieurs années après l'âge prédit (+ 8 et + 9 ans). Pour les autres sujets, l'estimation semble globalement fidèle, du moins pour les patients MH.

Sujets contrôles

Chaque sujet du groupe MH (patients et sujets présymptomatiques) a été apparié à un sujet contrôle, à la fois pour le genre, l'âge et le niveau d'études. Le groupe contrôle est ainsi constitué de 10 hommes et 10 femmes, avec une moyenne d'âge de 39.6 ans (SD = 11.8) et un niveau d'études moyen de 13.8 ans (SD = 2.7) après le CP.

Ces sujets étant appariés un à un à ceux du groupe de patients avec MH, le groupe contrôle a été scindé en 2,sur les mêmes bases que le groupe MH, à savoir, un sous-groupe de sujets contrôles appariés aux patients MH symptomatiques (6 hommes et 5 femmes), d'une moyenne d'âge de 43.6 ans (SD = 12.7) et d'un niveau d'études moyen de 12.8 ans (SD = 2.9) d'études après le CP, et un sous-groupe contrôle apparié aux sujets MH présymptomatiques (5 hommes et 4 femmes), d'une moyenne d'âge de 36.5 ans (SD = 7.5) et d'un niveau d'études moyen de 15.3 ans (SD = 2.6) d'études après le CP.

Table 1 : Données démographiques des groupes de sujets avec MH et des groupes contrôles.

	Manifest HD	HCs Manifest group	Premanifest HD	HCs Premanifest group
N (M/F)	11 (6/5)	11 (6/5)	9 (5/4)	9 (5/4)
Age (Years)	43.4 ± 12.2	43.6 ± 12.7	33.3 ± 7.6	36.5 ± 7.5
Education (Years)	12.2 ± 3.6	12.8 ± 2.9	15.7 ± 2.6	15.3 ± 2.6
CAG	44.6 ± 2.9	NA	45.4 ± 2.24	NA
Predicted years to onset	0.5 ± 9.7	NA	-5 ± 8.2	NA
UHDRS motor score (/124)	16.8 ± 9.8	NA	0.4 ± 0.5	NA
UHDRS functional capacity score (/13)	12. 3 ± 1	NA	13 ± 0	NA
UDRS independance	97.7 ± 4.1	NA	100 ± 0	NA

Note : NA = not applicable ; HCs = Healthy Controls.

Evaluation neuropsychologique globale

Une évaluation exhaustive des performances cognitives a été proposée à l'ensemble des sujets. Elle comprend des épreuves exécutives évaluant la flexibilité spontanée à l'aide d'un test de fluence lexicale (P,R et V) et sémantique (animaux) (Cardebat et al., 1990), la flexibilité réactive avec le *Trail Making Test* (TMT A et B, Reitan, 1958), l'inhibition avec un test de *Stroop* (Stroop, 1935), et l'anticipation spatiale avec le *test de Brixton* (Burgess & Shallice, 1997). L'attention sélective et la mémoire de travail sont évaluées avec le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT, Smith, 1982), et plusieurs épreuves d'empan (empan verbal, visuospatial et séquences lettres-chiffres, Wechsler, 1997). Enfin, le niveau cognitif global est estimé avec la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS, Mattis, 1976), et la mémoire épisodique est évaluée avec le *Hopkins Verbal Learning Test* (HVLT, Benedict, 1998) pour la modalité verbale, et le test des portes (*Doors test*, Baddeley, Emslie, & Nimmo-Smith, 1994) et le rappel de la *Figure de Rey* (Rey, 1959) pour la modalité visuelle.

Evaluation de la cognition sociale

La perception des émotions

L'évaluation de la perception des émotions a été réalisée avec une tâche originale de reconnaissance émotionnelle, comprenant d'une part, une condition statique, composée de 50

photographies couleur (ADFES) évaluant à la fois les émotions basiques (joie, surprise, tristesse, colère, peur et dégoût), les émotions complexes (fierté, mépris et embarras) ainsi que l'expression neutre et, d'autre part, une condition dynamique, composée de 50 courtes vidéos (5 à 6 secondes), sans son, permettant de voir l'émotion se former sur le visage des acteurs. Cinq items étaient proposés pour chaque émotion, et à chaque présentation, le sujet devait choisir entre les 10 émotions possibles. Pour chaque condition, le score obtenu pour chaque émotion (max. 5) ainsi que le score de réussite totale (max.50) étaient retenus comme indice de performance.

La théorie de l'esprit

Deux épreuves ont été utilisées pour évaluer la TdE affective. La première est une version française du RMET (Baron-Cohen et al., 2001) dans laquelle 10 expressions basiques et 10 émotions complexes étaient présentées à travers la photo en noir et blanc de la région des yeux d'une actrice. Les participants devaient décoder l'émotion appropriée à partir de 3 propositions écrites. Un score (max. 10) était calculé pour les 2 types d'émotions.

La seconde épreuve de TdE affective est la tâche de Pierre et Marie (matériel non publié, mis au point au sein de l'unité Inserm U1077). Elle consiste en la présentation de 120 vidéos en noir et blanc mettant en scène 2 personnages dans des situations de la vie quotidienne. Pour chaque situation, le sujet devait d'abord inférer mentalement l'émotion que devait normalement ressentir l'un des 2 personnages dans un contexte spécifique. Il s'agissait d'une émotion basique (colère ou fierté) ou d'une émotion self-conscious (fierté ou embarras), ou encore d'une expression neutre. Une vidéo illustrant la réaction émotionnelle du personnage en réponse à ce contexte était ensuite montrée aux participants qui devaient alors dire si la réaction du personnage était congruente ou non avec le contexte. Un pourcentage de réponses correctes était calculé pour chaque type de contexte émotionnel, censé provoquer de la surprise, de la colère, de la fierté, de l'embarras, ou rien de particulier (neutre).

La TdE cognitive était évaluée par l'épreuve TOM-15 (Desgranges et al., 2012). Il s'agit d'une tâche de fausses croyances comprenant 15 courtes histoires illustrées chaque fois par

des bandes dessinées, dont 8 impliquent des représentations mentales de 1er ordre et 7 des représentations mentales de 2ème ordre. Chaque histoire est accompagnée d'une question de compréhension permettant d'obtenir, outre un score de bonnes réponses (max. 15), un score « contrôle » (max. 15).

Les connaissances sociales

Pour les connaissances sociales, nous avons utilisé une épreuve imagée permettant d'évaluer explicitement la connaissance des règles sociales sans référence à la morale (Duclos et al., 2017). Quarante-quatre images présentent des personnages en interaction sociale dans la vie quotidienne, parmi lesquelles la moitié illustrent la rupture d'une règle sociale (exemple : téléphoner dans une église) et l'autre moitié montrent une situation sans rupture de règle, mais dans un contexte similaire (exemple : téléphoner dans une gare). Les sujets devaient dire si oui ou non l'attitude d'un des personnages de l'image était adaptée. Un score de détection correcte (sur 22) et un score de fausse alarme (/22) ont été calculés.

Evaluation des troubles du comportement

Les troubles comportementaux ont été évalués à l'aide d'un questionnaire comportemental complété par un proche du sujet MH. Il s'agit d'une adaptation française du Frontal Behavioral Inventory (FBI) (Kertesz, Davidson, & Fox, 1997), administrée afin d'évaluer les symptômes frontaux, en séparant les symptômes positifs, comme l'irritabilité ou la désinhibition, des symptômes négatifs, tels que l'apathie ou la dépression. Chaque proposition du questionnaire décrit un type de comportement que l'accompagnant doit juger selon la fréquence/gravité (0 : absence de trouble ; 1 : trouble léger, occasionnel ; 2 : trouble modéré ; 3 : trouble sévère, survenant pratiquement tout le temps).

Acquisition en imagerie

L'ensemble des sujets recrutés pour cette étude a réalisé une session d'IRM anatomique impliquant des séquences structurales (T1, T2). Les images ont été acquises à l'aide d'un scanner Philips (Eindhoven, Pays-Bas) Achieva 3.0 T au centre Cyceron de Caen, une plateforme d'imagerie biomédicale. Une IRM pondérée en T1 a été acquise pour chacun des

participants (3D-T1-Fast Field Echo orientation sagittale, SENSE facteur = 2, Temps de Répétition (TR) = 20 ms; Temps d'Echo (TE) = 4.6 ms; angle de flip = 10°; 180 coupes, pas de gap, épaisseur de coupe = 1 mm, Champ de vue (FOV) = 256x256 mm^2; résolution dans leplan = 1 x 1 mm^2) ainsi qu'une IRM Spin Echo pondérée en T2 (2D-T2-SE sagittal, SENSEfactor = 2, TR = 5500 ms, TE = 80 ms, angle de flip = 90°, 81 coupes, pas de gap, épaisseurde coupe = 2 mm, FOV = 256 x 256 mm^2; résolution dans le plan = 1 x 1 mm^2).

Traitement des images

L'ensemble des données de neuroimagerie a été traité à l'aide du logiciel *Statistical Parametric Mapping* Version 8 (SPM8 – *Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, England*) implémenté dans MATLAB 7.4 (The MathWorks, Sherborn, MA).

Les étapes de prétraitements des images structurales pondérées en T1 incluaient la segmentation et la normalisation spatiale selon le modèle de l'Institut de neurologie de Montréal (MNI) en utilisant un logiciel de morphométrie (*Voxel-based morphometry* – VBM8). Les images de substance grise normalisées ont ensuite été modulées par les déterminants Jacobiens, en corrigeant uniquement les effets de la déformation non linéaire, puis ont subi un lissage gaussien à 8mm.

Analyses statistiques

Analyses cognitives

Nous avons analysé les données cognitives de nos sujets à l'aide du logiciel Statistica Version 10 (Statsoft, Tulsa, OK, US). Les comparaisons entre le groupe de sujets MH (patients et sujets présymptomatiques) et le groupe de sujets contrôles ont été effectuées à l'aide de tests t pour échantillons appariés. Le seuil de significativité était fixé à $p = 0.05$.

Nous avons ensuite effectué des analyses complémentaires afin d'explorer les différences cognitives spécifiques aux patients MH et celles spécifiques aux sujets MH présymptomatiques. Pour cela, nous avons comparé le groupe de patients MH symptomatiques à son groupe contrôle et le groupe de sujets MH présymptomatique au sien. Etant donné la petite taille de ces sous-groupes, nous avons réalisé des analyses non-paramétriques avec des U de Mann Whitney.

Nous avons également comparé la population de patients MH à celle de sujets MH présymptomatiques pour les épreuves de cognition sociale et l'échelle comportementale. Ces deux populations n'étant pas appariées au niveau de l'âge et du niveau d'éducation, nous avons réalisé des ANCOVAs en mettant ces deux mesures en covariables.

Enfin, nous avons réalisé des corrélations entre les performances cognitives et comportementales du groupe entier de sujets MH à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson.

Analyses d'imagerie structurale

Premièrement, nous avons effectué un *paired-t test « voxelwise »* sur l'ensemble de la substance grise afin d'identifier les régions cérébrales atrophiées chez les sujets MH. Le seuil non corrigé a été fixé à $p = 0.001$, pour une étendue de cluster > 100 mm3 (i.e., $k > 30$). Ensuite, nous avons extrait les valeurs moyennes des clusters significatifs pour cette comparaison et effectué des corrélations avec l'âge estimé du début des symptômes pour chacun des sujets diagnostiqués MH. Puis des modèles de régression multiple *« voxelwise »* ont été appliqués, comprenant les scores des sujets MH aux épreuves d'intérêt de la cognition sociale. Ce modèle nous a permis d'identifier les substrats neuronaux spécifiques de chaque déficit chez nos sujets MH. Ces analyses ont été masquées dans le but d'inclure uniquement les voxels pour lesquels la probabilité d'être de la substance grise était supérieure à 0.3. Afin de contrôler la spécificité de ces résultats aux mesures de cognition sociale et non à une atteinte cognitive plus générale, nous avons inclus le score total à la MDRS en tant que covariable pour chacun de nos modèles de régression.

Covariables

Les 2 groupes sujets MH et sujets contrôles étant appariés sujet par sujet à la fois au niveau du sexe, de l'âge et du niveau d'éducation, aucune de ces modalités n'a été utilisée en tant que covariable lors des analyses intergroupes, ceci dans le but de conserver un haut degré de liberté. En revanche, les patients MH et les sujets MH présymptomatiques n'étant pas

appariés sur le plan de l'âge et du niveau d'éducation, ces covariables ont été introduites lors de cette comparaison inter-sous-groupes.

Résultats

Epreuves cognitives globales

L'ensemble des données de l'évaluation cognitive globale est résumé dans la table 2. Cette étude montre que les sujets diagnostiqués MH ont des performances significativement inférieures ($p < 0.05$) à celles des sujets contrôles, notamment sur le plan de l'efficience cognitive globale (MDRS), pour certaines mesures de flexibilité spontanée (fluences verbales sémantiques) et réactive (tendance au TMT B), d'inhibition (planche interférence du Stroop), d'attention sélective (SDMT), pour certaines mesures de la mémoire épisodique verbale (HVLT) et visuelle (Doors test), et de mémoire de travail (empans et séquence lettres chiffres), et pour la vitesse de traitement évaluée avec les planches couleur et lecture du Stroop et la partie A du TMT.

Table 2 : Scores cognitifs du groupe des sujets MH comparés à ceux du groupe contrôle.

	HD subjects *Mean ± SD*	**HCs** *Mean ± SD*	***T***	***p***
General cognitive assessment				
MDRS total (maximum = 144)	**137.4 ± 7.4**	**142.4 ± 2.1**	**-2.903**	**0.006***
Lexical verbal fluency (letters P, R and V total correct in 2 min)	59.1 ± 34	59.1 ± 13.3	0.000	1.000
Semantic Verbal Fluency (animals total correct in 2 min)	**29.6 ± 9.4**	**36.2 ± 6.6**	**-2.568**	**0.014***
Symbol Digit Modalities Test (total correct in 90 sec)	**43 ± 18.3**	**54.6 ± 10**	**-2.479**	**0.018***
Stroop				
Colour Stroop (total correct in 45 seconds)	**66 ± 18**	**83.5 ± 14.2**	**-3.414**	**0.002***
Reading Stroop (total correct in 45 seconds)	**86.7 ± 17.6**	**103.7 ± 19.8**	**-2.866**	**0.007***
Inference Stroop (total correct in 45 seconds)	**41.5 ± 16.4**	**51.7 ± 10.6**	**-2.346**	**0.024***
Trail Making Test				
TMT part A (time in seconds)	**48.4 ± 23.4**	**30.2 ± 9.2**	**3.240**	**0.002***
TMT part B (time in seconds)	95.1 ± 69.2	64.4 ± 26.3	1.856	0.071
Brixton				
Total number of errors	6.3 ± 4.6	5.4 ± 3.4	1.743	0.098
Hopkins Verbal Learning Test				
Total of the three recall (number of words /36)	**25.6 ± 5.4**	**29.1 ± 4.3**	**-2.268**	**0.029***
Delayed Recall (number of words /12)	8.9 ± 2.6	10.1 ± 1.4	-1.812	0.076
Recognition (number of words /12)	11.6 ± 0.8	11.6 ± 0.9	-0.000	1.000
Doors Test				
Part A (/12)	**9.9 ± 2.1**	**11.3 ± 1**	**-2.736**	**0.009***
Part B (/12)	7.1 ± 2.7	7.9 ± 2.4	-0.999	0.324
Rey Figure				

Copy (/36)	35.3 ± 1.4	35.7 ± 0.7	-1.206	0.236
Recall (/36)	21.9 ± 7	19.7 ± 6.7	-1.009	0.320
Digit Forward Span				
Verbal span (/9)	5.2 ± 1.2	5.5 ± 0.7	-1.000	0.334
Visuospatial span (/9)	**4.6 ± 1.1**	**5.3 ± 1**	**-2.081**	**0.044***
Letters-Numbers Sequences	**8.6 ± 3.3**	**11.2 ± 2**	**-2.964**	**0.005***

Note : HC = Healthy Controls ; *p < 0.05

Concernant la comparaison entre les patients MH et leur groupe contrôle, les patients se retrouvent déficitaires de manière significative ($p < 0.05$ et $p < 0.001$) sur l'ensemble des tâches cognitives proposées (voir Table 1 du matériel supplémentaire), à l'exception des tâches de mémoire visuelle et d'anticipation (Brixton).

Quant aux sujets MH présymptomatiques, les comparaisons à leur groupe de sujets contrôles n'ont mis en évidence aucune différence significative pour les épreuves cognitives globales (voir Table 2 du matériel supplémentaire).

Epreuves de cognition sociale

Des différences significatives ($p < 0.05$) ont été mises en évidence entre les sujets MH et le groupe contrôle (Table 3). Le groupe de patients obtient de moins bonnes performances lors de l'épreuve de décodage d'émotions (ADFES), à la fois en condition statique (émotions de colère et de peur) et dynamique (Total et émotion de dégoût), lors d'une épreuve de TdE affective (Total et émotions de colère, de surprise et de fierté avec la tâche de Pierre et Marie), et lors d'une épreuve de TdE cognitive (TOM-15 deuxième ordre). En revanche, les sujets MH obtiennent des performances comparables à celles des sujets sains pour l'épreuve de connaissances sociales.

Table 3 : Scores de cognition sociale et scores comportementaux du groupe de sujets MH comparés à ceux du groupe contrôle.

	HD subjects *Mean ± SD*	**Hcs** *Mean ± SD*	***t***	***p***
Social cognition assessment				
ADFES static condition				
Total correct (/50)	33.7 ± 9.3	37.8 ± 5.7	-1.681	0.102
Neutral (/5)	4.6 ± 0.8	4.7 ± 0.6	-0.447	0.657
Happiness (/5)	4.5 ± 0.9	4.9 ± 0.4	-1.798	0.080

Surprise (/5)	4.7 ± 0.9	4.6 ± 0.9	0.350	0.728
Pride (/5)	2.5 ± 1.7	2.1± 1.9	0.788	0.436
Sadness (/5)	3.5 ± 1.6	3.7 ± 1.1	-0.570	0.572
Anger (/5)	**3.3 ± 1.7**	**4.3 ± 0.9**	**-2.323**	**0.026***
Fear (/5)	**1.9 ± 1.3**	**3 ± 1.6**	**-2.307**	**0.027***
Disgust (/5)	3.9 ± 1.3	4.5 ± 1.1	-1.476	0.158
Contempt (/5)	1.4 ± 1.6	2 ± 1.7	-1.143	0.260
Embarrass (/5)	3.3 ± 2	4.1 ± 1	-1.713	0.095
ADFES dynamic condition				
Total correct (/50)	**40.2 ± 8.1**	**44.7 ± 4.6**	**-2.151**	**0.038***
Neutral (/5)	5 ± 0	5 ± 0.2	-1.000	0.324
Happiness (/5)	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	0.000	1.000
Surprise (/5)	4.8 ± 0.7	4.9 ± 0.3	-0.588	0.560
Pride (/5)	3.6 ± 1.7	3.8 ± 1.7	-0.375	0.710
Sadness (/5)	3.7 ± 1.5	4.3 ± 0.9	-1.653	0.106
Anger (/5)	4.3 ± 1.4	4.8 ± 0.5	-1.675	0.102
Fear (/5)	3 ± 1.8	3.9 ± 1.2	-1.722	0.093
Disgust (/5)	**4.4 ± 0.9**	**4.9 ± 0.9**	**-2.230**	**0.032***
Contempt (/5)	2.4 ± 2	3.2 ± 2.1	-1.166	0.251
Embarrass (/5)	4.4 ± 1.3	4.8 ± 0.5	-1.467	0.151
RMET				
Basic emotions score (/10)	6.2 ± 1.3	6.3 ± 1.4	-0.229	0.820
Complexe emotions score (/10)	5.8 ± 1.8	6.3 ± 1.1	-0.975	0.336
Pierre and Marie Task				
Total (%)	**73.1± 17.7**	**83.3 ± 8.4**	**-2.301**	**0.027***
Neutral (%)	60.3 ± 17.7	67.1 ± 15.8	-1.235	0.225
Surprise (%)	**73.8 ± 19.8**	**84.2 ± 9.2**	**-2.102**	**0.043***
Anger (%)	**75.2 ± 19.5**	**87.9 ± 11.1**	**-2.477**	**0.018***
Pride (%)	**77.7 ± 19.5**	**92.7 ± 7.1**	**-3.200**	**0.003***
Embarrass (%)	78.4 ± 17.2	84.8 ± 10.7	-1.374	0.178
TOM-15				
First-order score (/8)	6.7 ± 2.1	7.4 ± 0.9	-1.385	0.173
Second-order score (/7)	**4.4 ± 2.3**	**6.3 ± 0.7**	**-3.461**	**0.001****
Comprehension score (/15)	13.8 ± 1.8	14.6 ± 0.6	-1.855	0.091
Social Norm Knowledge				
Correct detections (/22)	17.4 ± 4	18.8 ± 2.2	-1.325	0.193
False alarms (/22)	2 ± 1.7	3 ± 1.7	-1.859	0.071
Behavioral disorders questionnaire				
FBI				
Positif symptoms (such as irritability, scores /36)	3.6 ± 4.5	NA	NA	NA
Negatif symptoms (such as apathy, scores /36)	5.6 ± 7.6	NA	NA	NA

Note : HC = Healthy Controls ; NA = Non Applicable ;*p < 0.05 ; **p < 0.001

Les comparaisons de performances de cognition sociale entre les patients MH et leur groupe contrôle révèlent les mêmes atteintes que pour les comparaisons sur le groupe MH entier, sauf pour l'émotion de peur qui n'est pas significativement déficitaire lors de la comparaison entre les sous-groupes (Table 3 du matériel supplémentaire).

Quant aux sujets MH présymptomatiques, ils ne présentent pas de performances significativement différentes de leur groupe contrôle pour l'ensemble des épreuves de cognition sociale (Table 4 du matériel supplémentaire).

Les comparaisons entre les patients MH et les sujets MH présymptomatiques (Table 5 du matériel supplémentaire) révèlent une différence très significative ($p < 0.001$) pour la TdE cognitive (TOM-15 deuxième ordre). Quelques différences sont également observées pour l'émotion de peur en condition statique ($p = 0.051$) et dynamique ($p = 0.066$) de l'ADFES, pour l'émotion d'embarras de la condition statique ($p = 0.052$), ainsi que pour le premier ordre de la TOM-15 (0.076).

Echelles de comportement

Les questionnaires comportementaux remplis par un proche révèlent des troubles plus importants chez les patients symptomatiques comparés aux sujets MH présymptomatiques ($p < 0.05$) pour les symptômes à la fois positifs et négatifs (FBI) (Table 4).

Table 4 : Scores comportementaux des patients MH comparés aux sujets MH présymptomatiques.

	HD patient *Mean ± SD*	**Premanifest** *Mean ± SD*	***t***	***p***
Behavioral disorders questionnaire				
FBI				
Positif symptoms (such as irritability, scores /36)	**3.6 ± 4.5**	**1 ± 1.6**	**13.546**	**0.002***
Negatif symptoms (such as apathy, scores /36)	**5.6 ± 7.6**	**0.7 ± 1.3**	**10.684**	**0.006***

Note : *p < 0.05

Corrélations entre cognition sociale et comportement, et autres fonctions cognitives

Les corrélations ont été réalisées sur le groupe entier de sujets MH, entre leurs performances déficitaires aux épreuves de cognition sociale et leurs performances déficitaires aux autres tâches cognitives. Nous observons des corrélations significatives entre les scores lors de reconnaissance d'émotion de peur en condition statique (ADFES) et la majeure partie des mesures exécutives (Stroop, TMT, Brixton) d'efficience cognitive globale (MDRS), de

reconnaissance (HVLT), à la partie A du Doors Test, à l'épreuve du SDMT, et à l'épreuve d'empan visuospatial. Aucune corrélation entre le score pour l'émotion de colère en condition statique et les scores aux épreuves cognitives globales n'a été relevée. Pour la partie dynamique de l'ADFES, le score total est corrélé avec les scores suivants : partie B du TMT, partie A du *Doors Test* et empan verbal. Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le score pour l'émotion de dégoût en condition dynamique et les performances neuropsychologiques.

Le score total à l'épreuve de Pierre et Marie est corrélé au score à la partie A du *Doors Test*, ainsi qu'aux mesures d'empans verbal et visuospatial. Le score obtenu pour l'émotion de fierté se trouve corrélée à l'ensemble des scores du *Doors Test* et à la mesure d'empan visuospatial, tout comme le score pour l'émotion de surprise qui montre, en plus, des corrélations avec l'ensemble des scores du Stroop et du TMT. Enfin, le score pour l'émotion de colère est simplement corrélé avec la mesure d'empan verbal.

Le score de TdE de second ordre de la TOM-15 est quant à lui corrélé aux scores de fluences, au score au SDMT, au score à la partie couleurs du Stroop, de TMT, à la partie A du *Doors Test* ainsi qu'à l'ensemble des épreuves d'empans.

Les scores au questionnaire comportemental du FBI, qui différentient les 2 sous-groupes de sujets MH, sont corrélés avec certaines performances exécutives, notamment avec le Stroop et le TMT pour les symptômes positifs et négatifs du FBI, ainsi qu'avec le score cognitif global (MDRS) pour les symptômes négatifs.

Les corrélations sont exposées dans leur globalité dans la table 5 du matériel supplémentaire.

Corrélations entre troubles comportementaux et cognition sociale

Les scores au FBI du groupe de sujets MH sont corrélés significativement ($p < 0.05$) avec plusieurs scores de cognition sociale. Ainsi, les scores pour les symptômes négatifs du FBI sont corrélés avec 1) les scores de reconnaissance de la joie et de l'embarras ainsi qu'avec le score total de la condition statique de l'ADFES, 2) avec le score pour la reconnaissance de la tristesse pour la condition dynamique de l'ADFES, et avec les scores de 1er et 2^{eme}ordre à la TOM-15 (pour lesquels les corrélations sont les plus significatives ($p < 0.001$).

Les scores pour les symptômes positifs du FBI sont significativement corrélés aux scores pour la reconnaissance de la joie et de l'embarras en condition statique de l'ADFES et pour l'émotion de surprise de la tâche de TdE affective (Pierre et Marie). (Table 6 du matériel supplémentaire).

Atrophie des sujets MH

Les analyses de volume de substance grise, sur l'ensemble du cerveau, révèlent une atrophie du striatum avec une atteinte bilatérale du putamen et du noyau caudé (Figure 1 et Table 5). Le volume dans ces 4 régions cérébrales a été associé à l'âge estimé de début des symptômes de chacun des sujets MH (Figure 2). Ces résultats suggèrent que la perte de volume dans chacune de ces régions est d'autant plus grande que la distance par rapport au début des symptômes est faible ($p < 0.05$).

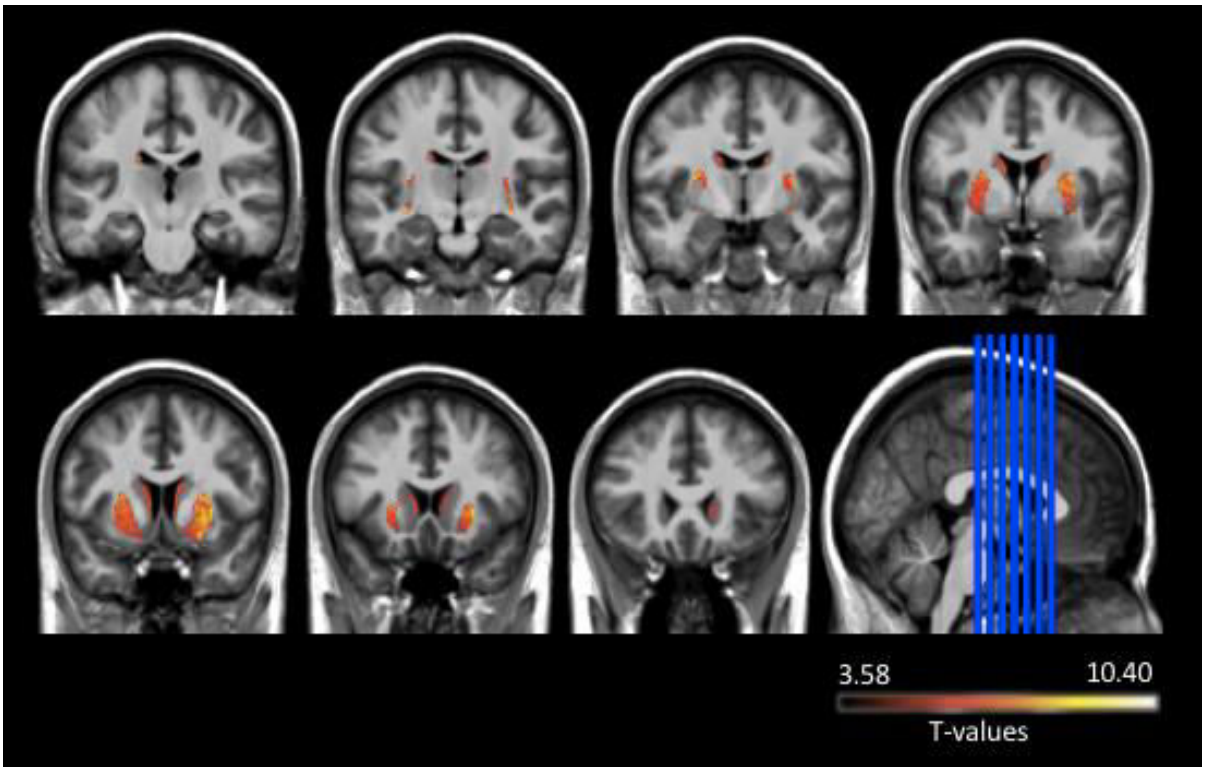

Figure 1 : Atrophie de substance grise chez les sujets MH comparés au groupe contrôles ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster> 100 mm3). Les détails sont reportés dans la Table 5.

Table 5 : Résultats voxel à voxel montrant les régions cérébrales pour lesquelles le volume de substance grise est significativement réduit chez les sujets MH par rapport au groupe contrôle ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster > 100 mm3).

Region	Cluster Size (mm^3)	Hemisphere	MNI Coordinates			T
			X	*y*	*Z*	
Putamen	5046	Right	24	6	-12	10.40
Putamen	4749	Left	-30	-12	-11	8.67
Caudate	1171	Left	-18	-22	24	6.15
Caudate	881	Right	8	6	3	5.18

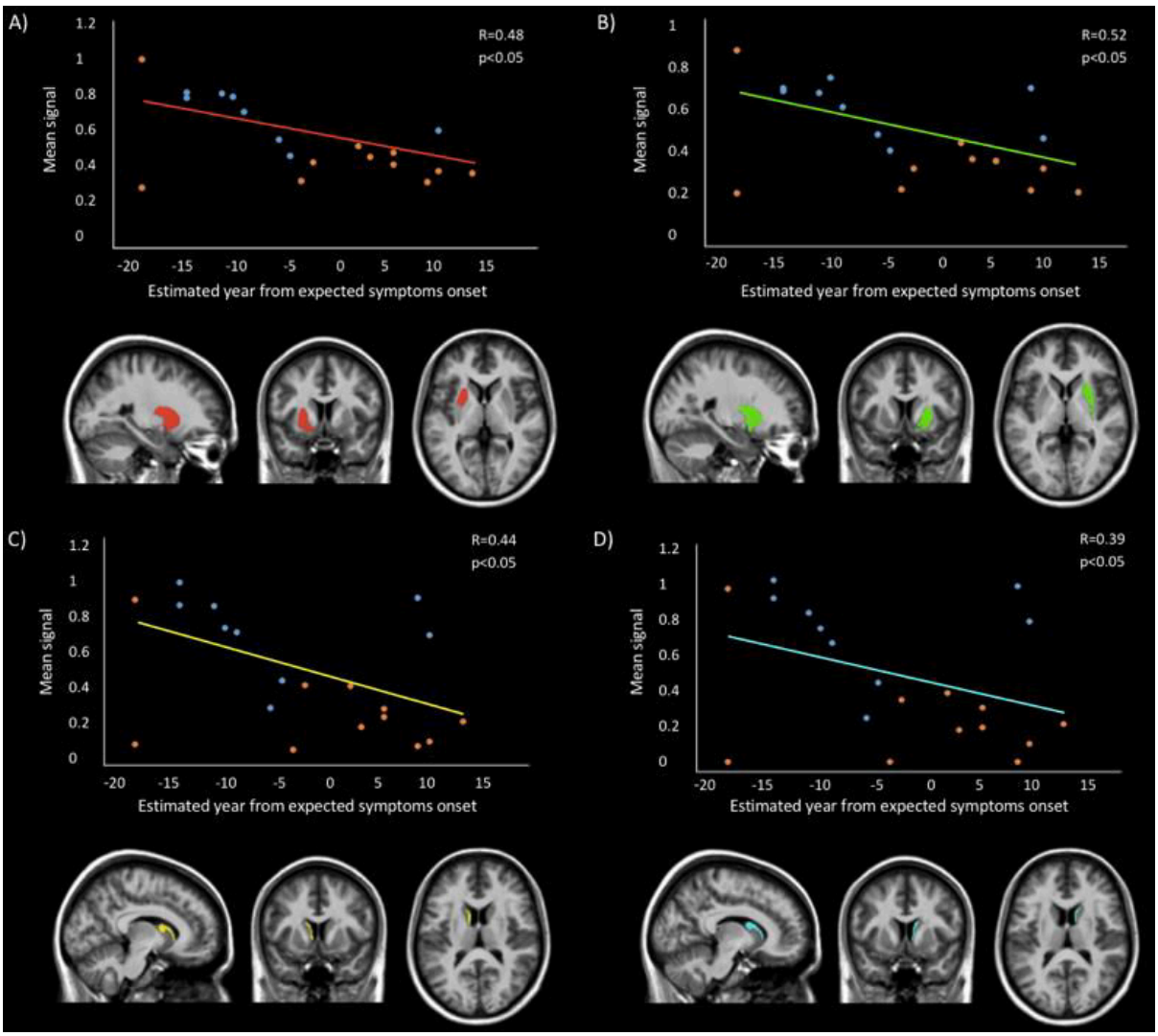

Figure 2 : Corrélations entre le volume de substance grise dans le putamen gauche (A), le putamen droit (B), le noyau caudé gauche (C) et le noyau caudé droit (D), et l'âge estimé du début des symptômes pour chaque sujet MH. En bleu, les sujets MH présymptomatiques, en orange, les patients MH symptomatiques.

Corrélations anatomo-cliniques

Afin d'identifier les régions impliquées dans les déficits de cognition sociale chez les sujets MH, des régressions multiples ont été réalisées, en corrigeant chaque fois pour le niveau cognitif global (MDRS). Les corrélations significatives sont reportées dans la Table 8 du matériel supplémentaire.

Concernant la performance pour la reconnaissance d'émotions en condition dynamique (score total ADFES), on retrouve une corrélation avec le volume de substance grise dans le lobule pariétal inférieur gauche et dans la région occipitale moyenne droite (Figure 3).

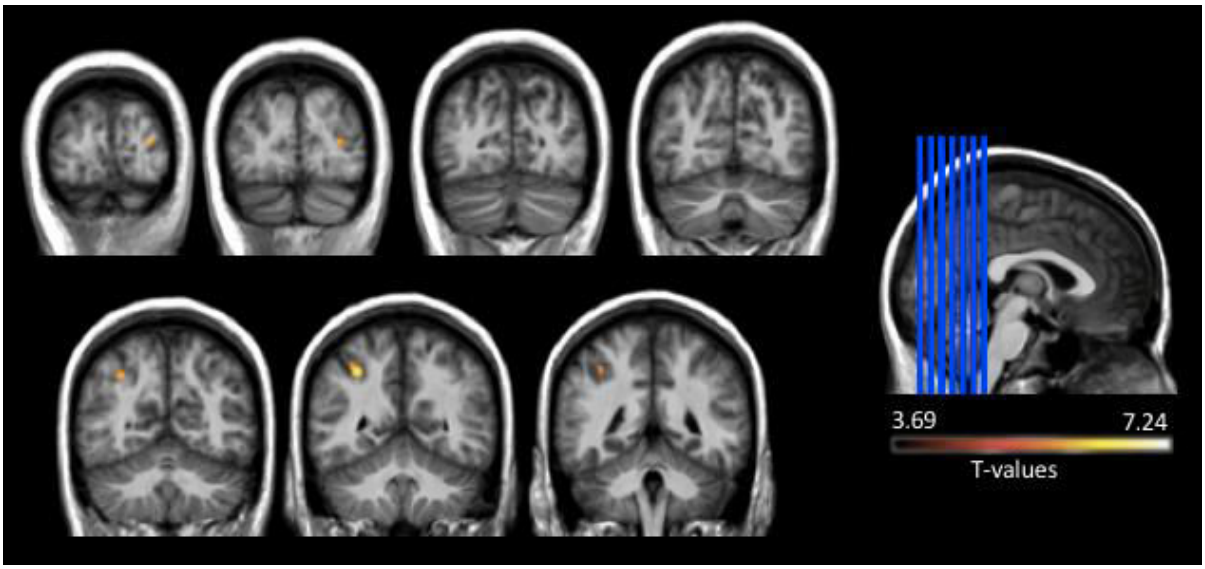

Figure 3 : Corrélations entre le volume de substance grise et les scores totaux cognitifs retrouvées lors de l'épreuve de décodage d'émotions en condition dynamique (ADFES) ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster > 100 mm3).

Pour la TdE affective, le score total (Tâche de Pierre et Marie) est corrélé avec les volumes des gyri gauches post central et de Heschl, du gyrus précentral droit, des lobes temporaux et pariétaux supérieurs gauches, ainsi que de l'insula et du putamen de manière bilatérale (Figure 4).

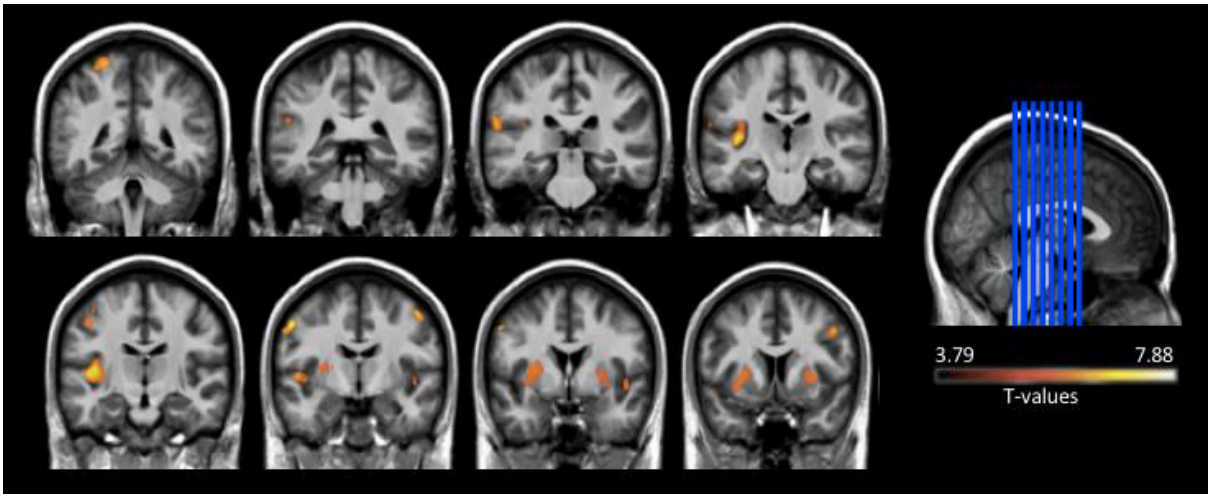

Figure 4 : Corrélations entre le volume de substance grise et les scores totaux retrouvées lors de l'épreuve de TdE affective (Pierre et Marie) ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster > 100 mm3).

Enfin, le score de 2ème ordre (TOM-15) est corrélé avec le volume de substance grise dans le gyrus précentral gauche et du noyau caudé bilatéral (Figure 5).

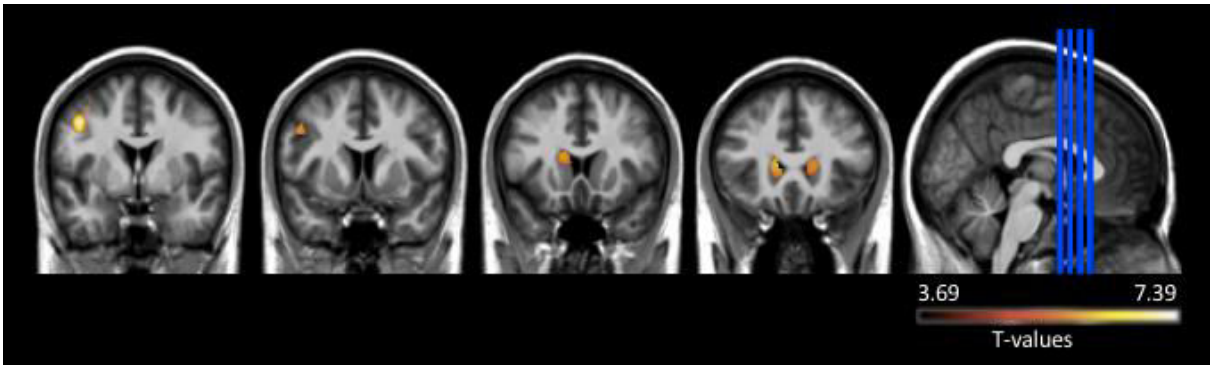

Figure 5 : Corrélations entre le volume de substance grise et les scores de 2ème ordre retrouvés lors de l'épreuve de TdE cognitive (TOM-15) ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster > 100 mm3).

La répartition de l'ensemble des sujets MH pour cette analyse de corrélation permet d'illustrer la différence très significative ($p < 0.001$) observée entre les 2 sous-groupes de sujets MH (voir supra) pour le score de 2ème ordre de TOM-15 s (Figure 6).

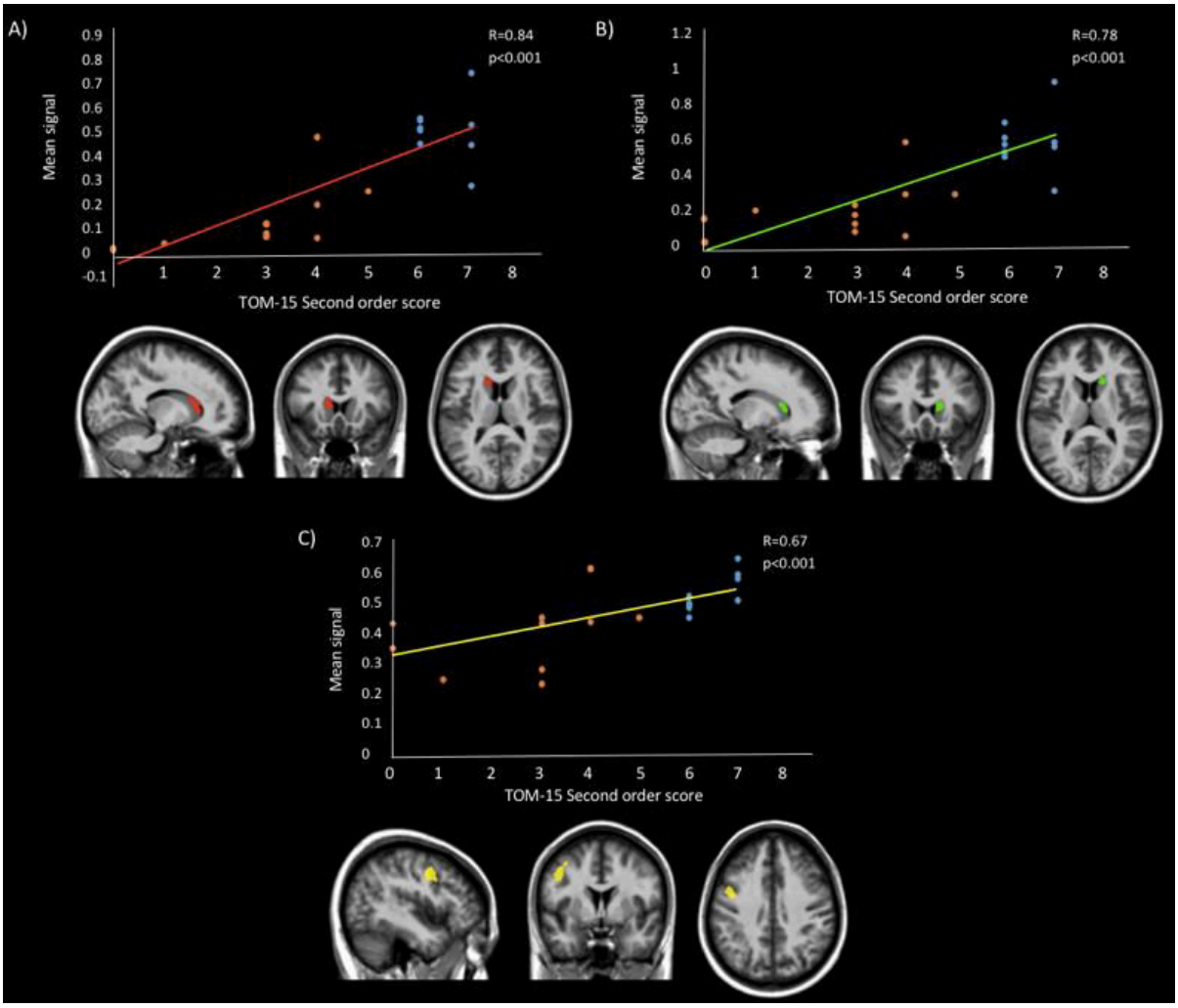

Figure 6 : Corrélations entre le volume de substance grise dans le noyau caudé gauche (A), le noyau caudé droit (B), et le gyrus précentral gauche (C) et les scores de 2^{em}ordre de TdE cognitive (TOM-15) pour chaque sujet MH. En bleu, les sujets MH présymptomatiques, en orange, les patients MH symptomatiques.

Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence des troubles de différentes dimensions de la cognition sociale chez des patients avec MH et une préservation de ces capacités chez les sujets à un stade présymptomatique de la maladie. Nous avons voulu déterminer si ces changements dans les capacités de cognition sociale étaient liés à l'altération d'autres fonctions cognitives, et surtout, nous voulions apporter des éléments de réponse concernant le lien entre ces modifications de la cognition sociale et les modifications comportementales observées chez ces sujets. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence un lien entre les déficits de

cognition sociale et certaines performances exécutives, mnésiques ou attentionnelles, mais surtout, entre certains symptômes comportementaux et les déficits de cognition sociale. Enfin, pour la première fois dans cette pathologie, nous avons montré que ces déficits étaient sous-tendus par les modifications cérébrales dans des régions qui sont également des régions clés de la cognition sociale, comme les régions pariétales ou l'insula. Nos résultats soulignent surtout le rôle de structures cérébrales atteintes dans la MH, notamment celles concernant les noyaux gris centraux. L'ensemble de ces résultats permet donc de donner du sens aux déficits décrits dans cette population.

Déficits de cognition sociale

Les comparaisons entre notre groupe de sujets MH et les sujets contrôles ont révélé une atteinte des capacités de cognition sociale, notamment lors de la reconnaissance d'émotions. Les performances de sujets MH sont inférieures à celles des sujets contrôles dans la reconnaissance d'émotions (ADFES) pour le score de peur et de tristesse en condition statique (photos), et pour le dégoût et le score total en condition dynamique (courtes vidéos). Ceci est en accord avec les données de la littérature suggérant une atteinte préférentielle des émotions négatives, du moins aux premiers stades de la pathologie (Henley et al., 2012), et une atteinte globale, quelle que soit la modalité de présentation (Bora et al., 2016), dans ce cas, statique ou dynamique (légèrement plus sensible pour la modalité dynamique). Pour la première fois, la reconnaissance d'émotions *self-conscious* (embarras, fierté et mépris) était spécifiquement analysée. Nous n'avons pas mis en évidence d'atteinte pour ces émotions pour le groupe entier de sujets MH. Les analyses complémentaires comparant les sous-groupes de patients symptomatiques et de sujets MH présymptomatiques à leurs sous-groupes de sujets contrôles respectifs suggèrent que ces difficultés pouvaient n'apparaître qu'à la phase symptomatique de la MH.

Concernant la TdE affective, la première épreuve (version française du RMET) n'a pas mis en évidence de déficit particulier chez les sujets MH comparés au groupe contrôle. Ceci pourrait s'expliquer par la nature même de la tâche qui relève davantage d'un décodage émotionnel (à partir de la zone des yeux du visage), plutôt que d'une véritable inférence émotionnelle, telle qu'elle est réalisée en contexte dans la tâche de Pierre et Marie. En effet, cette seconde

épreuve (Tâche de Pierre et Marie) a pu mettre en évidence un déficit global dans l'inférence émotionnelle chez ces sujets MH, plus particulièrement concernant les émotions de surprise et de colère (émotion basique), ainsi que l'émotion de fierté (émotion self-conscious). Contrairement au simple décodage émotionnel évoqué plus haut, l'inférence d'une émotion self-conscious est déficitaire. A l'image des tâches de l'ADFES, les analyses complémentaires comparant les sous-groupes de patients symptomatiques et de sujets MH présymptomatiques à leurs sous-groupes de sujets contrôles respectifs, n'a pas montré de déficits en TdE affective à la phase présymptomatique de la MH. Ces troubles seraient donc susceptibles d'apparaître uniquement en phase symptomatique de la pathologie, comme l'avaient suggéré de précédents travaux (Adjeroud et al., 2016; Maurage et al., 2016).

Quant à la TdE cognitive, l'épreuve TOM-15 a révélé une atteinte des capacités de représentations mentales chez ces sujets MH, confirmant ainsi les données de la littérature (pour revue, voir Bora et al., 2016). Seules les représentations les plus complexes (2ème ordre) sont significativement altérées, suggérant ainsi des difficultés naissantes chez ces sujets. Les questions de compréhension (de complexité équivalente) étant réussies, ces déficits de TdE ne peuvent donc pas être attribués à la charge mentale, notamment en mémoire de travail, qu'impliquent ces représentations (Gregory et al., 2002). De plus, les comparaisons réalisées entre le sous-groupe de patients et le sous-groupe de sujets présymptomatiques ont mis en avant des différences très significatives sur cette mesure, les scores de ces sujets étant d'ailleurs équivalents à ceux des sujets contrôles, suggérant ainsi que ce déficit n'apparaîtrait qu'à la phase symptomatique de la MH, ceci étant aussi en accord avec les données de plusieurs études (Adjeroud et al., 2016; Maurage et al., 2016; Saft et al., 2013).

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la comparaison entre les sujets MH et le groupe contrôle pour l'épreuve de connaissances sociales (Règles sociales). La même constatation a été effectuée en comparant les sujets MH symptomatiques et présymptomatiques à leurs sous-groupes contrôles respectifs. Ce type d'épreuve nécessite notamment des capacités de mémoire sémantique opérantes. Cette dernière est longtemps préservée chez ces patients (Paulsen et al., 1995), ce qui pourrait expliquer une absence de déficit lors de cette épreuve à un stade précoce de la pathologie.

Liens entre cognition sociale et autres fonctions cognitives

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus concernant l'implication des fonctions cognitives globales dans les déficits de la cognition sociale observés chez les sujets MH. Notre étude a tenté d'apporter des éléments complémentaires sur ce point. Le groupe de sujets MH de notre étude obtenait des performances déficitaires par rapport au groupe contrôle dans plusieurs dimensions de la cognition, notamment sur le plan de l'efficience cognitive globale, pour certaines fonctions exécutives (flexibilité spontanée et réactive), en attention sélective, en mémoire de travail, pour certaines mesures de la mémoire épisodique verbale et visuelle, et en vitesse de traitement. Les corrélations réalisées sur le groupe de sujets MH entre ces performances et celles de cognition sociale ont souligné que les déficits en flexibilité réactive étaient corrélés à ceux relevés en décodage d'émotions en conditions statique et dynamique (ADFES), ainsi qu'en 2ème ordre de la TdE cognitive (TOM-15). Les perturbations de la mémoire visuelle étaient également corrélées à ces déficits de cognition sociale, ainsi qu'à ceux retrouvés lors de l'épreuve de TdE affective (Pierre et Marie). Enfin, les déficits de mémoire de travail se trouvaient corrélés à l'ensemble de ces épreuves de cognition sociale. Ces résultats relativisent l'indépendance entre les déficits de cognition sociale et les déficits des autres fonctions cognitives décrite dans certaines études (Eddy et al., 2012; Lagravinese et al., 2017; Larsen et al., 2016). En effet, les corrélations obtenues dans notre étude suggèrent une implication des fonctions exécutives, notamment de flexibilité réactive dans le traitement des stimuli sociaux, pouvant se justifier par la nécessité de passer d'un set cognitif ou émotionnel à un autre durant les épreuves. De plus, les corrélations retrouvées entre les déficits de cognition sociale et de mémoire visuelle pourraient s'expliquer par la nécessité de faire appel à sa mémoire pour traiter ces stimuli et par la modalité principalement visuelle de l'ensemble de nos tâches (seule la TOM-15 possède une dimension à la fois visuelle et verbale). Enfin, les corrélations avec la mémoire de travail pourraient se justifier par le coût cognitif important de ces épreuves de cognition sociale, qui demandent à la fois de maintenir en mémoire de travail les différentes émotions possibles (ADFES et Pierre et Marie), mais aussi qui demandent un effort important en mémoire de travail pour pouvoir élaborer des représentations complexes de 2ème ordre (TOM-15).

Enfin, les corrélations entre les déficits de cognition sociale et les symptômes comportementaux, décrits à travers le questionnaire remplis par les proches des sujets MH, nous ont permis d'apporter plusieurs éléments de réponses quant aux liens existant entre ces dimensions. Tout d'abord, les comparaisons entre les patients MH et les sujets MH présymptomatiques ont révélé que les troubles du comportement seraient plus importants en phase symptomatique de la pathologie. De plus, le résultat le plus significatif de ces analyses a mis en évidence que les symptômes négatifs comportementaux, tels la dépression et l'apathie, se trouvaient corrélés à la majorité des déficits de cognition sociale (décodage d'émotions et TdE cognitive). Cette constatation permet alors de suggérer un lien étroit entre les troubles comportementaux observés dans la MH et les déficits dans certaines modalités de la cognition sociale.

Bases cérébrales des déficits de cognition sociale

De manière consistance avec les données de la littérature, les comparaisons entre les sujets MH et le groupe contrôle ont révélé une perte de volume de substance grise dans les régions striatales (putamen et noyaux caudés bilatéraux). Les corrélations entre l'atrophie dans chacune de ces 4 régions et la distance du début des symptômes ont révélé que la répartition de l'ensemble des sujets MH (patients et sujets présymptomatiques) suivait un continuum. L'atteinte de ces structures serait présente même avant l'apparition des symptômes cliniques et progresserait au cours de l'évolution de la pathologie (Aylward et al., 1994; Paulsen et al., 2006; Rosas et al., 2008).

Afin de voir si les performances déficitaires en cognition sociale étaient sous-tendues par des changements cérébraux, nous avons analysé les corrélations anatomo-cliniques entre ces performances et l'ensemble du volume cérébral. Premièrement, la reconnaissance d'émotions en condition dynamique, en d'autres termes lorsque l'on voit l'émotion se former sur le visage d'un personnage, est corrélée à la perte de volume de substance grise dans des régions pariétale inférieure gauche et occipitale moyenne droite. Ces deux régions étant particulièrement utiles au réseau à la fois attentionnel (pariétal inférieur, Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; Schurz et al., 2014) et aussi dans l'analyse d'émotions faciales (Puce et al.,

1995), la diminution de leur volume pourrait donc expliquer les difficultés retrouvées chez nos sujets lors de ce type de tâches.

L'inférence d'émotions basiques et self-conscious chez autrui (TdE affective), se trouve corrélée à la perte de volume de substance grise dans les régions entourant le sillon central, dans les lobes temporaux et pariétaux supérieurs gauches, ainsi que dans l'insula et le putamen de manière bilatérale. Certaines de ces régions (insula et putamen) sont décrites comme faisant partie du circuit cortico-striatal atteint dans la MH et entraînant notamment des difficultés dans la reconnaissance d'émotions négatives (Bora et al., 2016). La perte de volume dans ces régions pourrait donc aussi être liée aux difficultés dans l'inférence d'émotions basiques ainsi que self-conscious, et ce sans distinction de valence émotionnelle.

Quant au niveau élaboré de la TdE cognitive (représentations de 2ème ordre), il est corrélé avec la perte de volume du gyrus précentral gauche et des noyaux caudés. Ces derniers constituant une partie du striatum, nous pouvons supposer que cette corrélation avec les déficits de cognition sociale proviendrait de l'atteinte d'une partie du réseau de la TdE cognitive, un réseau comprenant les parties dorsales à la fois des régions préfrontales, du cortex cingulaire antérieur et du striatum (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). L'atteinte précoce du striatum chez ces sujets, qui est bien établie dans la littérature et que nous avons mise en évidence en comparant le volume cérébral des sujets MH et des sujets contrôle, pourrait alors perturber le fonctionnement de ce réseau.

Limites et conclusion

La principale limite de ce travail est la taille restreinte des sous-groupes de patients MH et de sujets MH présymptomatiques.

Néanmoins, cette étude a permis, pour la première fois, de mettre en évidence les régions cérébrales dont le volume est associé aux déficits dans la perception des émotions, dans la TdE affective et dans la TdE cognitive en phase précoce de la MH. Nous avons également pu constater l'implication de certaines fonctions cognitives globales dans le fonctionnement de la cognition sociale. Enfin, les corrélations effectuées entre ces déficits et les troubles comportementaux soulignent un lien entre ces deux dimensions. L'apathie et la dépression étant deux symptômes prégnants dans cette pathologie et compte tenu de l'absence, à l'heure

actuelle, de traitement pour soigner l'apathie (Martinez-Horta et al., 2016), il est important de comprendre l'implication de ces déficits de cognition sociale afin de pouvoir proposer une meilleure prise en charge de ces symptômes.

References

Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012

Adjeroud, N., Besnard, J., Massioui, N. El, Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., … Allain, P. (2016). Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(1), 89–99. https://doi.org/10.1093/scan/nsv093

Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., … Le Gall, D. (2011). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology*, *25*(6), 741–751. https://doi.org/10.1037/a0024408

Aylward, E. H., Brandt, J., Codori, A. M., Mangus, R. S., Barta, P. E., & Harris, G. J. (1994). Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology*, *44*(5), 823–8. https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.823

Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition. *Bury St. Edmunds, UK : Thames Valley Test Company.*

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind" ? *Cognition*, *21*(1), 37–46. https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*(2), 241–251. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00715

Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *297*, 131–140. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001

Brothers, L., & Ring, B. (1992). A Neuroethological Framework for the Representation of Minds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(2), 107–118. https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.2.107

Brüne, M., Blank, K., Witthaus, H., & Saft, C. (2011). "Theory of mind" is impaired in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *26*(4), 671–678. https://doi.org/10.1002/mds.23494

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton tests. *Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company Limited.*, 2–4.

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124031

Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017

Craufurd, D., & Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Oxford Monographs on Medical Genetics*, *45*, 62–94. Retrieved from https://pdfs.semanticscholar.org/41e2/ee196b12723fd99fa35f2788fa26e6321354.pdf

Craufurd, D., Thompson, J. C., & Snowden, J. S. (2001). Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, *14*(4), 219–226. https://doi.org/.

Desgranges, B., Laisney, M., Bon, L., Duval, C., Mondou, A., Bejanin, A., … Eustache, F. (2012). TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Revue de Neuropsychologie*, *4*(3), 216–220. https://doi.org/10.1684/nrp.2012.0232

Dogan, I., Saß, C., Mirzazade, S., Kleiman, A., Werner, C. J., Pohl, A., … Reetz, K. (2014). Neural correlates of impaired emotion processing in manifest Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(5), 671–680. https://doi.org/10.1093/scan/nst029

Eddy, C. M., & Rickards, H. E. (2012). Moral judgment and decision making in Huntington's disease. *Basal Ganglia*, *2*(3), 139–142. https://doi.org/10.1016/j.baga.2012.07.002

Eddy, C. M., & Rickards, H. E. (2015). Theory of Mind Can Be Impaired Prior to Motor Onset in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, *29*(5), 792–798. https://doi.org/10.1037/neu0000190

Eddy, C. M., Sira Mahalingappa, S., & Rickards, H. E. (2012). Is Huntington's disease associated with deficits in theory of mind? *Acta Neurologica Scandinavica*, *126*(6), 376–383. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01659.x

Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(4), 752–764. https://doi.org/10.1093/brain/awf079

Harrington, D. L., Liu, D., Smith, M. M., Mills, J. A., Long, J. D., Aylward, E. H., & Paulsen, J. S. (2014). Neuroanatomical correlates of cognitive functioning in prodromal Huntington disease. *Brain and Behavior*, *4*(1), 29–40. https://doi.org/10.1002/brb3.185

Henley, S. M. D., Novak, M. J. U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S. J., & Warren, J. D. (2012, January). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.002

Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Warren, J. D., Frost, C., Scahill, R. I., … Tabrizi, S. J. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2152–60. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.025

Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders*, (2), 1–3. Retrieved from http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/uhdrs.pdf

Kertesz, A., Davidson, W., & Fox, H. (1997). Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *24*(1), 29–36. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9043744

Kipps, C. M., Duggins, A. J., McCusker, E. A., & Calder, A. J. (2007). Disgust and Happiness Recognition Correlate with Anteroventral Insula and Amygdala Volume Respectively in Preclinical Huntington's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(7), 1206–1217. https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1206

Lagravinese, G., Avanzino, L., De Ferrari, A. R., Marchese, R., Serrati, C., Mandich, P., … Pelosin, E. (2017). Theory of mind is impaired in mild to moderate Huntington's disease independently from global cognitive functioning. *Frontiers in Psychology*, *8*(JAN), 80. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00080

Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Gade, A., Nielsen, J. E., & Vogel, A. (2016). Do I misconstrue? Sarcasm detection, emotion recognition, and theory of mind in Huntington disease. *Neuropsychology*, *30*(2), 181–189. https://doi.org/10.1037/neu0000224

Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., van Duijn, E., Fernandez-Bobadilla, R., Carceller, M., Pagonabarraga, J., … Kulisevsky, J. (2016). Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *25*, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008

Mason, S. L., Zhang, J., Begeti, F., Guzman, N. V., Lezar, A. S., Rowe, J. B., … Hampshire, A. (2015). The role of the amygdala during emotional processing in Huntington's disease: From pre-manifest to late stage disease. *Neuropsychologia*, *70*, 80–89. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.017

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Bellak, L., Karasu, T.B., Editors. Geriatric Psychiatry. New York: Grune & Stratton*.

Maurage, P., Lahaye, M., Grynberg, D., Jeanjean, A., Guettat, L., Verellen-Dumoulin, C., … Constant, E. (2016). Dissociating emotional and cognitive empathy in pre-clinical and clinical Huntington's disease. *Psychiatry Research*, *237*, 103–108. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.070

Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *18*(4), 193–197. https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000191292.17964.bb

Montoya, A., Price, B. H., Menear, M., & Lepage, M. (2006, January). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. https://doi.org/.

Novak, M. J. U., Seunarine, K. K., Gibbard, C. R., Hobbs, N. Z., Scahill, R. I., Clark, C. A., & Tabrizi, S. J. (2014). White matter integrity in premanifest and early Huntington's disease is related to caudate loss and disease progression. *Cortex*, *52*(1), 98–112. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.009

Paulsen, J. S., Magnotta, V. A., Mikos, A. E., Paulson, H. L., Penziner, E., Andreasen, N. C., & Nopoulos, P. C. (2006). Brain Structure in Preclinical Huntington's Disease. *Biological Psychiatry*, *59*(1), 57–63. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.003

Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Butters, N., Swenson, M. R., & Bondi, M. W. (1995). Discrimination of cortical from subcortical dementias on the basis of memory and problem-solving tests. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(1), 48–58. https://doi.org/10.1002/1097-4679(199501)51:1<48::AID-JCLP2270510109>3.0.CO;2-E

Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V., … Gray, J. A. (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, *265*(1408), 1809–17. https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0506

Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., … David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*(October), 495–498. https://doi.org/10.1038/39051

Puce, A., Allison, T., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1995). Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1192–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500143

Reiner, A., Dragatsis, I., & Dietrich, P. (2011). Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *International Review of Neurobiology*, *98*, 325–72. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00014-6

Rey, A. (1959). Test de copie d'une figure complexe. *Paris, F : ECPA*.

Robotham, L., Sauter, D. A., Bachoud-Lévi, A.-C., & Trinkler, I. (2011). The impairment of emotion recognition in Huntington's disease extends to positive emotions. *Cortex*, *47*(7), 880–884. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.02.014

Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., … Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and

heterogeneity. *Brain*, *131*(4), 1057–1068. https://doi.org/10.1093/brain/awn025

Saft, C., Lissek, S., Hoffmann, R., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., & Br??ne, M. (2013). Mentalizing in preclinical Huntington's disease: An fMRI study using cartoon picture stories. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(2), 154–162. https://doi.org/10.1007/s11682-012-9209-9

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009

Shoulson, I., & Fahn, S. (1979). Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology*, *29*(1), 1–3. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/154626

Smith, A. (1982). Symbol Digit Modalities Test. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.

Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., … Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*(6), 688–701. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00221-X

Sprengelmeyer, R., Schroeder, U., Young, A. W., & Epplen, J. T. (2006). Disgust in pre-clinical Huntington's disease: A longitudinal study. *Neuropsychologia*, *44*(4), 518–533. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.003

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., Lange, H., Hömberg, V., … Rowland, D. (1996). Loss of disgust: Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, *119*(5), 1647–1665. https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1647

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651

Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., … Frackowiak, R. S. J. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(Pt 8), 1815–1828. https://doi.org/10.1093/brain/awf179

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2004). Putting the self into self-conscious emotions: A theoretical model. *Psychological Inquiry*, *15*(2), 103–125. https://doi.org/http://dx.doi.org.ezproxy1.lib.asu.edu/10.1207/s15327965pli1502_01

Visser, E., Keuken, M. C., Douaud, G., Gaura, V., Bachoud-Levi, A. C., Remy, P., … Jenkinson, M. (2016). Automatic segmentation of the striatum and globus pallidus using MIST: Multimodal Image Segmentation Tool. *NeuroImage*, *125*, 479–497. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.013

Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, *369*(9557), 218–228. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1

Wechsler, D. (1997). WECHSLER MEMORY SCALE-THIRD EDITION (WMS-III). Retrieved from http://www.pearsonassessments.com/HAIWEB/Cultures/enus/Productdetail.htm?Pid=01

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in My insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, *40*(3), 655–664. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00679-2

Matériel Supplémentaire

Table 1 : Scores cognitifs du groupe de patients MH comparés à leur groupe de sujets contrôles.

	Manifest HD *Mean ± SD*	**HCs** *Mean ± SD*	***U***	***z***	***p***
General cognitive assessment					
MDRS total (maximum = 144)	**134 ± 7.9**	**142.2 ± 1.99**	**15**	**-2.167**	**0.030***
Lexical verbal fluency (letters P, R and V total correct in 2 min)	**41.9 ± 24.1**	**59.4 ± 15.5**	**27**	**-2.955**	**0.003***
Semantic Verbal Fluency (animals total correct in 2 min)	**23.3 ± 4.1**	**35.7 ± 7.2**	**8.5**	**-3.382**	**< 0.001****
Symbol Digit Modalities Test (total correct in 90 sec)	**31.5 ± 10.2**	**50.1 ± 11.9**	**10.5**	**-3.250**	**0.001***
Stroop					
Colour Stroop (total correct in 45 seconds)	**66 ± 18**	**79.1 ± 16.2**	**12.5**	**-3.119**	**0.002***
Reading Stroop (total correct in 45 seconds)	**79.2 ± 17.5**	**96 ± 23.8**	**28**	**-2.101**	**0.036***
Inference Stroop (total correct in 45 seconds)	**35.1 ± 16.2**	**48.7 ± 11.8**	**25**	**-2.298**	**0.022***
Trail Making Test					
TMT part A (time in seconds)	**57.3 ± 20.7**	**29.4 ± 11.8**	**5**	**3.618**	**< 0.001****
TMT part B (time in seconds)	**128.8 ± 73.1**	**71.8 ± 32.5**	**28.5**	**2.068**	**0.039***
Brixton					
Total number of errors	8.6 ± 5	5.2 ± 2.7	36.5	1.543	0.123
Hopkins Verbal Learning Test					
Total of the three recall (number of words /36)	**22.9 ± 3.5**	**27.9 ± 4.5**	**22.5**	**2.462**	**0.014***
Delayed Recall (number of words /12)	**7.8 ± 2.2**	**9.9 ± 7.8**	**30**	**1.970**	**0.049***
Recognition (number of words /12)	11.5 ± 0.9	11.5 ± 1.2	51	0.591	0.756
Doors Test					
Part A (/12)	8.6 ± 2.1	11 ± 1.3	42	-1.182	0.237
Part B (/12)	5.9 ± 2.1	7.4 ± 2.7	48	-0.788	0.431
Rey Figure					
Copy (/36)	34.7 ± 1.8	35.6 ± 0.8	34.5	-1.102	0.271
Recall (/36)	18.8 ± 5.2	19.6 ± 7.2	47	0.152	0.879
Digit Forward Span					
Verbal span (/9)	**4.6 ± 0.9**	**5.5 ± 0.5**	**29**	**-2.036**	**0.042***
Visuospatial span (/9)	**3.8 ± 0.6**	**5.1 ± 0.9**	**21.5**	**-2.528**	**0.011***
Letters-Numbers Sequences	**6.9 ± 2.8**	**10.5 ± 2.2**	**19.5**	**-2.659**	**0.007***

Note : HC = Healthy Controls ; *p < 0.05 ; **p < 0.001

Table 2 : Scores cognitifs du groupe de sujets MH présymptomatiques comparés à leur groupe de sujets contrôles.

	Premanifest *Mean ± SD*	**HCs** *Mean ± SD*	***U***	***z***	***p***
General cognitive assessment					
MDRS total (maximum = 144)	141.6 ± 4.2	142.9 ± 2.5	25.5	-0.962	0.336
Lexical verbal fluency (letters P, R and V total correct in 2 min)	58.3 ± 14.4	59.5 ± 11.6	17.5	-1.732	0.083
Semantic Verbal Fluency (animals total correct in 2 min)	37.2 ± 8.3	36.1 ± 6.4	28.5	0.674	0.501
Symbol Digit Modalities Test (total correct in 90 sec)	57.1 ± 15.9	59.4 ± 4.5	28	-0.722	0.470
Stroop					
Colour Stroop (total correct in 45 seconds)	83.5 ± 14.2	88.6 ± 10.2	24.5	-1.058	0.290
Reading Stroop (total correct in 45 seconds)	95.8 ± 13.3	93.3 ± 12.3	29	0.744	0.200
Inference Stroop (total correct in 45 seconds)	49.2 ± 13.7	54.6 ± 8.5	30	-0.529	0.597
Trail Making Test					
TMT part A (time in seconds)	37.4 ± 22.7	31.9 ± 11.5	31.5	0.385	0.700
TMT part B (time in seconds)	53.8 ± 34.7	55 ± 12.8	24	-1.107	0.268
Brixton					
Total number of errors	3.4 ± 1	3.6 ± 0.9	30	-0.042	0.972
Hopkins Verbal Learning Test					
Total of the three recall (number of words /36)	28.9 ± 5.6	31.3 ± 3.5	30.5	-0.481	0.630
Delayed Recall (number of words /12)	10.2 ± 2.5	10.5 ± 0.8	26.5	-0.866	0.386
Recognition (number of words /12)	11.8 ± 0.7	11.8 ± 0.5	32	0.337	0.736
Doors Test					
Part A (/12)	11.3 ± 0.9	11.6 ± 0.5	30.5	-0.048	0.961
Part B (/12)	8.4 ± 2.7	8.3 ± 2	33.5	0.192	0.630
Rey Figure					
Copy (/36)	35.9 ± 0.3	35.9 ± 0.3	35.5	0.000	1.000
Recall (/36)	25.1 ± 7.3	23.4 ± 6.4	18.5	1.636	0.102
Digit Forward Span					
Verbal span (/9)	5.9 ± 1.1	5.8 ± 0.7	31.5	0.385	0.700
Visuospatial span (/9)	5.6 ± 0.7	5.5 ± 1.2	35	0.048	0.961
Letters-Numbers Sequences	10.7 ± 2.7	11.9 ± 1.6	22.5	-1.251	0.211

Note : HC = Healthy Controls

Table 3 : Scores de cognition sociale du groupe de patients MH symptomatiques comparés à leur groupe de sujets contrôles.

	Manifest HD *Mean ± SD*	**HCs** *Mean ± SD*	***U***	***z***	***p***
Social cognition assessment					
ADFES static condition					
Total correct (/50)	28.5 ± 9.2	36 ± 6.6	31.5	-1.871	0.061
Neutral (/5)	4.5 ± 1	4.6 ± 0.7	58.5	-0.098	0.921
Happiness (/5)	4.3 ± 1.1	4.8 ± 0.6	44	-1.051	0.293
Surprise (/5)	4.5 ± 1.2	4.5 ± 1	60.5	0.033	0.974
Pride (/5)	1.9 ± 1.2	1.7 ± 1.8	54	0.394	0.694
Sadness (/5)	2.9 ± 1.8	3.5 ± 1.1	51.5	-0.558	0.578
Anger (/5)	**2.5 ± 1.9**	**4.4 ± 0.7**	**25**	**-2.298**	**0.022***
Fear (/5)	1.2 ± 1	2.5 ± 1.6	31.5	-1.871	0.061
Disgust (/5)	3.5 ± 1.5	4.3 ± 1.3	38	-1.445	0.149
Contempt (/5)	0.7 ± 1.2	1.8 ± 2	42.5	-1.149	0.251
Embarrass (/5)	2.3 ± 2.2	3.9 ± 1.2	34.5	-1.674	0.094
ADFES dynamic condition					
Total correct (/50)	**35.9 ± 8.5**	**43.5 ± 4.9**	**29**	**-2.036**	**0.042***
Neutral (/5)	5 ± 0	4.9 ± 0.3	55	0.328	0.743
Happiness (/5)	4.7 ± 0.5	4.6 ± 0.5	55	0.328	0.743
Surprise (/5)	4.6 ± 0.9	4.8 ± 0.4	59.5	-0.033	0.974
Pride (/5)	3.1 ± 2	3.5 ± 1.8	55	-0.328	0.743
Sadness (/5)	3.2 ± 1.7	3.9 ± 0.9	48	-0.788	0.431
Anger (/5)	3.7 ± 1.7	4.9 ± 0.3	36	-1.576	0.115
Fear (/5)	**2 ± 1.7**	**3.5 ± 1.5**	**29.5**	**-2.003**	**0.045***
Disgust (/5)	4.3 ± 0.9	4.9 ± 0.3	32.5	-1.806	0.071
Contempt (/5)	1.5 ± 2	2.7 ± 2	38	-1.444	0.149
Embarrass (/5)	3.8 ± 1.5	4.7 ± 0.6	41	-1.248	0.212
RMET					
Basic emotions score (/10)	6 ± 1.5	6.5 ± 1.6	52	-0.526	0.599
Complex emotions score (/10)	5.3 ± 1.5	6.1 ± 1.2	39.5	-1.346	1.393
Pierre and Marie Task					
Total (%)	**63.1± 18.9**	**83 ± 9.7**	**15**	**-2.583**	**0.010***
Neutral (%)	51.4 ± 16.8	67.4 ± 16.6	25.5	-1.785	0.074
Surprise (%)	**62 ± 19.1**	**85.2 ± 10.1**	**13.5**	**-2.697**	**0.007***
Anger (%)	**64.4 ± 20.5**	**84.9 ± 12.5**	**18**	**-2.355**	**0.019***
Pride (%)	**67.6 ± 22.1**	**93.9 ± 6.8**	**9.5**	**-3.001**	**0.003***
Embarrass (%)	70.4 ± 20.4	83.7 ± 12.1	27.5	-1.633	0.102
TOM-15					
First-order score (/8)	5.7 ± 2.4	7.4 ± 0.9	33	-1.773	0.076
Second-order score (/7)	**2.7 ± 1.7**	**6.3 ± 0.8**	**1**	**-3.874**	**< 0.001****
Comprehension score (/15)	13 ± 2.1	14.5 ± 0.7	40.5	-1.280	0.200
Social Norm Knowledge					
Correct detections (/22)	15.5 ± 4.5	19 ± 2.1	30.5	-1.937	0.053
False alarms (/22)	2.5 ± 2	2.5 ± 1.4	59	-0.066	0.948

Note : HC = Healthy Controls ; *p < 0.05 ; **p < 0.001

Table 4 : Scores de cognition sociale du groupe de sujets MH présymptomatiques comparés à leur groupe de sujets contrôles.

	Premanifest *Mean ± SD*	**HCs** *Mean ± SD*	***U***	***z***	***p***
Social cognition assessment					
ADFES static condition					
Total correct (/50)	39.9 ± 4.3	39.4 ± 3.6	34	0.144	0.885
Neutral (/5)	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.5	35	0.048	0.962
Happiness (/5)	4.8 ± 0.4	5 ± 0	28	-0.722	0.470
Surprise (/5)	4.9 ± 0.3	4.6 ± 0.7	30.5	0.481	0.630
Pride (/5)	3.2 ± 2	2.1 ± 2	25.5	0.962	0.336
Sadness (/5)	4.1 ± 1.1	3.9 ± 1.1	31.5	0.385	0.700
Anger (/5)	4.2 ± 1	4.1 ± 1.1	35.5	0.000	1.000
Fear (/5)	2.8 ± 1.1	3.9 ± 1.1	17.5	-1.732	0.083
Disgust (/5)	4.4 ± 0.7	4.6 ± 0.7	30	-0.529	0.597
Contempt (/5)	2.2 ± 1.7	2 ± 1.2	34	0.144	0.885
Embarrass (/5)	4.4 ± 0.7	4.4 ± 0.5	32	0.337	0.736
ADFES dynamic condition					
Total correct (/50)	45.4 ± 3.2	45.8 ± 4.3	31.5	-0.385	0.700
Neutral (/5)	5 ± 0	5 ± 0	36	0.000	1.000
Happiness (/5)	4.9 ± 0.3	5 ± 0	32	-0.337	0.736
Surprise (/5)	5 ± 0	5 ± 0	36	0.000	1.000
Pride (/5)	4.2 ± 0.8	4 ± 1.8	32.5	0.289	0.773
Sadness (/5)	4.2 ± 1.2	4.8 ± 0.5	30	-0.529	0.597
Anger (/5)	4.9 ± 0.3	4.6 ± 0.7	30.5	0.481	0.630
Fear (/5)	4.2 ± 1.1	4.3 ± 0.7	33	-0.241	0.810
Disgust (/5)	4.4 ± 1	4.8 ± 0.5	32	-0.337	0.736
Contempt (/5)	3.6 ± 1.3	3.5 ± 2.2	31	0.433	0.665
Embarrass (/5)	5 ± 0	4.9 ± 0.4	31.5	0.385	0.700
RMET					
Basic emotions score (/10)	6.3 ± 1	5.9 ± 1.4	28	0.722	0.470
Complex emotions score (/10)	6.4 ± 1.9	6.6 ± 0.7	31	-0.433	0.665
Pierre and Marie Task					
Total (%)	84.3 ± 6	83.2 ± 7.4	30.5	0.105	0.916
Neutral (%)	70.3 ± 13.3	64.1 ± 14.4	24	0.787	0.431
Surprise (%)	87 ± 9.8	82.8 ± 9	22	0.998	0.318
Anger (%)	87.5 ± 7.7	91.7 ± 8.9	18.5	-1.365	0.172
Pride (%)	89.1 ± 5.9	92.2 ± 7.5	24.5	-0.735	0.462
Embarrass (%)	87.5 ± 5	85.4 ± 9.4	30	0.158	0.875
TOM-15					
First-order score (/8)	7.9 ± 0.3	7.8 ± 0.5	31	0.433	0.665
Second-order score (/7)	6 ± 0.5	6.1 ± 0.6	26.5	-3.874	0.386
Comprehension score (/15)	14.7 ± 0.7	14.6 ± 0.5	32	0.337	0.736
Social Norm Knowledge					
Correct detections (/22)	19.7 ± 1.4	18.1 ± 2.4	30.5	0.481	0.630
False alarms (/22)	1.4 ± 1.1	1.2 ± 1	25.5	0.962	0.336

Note : HC = Healthy Controls

Table 5 : Scores de cognition sociale du groupe de patients MH comparés auxsujets MH présymptomatiques.

	HD patient *Mean ± SD*	**Premanifest** *Mean ± SD*	***F***	***p***
Social cognition assessment				
ADFES static condition				
Total correct (/50)	28.5 ± 9.2	39.9 ± 4.3	-2.647	0.123
Neutral (/5)	4.5 ± 1	4.8 ± 0.4	< -0.001	0.997
Happiness (/5)	4.3 ± 1.1	4.8 ± 0.4	-1.082	0.314
Surprise (/5)	4.5 ± 1.2	4.9 ± 0.3	-0.189	0.669
Pride (/5)	1.9 ± 1.2	3.2 ± 2	-0.692	0.418
Sadness (/5)	2.9 ± 1.8	4.1 ± 1.1	-0.108	0.747
Anger (/5)	2.5 ± 1.9	4.2 ± 1	-2.151	0.162
Fear (/5)	1.2 ± 1	2.8 ± 1.1	-4.497	0.051
Disgust (/5)	3.5 ± 1.5	4.4 ± 0.7	-0.662	0.428
Contempt (/5)	0.7 ± 1.2	2.2 ± 1.7	-0.805	0.383
Embarrass (/5)	2.3 ± 2.2	4.4 ± 0.7	-4.414	0.052
ADFES dynamic condition				
Total correct (/50)	35.9 ± 8.5	45.4 ± 3.2	-2.143	0.163
Neutral (/5)	5 ± 0	5 ± 0	0.000	1.000
Happiness (/5)	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.3	-0.619	0.443
Surprise (/5)	4.6 ± 0.9	5 ± 0	-0.630	0.439
Pride (/5)	3.1 ± 2	4.2 ± 0.8	-0.787	0.388
Sadness (/5)	3.2 ± 1.7	4.2 ± 1.2	-0.195	0.664
Anger (/5)	3.7 ± 1.7	4.9 ± 0.3	-1.354	0.262
Fear (/5)	2 ± 1.7	4.2 ± 1.1	-3.908	0.066
Disgust (/5)	4.3 ± 0.9	4.4 ± 1	-0.036	0.852
Contempt (/5)	1.5 ± 2	3.6 ± 1.3	-2.418	0.139
Embarrass (/5)	3.8 ± 1.5	5 ± 0	-0.078	0.784
RMET				
Basic emotions score (/10)	6 ± 1.5	6.3 ± 1	-0.170	-0.170
Complex emotions score (/10)	5.3 ± 1.5	6.4 ± 1.9	-0.015	0.905
Pierre and Marie Task				
Total (%)	63.1± 18.9	84.3 ± 6	-1.701	0.215
Neutral (%)	51.4 ± 16.8	70.3 ± 13.3	-1.049	0.324
Surprise (%)	62 ± 19.1	87 ± 9.8	-2.523	0.136
Anger (%)	64.4 ± 20.5	87.5 ± 7.7	-2.138	0.167
Pride (%)	67.6 ± 22.1	89.1 ± 5.9	-0.775	0.395
Embarrass (%)	70.4 ± 20.4	87.5 ± 5	-0.970	0.343
TOM-15				
First-order score (/8)	5.7 ± 2.4	7.9 ± 0.3	-3.598	0.076
Second-order score (/7)	**2.7 ± 1.7**	**6.4 ± 0.5**	**23.641**	**< 0.001****
Comprehension score (/15)	13 ± 2.1	14.7 ± 0.7	-0.475	0.500
Social Norm Knowledge				
Correct detections (/22)	15.5 ± 4.5	19.7 ± 1.4	-3.013	0.102
False alarms (/22)	2.5 ± 2	1.4 ± 1.1	0.674	0.424

Note : **p < 0.001

Table 6 : Corrélations entre les scores cognitifs globaux et les scores de cognition sociale pour le groupe de sujets MH.

	MDRS	Lexical verbal fluency	Semantic Verbal Fluency	SDMT	Colour Stroop	Reading Stroop	Inference Stroop	TMT part A	TMT part B	Brixton errors	HVLT Three Recall	HVLT Delayed Recall	HVLT Reco-gnition	Doors Part A	Doors Part B	Verbal span	Visuo spatial span	Letters-Numbers Sequences
ADFES static condition																		
Total correct	0,401	0,152	0,278	0,406	0,299	0,514	0,282	**-0,542***	**-0,569***	-0,208	-0,133	-0,095	0,330	**0,699***	0,125	0,401	0,483	**0,584***
Neutral	0,101	-0,057	0,078	0,134	0,332	0,329	0,104	-0,506	-0,472	0,119	-0,276	-0,217	0,000	0,215	0,212	0,360	0,091	0,385
Happiness	0,441	0,216	0,351	0,525	0,346	**0,661***	0,435	-0,507	**-0,583***	-0,142	0,108	0,128	0,485	**0,688***	0,146	**0,552***	0,407	**0,587***
Surprise	-0,172	-0,492	-0,478	**-0,601***	-0,246	-0,248	-0,386	0,379	0,273	-0,081	-0,411	-0,330	-0,153	-0,279	**-0,568**	-0,469	-0,372	-0,008
Pride	0,133	-0,171	-0,173	-0,084	-0,084	0,030	-0,101	-0,026	-0,111	-0,217	-0,340	-0,245	0,024	0,387	-0,052	-0,301	0,170	0,255
Sadness	0,301	0,179	0,178	0,311	0,124	0,438	-0,009	-0,455	-0,528	-0,015	-0,210	-0,209	0,201	**0,545***	0,037	**0,540***	0,171	0,400
Anger	-0,273	-0,260	-0,011	-0,161	0,040	-0,180	-0,096	-0,101	0,155	0,164	-0,401	-0,365	-0,223	-0,216	-0,250	0,470	0,108	0,222
Fear	**0,605***	0,427	0,526	**0,590***	**0,640***	**0,595***	**0,648***	**-0,542***	-0,517	**-0,547***	0,319	0,334	**0,538***	**0,663***	0,523	0,110	**0,697***	0,506
Disgust	0,399	0,171	0,032	0,184	0,012	0,382	0,117	-0,046	-0,248	-0,424	0,334	0,350	0,447	0,426	0,005	-0,203	0,266	0,040
Contempt	0,362	0,257	0,410	0,366	0,135	0,351	0,213	-0,408	-0,320	-0,227	0,003	-0,008	0,384	0,526	-0,178	0,525	0,519	0,437
Embarrass	0,014	0,068	0,223	0,413	0,307	0,246	0,408	-0,466	-0,476	0,271	-0,057	-0,064	-0,094	0,357	0,425	0,424	0,240	0,376
ADFES dynamic condition																		
Total correct	0,343	0,168	0,242	0,338	0,386	0,517	0,228	-0,497	**-0,557***	-0,223	-0,084	-0,045	0,237	**0,574***	0,191	**0,655***	0,405	0,511
Neutral																		
Happiness	0,350	0,328	0,172	0,252	-0,165	0,282	0,117	-0,048	-0,149	-0,237	**0,587***	**0,588***	0,450	0,340	0,037	-0,060	0,304	-0,249
Surprise																		
Pride	-0,075	0,016	0,111	0,139	0,033	-0,011	0,162	-0,342	-0,131	0,433	-0,164	-0,140	-0,103	0,155	0,376	0,069	0,090	-0,168
Sadness	0,107	0,066	0,116	0,347	0,294	0,417	0,091	-0,420	**-0,537***	0,101	-0,264	-0,321	0,027	0,346	0,068	**0,632***	0,037	**0,558***
Anger	-0,105	-0,013	0,051	-0,283	-0,108	-0,285	-0,287	0,042	0,222	-0,112	-0,053	0,048	-0,212	-0,230	-0,239	0,405	0,153	-0,011
Fear	0,292	0,180	0,319	0,284	0,528	0,388	0,385	-0,516	-0,527	-0,192	0,046	0,134	0,084	0,422	0,469	**0,551***	0,425	0,445
Disgust	-0,075	-0,221	-0,261	-0,111	0,101	0,155	-0,134	0,134	0,020	-0,176	-0,306	-0,380	0,048	-0,027	-0,278	0,223	-0,090	0,118
Contempt	0,252	0,159	0,256	0,276	0,136	0,325	0,153	-0,386	-0,326	-0,139	0,064	0,150	0,223	0,481	0,051	**0,6189***	0,487	0,370
Embarrass	0,406	0,305	0,326	0,446	**0,541***	**0,569***	0,312	**-0,689***	**-0,805****	-0,081	-0,076	-0,087	0,153	**0,571***	0,382	0,387	0,207	0,531
RMET																		

Basic	0,451	0,306	0,367	0,444	0,373	**0,687***	0,281	**-0,565***	**-0,582***	-0,030	0,191	0,200	0,512	0,461	-0,085	0,508	0,115	**0,546***
Complex	-0,010	-0,153	-0,119	-0,144	-0,126	-0,091	-0,217	0,195	0,105	-0,272	-0,334	-0,381	-0,023	-0,009	-0,248	0,027	0,055	0,112
Pierre and Marie Task																		
Total (%)	0,387	0,305	0,402	0,384	0,420	0,411	0,409	-0,473	-0,459	-0,356	0,121	0,157	0,247	**0,592***	0,466	**0,623***	**0,679***	0,256
Neutral	0,079	0,139	0,113	0,080	-0,075	-0,038	-0,059	-0,055	-0,083	-0,311	0,009	0,028	-0,077	0,288	0,193	0,507	**0,542***	-0,058
Surprise	0,520	0,367	0,459	0,451	**0,634***	**0,565***	**0,539***	**-0,614***	**-0,585***	-0,419	0,092	0,106	0,369	**0,668***	**0,602***	0,458	**0,660***	0,281
Anger	0,145	0,236	0,304	0,312	0,351	0,282	0,273	-0,476	-0,486	0,020	0,079	0,088	-0,038	0,327	0,325	**0,690***	0,327	0,256
Pride	0,422	0,300	0,447	0,488	0,405	0,437	0,498	-0,502	-0,425	-0,347	0,113	0,155	0,349	**0,688***	**0,535***	0,504	**0,778***	0,320
Embarrass	0,482	0,284	0,427	0,345	**0,542***	**0,546***	0,530	-0,455	-0,468	-0,402	0,231	0,292	0,415	**0,563***	0,365	**0,594***	**0,572***	0,336
TOM-15																		
First-order	**0,568***	0,491	0,498	**0,534***	**0,640***	**0,613***	0,380	**-0,695***	**-0,874****	-0,303	0,146	0,123	0,240	**0,568***	0,327	0,326	0,253	**0,712***
Second-order	0,522	**0,558***	**0,644***	**0,648***	**0,587***	0,517	0,502	**-0,655***	**-0,732***	-0,387	0,246	0,211	0,245	**0,659***	0,349	**0,649**	**0,619***	**0,691***
Comprehension	0,255	0,217	0,193	0,303	0,390	0,443	0,243	-0,475	**-0,653***	0,130	0,019	0,028	0,035	0,372	0,424	0,362	-0,067	0,285
Social Norm Knowledge																		
Correct detections	0,358	0,283	0,303	0,456	**0,554***	**0,557***	0,431	**-0,580***	**-0,769***	-0,092	0,097	0,088	0,128	0,532	0,486	0,416	0,229	0,460
False alarms	0,107	0,066	0,116	0,347	0,294	0,417	0,091	-0,420	**-0,537***	0,101	-0,264	-0,321	0,027	0,346	0,068	**0,632***	0,037	**0,558***
FBI																		
Positif symptoms	-0,320	-0,211	-0,423	**-0,582***	**-0,536***	-0,464	**-0,691***	0,476	**0,539***	0,188	-0,194	-0,193	-0,252	**-0,554***	-0,447	-0,303	**-0,534***	**-0,649***
Negatif symptoms	**-0,540***	-0,409	-0,498	**-0,636***	**-0,635***	**-0,625***	**-0,584***	**0,603***	**0,798****	0,376	-0,201	-0,175	-0,310	**-0,686***	-0,440	-0,342	-0,479	**-0,750***

Note : *p < 0.05 ; **p < 0.001

Table 7 : Corrélations entre les scores comportementaux et les scores de cognition sociale pour le groupe de sujets MH.

	FBI	
	Positif symptoms	Negatif symptoms
ADFES static condition		
Total correct	-0,502	**-0,600***
Neutral	-0,414	-0,509
Happiness	**-0,685***	**-0,695***
Surprise	0,228	0,151
Pride	-0,161	-0,320
Sadness	-0,210	-0,489
Anger	-0,107	0,089
Fear	-0,429	-0,476
Disgust	-0,048	-0,219
Contempt	-0,379	-0,324
Embarrass	**-0,617***	**-0,521***
ADFES dynamic condition		
Total correct	-0,313	-0,483
Neutral		
Happiness	0,064	0,026
Surprise		
Pride	-0,157	-0,006
Sadness	-0,354	**-0,553***
Anger	0,225	0,233
Fear	-0,390	-0,471
Disgust	0,114	-0,030
Contempt	-0,338	-0,338
Embarrass	0,013	-0,127
RMET		
Basic emotions	-0,224	-0,362
Complex emotions	-0,050	-0,134
Pierre and Marie Task		
Total (%)	-0,415	-0,460
Neutral	-0,239	-0,290
Surprise	**-0,523***	-0,485
Anger	-0,401	-0,422
Pride	-0,334	-0,455
Embarrass	-0,319	-0,372
TOM-15		
First-order	-0,430	**-0,805****
Second-order	-0,629	**-0,775****
Comprehension	-0,141	-0,412
Social Norm Knowledge		
Correct detections	-0,521	-0,754
False alarms	-0,354	-0,553

Note : *p < 0.05 ; **p < 0.001

Table 8 : Résultats voxel à voxel montrant les corrélations existant entre le volume cérébral et les performances aux épreuves de cognition sociale pour lesquelles les sujets MH se trouvent déficitaires ($p < 0.001$ non corrigé et étendue du cluster > 100 mm3).

Region	Cluster Size	Hemisphere	MNI Coordinates			
	(mm³)		*x*	*y*	*z*	T
Correlations with dynamic emotion decoding						
Parietal inferior	1023	Left	-32	-54	42	7.24
Occipital middle	358	Right	30	-85	7	5.44
Correlations with affective ToM						
Postcentral Gyrus	1026	Left	-54	-6	43	7.88
Heschl Gyrus	3149	Left	-39	-19	6	7.60
Precentral Gyrus	483	Right	48	-9	52	5.67
Temporal Superior	1391	Left	-54	-24	22	5.57
Parietal Superior	584	Left	-21	-46	69	5.30
Insula	385	Right	46	-1	-5	4.66
Insula	2670	Left	-30	-3	10	4.53
Putamen		Left	-26	5	3	4.29
Putamen	992	Right	30	4	0	4.27
Correlations with cognitive ToM						
Precentral Gyrus	1168	Left	-44	0	39	7.39
Caudate	1212	Left	-14	21	10	5.56
Caudate	672	Right	15	22	7	4.40

4. Discussion générale

L'objectif principal de ce travail de thèse était de mieux comprendre les modifications du comportement accompagnant la maladie de Huntington (MH), en regard des concepts développés dans le champ de la cognition sociale (perception des émotions, connaissances sociales et TdE affective et cognitive). Considérée comme une pathologie «sous-corticale» du fait de l'atteinte striatale majeure (putamen et noyau caudé) et inaugurale (Waldvogel et al., 2014), la MH se caractérise par une triade de symptômes, à la fois moteurs, cognitifs et comportementaux (Reiner et al., 2011). Les troubles moteurs sont souvent caractérisés comme les symptômes marquants de la pathologie et constituent d'ailleurs le critère diagnostique principal du commencement de la maladie lors de l'examen neurologique clinique (Huntington Study Group, 1996). Cependant, certaines études ont montré que d'autres symptômes, tels les troubles comportementaux, pouvaient avoir un impact plus négatif que ces symptômes moteurs, ou que les symptômes cognitifs, sur les habiletés fonctionnelles (Hamilton et al., 2003) mais aussi sur la qualité de la vie de ces patients MH (Ho et al., 2009). En effet, les observations cliniques de ces patients ont souligné que leurs conduites sociales pouvaient être modifiées affectant ainsi leurs relations interpersonnelles, et pouvant être une importante source d'inquiétude pour les patients mais aussi pour leur entourage (Craufurd & Snowden, 2002). Des auteurs (Snowden et al., 2003 ; Allain et al., 2011) ont également suggéré que ces troubles comportementaux pouvaient être liés à des troubles de la cognition sociale. Nous nous sommes donc intéressés à cette dimension au cours de ce travail de thèse.

Comme nous l'avons exposé, malgré l'intérêt croissant des études scientifiques dans le domaine de la cognition sociale, cette modalité de la cognition reste, pour le moment, assez peu investiguée dans la MH. A travers l'ensemble des études réalisées dans ce travail de thèse, nous avons évalué des sujets MH symptomatiques et présymptomatiques à partir d'un vaste protocole évaluant la cognition sociale au moyen d'épreuves neuropsychologiques, d'examens d'imagerie anatomique et fonctionnelle, et mettant en lien ces résultats avec les troubles comportementaux de ces sujets relevés par des questionnaires remplis par les proches. Nous exposerons dans un premier temps les éléments de la littérature que nous avons tenté de compléter lors de cette thèse, puis nous présenterons globalement les résultats

obtenus par nos sujets au cours des différentes études, pour enfin conclure sur les perspectives apportées par ce travail.

1. Evaluation de la cognition sociale dans la MH

1. 1. Epreuves neuropsychologiques et limites de la littérature

La majorité des travaux s'intéressant à la cognition sociale dans la MH ont évalué la reconnaissance des émotions faciales, et ceci à l'aide de différentes méthodes. La modalité visuelle a été principalement utilisée dans ces recherches avec le recours à des photographies de visages, majoritairement les images faciales d' Ekman (pour revue, voir Bora et al., 2016), ou de courtes vidéos (une seule étude, voir Dogan et al., 2014). Quelques études sur la reconnaissance d'émotions dans la MH se sont, quant à elles, intéressées à la modalité auditive à travers des sons vocaux traduisant une prosodie émotionnelle (Hayes, Stevenson, & Coltheart, 2007; Rees et al., 2014; Robotham et al., 2011; Sprengelmeyer et al., 2006). Aucune étude ne s'est intéressée à l'évaluation des connaissances sociales dans la MH. Enfin, les capacités de TdE affective et cognitive dans cette pathologie ont principalement été évaluées à travers le Reading the mind in the Eyes test (RMET, Baron-Cohen et al., 2001) et le test des faux-pas (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998). D'autres études ont également utilisé des tâches telles des histoires ou des bandes dessinées impliquant des capacités de TdE (pour revue, voir Bora et al., 2016).

L'ensemble des épreuves utilisées afin d'évaluer ces différentes dimensions de la cognition sociale ont permis de décrire certains troubles dans la MH. Cependant, jusqu'à présent, la littérature a négligé certains aspects dans la MH et notre travail de thèse a tenté d'apporter des éléments complémentaires dans ce domaine. La dimension des connaissances sociales dans la MH n'avait jusqu'alors pas été analysée (indépendamment de la notion de moralité). Il était donc important de tester cette composante intégrante de la cognition sociale dans cette pathologie, afin de s'assurer que les troubles comportementaux présents dans la MH ne proviennent pas simplement d'une perte de connaissances sociales. Au-delà de cette dimension, nous avons mis l'accent sur 3 composantes : i) la diversité émotionnelle. En effet, jusqu'à maintenant, la reconnaissance émotionnelle avait principalement été investiguée à

l'aide de tâches évaluant la reconnaissance d'émotions basiques (joie, surprise, tristesse, peur, colère et dégoût). Les émotions complexes ou self-conscious, telles la fierté, l'embarras ou le mépris, n'avaient pas été spécifiquement investiguées. La même constatation était faite pour l'inférence émotionnelle en TdE, car, malgré une distinction des émotions en fonction de leur complexité notamment lors du RMET, la spécificité des émotions self-conscious n'avait pas été clairement investiguée ; ii) la modalité dynamique. Les recherches précédentes s'étaient majoritairement focalisées sur une analyse de la reconnaissance émotionnelle à partir de stimuli statiques (photographies), ce pourquoi nous avons ajouté une condition dynamique (courtes vidéos) à l'épreuve de reconnaissance d'émotions de notre protocole afin de se rapprocher davantage de la reconnaissance d'émotions en situation réelle, dans la vie quotidienne ; iii) le contexte. L'introduction d'éléments de contexte pouvant se rapprocher de situations écologiques était nécessaire afin d'analyser au mieux l'inférence des états mentaux, qu'ils soient cognitifs ou affectifs. De plus, l'influence du contexte a déjà été confirmée lors de la reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles. Cependant, son rôle lors de l'inférence d'émotions self-conscious, une classe d'émotions sociales, reste encore méconnu. Dépourvues d'expressions faciales spécifiques, ces émotions prennent véritablement sens à travers les situations contextuelles dans lesquelles elles se produisent.

1. 2. Apports expérimentaux de notre protocole de recherche

Le protocole neuropsychologique proposé dans ce travail de thèse a été construit dans le but de pallier les limites des études précédentes, en intégrant ces différentes dimensions essentielles pour bien comprendre le fonctionnement de la cognition sociale et ses dysfonctionnements dans la MH. Nous avons évalué les connaissances sociales chez les patients MH (Etude 3) à travers un test de règles sociales (Duclos et al., 2017) permettant ainsi d'obtenir une vision de cet aspect de la cognition sociale dans cette maladie jusqu'alors méconnu. Nous avons également construit une épreuve d'évaluation de la reconnaissance émotionnelle (visages de l'ADFES, Van der Schalk et al., 2011), en proposant d'une part une condition statique et d'autre part, une condition dynamique, ainsi qu'une évaluation des émotions basiques, complexes, et d'une expression neutre (Etude 3). Les émotions self-conscious sont particulièrement impliquées dans la régulation des comportements sociaux et

dans l'intégration de conduites sociales appropriées (Tracy & Robins, 2007). Ce type de plaintes comportementales étant fréquentes et précoces chez les patients MH et leur entourage (Etude 2), il nous semblait important d'évaluer la reconnaissance de l'ensemble de ces émotions. Enfin, en plus des épreuves d'évaluation classiques de la TdE affective (version française du RMET) ou cognitive (TOM-15, Desgranges et al., 2012), nous avons utilisé plusieurs épreuves évaluant l'inférence d'états mentaux en contexte. La première, le MASC (Dziobek et al., 2006), permettait une évaluation globale de la TdE affective et cognitive à travers une vidéo mettant en scène des personnages dans une situation écologique (résultats non présentés dans ce travail). La seconde, la tâche de Pierre et Marie (matériel non publié mis au point dans l'unité Inserm U1077), permettait quant à elle une évaluation en contexte des processus de décodage et d'inférence émotionnelle de la TdE affective (Sabbagh, 2004). Cette épreuve a été construite dans le but de pouvoir également étudier les émotions basiques (colère et surprise) et self-conscious (embarras et fierté) de manière indépendante, ce qui n'avait jamais été fait dans la MH. De plus, cette tâche a été conçue afin d'évaluer des sujets durant la passation d'une IRM fonctionnelle d'activation (Etude 1), afin d'analyser ensuite les réseaux cérébraux impliqués dans ces processus de TdE affective. Un groupe de patients MH a également réalisé cette tâche sous l'IRM. Les données recueillies chez 20 patients seront analysées par la suite. Par ailleurs, contrairement à la majorité des précédentes études, elle est constituée d'un matériel relativement écologique qui permet, via l'utilisation de vidéos, non seulement de retranscrire la dynamique propre aux informations sociales mais également de donner du sens aux stimuli présentés.

2. Cognition sociale et comportement : apports de nos études

Nous souhaitions évaluer les déficits de cognition sociale présents dans la MH et comprendre le lien entre ces symptômes et les troubles comportementaux survenant dans cette pathologie. L'objectif était également de comprendre dans quelle mesure ces caractéristiques pouvaient apparaître dès la phase précoce, voire même dès la phase présymptomatique et ainsi, s'ils pouvaient être considérés comme des marqueurs neuropsychologiques précoces de la pathologie. Enfin, nous souhaitions comprendre si ces résultats étaient généralisables à l'ensemble de la population de sujets diagnostiqués MH.

2. 1. Analyses de groupe chez les sujets MH

2. 1. 1. Constats généraux

Dans l'étude 3 de ce travail de thèse, nous avons évalué les performances de sujets MH symptomatiques et présymptomatiques avec l'ensemble de notre protocole de recherche. A partir de l'analyse de 20 sujets MH (11 symptomatiques en phase précoce et 9 présymptomatiques), comparés à 20 sujets contrôles appariés, nous avons souligné des difficultés globales de reconnaissance émotionnelle, notamment pour certaines émotions négatives (peur et tristesse en condition statique, et dégoût en condition dynamique). Ces résultats confirment les données de la littérature sur une atteinte préférentielle de la reconnaissance des émotions négatives, et notamment du dégoût, dans les premiers stades de la pathologie (Henley et al., 2012). Même si la modalité dynamique apparaissait légèrement plus sensible, les sujets MH se trouvaient en difficulté dans la reconnaissance émotionnelle dans la globalité de cette épreuve (statique et dynamique). Les sujets sains, quant à eux, augmentaient leurs performances à cette tâche lors de la modalité dynamique par rapport à statique. Le fait que les sujets MH restent déficitaires par rapport au groupe contrôle dans la modalité dynamique suggère que le mouvement du visage exprimant l'émotion et le caractère plus écologique de cette partie de la tâche ne leur permettaient pas de normaliser leurs performances. Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat serait la présence d'une composante motrice au sein de la modalité dynamique. En effet, l'atteinte des capacités visuospatiales chez les patients MH (De Diego Balaguer & Bachoud-Lévi, 2006) pourrait retentir sur leur capacité à réaliser une tâche visuelle impliquant un mouvement.

Le groupe de sujets MH se trouvait également déficitaire par rapport aux sujets contrôles sur la globalité de la tâche de TdE affective de Pierre et Marie, une épreuve plus sensible que le RMET, avec plus particulièrement un déficit dans l'inférence d'émotions basiques (surprise et colère), mais aussi d'émotions self-conscious (fierté). L'inférence en TdE affective révélait ici un déficit supplémentaire pour les émotions positives mais aussi pour les émotions self-conscious, qui n'était pas retrouvé lors des épreuves de simple reconnaissance émotionnelle. Cette atteinte plus étendue suggère que les capacités d'inférence émotionnelle, requérant un

niveau de représentations mentales supérieur, seraient atteintes de manière précoce dans la MH.

De la même manière que pour la TdE affective, les sujets MH présentaient des performances déficitaires comparés au groupe contrôle à la TOM-15 évaluant la TdE cognitive, notamment pour les représentations de deuxième ordre, c'est à dire le type de représentation le plus complexe. Aucune différence n'était constatée pour la condition contrôle, objectivant ainsi un trouble spécifique de la TdE cognitive.

Les capacités de TdE affective et cognitive permettant la compréhension des états mentaux d'autrui ainsi que la capacité à adopter le point de vue d'une autre personne ou de se mettre à sa place pourraient expliquer certaines difficultés sociales décrites par les patients MH et leurs familles.

Ce travail de thèse n'a pas permis de souligner de difficulté concernant les connaissances sociales dans la MH. Cette dimension de la cognition sociale est principalement sous-tendue par le fonctionnement opérant de la mémoire sémantique, un type de mémoire longtemps préservé dans la MH, pouvant ainsi expliquer la préservation de ces compétences, du moins dans les stades précoces de la pathologie (Paulsen et al., 1995).

Les liens soulignés entre les déficits observés lors de ces tâches expérimentales de cognition sociale et ceux de cognition plus générale (fonctions exécutives, mémoire de travail ou encore mémoire visuelle) semblent relativiser l'indépendance entre ces dimensions parfois décrite dans la littérature (Lagravinese et al., 2017; Larsen et al., 2016). Bien qu'ils ne puissent pas rendre compte de l'ensemble des difficultés de cognition sociale relevées dans ce travail, nous pouvons supposer que ces déficits cognitifs globaux sont des éléments susceptibles de parasiter le bon fonctionnement des capacités de cognition sociale. En outre, les épreuves de notre protocole sont relativement épurées, ce qui fait qu'elles ne traduisent pas totalement la complexité des situations du quotidien, d'autant plus riches en termes d'informations à analyser.

Enfin, nos analyses ont mis en évidence que les symptômes négatifs comportementaux, telle la dépression ou l'apathie, se trouvaient corrélés à la majorité des déficits de cognition sociale (reconnaissance d'émotions et TdE cognitive). Cette étude permet alors de suggérer un lien étroit entre les troubles comportementaux observés dans la MH et les déficits dans certaines modalités de la cognition sociale.

Au total, nos résultats vont dans le sens des données de la littérature (tout en les étendant), et sont en faveur d'une atteinte des capacités de reconnaissance émotionnelle et de TdE, affective et cognitive, même en phase précoce de la MH (Bora et al., 2016). Cependant, des questions restent en suspens quant au moment précis de l'apparition de ces troubles. La littérature ne permet pas à l'heure actuelle d'obtenir un véritable consensus concernant la préservation ou non des capacités de cognition sociale en phase présymptomatique de la MH.

2. 1. 2. Stade précoce de la MH vs phase présymptomatique

Afin de tenter d'apporter des éléments de réponse concernant le début de ces symptômes, nous avons étudié ces deux populations (patients MH en phase symptomatique précoce et sujets MH en phase présymptomatique) séparément (Etude 3). Nos analyses ont révélé une préservation de l'ensemble des capacités de cognition sociale chez les sujets MH en phase présymptomatique. A l'inverse, les patients MH en phase précoce présentaient globalement les déficits décrits ci-dessus suggérant que les résultats obtenus sur l'ensemble du groupe MH étaient principalement dus à la population MH symptomatique en phase précoce.

Les comparaisons comportementales réalisées entre les patients MH et les sujets présymptomatiques révélaient également des troubles plus importants en phase symptomatique de la MH.

Les constatations réalisées à travers ce travail de thèse vont donc dans le sens d'une apparition des symptômes comportementaux et de cognition sociale à la phase symptomatique précoce de la pathologie. Cependant, il est assez difficile de formuler des conclusions sur l'ensemble des sujets atteints de la MH tant on sait de la littérature que cette pathologie présente une forte variabilité de symptômes selon les patients.

2. 2. Singularité clinique dans la MH

Malgré les troubles de la cognition sociale mis en évidence sur l'ensemble du groupe MH, il est difficile d'illustrer pleinement la complexité de ces symptômes dans cette pathologie. En effet, la littérature décrit une forte variabilité selon les sujets MH, autant dans les plaintes cognitives et comportementales formulées qu'au niveau de l'ordre d'apparition des troubles chez ces patients. Ceci peut notamment s'illustrer à travers l'étendue du spectre de symptômes comportementaux décrits. Un tiers des patients semblent concernés (Di Maio et al., 1993), parfois même en stade pré-symptomatique de la pathologie (Martinez-Horta et al., 2016). Ils ne sont pas aussi constants que les symptômes moteurs et cognitifs, et sont donc difficiles à appréhender. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au cas clinique d'un patient MH en particulier (Etude 2), afin d'illustrer de manière détaillée une possibilité d'entrée dans la maladie davantage basée sur les troubles de cognition sociale et de comportement que sur les autres symptômes. Cette étude de cas décrivait un patient MH symptomatique en phase précoce, présentant des troubles moteurs discrets, une préservation cognitive et intellectuelle, mais une atteinte marquée des capacités de TdE cognitive, ainsi que d'importants troubles comportementaux. Ces derniers constituaient d'ailleurs la plainte principale du patient ainsi que de sa famille. Ce travail a permis de souligner à quel point ces troubles pouvaient être prégnants dans la pathologie, du moins chez certains patients, et ce, même en phase précoce. Ces résultats nous permettent ainsi de relativiser ceux obtenus à l'échelle du groupe de sujets MH, qui du fait de la variabilité interindividuelle dans l'apparition de ces symptômes, pourraient ne pas pleinement rendre compte des troubles de certains patients dans ce domaine. Ceci est un argument en faveur de l'intérêt d'une évaluation de ces déficits chez chacun des patients MH, afin de comprendre le mode d'entrée clinique de ces patients dans la maladie, et ce de manière individuelle, et ainsi de pouvoir proposer des prises en charge personnalisées et adaptées.

3. Bases cérébrales des troubles de la cognition sociale

3. 1. Fonctionnement normal

Grâce à la littérature scientifique décrivant les substrats cérébraux de la cognition sociale, nous savons que ces capacités sont sous-tendues par un vaste réseau impliquant à la fois des régions corticales et sous-corticales. Chaque dimension de la cognition sociale possède certaines spécificités concernant le recrutement de ces régions. Notamment, la reconnaissance émotionnelle implique des régions appartenant au système limbique, telles l'amygdale, le cortex orbitofrontal, le thalamus, le cortex sensoriel, l'hypothalamus ou encore l'hippocampe (Lotfi & Akbarzadeh-T., 2014). La TdE, quant à elle, implique deux réseaux distincts, selon la nature du contenu mental à inférer. La TdE affective est principalement sous-tendue par un réseau impliquant le cortex préfrontal ventro-médian et le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur ventral, et le striatum ventral, tandis que la TdE cognitive est sous-tendue par un réseau impliquant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur dorsal, et le striatum dorsal (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011).

L'un des objectifs de ce travail était de comprendre quelles atteintes de ces réseaux pouvaient être liées aux perturbations de la cognition sociale présentes dans la MH. Un objectif un peu plus fondamental était aussi d'obtenir une compréhension approfondie des mécanismes et des structures cérébrales sous-tendant la TdE affective.

Pour cela, à travers la tâche originale de TdE affective de Pierre et Marie, réalisée en IRMf, nous souhaitions établir les régions cérébrales impliquées dans l'inférence et l'attribution d'états mentaux affectifs. Dans un premier temps, nous avons étudié le fonctionnement normal des régions cérébrales impliquées lors de ce type d'effort cognitif chez des sujets sains jeunes (Etude 1). Ce paradigme d'IRM fonctionnelle écologique nous a ainsi permis de définir les activations cérébrales pendant le décodage et le raisonnement sur les états mentaux affectifs de type self-conscious, basiques et neutres d'autrui. Nos résultats ont souligné que, comparativement à la condition neutre, l'inférence d'états mentaux émotionnels chez autrui (basiques ou complexes) impliquait davantage d'activations dans plusieurs régions centrales de la TdE affective. Les comparaisons directes entre les conditions émotionnelles (complexes vs basiques) ont révélé que plus l'émotion à inférer est complexe, plus son inférence nécessite

l'activation de régions supplémentaires telles la jonction temporo-pariétale droite pendant le processus d'inférence, et les régions occipitales médianes gauches pendant le processus de décodage. Des analyses plus poussées, utilisant une tâche de « localizer » (tâche permettant d'identifier les régions impliquées dans l'analyse de visages, de corps ou d'objets), ont montré que la région cérébrale attribuée à l'analyse du corps (Extrastriate Body Area) était davantage recrutée pour décoder les émotions complexes par rapport aux émotions de base, ce qui souligne l'importance des indices corporels pour déduire correctement ces émotions. Ces résultats ont permis de démontrer que la complexité de l'émotion inférée chez autrui peut influencer le recrutement du réseau de la TdE. Cette étude effectuée dans un premier temps chez une population de sujets sains avait pour but de renforcer les connaissances sur le fonctionnement normal de ces réseaux afin de comprendre par la suite les anomalies et les spécificités liées à la pathologie.

3. 2. Les spécificités de la MH

Nous souhaitions donc connaître les bases cérébrales de ces déficits de cognition sociale dans la MH, ce domaine étant très peu exploré jusqu'à présent. Nous avons ainsi mené plusieurs études expérimentales dans le but de combler certains manques de la littérature sur cette thématique.

Avant d'analyser les liens entre les modifications cérébrales et les déficits de cognition sociale, nous avons analysé l'atrophie de substance grise présente chez ces sujets. Nous avons mis en évidence une atteinte des régions typiques de la MH, à savoir le putamen et le noyau caudé, et ce de manière bilatérale. Nous avons corrélé cette perte de substance grise avec la distance (en nombre d'années) de chaque sujet par rapport au début de la maladie. Conformément aux données de la littérature, nous avons constaté que l'atrophie striatale pouvait être présente des années avant l'apparition des premiers symptômes (Aylward et al., 1994; Paulsen et al., 2006; Rosas et al., 2008) et suivait un continuum selon la distance des premiers symptômes.

Le profil d'atrophie de ces patients étant défini, nous avons ensuite effectué des corrélations anatomo-cliniques (Etude 3) entre les déficits principaux de cognition sociale et la perte de volume de substance grise chez l'ensemble des sujets MH. Nos résultats ont révélé des corrélations dans différentes régions d'intérêt de la cognition sociale.

Premièrement, le score total de reconnaissance d'émotions en condition dynamique était corrélé à l'atrophie dans des régions pariétale inférieure gauche et occipitale moyenne droite. Ces deux régions étant particulièrement utiles au réseau à la fois attentionnel (pariétal inférieur, Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; Schurz et al., 2014) et aussi dans l'analyse d'émotions faciales (Puce, Allison, Gore, & McCarthy, 1995), la diminution de leur volume pourrait donc expliquer les difficultés retrouvées chez ces sujets lors de ce type de tâches.

Ensuite, les analyses anatomo-cliniques ont révélé des corrélations entre les résultats déficitaires globaux à la tâche de TdE affective de Pierre et Marie et la perte de volume de substance grise présente chez ces sujets dans les régions entourant le sillon central, dans les lobes temporaux et pariétaux supérieurs gauches, ainsi que dans l'insula et le putamen de manière bilatérale. Certaines de ces régions (insula et putamen) sont décrites comme faisant partie du circuit cortico-striatal atteint dans la MH, mais aussi comme faisant partie des régions impliquées dans la cognition sociale. Au-delà de son implication dans la recherche fondamentale (étude 1), cette épreuve a avant tout été construite dans la perspective d'évaluer les capacités de TdE, ainsi que leurs substrats cérébraux, dans le spectre des pathologies neurodégénératives. En effet, cette épreuve a été simplifiée au maximum (images en noir et blanc, sans son, seulement deux possibilités de réponse) afin de minimiser l'effort cognitif global et évaluer uniquement les capacités de TdE chez les patients. Les données d'imagerie fonctionnelle de ces sujets ne sont pas présentées dans ce travail, mais les résultats anatomo-cliniques décrits ici permettent d'ores et déjà de pointer l'atteinte du réseau de TdE affective dans la MH.

Quant au niveau élaboré de la TdE cognitive (représentations de 2ème ordre), une corrélation a été soulignée avec la perte de volume du gyrus précentral gauche et des noyaux caudés. Ces derniers constituant une partie du striatum, nous avons supposé que cette corrélation avec les

déficits de cognition sociale proviendrait de l'atteinte d'une partie du réseau de la TdE cognitive, un réseau comprenant les parties dorsales à la fois des régions préfrontales, du cortex cingulaire antérieur et du striatum (Abu-Akel & Shamay-Tsoory, 2011). L'atteinte précoce du striatum chez ces sujets, qui est bien établie dans la littérature et que nous avons mise en évidence en comparant le volume cérébral des sujets MH et des sujets contrôles, pourrait alors perturber le fonctionnement de ce réseau.

De façon intéressante, le même type d'épreuves de TdE ne révèle pas les mêmes corrélations anatomo-cliniques selon la pathologie. Par exemple, utilisée dans la démence sémantique, une épreuve de TdE affective (RMET) souligne des corrélations entre les performances à cette épreuve et le volume de l'amygdale, tandis que la TOM-15 montre des corrélations avec le volume du cortex préfrontal médian, de régions pariétales et de l'opercule frontal droit (Bejanin et al., 2017). Ces différentes constatations selon les pathologies soulignent la complexité des réseaux corticaux-sous-corticaux de la cognition sociale, puisque l'atteinte d'une même capacité de cognition sociale peut provenir de l'atrophie de différentes régions cérébrales selon la pathologie présentée. Dans le cas de la MH, l'atteinte majeure des structures striatales semble impliquée dans un grand nombre de fonctions cérébrales dont la cognition sociale.

Perspectives

La contribution originale de ce projet était donc d'étudier plus spécifiquement et plus finement les perturbations de différentes dimensions de la cognition sociale (perception des émotions, connaissances sociales, et TdE affective et cognitive), sur un mode statique et dynamique, chez des patients à la phase présymptomatique et symptomatique précoce de la MH dans une double perspective : (1) mieux comprendre les perturbations de la cognition sociale accompagnant la MH, la manière dont elles évoluent ainsi que leurs bases cérébrales, (2) améliorer notre lecture clinique des troubles du comportement accompagnant la MH.

Ainsi, les différentes études de ce travail de thèse nous ont permis de mettre en évidence certains troubles de la cognition sociale et du comportement chez des sujets MH et ce, dès la

phase précoce de la pathologie. Ces difficultés n'étant pas particulièrement retrouvées en phase présymptomatique, l'hypothèse d'un déficit de cette dimension se développant principalement à la phase symptomatique est donc privilégiée. Ces constatations remettent en question l'évaluation neurologique clinique, qui permet de déclarer les sujets MH comme « symptomatiques » et repose principalement sur leurs scores aux épreuves motrices, alors que d'autres dimensions, cognitives ou neuropsychiatriques, sont à prendre en considération (Verny et al., 2007).

Malgré le manque de données traduisant une atteinte de ces composantes à la phase présymptomatique de la MH, les analyses d'atrophie sur l'ensemble des sujets MH soulignent un continuum dans la perte de volume de substance grise, selon la distance du début des symptômes, suggérant que ces sujets en phase présymptomatique montrent d'ores et déjà les prémices de certaines modifications cérébrales, et ce des années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Certaines études évoquent même la possibilité que la MH soit une maladie neurodéveloppementale, ce qui expliquerait l'observation de ces modifications cérébrales à un stade si précoce (Ciarochi et al., 2016; Epping et al., 2016; Kerschbamer & Biagioli, 2016; Wiatr et al., 2017). Compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle chez ces sujets, les données de ce travail de thèse ne permettent pas d'affirmer que tous les sujets présymptomatiques ne présentent aucune difficulté de cognition sociale.

L'évaluation de ces modalités pourrait donc servir à la fois de marqueur neuropsychologique précoce du commencement des troubles, mais aussi à définir plus finement le profil de chaque patient. En effet, comprendre les difficultés propres à chaque sujet permettrait de mettre en place des procédures « d'entraînement » des habiletés de cognition sociale dans les premiers stades de la MH, ou du moins permettre une meilleure information et prise en charge de ces patients et de leurs familles. Ceci pourrait contribuer, au moins chez certains patients, à maintenir plus durablement leurs capacités d'interaction sociale et, finalement, améliorer leur qualité de vie.

Bibliographie

Aboulafia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M.-D., & Annoni, J.-M. (2011). Theory of mind tasks and executive functions: A systematic review of group studies in neurology. *Journal of Neuropsychology*, *5*(1), 39–55. https://doi.org/10.1348/174866410X533660

Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, *49*(11), 2971–2984. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012

Adjeroud, N., Besnard, J., Massioui, N. El, Verny, C., Prudean, A., Scherer, C., … Allain, P. (2016). Theory of mind and empathy in preclinical and clinical Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*(1), 89–99. https://doi.org/10.1093/scan/nsv093

Adjeroud, N., Besnard, J., Verny, C., Prundean, A., Scherer, C., Gohier, B., … Allain, P. (2017). Dissociation between decision-making under risk and decision-making under ambiguity in premanifest and manifest Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *103*, 87–95. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.07.011

Adolphs, R. (2010). Conceptual Challenges and Directions for Social Neuroscience. *Neuron*, *65*(6), 752–767. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.006

Adolphs, R., Baron-Cohen, S., & Tranel, D. (2002). Impaired Recognition of Social Emotions following Amygdala Damage. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(8), 1264–1274. https://doi.org/10.1162/089892902760807258

Adolphs, R., Damasio, H., & Tranel, D. (2002). Neural systems for recognition of emotional prosody: a 3-D lesion study. *Emotion (Washington, D.C.)*, *2*(1), 23–51. https://doi.org/10.1037/1528-3542.2.1.23

Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *The Journal of Neuroscience*, *20*(7), 2683–2690. https://doi.org/123123123

Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, H. (2001). Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology*, *15*(3), 396–404. https://doi.org/10.1037//0894-4105.15.3.396

Albin, R. L., & Tagle, D. (1995). Genetics and molecular biology of Huntington's disease. *Trends in Neurosciences*, *18*(1), 11–4. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7535483

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375. https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X

Alexander, G. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357–381. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.9.1.357

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Chapter 6 Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. In *Progress in Brain Research* (Vol. 85, pp. 119–146). https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62678-3

Allain, P., Aubin, G., & Gall, D. Le. (2012). *Cognition sociale et neuropsychologie*. Solal. Retrieved from http://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782353271467-cognition-sociale-et-neuropsychologie

Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., … Le Gall, D. (2011). Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology*, *25*(6), 741–751. https://doi.org/10.1037/a0024408

Almqvist, E., Brinkman, R., Wiggins, S., & Hayden, M. (2003). Psychological consequences and predictors of adverse events in the first 5 years after predictive testing for Huntington's disease. *Clinical Genetics*, *64*(4), 300–309. https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00157.x

Andrew, S. E., Goldberg, Y. P., Kremer, B., Telenius, H., Theilmann, J., Adam, S., … Kalchman, M. A. (1993). The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease. *Nature Genetics*, *4*(4), 398–403. https://doi.org/10.1038/ng0893-398

Apperly, I. A., Samson, D., Carroll, N., Hussain, S., & Humphreys, G. (2006). Intact first- and second-order false belief reasoning in a patient with severely impaired grammar. *Social Neuroscience*, *1*(3–4), 334–348. https://doi.org/10.1080/17470910601038693

Apperly, I. A., Samson, D., & Humphreys, G. W. (2009). Studies of adults can inform accounts of theory of mind development. *Developmental Psychology*, *45*(1), 190–201. https://doi.org/10.1037/a0014098

Aretouli, E., & Brandt, J. (2010). Episodic memory in dementia: Characteristics of new learning that differentiate Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *25*(5), 396–409. https://doi.org/10.1093/arclin/acq038

Aylward, E. H., Brandt, J., Codori, A. M., Mangus, R. S., Barta, P. E., & Harris, G. J. (1994). Reduced basal ganglia volume associated with the gene for Huntington's disease in asymptomatic at-risk persons. *Neurology*, *44*(5), 823–8. https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.823

Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition. *Bury St. Edmunds, UK : Thames Valley Test Company.*

Bar-On, R., Tranel, D., Denburg, N. L., & Bechara, A. (2003). Exploring the neurological substrate of emotional and social intelligence. *Brain*, *126*(8), 1790–1800. https://doi.org/10.1093/brain/awg177

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind" ? *Cognition*, *21*(1), 37–46. https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8

Baron-Cohen, S., & Ring, H. (1994). A model of the mindreading system: Neuropsychological and neurobiological perspectives. *Children's Early Understanding of Mind: Origins and Development.* Retrieved from http://www.academia.edu/31528571/A_Model_of_the_Mindreading_System_Neuropsychological_and_Neurobiological_Perspectives

Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*(2), 163–175. https://doi.org/10.1023/b:jadd.0000022607.19833.00

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychology and*

Psychiatry, *42*(2), 241–251. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00715

Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., … Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*, 15005. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5

Baudic, S., Maison, P., Dolbeau, G., Boissé, M. F., Bartolomeo, P., Barba, G. D., … Bachoud-Lévi, A. C. (2006). Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*(5–6), 316–321. https://doi.org/10.1159/000091523

Beer, J. S., Heerey, E. A., Keltner, D., Scabini, D., & Knight, R. T. (2003). The regulatory function of self-conscious emotion: Insights from patients with orbitofrontal damage. *Journal of Personality and Social Psychology*, *85*(4), 594–604. https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.4.594

Beer, J. S., & Keltner, D. (2004). What Is Unique About Self-Conscious Emotions ? *Psychological Inquiry*, *15*(2).

Beer, J. S., & Ochsner, K. N. (2006). Social cognition: a multi level analysis. *Brain Research*, *1079*(1), 98–105. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002

Beer, J. S., Shimamura, A. P., & Knight, R. T. (2004). Frontal Lobe Contributions to Executive Control of Cognitive and Social Behavior. In *COGNITIVE NEUROSCIENCES III, THIRD EDITION* (pp. 1091–1104). Retrieved from https://www.scienceopen.com/document?vid=ea040e07-c21d-492d-9467-1b68fa0d4c73

Beglinger, L. J., Nopoulos, P. C., Jorge, R. E., Langbehn, D. R., Mikos, A. E., Moser, D. J., … Paulsen, J. S. (2005). White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease. *Behavioural Neurology*, *18*(2), 102–107. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15970729

Bejanin, A., Chételat, G., Laisney, M., Pélerin, A., Landeau, B., Merck, C., … Desgranges, B. (2017). Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Social Neuroscience*, *12*(3), 287–302. https://doi.org/10.1080/17470919.2016.1168314

Benedict, R. H. B., Schretlen, D., Groninger, L., & Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test ? Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Section D)*, *12*(1), 43–55. https://doi.org/10.1076/clin.12.1.43.1726

Bennetto, L., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1996). Intact and impaired memory functions in autism. *Child Development*, *67*(4), 1816–1835. https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.1996.tb01830.x

Bhattacharyya, K. (2016). The story of George Huntington and his disease. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *19*(1), 25. https://doi.org/10.4103/0972-2327.175425

Bird, C. M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., & Husain, M. (2004). The impact of extensive medial frontal lobe damage on "Theory of Mind" and cognition. *Brain*, *127*(4), 914–928. https://doi.org/10.1093/brain/awh108

Bird, E. D., Caro, A. J., & Pilling, J. B. (1974). A sex related factor in the inheritance of Huntington's chorea. *Annals of Human Genetics*, *37*(3), 255–260. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1974.tb01833.x

Bora, E., Velakoulis, D., & Walterfang, M. (2016). Social cognition in Huntington's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, *297*, 131–140.

https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.001

Braak, H., & Braak, E. (1992). Allocortical involvement in Huntington's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *18*(6), 539–47. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1488086

Brinkman, R. R., Mezei, M. M., Theilmann, J., Almqvist, E., & Hayden, M. R. (1997). The likelihood of being affected with Huntington disease by a particular age, for a specific CAG size. *American Journal of Human Genetics*, *60*(5), 1202–10. https://doi.org/.

Brothers, L., & Ring, B. (1992). A Neuroethological Framework for the Representation of Minds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(2), 107–118. https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.2.107

Brüne, M. (2005). Emotion recognition, "theory of mind," and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *133*(2–3), 135–147. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.10.007

Brüne, M., Blank, K., Witthaus, H., & Saft, C. (2011). "Theory of mind" is impaired in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *26*(4), 671–678. https://doi.org/10.1002/mds.23494

Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.-C., & Decety, J. (2000). A PET Investigation of the Attribution of Intentions with a Nonverbal Task. *NeuroImage*, *11*(2), 157–166. https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0525

Bull, R., Phillips, L. H., & Conway, C. A. (2008). The role of control functions in mentalizing: Dual-task studies of Theory of Mind and executive function. *Cognition*, *107*(2), 663–672. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2007.07.015

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). The Hayling and Brixton tests. *Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company Limited.*, 2–4.

Burton, A. M., White, D., & McNeill, A. (2010). The Glasgow Face Matching Test. *Behavior Research Methods*, *42*(1), 286–291. https://doi.org/10.3758/BRM.42.1.286

Calder, A. J., Keane, J., Young, A. W., Lawrence, A. D., Mason, S., & Barker, R. A. (2010). The relation between anger and different forms of disgust: Implications for emotion recognition impairments in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2719–2729. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.019

Campbell, M., Stout, J. C., & Finn, P. (2004). Reduced autonomic responsiveness to gambling task losses in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*(2), 239–45. https://doi.org/10.1017/S1355617704102105

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124031

Carlson, S. M., & Moses, L. J. (2001). Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child Development*, *72*(4), 1032–1053. https://doi.org/10.1111/1467-8624.00333

Chaganti, S. S., McCusker, E. A., & Loy, C. T. (2017). What do we know about Late Onset Huntington's Disease? *Journal of Huntington's Disease*, *6*(2), 95–103. https://doi.org/10.3233/JHD-170247

Ciarochi, J. A., Calhoun, V. D., Lourens, S., Long, J. D., Johnson, H. J., Bockholt, H. J., … Turner, J. A. (2016). Patterns of co-occurring gray matter concentration loss across the huntington disease prodrome. *Frontiers in Neurology*, *7*(SEP), 147. https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00147

Cleret de Langavant, L., Fénelon, G., Benisty, S., Boissé, M.-F., Jacquemot, C., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2013). Awareness of Memory Deficits in Early Stage Huntington's Disease. *PLoS ONE*, *8*(4), e61676. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061676

Coppen, E. M., & Roos, R. A. C. (2017, January). Current Pharmacological Approaches to Reduce Chorea in Huntington's Disease. *Drugs*. Springer. https://doi.org/10.1007/s40265-016-0670-4

Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017

Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, *43*(2), 294–300. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.015

Craik, F. I. M., Moroz, T. M., Moscovitch, M., Stuss, D. T., Winocur, G., Tulving, E., & Kapur, S. (1999). In Search of the Self: a Positron Emission Tomography Study. *Psychological Science*, *10*(1), 26–34. https://doi.org/10.1111/1467-9280.00102

Craufurd, D., Thompson, J. C., & Snowden, J. S. (2001). Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, *14*(4), 219–226. https://doi.org/.

Crawford, H. E., Hobbs, N. Z., Keogh, R., Langbehn, D. R., Frost, C., Johnson, H., … Wild, E. (2013). Corpus callosal atrophy in premanifest and early huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, *2*(4), 517–526. https://doi.org/10.3233/JHD-130077

Davis, M. H., & Davis, M. H. (1980). IRI: A Multidimensional Approach to Individual Differences in Empathy. Retrieved from http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.462.7754&rep=rep1&type=pdf

De Diego Balaguer, R., & Bachoud-Lévi, A. C. (2006). Aspects cliniques et neuropsychologiques de la maladie de Huntington. In *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques.* (pp. 381–411). Marseille: Solal.

de Gelder, B., Van den Stock, J., Balaguer, R. de D., & Bachoud-Lévi, A. C. (2008). Huntington's disease impairs recognition of angry and instrumental body language. *Neuropsychologia*, *46*(1), 369–373. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.015

de la Monte, S. M., Vonsattel, J. P., & Richardson, E. P. (1988). Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter, and neostriatum in Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *47*(5), 516–25. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2971785

Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human Empathy Through the Lens of Social Neuroscience. *The Scientific World JOURNAL*, *6*, 1146–1163. https://doi.org/10.1100/tsw.2006.221

Deckel, A. W., & Morrison, D. (1996). Evidence of a neurologically based "denial of illness" in patients with Huntington's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *11*(4), 295–302. https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00036-4

DeLong, M. R. (1990, July). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin.

Trends in Neurosciences. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V

Derogatis, L. R., & Unger, R. (2010). Symptom Checklist-90-Revised. In *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780470479216.corpsy0970

Desgranges, B., Laisney, M., Bon, L., Duval, C., Mondou, A., Bejanin, A., … Eustache, F. (2012). TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. *Revue de Neuropsychologie*, *4*(3), 216–220. https://doi.org/10.1684/nrp.2012.0232

Di Maio, L., Squitieri, F., Napolitano, G., Campanella, G., Trofatter, J. A., & Conneally, P. M. (1993). Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, *30*(4), 289–92. https://doi.org/10.1136/jmg.30.4.289

Dogan, I., Saß, C., Mirzazade, S., Kleiman, A., Werner, C. J., Pohl, A., … Reetz, K. (2014). Neural correlates of impaired emotion processing in manifest Huntington's disease. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(5), 671–680. https://doi.org/10.1093/scan/nst029

Douaud, G., Gaura, V., Ribeiro, M. J., Lethimonnier, F., Maroy, R., Verny, C., … Remy, P. (2006). Distribution of grey matter atrophy in Huntington's disease patients: A combined ROI-based and voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, *32*(4), 1562–1575. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.057

Duclos, H., de La Sayette, V., Bonnet, A.-L., Viard, A., Eustache, F., Desgranges, B., & Laisney, M. (2017). Social Cognition in the Frontal Variant of Alzheimer's Disease: A Case Study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *55*(2), 459–463. https://doi.org/10.3233/JAD-160690

Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Wang, C., Stout, J. C., … Group, P.-H. I. of the H. (2010). "Frontal" Behaviors Before the Diagnosis of Huntington's Disease and Their Relationship to Markers of Disease Progression: Evidence of Early Lack of Awareness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *22*(2), 196–207. https://doi.org/10.1176/jnp.2010.22.2.196

Dujardin, K., & Defebvre, L. (2007). Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. Elsevier Masson. https://doi.org/10.1016/S1627-4830(07)91453-1

Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, *6*(5), 178–190. https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6505(1998)6:5<178::AID-EVAN5>3.3.CO;2-P

Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). La théorie de l'esprit: aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Revue de Neuropsychologie*, *3*(1), 41–51. https://doi.org/10.1684/nrp.2011.0168

Duyao, M., Ambrose, C., Myers, R., Novelletto, A., Persichetti, F., Frontali, M., … MacDonald, M. (1993). Trinucleotide repeat length instability and age of onset in Huntington's disease. *Nature Genetics*, *4*(4), 387–392. https://doi.org/10.1038/ng0893-387

Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., … Convit, A. (2006). Introducing MASC: A movie for the assessment of social cognition. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(5), 623–636. https://doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0

Eddy, C. M., Parkinson, E. G., & Rickards, H. E. (2016, November). Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *The Lancet Psychiatry*. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30144-4

Eddy, C. M., & Rickards, H. E. (2015). Theory of Mind Can Be Impaired Prior to Motor Onset in Huntington's Disease. *Neuropsychology*, *29*(5), 792–798. https://doi.org/10.1037/neu0000190

Eddy, C. M., Sira Mahalingappa, S., & Rickards, H. E. (2012). Is Huntington's disease associated with deficits in theory of mind? *Acta Neurologica Scandinavica*, *126*(6), 376–383. https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01659.x

Ekman, P. (1972). Universals and Cultural Diffrerences in the Judgments of Facial Expressions of Emotion. *Neb. Symp. Motiv.*, 207–283. Retrieved from https://www.paulekman.com/wp-content/uploads/2013/07/Universals-And-Cultural-Differences-In-The-Judgment-Of-Facia.pdf

Ekman, P. (1992, May 1). An argument for basic emotions. *Cognition & Emotion*. https://doi.org/10.1080/02699939208411068

Ekman, P., Friesen, W. V, O'Sullivan, M., Chan, A., Diacoyanni-Tarlatzis, I., Heider, K., … Tomita, M. (1987). Universals and cultural differences in the judgments of facial expressions of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, *53*(4), 712–717. https://doi.org/10.1037/0022-3514.53.4.712

El Haj, M., Caillaud, M., Fasotti, L., Verny, C., & Allain, P. (2013). Episodic memory decline in huntington's disease, a binding deficit? *Journal of Huntington's Disease*, *2*(3), 305–313. https://doi.org/10.3233/JHD-130056

El Haj, M., Caillaud, M., Verny, C., Fasotti, L., & Allain, P. (2016). Destination and source memory in Huntington's disease. *Journal of Neuropsychology*, *10*(1), 77–89. https://doi.org/10.1111/jnp.12057

Epping, E. A., Kim, J. I., Craufurd, D., Brashers-Krug, T. M., Anderson, K. E., McCusker, E., … Paulsen, J. S. (2016). Longitudinal psychiatric symptoms in prodromal Huntington's disease: A decade of data. *American Journal of Psychiatry*, *173*(2), 187–192. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14121551

Eslinger, P. J. (1998). Neurological and Neuropsychological Bases of Empathy. *European Neurology*, *39*(4), 193–199. https://doi.org/10.1159/000007933

Feigin, A., Leenders, K. L., Moeller, J. R., Missimer, J., Kuenig, G., Spetsieris, P., … Eidelberg, D. (2001). Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an [(18)F]FDG PET study. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, *42*(11), 1591–5. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696626

Fine, C., Lumsden, J., & Blair, R. J. (2001). Dissociation between "theory of mind" and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain : A Journal of Neurology*, *124*(Pt 2), 287–298. https://doi.org/10.1093/brain/124.2.287

Fine, E. M., Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Hamilton, J. M., Peavy, G., … Salmon, D. P. (2008). Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: Evidence from the CVLT-II. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *30*(4), 463–470. https://doi.org/10.1080/13803390701531912

Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). *Social cognition*. McGraw-Hill.

Folstein, S. E., Jensen, B., Leigh, R. J., & Folstein, M. F. (1983). The measurement of abnormal movement: methods developed for Huntington's disease. *Neurobehavioral Toxicology And Teratology*, *5*(6), 605–609. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6230541

Fossati, P., Hevenor, S. J., Graham, S. J., Grady, C., Keightley, M. L., Craik, F., & Mayberg, H. (2003). In search of the emotional self: An fMRI study using positive and negative emotional words. *American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1938–1945. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1938

Frith, U., & Frith, C. D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *358*(1431), 459–473. https://doi.org/10.1098/rstb.2002.1218

Gazzaniga, M. S. (1985). *The social brain : discovering the networks of the mind*. Basic Books.

Georgiou-Karistianis, N., Poudel, G. R., Domínguez D, J. F., Langmaid, R., Gray, M. A., Churchyard, A., … Stout, J. C. (2013). Functional andconnectivity changes during working memory inHuntington's disease: 18month longitudinal data from the IMAGE-HD study. *Brain and Cognition*, *83*(1), 80–91. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.07.004

German, T. P., & Hehman, J. A. (2006). Representational and executive selection resources in "theory of mind": Evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition*, *101*(1), 129–152. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.05.007

Gillihan, S. J., & Farah, M. J. (2005). Is Self Special? A Critical Review of Evidence From Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience. *Psychological Bulletin*, *131*(1), 76–97. https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.1.76

Goizet, C., Lesca, G., & Dürr, A. (2002). Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology*, *59*(9), 1330–6. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000032255.75650.C2

Gokcen, S., Bora, E., Erermis, S., Kesikci, H., & Aydin, C. (2009). Theory of mind and verbal working memory deficits in parents of autistic children. *Psychiatry Research*, *166*(1), 46–53. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.11.016

Gomez-Tortosa, E., MacDonald, M. E., Friend, J. C., Taylor, S. A. M., Weiler, L. J., Adrienne Cupples, L., … Myers, R. H. (2001). Quantitative neuropathological changes in presymptomatic Huntington's disease. *Annals of Neurology*, *49*(1), 29–34. https://doi.org/10.1002/1531-8249(200101)49:1<29::AID-ANA7>3.0.CO;2-B

Green, M. F., Horan, W. P., & Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(10), 620–631. https://doi.org/10.1038/nrn4005

Greene, J. D. (2001). An fMRI Investigation of Emotional Engagement in Moral Judgment. *Science*, *293*(5537), 2105–2108. https://doi.org/10.1126/science.1062872

Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, *125*(4), 752–764. https://doi.org/10.1093/brain/awf079

Gusella, J. F. (1984). Genetic linkage of the Huntington's disease gene to a DNA marker. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *11*(4), 421–5. https://doi.org/10.1017/S0317167100045947

Gusella, J. F., Wexler, N. S., Conneally, P. M., Naylor, S. L., Anderson, M. A., Tanzi, R. E., … Sakaguchi, A. Y. (1983). A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*, *306*(5940), 234–8. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6316146

Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(7), 4259–64. https://doi.org/10.1073/pnas.071043098

Halliday, G. M., McRitchie, D. A., Macdonald, V., Double, K. L., Trent, R. J., & McCusker, E. (1998). Regional Specificity of Brain Atrophy in Huntington's Disease. *Experimental Neurology*, *154*(2), 663–672. https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6919

Hamilton, J. M., Salmon, D. P., Corey-Bloom, J., Gamst, A., Paulsen, J. S., Jerkins, S., … Peavy, G. (2003). Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(1), 120–2. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12486282

Harper, P. S., & Newcombe, R. G. (1992). Age at onset and life table risks in genetic counselling for Huntington's disease. *Journal of Medical Genetics*, *29*(4), 239–42. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533876

Hart, E. P., Dumas, E. M., Giltay, E. J., Middelkoop, H. A. M., & Roos, R. A. C. (2013). Cognition in Huntington's disease in manifest, premanifest and converting gene carriers over ten years. *Journal of Huntington's Disease*, *2*(2), 137–47. https://doi.org/10.3233/JHD-130059

Hartelius, L., Jonsson, M., Rickeberg, A., & Laakso, K. (2010). Communication and Huntington's disease: qualitative interviews and focus groups with persons with Huntington's disease, family members, and carers. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *45*(3), 381–393. https://doi.org/10.3109/13682820903105145

Hayashi, H. (2007). Children's moral judgments of commission and omission based on their understanding of second-order mental states. *Japanese Psychological Research*, *49*(4), 261–274. https://doi.org/10.1111/j.1468-5884.2007.00352.x

Hayden, M. R. (1981). *Huntington's Chorea*. London: Springer London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1308-9

Hayes, C. J., Stevenson, R. J., & Coltheart, M. (2007). Disgust and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *45*(6), 1135–1151. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.015

HDCRG. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*, *72*(6), 971–83. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458085

Heatherton, T. F., & Krendl, A. C. (2009). Social Emotion: Neuroimaging. In *Encyclopedia of Neuroscience* (Vol. 9, pp. 35–39). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00860-3

Hedreen, J. C., Peyser, C. E., Folstein, S. E., & Ross, C. A. (1991). Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease. *Neuroscience Letters*, *133*(2), 257–261. https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90583-F

Henley, S. M. D., Novak, M. J. U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S. J., & Warren, J. D. (2012,

January). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.002

Henley, S. M. D., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Scahill, R. I., Ridgway, G. R., MacManus, D. G., … Tabrizi, S. J. (2009). Relationship between CAG repeat length and brain volume in premanifest and early Huntington's disease. Journal of Neurology, 256(2), 203–212. https://doi.org/10.1007/s00415-009-0052-x

Hinzen, W., Rosselló, J., Morey, C., Camara, E., Garcia-Gorro, C., Salvador, R., & de Diego-Balaguer, R. (2017). A systematic linguistic profile of spontaneous narrative speech in pre-symptomatic and early stage Huntington's disease. Cortex. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.022

Ho, A. K., Gilbert, A. S., Mason, S. L., Goodman, A. O., & Barker, R. A. (2009). Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Movement Disorders*, *24*(4), 574–578. https://doi.org/10.1002/mds.22412

Ho, A. K., Robbins, A. O. G., & Barker, R. A. (2006). Huntington's disease patients have selective problems with insight. *Movement Disorders*, *21*(3), 385–389. https://doi.org/10.1002/mds.20739

Hogarth, P., Kayson, E., Kieburtz, K., Marder, K., Oakes, D., Rosas, D., … Thompson, L. (2005). Interrater agreement in the assessment of motor manifestations of Huntington's disease. *Movement Disorders*, *20*(3), 293–297. https://doi.org/10.1002/mds.20332

Holl, A. K., Wilkinson, L., Tabrizi, S. J., Painold, A., & Jahanshahi, M. (2013). Selective executive dysfunction but intact risky decision-making in early Huntington's disease. *Movement Disorders*, *28*(8), 1104–1109. https://doi.org/10.1002/mds.25388

Huntington Study Group. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency. *Movement Disorders*, (2), 1–3. Retrieved from http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/Rating-Scales/uhdrs.pdf

Huntington Study Group. (2006). Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: A randomized controlled trial. *Neurology*, *66*(3), 366–372. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000198586.85250.13

Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, *44*(3), 374–383. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.06.011

Izard, C. E. (1994). Innate and universal facial expressions: Evidence from developmental and cross-cultural research. *Psychological Bulletin*, *115*(2), 288–299. https://doi.org/10.1037/0033-2909.115.2.288

James, W. (1890). *The principles of psychology, Vol I. Practice Nursing* (Vol. 19). New York, NY, US: Henry Holt and Co, Inc. https://doi.org/10.1037/10538-000

Jech, R., Klempíř, J., Vymazal, J., Židovská, J., Klempířová, O., Růžička, E., & Roth, J. (2007). Variation of selective gray and white matter atrophy in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *22*(12), 1783–1789. https://doi.org/10.1002/mds.21620

Jenkins, B. G., Andreassen, O. A., Dedeoglu, A., Leavitt, B., Hayden, M., Borchelt, D., … Beal, M. F. (2005). Effects of CAG repeat length, HTT protein length and protein context on cerebral metabolism measured using magnetic resonance spectroscopy in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, *95*(2), 553–562. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03411.x

Jolliffe, D., & Farrington, D. P. (2006). Development and validation of the Basic Empathy Scale. *Journal of Adolescence*, *29*(4), 589–611. https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2005.08.010

Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A. T., Nowak, D. A., Dafotakis, M., Bangard, C., … Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: A TMS study. *Cortex*, *46*(6), 769–780. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.010

Kanwisher, N. G. (2000). Domain specificity in face perception. *Nature Neuroscience*, *3*(8), 759–763. https://doi.org/10.1038/77664

Kassubek, J., Juengling, F. D. D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B., … Landwehrmeyer, G. B. B. (2004). Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(2), 213–220. https://doi.org/10.1136/jnnp.2002.009019

Keenan, J. P., Wheeler, M. A., Gallup, G. G., & Pascual-Leone, A. (2000, September). Self-recognition and the right prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01521-7

Kelley, W. M., Macrae, C. N., Wyland, C. L., Caglar, S., Inati, S., & Heatherton, T. F. (2002). Finding the self? An event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(5), 785–794. https://doi.org/10.1162/08989290260138672

Keltner, D. (1995). Signs of appeasement: Evidence for the distinct displays of embarrassment, amusement, and shame. *Journal of Personality and Social Psychology*, *68*(3), 441–454. https://doi.org/10.1037/0022-3514.68.3.441

Kendrick, K. M. (2004). The neurobiology of social bonds. *J Neuroendocrinol*, *16*(12), 1007–1008. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00202-6

Kerschbamer, E., & Biagioli, M. (2016). Huntington's Disease as Neurodevelopmental Disorder: Altered Chromatin Regulation, Coding, and Non-Coding RNA Transcription. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 509. https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00509

Kihlstrom, J., & Cantor, N. (2000). Social Intelligence. In *Handbook of intelligence* (Vol. 1, pp. 359–379). https://doi.org/10.1016/B978-0-12-373951-3.00041-7

Kircher, T. T. J., Senior, C., Phillips, M. L., Benson, P. J., Bullmore, E. T., Brammer, M., … David, A. S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: Effects of faces and words. *Cognitive Brain Research*, *10*(1–2), 133–144. https://doi.org/10.1016/S0926-6410(00)00036-7

Klöppel, S., Stonnington, C. M., Barnes, J., Chen, F., Chu, C., Good, C. D., … Frackowiak, R. S. J. (2008). Accuracy of dementia diagnosis - A direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain*, *131*(11), 2969–2974. https://doi.org/10.1093/brain/awn239

Kobayashi, C., Glover, G. H., & Temple, E. (2007). Cultural and linguistic effects on neural bases of "Theory of Mind" in American and Japanese children. *Brain Research*, *1164*(1), 95–107. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.06.022

Kremer, B., Goldberg, P., Andrew, S. E., Theilmann, J., Telenius, H., Zeisler, J., … Hayden, M. R. (1994). A Worldwide Study of the Huntington's Disease Mutation: The Sensitivity and Specificity of Measuring CAG Repeats. *New England Journal of Medicine*, *330*(20), 1401–1406. https://doi.org/10.1056/nejm199405193302001

Lagattuta, K. H., & Thompson, R. A. (2007). *The development of self-conscious emotions: Cognitive processes and social influences.* Guilford Press.

Lagravinese, G., Avanzino, L., De Ferrari, A. R., Marchese, R., Serrati, C., Mandich, P., … Pelosin, E. (2017). Theory of mind is impaired in mild to moderate Huntington's disease independently from global cognitive functioning. *Frontiers in Psychology*, *8*(JAN), 80. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00080

Langbehn, D. R., Hayden, M. R., Paulsen, J. S., & and the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. (2010). CAG-repeat length and the age of onset in Huntington disease (HD): a review and validation study of statistical approaches. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *153B*(2), 397–408. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30992

Lange, H., Thörner, G., Hopf, A., & Schröder, K. F. (1976). MORPHOMETRIC STUDIES OF THE NEUROPATHOLOGICAL CHANGES IN CHOREATIC DISEASES. *Journal of the Neurological Sciences*, *28*, 401–425. Retrieved from http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.516.5664&rep=rep1&type=pdf

Larsen, I. U., Vinther-Jensen, T., Nielsen, J. E., Vogel, A., & Gade, A. (2016). Social Cognition, Executive Functions and Self-Report of Psychological Distress in Huntington's Disease. *PLoS Currents*, *8*. https://doi.org/10.1371/currents.hd.bba3a680813122013e6d3e8a144c1da8

Lawrence, A. D., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Kershaw, A., Ffrench-Constant, C., Rubinsztein, D. C., … Sahakian, B. J. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain*, *121*(7), 1329–1341. https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1329

Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, *119*(5), 1633–1645. https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1633

Leary, M. R. (2007). Motivational and Emotional Aspects of the Self. *Annual Review of Psychology*, *58*(1), 317–344. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085658

Leslie, A. M. (1987). Pretense and Representation: The Origins of "Theory of Mind." *Psychological Review*, *94*(4), 412–426. https://doi.org/10.1037/0033-295X.94.4.412

Leslie, A. M., Friedman, O., & German, T. P. (2004). Core mechanisms in "theory of mind." *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(12), 528–533. https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.001

Leslie, A. M., German, T. P., & Polizzi, P. (2005). Belief-desire reasoning as a process of selection. *Cognitive Psychology*, *50*(1), 45–85. https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2004.06.002

Leslie, A. M., & Thaiss, L. (1992). Domain specificity in conceptual development: neuropsychological evidence from autism. *Cognition*, *43*(3), 225–51. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1643814

Li, Y., Hai, S., Zhou, Y., & Dong, B. R. ong. (2015). Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*(3), CD009444. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009444.pub3

Lieberman, M. D. (2012). A geographical history of social cognitive neuroscience. *NeuroImage*, *61*(2), 432–6. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.089

Lotfi, E., & Akbarzadeh-T., M. R. (2014). Practical emotional neural networks. *Neural Networks*, *59*, 61–72. https://doi.org/10.1016/j.neunet.2014.06.012

Lyon, I. W. (1965). GEORGE HUNTINGTON (1850-1916) AND HEREDITARY CHOREA. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *193*(8), 680. https://doi.org/10.1001/jama.1965.03090080042014

Macdonald, V., & Halliday, G. (2002). Pyramidal cell loss in motor cortices in Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, *10*(3), 378–86. https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0528

Mann, D. M., Oliver, R., & Snowden, J. S. (1993). The topographic distribution of brain atrophy in Huntington's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica*, *85*(5), 553–559. https://doi.org/10.1007/BF00230496

Margolis, R. L., & Ross, C. A. (2003). Diagnosis of Huntington disease. In *Clinical Chemistry* (Vol. 49, pp. 1726–1732). https://doi.org/10.1373/49.10.1726

Martinez-Horta, S., Perez-Perez, J., van Duijn, E., Fernandez-Bobadilla, R., Carceller, M., Pagonabarraga, J., … Kulisevsky, J. (2016). Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *25*, 58–64. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.008

Mason, S. L., Zhang, J., Begeti, F., Guzman, N. V., Lezar, A. S., Rowe, J. B., … Hampshire, A. (2015). The role of the amygdala during emotional processing in Huntington's disease: From pre-manifest to late stage disease. *Neuropsychologia*, *70*, 80–89. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.017

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Bellak, L., Karasu, T.B., Editors. Geriatric Psychiatry. New York: Grune & Stratton*.

Maurage, P., Lahaye, M., Grynberg, D., Jeanjean, A., Guettat, L., Verellen-Dumoulin, C., … Constant, E. (2016). Dissociating emotional and cognitive empathy in pre-clinical and clinical Huntington's disease. *Psychiatry Research*, *237*, 103–108. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.070

McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2017). Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology*, 1–27. https://doi.org/10.1111/ene.13413

McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *18*(3), 219–38. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802165

McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., Thames Valley Test Company., & University of New South Wales. (2002). *The awareness of social inference test*. Pearson Assessment. Retrieved from http://www.pearsonclinical.co.uk/Psychology/AdultCognitionNeuropsychologyandLanguage/AdultAttentionExecutiveFunction/TheAwarenessofSocialInferenceTest(TASIT)/TheAwarenessofSocialInferenceTest(TASIT).aspx

McKinnon, M. C., & Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: Theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition*, *102*(2), 179–218. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2005.12.011

Melinder, A., Endestad, T. O. R., & Magnussen, S. (2006). Relations between episodic memory, suggestibility, theory of mind, and cognitive inhibition in the preschool child. *Scandinavian Journal of Psychology*, *47*(6), 485–495. https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2006.00542.x

Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). The Default Mode Network

in Healthy Aging and Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, *2011*, 1–9. https://doi.org/10.4061/2011/535816

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal Ganglia Output and Cognition: Evidence from Anatomical, Behavioral, and Clinical Studies. *Brain and Cognition*, *42*(2), 183–200. https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1099

Miller, S. A. (2009). Children's understanding of second-order mental states. *Psychological Bulletin*, *135*(5), 749–773. https://doi.org/10.1037/a0016854

Mitchell, J. P., Heatherton, T. F., & Macrae, C. N. (2002). Distinct neural systems subserve person and object knowledge. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(23), 15238–43. https://doi.org/10.1073/pnas.232395699

Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I. E., & Grafman, J. (2002). Functional Networks in Emotional Moral and Nonmoral Social Judgments. *NeuroImage*, *16*(3), 696–703. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1118

Monsch, A. U., Bondi, M. W., Butters, N., Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Brugger, P., & Swenson, M. R. (1994). A Comparison of Category and Letter Fluency in Alzheimer's Disease and Huntington's Disease. *Neuropsychology*, *8*(1), 25–30. https://doi.org/10.1126/science.3287615\r10.1037/0894-4105.8.1.25

Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1984–1994. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015

Montoya, A., Price, B. H., Menear, M., & Lepage, M. (2006, January). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. https://doi.org/.

Morin, A. (2006). Levels of consciousness and self-awareness: A comparison and integration of various neurocognitive views. *Consciousness and Cognition*, *15*(2), 358–371. https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.09.006

Moutou, C., & Viville, S. (2006). Maladie de Huntington et diagnostic génétique préimplantatoire Huntington's disease and preimplantation genetic diagnosis. Retrieved from http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12736.pdf

Myers, R. H., Madden, J. J., Teague, J. L., & Falek, A. (1982). Factors related to onset age of Huntington disease. *American Journal of Human Genetics*, *34*(3), 481–8. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6211092

Naito, M. (2003). The relationship between theory of mind and episodic memory: Evidence for the development of autonoetic consciousness. *Journal of Experimental Child Psychology*, *85*(4), 312–336. https://doi.org/10.1016/S0022-0965(03)00075-4

Nehl, C., Ready, R. E., Hamilton, J. M., & Paulsen, J. S. (2001). Effects of depression on working memory in presymptomatic Huntington's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *13*(3), 342–346. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13.3.342

Nemeth, D., Dye, C. D., Sefcsik, T., Janacsek, K., Turi, Z., Londe, Z., … Ullman, M. T. (2012). Language deficits in pre-symptomatic Huntington's disease: Evidence from Hungarian. Brain and Language, 121(3), 248–253. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.04.001

Novak, M. J. U., Seunarine, K. K., Gibbard, C. R., Hobbs, N. Z., Scahill, R. I., Clark, C. A., & Tabrizi, S. J. (2014). White matter integrity in premanifest and early Huntington's disease is related to caudate loss and disease progression. *Cortex*, *52*(1), 98–112. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.11.009

Novak, M. J. U., Warren, J. D., Henley, S. M. D., Draganski, B., Frackowiak, R. S., & Tabrizi, S. J. (2012). Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain*, *135*(4), 1165–1179. https://doi.org/10.1093/brain/aws024

O'Rourke, J. J. F., Beglinger, L. J., Smith, M. M., Mills, J., David, J., Rowe, K. C., … Paulsen, J. S. (2011). The Trail Making Test in prodromal Huntington disease: contributions of disease progression to test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*, *33*(5), 567–579. https://doi.org/10.1080/13803395.2010.541228.The

Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *32*(7), 1081–1105. https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1991.tb00351.x

Pacherie, E. (2004). L ' empathie et ses degrés. *L'empathie*, (1986), 1–26. Retrieved from http://pacherie.free.fr/papers/Empathie-2004.pdf

Paoli, R., Botturi, A., Ciammola, A., Silani, V., Prunas, C., Lucchiari, C., … Caletti, E. (2017). Neuropsychiatric Burden in Huntington's Disease. *Brain Sciences*, *7*(6), 67. https://doi.org/10.3390/brainsci7060067

Papoutsi, M., Labuschagne, I., Tabrizi, S. J., & Stout, J. C. (2014, April 15). The cognitive burden in Huntington's disease: Pathology, phenotype, and mechanisms of compensation. *Movement Disorders*. https://doi.org/10.1002/mds.25864

Parent, A. (1990, July). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90105-J

Passani, L. A., Vonsattel, J. P. G., & Coyle, J. T. (1997). Distribution of N-acetylaspartylglutamate immunoreactivity in human brain and its alteration in neurodegenerative disease. *Brain Research*, *772*(1–2), 9–22. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)00784-1

Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: Diagnosis and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *11*(5), 474–483. https://doi.org/10.1007/s11910-011-0215-x

Paulsen, J. S., Long, J. D., Ross, C. A., Harrington, D. L., Erwin, C. J., Williams, J. K., … Barker, R. A. (2014). Prediction of manifest huntington's disease with clinical and imaging measures: A prospective observational study. *The Lancet Neurology*, *13*(12), 1193–1201. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70238-8

Paulsen, J. S., Magnotta, V. A., Mikos, A. E., Paulson, H. L., Penziner, E., Andreasen, N. C., & Nopoulos, P. C. (2006). Brain Structure in Preclinical Huntington's Disease. *Biological Psychiatry*, *59*(1), 57–63. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.003

Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., & Cummings, J. L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *71*(3), 310–4. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511702

Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Butters, N., Swenson, M. R., & Bondi, M. W. (1995). Discrimination of cortical from subcortical dementias on the basis of memory

and problem-solving tests. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(1), 48–58. https://doi.org/10.1002/1097-4679(199501)51:1<48::AID-JCLP2270510109>3.0.CO;2-E

Paulsen, J. S., Zhao, H., Stout, J. C., Brinkman, R. R., Guttman, M., Ross, C. A., … Shoulson, I. (2001). Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology*, *57*(4), 658–662. https://doi.org/10.1212/WNL.57.4.658

Pavese, N., Gerhard, A., Tai, Y. F., Ho, A. K., Turkheimer, F., Barker, R. A., … Piccini, P. (2006). Microglial activation correlates with severity in Huntington disease: A clinical and PET study. *Neurology*, *66*(11), 1638–1643. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000222734.56412.17

Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Goldstein, J. L., Hamilton, J. M., Kane, A., Gamst, A. C., … Corey-Bloom, J. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: Dementia criteria revisited. *Movement Disorders*, *25*(9), 1163–1169. https://doi.org/10.1002/mds.22953

Peelen, M. V., & Downing, P. E. (2005). Within-subject reproducibility of category-specific visual activation with functional MRI. *Human Brain Mapping*, *25*(4), 402–408. https://doi.org/10.1002/hbm.20116

Peretti, C. S., Ferreri, F., Blanchard, F., Bakchine, S., Peretti, C. R., Dobrescu, A., … Chouinard, G. (2008). Normal and pathological aging of attention in presymptomatic Huntington's, Huntington's and Alzheimer's disease, and nondemented elderly subjects. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *77*(3), 139–146. https://doi.org/10.1159/000116607

Perner, J., & Davies, G. (1991). Understanding the mind as an active information processor: Do young children have a "copy theory of mind"? *Cognition*, *39*(1), 51–69. https://doi.org/10.1016/0010-0277(91)90059-D

Perner, J., & Roessler, J. (2012). From infants' to children's appreciation of belief. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(10), 519–525. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.004

Perner, J., & Wimmer, H. (1985). "John thinks that Mary thinks that…" attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *39*(3), 437–471. https://doi.org/10.1016/0022-0965(85)90051-7

Phillips, M. L., Young, A. W., Scott, S. K., Calder, A. J., Andrew, C., Giampietro, V., … Gray, J. A. (1998). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, *265*(1408), 1809–17. https://doi.org/10.1098/rspb.1998.0506

Phillips, M. L., Young, A. W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A. J., … David, A. S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature*, *389*(October), 495–498. https://doi.org/10.1038/39051

Piano, C., Imperatori, C., Losurdo, A., Bentivoglio, A. R., Cortelli, P., & Della Marca, G. (2017). Sleep-related modifications of EEG connectivity in the sensory-motor networks in Huntington Disease: An eLORETA study and review of the literature. *Clinical Neurophysiology*, *128*(7), 1354–1363. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.11.019

Premack, D., & Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *The Behabioral and Brain Sciences*, *4*, 515–526. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2011.1011.1001.7.

Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., & Jette, N. (2012, August). The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-

analysis. *Movement Disorders*. https://doi.org/10.1002/mds.25075

Puce, A., Allison, T., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1995). Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1192–9. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500143

Read, J., Jones, R., Owen, G., Leavitt, B. R., Coleman, A., Roos, R. A. C., … Craufurd, D. (2013). Quality of life in huntington???s disease: A comparative study investigating the impact for those with pre-manifest and early manifest disease, and their partners. *Journal of Huntington's Disease*, *2*(2), 159–175. https://doi.org/10.3233/JHD-130051

Reading, S. A. J., Yassa, M. A., Bakker, A., Dziorny, A. C., Gourley, L. M., Yallapragada, V., … Ross, C. A. (2005). Regional white matter change in pre-symptomatic Huntington's disease: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *140*(1), 55–62. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2005.05.011

Rees, E. M., Farmer, R., Cole, J. H., Henley, S. M. D., Sprengelmeyer, R., Frost, C., … Tabrizi, S. J. (2014). Inconsistent emotion recognition deficits across stimulus modalities in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *64*, 99–104. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.023

Reetz, K., Werner, C. J., & Schiefer, J. (2015). Clinical diagnosis and management in early Huntington's disease: a review. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *5*, 37. https://doi.org/10.2147/DNND.S49135

Reiner, A., Dragatsis, I., & Dietrich, P. (2011). Genetics and neuropathology of Huntington's disease. *International Review of Neurobiology*, *98*, 325–72. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00014-6

Reitan, R. M. (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *19*(5), 393–394. https://doi.org/10.1037/h0044509

Rey, A. (1959). Test de copie d'une figure complexe. *Paris, F : ECPA*.

Robotham, L., Sauter, D. A., Bachoud-Lévi, A.-C., & Trinkler, I. (2011). The impairment of emotion recognition in Huntington's disease extends to positive emotions. *Cortex*, *47*(7), 880–884. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.02.014

Rodrigues, F. B., Abreu, D., Damásio, J., Goncalves, N., Correia-Guedes, L., Coelho, M., & Ferreira, J. J. (2017). Survival, Mortality, Causes and Places of Death in a European Huntington's Disease Prospective Cohort. *Movement Disorders Clinical Practice*. https://doi.org/10.1002/mdc3.12502

Roos, R. A., Pruyt, J. F., de Vries, J., & Bots, G. T. (1985). Neuronal distribution in the putamen in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *48*(5), 422–5. https://doi.org/10.1136/jnnp.48.5.422

Roos, R. A., Vegter-van der Vlis, M., Hermans, J., Elshove, H. M., Moll, A. C., van de Kamp, J. J., & Bruyn, G. W. (1991). Age at onset in Huntington's disease: effect of line of inheritance and patient's sex. *Journal of Medical Genetics*, *28*(8), 515–9. https://doi.org/10.1136/jmg.28.8.515

Rosas, H. D., Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., Greve, D. N., Salat, D. H., & Fischl, B. (2005). Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology*, *65*(5), 745–747. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000174432.87383.87

Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkowicz, M. E., … Goldstein, J. M. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD:

an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, *60*(10), 1615–1620. https://doi.org/10.1212/WNL.62.3.523-a

Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., … Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: Complexity and heterogeneity. *Brain*, *131*(4), 1057–1068. https://doi.org/10.1093/brain/awn025

Rosenbaum, R. S., Stuss, D. T., Levine, B., & Tulving, E. (2007). Theory of mind is independent of episodic memory. *Science (New York, N.Y.)*, *318*(5854), 1257. https://doi.org/10.1126/science.1148763

Rosenblatt, A., Kumar, B. V., Mo, A., Welsh, C. S., Margolis, R. L., & Ross, C. A. (2012). Age, CAG repeat length, and clinical progression in Huntington's disease. *Movement Disorders*, *27*(2), 272–276. https://doi.org/10.1002/mds.24024

Rosenblatt, A., Liang, K.-Y., Zhou, H., Abbott, M. H., Gourley, L. M., Margolis, R. L., … Ross, C. A. (2006). The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease. *Neurology*, *66*(7), 1016–1020. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000204230.16619.d9

Ross, C. A., Aylward, E. H., Wild, E. J., Langbehn, D. R., Long, J. D., Warner, J. H., … Tabrizi, S. J. (2014). Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature Reviews Neurology*, *10*(4), 204–216. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24

Ross, C. A., Margolis, R. L., Rosenblatt, A., Ranen, N. G., & Becher, M. W. (1997, September). Huntington disease and the related disorder, dentatorubral- pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Medicine*. https://doi.org/10.1097/00005792-199709000-00001

Ross, C. A., & Tabrizi, S. J. (2011). Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology*, *10*(1), 83–98. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70245-3

Roth, L., Kaffenberger, T., Herwig, U., & Brühl, A. B. (2014). Brain Activation Associated with Pride and Shame. *Neuropsychobiology*, *69*(2), 95–106. https://doi.org/10.1159/000358090

Rutishauser, U., Mamelak, A. N., & Adolphs, R. (2015, May). The primate amygdala in social perception - insights from electrophysiological recordings and stimulation. *Trends in Neurosciences*. https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.03.001

Sabbagh, M. A. (2004). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: Implications for autism. *Brain and Cognition*, *55*(1), 209–219. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2003.04.002

Sadek, J. R., Johnson, S. A., White, D. A., Salmon, D. P., Taylor, K. I., Delapena, J. H., … Grant, I. (2004). Retrograde amnesia in dementia: comparison of HIV-associated dementia, Alzheimer's disease, and Huntington's disease. *Neuropsychology*, *18*(4), 692–699. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.692

Saft, C., Lissek, S., Hoffmann, R., Nicolas, V., Tegenthoff, M., Juckel, G., & Br??ne, M. (2013). Mentalizing in preclinical Huntington's disease: An fMRI study using cartoon picture stories. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(2), 154–162. https://doi.org/10.1007/s11682-012-9209-9

Samson, D. (2009). Reading other people's mind: insights from neuropsychology. *Journal of Neuropsychology*, *3*(Pt 1), 3–16. https://doi.org/10.1348/174866408X377883

Samson, Y., Belin, P., Thivard, L., Boddaert, N., Crozier, S., & Zilbovicius, M. (2001).

[Auditory perception and language: functional imaging of speech sensitive auditory cortex]. *Rev Neurol (Paris)*, *157*(8–9 Pt 1), 837–846. https://doi.org/MDOI-RN-09-2001-157-8-9-C1-0035-3787-101019-ART16 [pii]

Sánchez-Castañeda, C., de Pasquale, F., Caravasso, C. F., Marano, M., Maffi, S., Migliore, S., … Squitieri, F. (2017). Resting-state connectivity and modulated somatomotor and default-mode networks in Huntington disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *23*(6), 488–497. https://doi.org/10.1111/cns.12701

Santos, S., Almeida, I., Oliveiros, B., & Castelo-Branco, M. (2016). The role of the amygdala in facial trustworthiness processing: A systematic review and meta-analyses of fMRI studies. *PLoS ONE*, *11*(11), e0167276. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167276

Saudou, F., & Humbert, S. (2016). The Biology of Huntingtin. *Neuron*, *89*(5), 910–926. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.02.003

Saxe, R., Carey, S., & Kanwisher, N. (2004). Understanding Other Minds: Linking Developmental Psychology and Functional Neuroimaging. *Annual Review of Psychology*, *55*(1), 87–124. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.55.090902.142044

Scahill, R. I., Hobbs, N. Z., Say, M. J., Bechtel, N., Henley, S. M. D., Hyare, H., … Tabrizi, S. J. (2013). Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Human Brain Mapping*, *34*(3), 519–529. https://doi.org/10.1002/hbm.21449

Schank, R. C., & Abelson, R. P. (1977). *Scripts, plans, goals, and understandings: An inquiry into human knowledge structures*. L. Erlbaum Associates.

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014a). Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., & Perner, J. (2014b). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 9–34. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009

Sebastian, C. L., Fontaine, N. M. G., Bird, G., Blakemore, S.-J., De Brito, S. A., McCrory, E. J. P., & Viding, E. (2012). Neural processing associated with cognitive and affective Theory of Mind in adolescents and adults. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(1), 53–63. https://doi.org/10.1093/scan/nsr023

Seibert, T. M., Majid, D. S. A., Aron, A. R., Corey-Bloom, J., & Brewer, J. B. (2012). Stability of resting fMRI interregional correlations analyzed in subject-native space: A one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. *NeuroImage*, *59*(3), 2452–2463. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.105

Selemon, L. D., Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (2004). Evidence for Progression in Frontal Cortical Pathology in Late-Stage Huntington's Disease. *Journal of Comparative Neurology*, *468*(2), 190–204. https://doi.org/10.1002/cne.10938

Shamay-Tsoory, S. G., Aharon-Peretz, J., & Levkovitz, Y. (2007). The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: Comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia Research*, *90*(1–3), 274–283. https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.09.020

Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D., Goldsher, D., & Aharon-Peretz, J. (2005). Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cognitive and Behavioral Neurology : Official Journal of the Society for*

Behavioral and Cognitive Neurology, *18*(1), 55–67. https://doi.org/10.1097/01.wnn.0000152228.90129.99

Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Goldsher, D., Berger, B. D., & Aharon-Peretz, J. (2004). Impairment in Cognitive and Affective Empathy in Patients with Brain Lesions: Anatomical and Cognitive Correlates. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(8), 1113–1127. https://doi.org/10.1080/13803390490515531

Sharp, A. H., & Ross, C. A. (1996). Neurobiology of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, *3*(1), 3–15. https://doi.org/10.1006/nbdi.1996.0002

Shoulson, I., & Fahn, S. (1979). Huntington disease: clinical care and evaluation. *Neurology*, *29*(1), 1–3. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/154626

Sitek, E. J., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Snowden, J. S. (2014). Unawareness of deficits in Huntington's disease. *Journal of Huntington's Disease*, *3*(2), 125–35. https://doi.org/10.3233/JHD-140109

Smith, A. (1982). Symbol Digit Modalities Test. *Los Angeles, CA: Western Psychological Services*.

Snell, R. G., MacMillan, J. C., Cheadle, J. P., Fenton, I., Lazarou, L. P., Davies, P., … Shaw, D. J. (1993). Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntington's disease. *Nature Genetics*, *4*(4), 393–397. https://doi.org/10.1038/ng0893-393

Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., … Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *41*(6), 688–701. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591026

Sollberger, M., Rankin, K. P., & Miller, B. L. (2010). SOCIAL COGNITION. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *16*(4 Behavioral Neurology), 69–85. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000368261.15544.7c

Sommer, M., Döhnel, K., Meinhardt, J., & Hajak, G. (2008). Decoding of affective facial expressions in the context of emotional situations. *Neuropsychologia*, *46*(11), 2615–2621. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.020

Sotrel, A., Paskevich, P., Kiely, D., Bird, E., Williams, R., & Myers, R. (1991). Morphometric analysis of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Neurology*, *41*(7), 1117–1123. https://doi.org/10.1212/WNL.41.7.1117

Sprengelmeyer, R., Schroeder, U., Young, A. W., & Epplen, J. T. (2006). Disgust in pre-clinical Huntington's disease: A longitudinal study. *Neuropsychologia*, *44*(4), 518–533. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.003

Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., Lange, H., Hömberg, V., … Rowland, D. (1996). Loss of disgust: Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, *119*(5), 1647–1665. https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1647

Squitieri, F., Cannella, M., Simonelli, M., Sassone, J., Martino, T., Venditti, E., … Ciarmiello, A. (2009). Distinct brain volume changes correlating with clinical stage, disease progression rate, mutation size, and age at onset prediction as early biomarkers of brain atrophy in Huntington's disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *15*(1), 1–11. https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00068.x

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.

https://doi.org/10.1162/089892998562942

Stone, V. E., & Gerrans, P. (2006). What's domain-specific about theory of mind? *Social Neuroscience*, *1*(3–4), 309–319. https://doi.org/10.1080/17470910601029221

Stout, J. C., Jones, R., Labuschagne, I., O'Regan, A. M., Say, M. J., Dumas, E. M., … Frost, C. (2012). Evaluation of longitudinal 12 and 24 month cognitive outcomes in premanifest and early Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*(7), 687–94. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301940

Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., … Aylward, E. H. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, *25*(1), 1–14. https://doi.org/10.1037/a0020937

Stout, J. C., Rodawalt, W. C., & Siemers, E. R. (2001). Risky decision making in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *7*(1), 92–101. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253845

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651

Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Durr, A., Roos, R. A., Leavitt, B. R., Jones, R., … TRACK-HD Investigators. (2011). Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis. *The Lancet Neurology*, *10*(1), 31–42. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70276-3

Tabrizi, S. J., Scahill, R. I., Owen, G., Durr, A., Leavitt, B. R., Roos, R. A., … Langbehn, D. R. (2013). Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. *The Lancet Neurology*, *12*(7), 637–649. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70088-7

Tager-Flusberg, H. (2000). A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition*, *76*(1), 59–90. https://doi.org/10.1016/S0010-0277(00)00069-X

Tager-Flusberg, H. (2007). Evaluating the theory-of-mind hypothesis of autism. *Current Directions in Psychological Science*, *16*(6), 311–315. https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00527.x

Teichmann, M., Dupoux, E., Kouider, S., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2006). The Role of the Striatum in Processing Language Rules: Evidence from Word Perception in Huntington's Disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*(9), 1555–1569. https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.9.1555

Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W. M., & Visser-Vandewalle, V. (2005, August). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in Neurobiology*. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.09.005

Thieben, M. J., Duggins, A. J., Good, C. D., Gomes, L., Mahant, N., Richards, F., … Frackowiak, R. S. J. (2002). The distribution of structural neuropathology in pre-clinical Huntington's disease. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(Pt 8), 1815–1828. https://doi.org/10.1093/brain/awf179

Thiruvady, D. R., Georgiou-Karistianis, N., Egan, G. F., Ray, S., Sritharan, A., Farrow, M., … Cunnington, R. (2007). Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(2), 127–33. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.098368

Thompson, J. C., Poliakoff, E., Sollom, A. C., Howard, E., Craufurd, D., & Snowden, J. S.

(2010). Automaticity and attention in Huntington's disease: When two hands are not better than one. *Neuropsychologia*, *48*(1), 171–178. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.002

Tracy, J. L., & Matsumoto, D. (2008). Correction for Tracy and Matsumoto, The spontaneous expression of pride and shame: Evidence for biologically innate nonverbal displays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(50), 20044–20044. https://doi.org/10.1073/pnas.0811460106

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2004). Putting the self into self-conscious emotions: A theoretical model. *Psychological Inquiry*, *15*(2), 103–125. https://doi.org/http://dx.doi.org.ezproxy1.lib.asu.edu/10.1207/s15327965pli1502_01

Tracy, J. L., & Robins, R. W. (2007). The self in self-conscious emotions: A cognitive appraisal approach. *The Self-Conscious Emotions: Theory and Research*, (1955), 3–20.

Travessa, A., Rodrigues, F., Mestre, T., & Ferreira, J. (2017). Fifteen Years of Clinical Trials in Huntington ' s Disease : A Very Low Clinical Drug Development Success Rate. *Journal of Huntington's Disease*, *6*(2), 157–163. https://doi.org/10.3233/JHD-170245

Trinkler, I., Cleret de Langavant, L., & Bachoud-Lévi, A.-C. (2013). Joint recognition–expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings. *Cortex*, *49*(2), 549–558. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.003

Trinkler, I., Devignevielle, S., Achaibou, A., Ligneul, R. V., Brugières, P., Cleret de Langavant, L., … Bachoud-Lévi, A. C. (2017). Embodied emotion impairment in Huntington's Disease. *Cortex*, *92*, 44–56. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.02.019

Unschuld, P. G., Joel, S. E., Liu, X., Shanahan, M., Margolis, R. L., Biglan, K. M., … Ross, C. A. (2012). Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neuroscience Letters*, *514*(2), 204–209. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.095

van der Meer, L. B., van Duijn, E., Wolterbeek, R., & Tibben, A. (2012a). Adverse childhood experiences of persons at risk for Huntington's disease or BRCA1/2 hereditary breast/ovarian cancer. *Clinical Genetics*, *81*(1), 18–23. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01778.x

van der Meer, L. B., van Duijn, E., Wolterbeek, R., & Tibben, A. (2012b). Adverse childhood experiences of persons at risk for Huntington's disease or BRCA1/2 hereditary breast/ovarian cancer. *Clinical Genetics*, *81*(1), 18–23. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01778.x

van der Schalk, J., Hawk, S. T., Fischer, A. H., & Doosje, B. (2011). Moving faces, looking places: Validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). *Emotion*, *11*(4), 907–920. https://doi.org/10.1037/a0023853

van Duijn, E., Craufurd, D., Hubers, A. A. M., Giltay, E. J., Bonelli, R. M., Rickards, H., … Landwehrmeyer, G. B. (2014). Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *85*(12), 1411–1418. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307343

Van Overwalle, F. (2009). Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *30*(3), 829–858. https://doi.org/10.1002/hbm.20547

Van Rij, M. C., De Rademaeker, M., Moutou, C., Dreesen, J. C., De Rycke, M., Liebaers, I., … Viville, S. (2012). Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Huntington's disease:

the experience of three European centres. *European Journal of Human Genetics*, *20*(4), 368–375. https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.202

Varley, R., & Siegal, M. (2000). Evidence for cognition without grammar from causal reasoning and "theory of mind" in an agrammatic aphasic patient. *Current Biology*, *10*(12), 723–726. https://doi.org/10.1016/S0960-9822(00)00538-8

Varley, R., Siegal, M., & Want, S. C. (2001). Severe impairment in grammar does not preclude theory of mind. *Neurocase*, *7*(6), 489–493. https://doi.org/10.1093/neucas/7.6.489

Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M.-C., Gohier, B., Scherer, C., … Le Gall, D. (2007a). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, *14*(12), 1344–1350. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01975.x

Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C., Gohier, B., Scherer, C., … Le Gall, D. (2007b). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, *14*(12), 1344–1350. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01975.x

Vinken, P., & Bruyn, G. (1969). Handbook of Clinical Neurology. Retrieved from https://philpapers.org/rec/VINHOC

Vonsattel, J. P., & DiFiglia, M. (1998). Huntington disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *57*(5), 369–84. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9596408

Vonsattel, J. P. G. (2007). Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathologica*, *115*(1), 55–69. https://doi.org/10.1007/s00401-007-0306-6

Vonsattel, J. P., Myers, R. H., Stevens, T. J., Ferrante, R. J., Bird, E. D., & Richardson, E. P. (1985). Neuropathological classification of Huntington's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *44*(6), 559–77. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2932539

Waldvogel, H. J., Kim, E. H., Tippett, L. J., Vonsattel, J.-P. G., & Faull, R. L. (2014). The Neuropathology of Huntington's Disease. In *Current topics in behavioral neurosciences* (Vol. 22, pp. 33–80). https://doi.org/10.1007/7854_2014_354

Walker, F. O. (2007). Huntington's disease. *The Lancet*, *369*(9557), 218–228. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1

Wechsler, D. (1997). WECHSLER MEMORY SCALE-THIRD EDITION (WMS-III). Retrieved from http://www.pearsonassessments.com/HAIWEB/Cultures/enus/Productdetail.htm?Pid=01

Wiatr, K., Szlachcic, W. J., Trzeciak, M., Figlerowicz, M., & Figiel, M. (2017). Huntington Disease as a Neurodevelopmental Disorder and Early Signs of the Disease in Stem Cells. *Molecular Neurobiology*. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0477-7

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in My insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, *40*(3), 655–664. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00679-2

Widen, S. C., Christy, A. M., Hewett, K., & Russell, J. A. (2011). Do proposed facial expressions of contempt, shame, embarrassment, and compassion communicate the predicted emotion? *Cognition & Emotion*, *25*(5), 898–906.

https://doi.org/10.1080/02699931.2010.508270

Wilson, R. S., Como, P. G., Garron, D. C., Klawans, H. L., Barr, A., & Klawans, D. (1987). Memory failure in Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *9*(2), 147–54. https://doi.org/10.1080/01688638708405354

Wimmer, H., & Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraircing function of wrong bekfs in young children's understanding of deception. *Co~ltition*, *13*, 103–28. Retrieved from http://www.sscnet.ucla.edu/polisci/faculty/chwe/austen/wimmerperner.pdf

Wolf, R. C., Grön, G., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., … Orth, M. (2011). Magnetic resonance perfusion imaging of resting-state cerebral blood flow in preclinical Huntington's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *31*(9), 1908–1918. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.60

Wood, J. N., Romero, S. G., Makale, M., & Grafman, J. (2003). Category-specific representations of social and nonsocial knowledge in the human prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*, *15*(2), 236–248. https://doi.org/10.1162/089892903321208178

You, S. C., Geschwind, M. D., Sha, S. J., Apple, A., Satris, G., Wood, K. A., … Possin, K. L. (2014). Executive functions in premanifest Huntington's disease. *Movement Disorders*, *29*(3), 405–409. https://doi.org/10.1002/mds.25762

Zheng, Z., & Diamond, M. I. (2012). Huntington disease and the huntingtin protein. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *107*, 189–214. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385883-2.00010-2

Zinck, A. (2008). Self-referential emotions. *Consciousness and Cognition*, *17*(2), 496–505. https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.014

Annexes

1. Revue de neuropsychologie publiée en premier auteur

Caillaud et al., Revue de Neuropsychologie (2015)

Article de synthèse

Rev Neuropsychol

2015 ; 7 (2) : 109-16

Altération de la cognition sociale dans la maladie de Huntington : neuropsychologie et neuro-imagerie, deux approches complémentaires

Social cognition impairment in Huntington's disease: neuropsychological and neuroimaging, two complementary approaches

Marie Caillaud[1,2,3,4,5], Béatrice Desgranges[2,3,4,5], Christophe Verny[6], Philippe Allain[1,6,7]

[1] Laboratoire de psychologie des Pays de la Loire (LPPL), EA 4638, France

[2] Inserm, U1077, Caen, France

[3] Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France

[4] École Pratique des Hautes Études, UMR-S1077, Caen, France

[5] CHU de Caen, UMR-S1077, Caen, France

[6] CHU d'Angers, Département de neurologie, Angers, France

[7] CHU d'Angers, Centre mémoire de ressources et de recherches, Angers, France
<philippe.allain@univ-angers.fr>

Pour citer cet article : Caillaud M, Desgranges B, Verny C, Allain P. Altération de la cognition sociale dans la maladie de Huntington : neuropsychologie et neuro-imagerie, deux approches complémentaires. *Rev Neuropsychol* 2015 ; 7 (2) : 109-16 doi:10.1684/nrp.2015.0342

Résumé

La capacité à entretenir des relations inter-individuelles, d'un point de vue émotionnel et social, relève du domaine de la cognition sociale. Celle-ci est sous-tendue par divers processus tels l'aptitude à comprendre et transmettre des émotions, inférer les états mentaux d'autrui, connaître et comprendre les règles sociales. Une atteinte sélective ou complète de ces processus peut être retrouvée dans diverses pathologies. C'est le cas dans la maladie de Huntington, une pathologie neurodégénérative génétique rare, atteignant les fonctions motrices, cognitives et neuropsychiatriques. Cet article propose une revue des connaissances actuelles concernant l'altération des capacités de cognition sociale dans cette pathologie, d'une part d'un point de vue cognitif, et d'autre part, sur le plan de l'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle (repos et activation). Les travaux effectués dans le champ de la cognition sociale chez ce type de patients sont très rares et ne permettent pas, pour le moment, d'identifier très précisément l'importance des troubles dans ce domaine, l'implication des fonctions exécutives et le lien de causalité entre les lésions cérébrales observées et les déficits neuropsychologiques constatés. Néanmoins, nous exposons ici les conclusions se dégageant des premières recherches sur ce sujet.

Mots clés : maladie de Huntington • cognition sociale • fonctions exécutives • neuro-imagerie

Abstract

The ability to maintain interpersonal relationships, from both emotional and social perspectives, belongs to the concept of social cognition. This involves different processes such as the ability to understand and convey emotions, infer the mental states of others, know and understand social rules. Selective or full impairment of these processes can be found in various pathologies. This is the case in Huntington's disease, a rare genetic neurodegenerative disease, disturbing motor, cognitive, and neuropsychiatric functions. The purpose of this article is to review the current state of knowledge on social cognition disturbances in this disease, on one hand, from a cognitive point of view and on the other hand, in terms of morphological and functional (resting state and activation) brain imaging. The scarcity of investigations on social cognition in Huntington's patients hinders the accurate identification and quantification of their social cognition disturbances, the involvement of executive functions and the link between brain abnormalities and neuropsychological deficits observed in this pathology. However, we will present here the conclusions drawn from early research on this topic.

Keywords: Huntington's Disease • social cognition • executive functions • neuroimaging

doi: 10.1684/nrp.2015.0342

Correspondance :
P. Allain

Définition et contexte

La maladie de Huntington (MH), dite chorée de Huntington, est une pathologie neurodégénérative d'étiologie génétique. Elle se traduit par une dégénérescence neuronale entraînant des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques. Cette affection entre dans la catégorie des maladies rares avec une prévalence de malades cliniquement identifiés de 10 à 20 pour 100 000. En France, on compte 6 000 sujets atteints. On suppose l'existence de 12 000 sujets porteurs de la mutation mais asymptomatiques. Elle se déclare le plus souvent entre 30 et 50 ans mais existe dans des formes plus précoces, dites juvéniles, et dans des formes tardives [1].

Il s'agit d'une maladie à mode de transmission autosomique dominante à pénétrance complète. Cela signifie, entre autre, que chaque personne atteinte a l'un de ses parents atteint et un risque de 50 % de transmettre la maladie lors de la conception. La transmission de cette pathologie est dite à anticipation, c'est-à-dire que lorsqu'un enfant reçoit le gène muté, surtout si la transmission se fait par le père, un risque d'aggravation de la mutation est à craindre. Le début de la maladie chez l'enfant atteint est alors plus précoce. Ce phénomène explique l'apparition de la maladie dans certaines familles sans antécédent chez les parents.

Le gène responsable de la maladie est localisé sur le bras court du chromosome 4. La mutation du gène IT15 situé sur ce dernier entraîne une multiplication anormale de la séquence du trinucléotide CAG codant la protéine appelée « huntingtine », dont la modification entraînerait la maladie.

Lorsque les personnes à risque, c'est-à-dire celles ayant un parent atteint de la MH, atteignent la majorité, elles ont la possibilité de demander un diagnostic génétique de dépistage par le biais d'un prélèvement sanguin, effectué dans le cadre d'une consultation de suivi spécialisée pour cette population. Si la répétition anormale de CAG est retrouvée, cela signifie qu'elles développeront tôt ou tard la pathologie même si elles n'en ont pas encore les symptômes. Ce sont des sujets pré-symptomatiques de la MH.

Les diverses études s'intéressant à l'atteinte cérébrale dans la MH retrouvent, grâce à des techniques d'imagerie morphologique (IRM), une diminution significative du volume du striatum [2], région sous-corticale constituée du putamen et du noyau caudé, progressant au cours de la maladie et pouvant débuter bien avant l'apparition des premiers symptômes [3, 4]. Il s'agit de la plus importante modification cérébrale et cette diminution corrèle selon certains auteurs avec l'âge d'apparition de la MH, la durée de la pathologie et le nombre de répétition de CAG [5].

Une réduction du volume cortical est soulignée précocement dans l'évolution de la MH, souvent même en phase pré-symptomatique [6]. L'atrophie corticale commence généralement par les régions postérieures, notamment les lobes temporaux qui sont également une porte de sortie du striatum, et s'étend aux régions antérieures avec une atteinte des lobes frontaux dans des stades plus avancés de la MH. Grâce à des techniques d'imagerie fonctionnelle en activation (IRMf), lors d'une tâche de jugement de congruence spatiale, certains auteurs ont pu démontrer que les symptômes dans la MH ne découlaient pas uniquement de l'altération corticale et sous-corticale, mais étaient liés en grande partie à la perte de connectivité entre ces régions [7]. Ce dysfonctionnement serait dû à la mort de cellules neuronales et atteindrait principalement les circuits fronto-striataux, ainsi que des circuits postérieurs [6]. La détérioration de ces circuits commence par une atteinte du striatum dorsomédian (composant de la boucle reliée au cortex préfrontal dorsolatéral), pour s'étendre ensuite au striatum ventral (composant de la boucle reliée au cortex orbitofrontal) [8]. Une atrophie importante de la substance blanche est également remarquée très tôt avant l'apparition des symptômes et semble associée au déclin cognitif et moteur de ces patients [4].

Sémiologie

Cliniquement, ces patients se caractérisent principalement par des symptômes moteurs, tels une chorée, une rigidité extrapyramidale et des anomalies de posture. Des troubles cognitifs et neuropsychiatriques se manifestent également [9]. Les changements cognitifs peuvent apparaître précocement dans l'évolution de la maladie, avec des troubles de mémoire, du fonctionnement exécutif, de la mémoire de travail, de l'attention, du langage, etc. [10]. Les déficits exécutifs se centrent sur les capacités de flexibilité cognitive, d'inhibition, de contrôle ou encore de planification. On constate globalement un ralentissement de la pensée et une dégradation intellectuelle [1]. Le profil mnésique de ces patients est particulier, ils présentent des déficits significatifs dans le rappel de l'information, au niveau de la récupération en mémoire. En revanche, ils montrent, en parallèle, une amélioration disproportionnée lorsque l'on indice le rappel ou dans des situations de reconnaissance [11]. Ceci signifie qu'à l'instar de diverses pathologies atteignant les structures sous-corticales, l'encodage et surtout le stockage des informations reste relativement opérant, du moins dans les premiers stades de la MH, tandis que le rappel spontané est déficitaire et ce de manière précoce. La complexité du tableau clinique retrouvé dans cette pathologie indique un déficit des capacités fonctionnelles supportées par les lobes frontaux et les boucles fronto-striatales. Le rôle de l'atteinte de ces boucles est cependant à relativiser à la lumière de l'ensemble des troubles retrouvés (visuo-spatiaux, langagiers) pouvant révéler des lésions corticales plus larges [6].

Les modifications neuropsychiatriques peuvent, quant à elles, entraîner un changement de personnalité, avec l'apparition possible d'une impulsivité, d'une hostilité, d'une irritabilité, d'une apathie ou encore de persévérations. Les conduites sociales des patients sont modifiées, affectant les relations interpersonnelles. Un

dysfonctionnement émotionnel peut aussi se manifester avec des patients très souvent anxieux voire dépressifs [12]. Ces difficultés comportementales sont fréquemment la source d'une grande détresse atteignant le patient ainsi que son entourage familial [13].

Dans une étude récente, Thompson *et al.* [12] ont révélé que la fréquence des symptômes neuropsychiatriques était bien plus importante sur la durée de la maladie que ce que l'on croyait auparavant, suggérant que les études précédentes avaient sous-estimé la mesure de ce problème clinique dans la MH. Ces patients sont décrits comme égocentriques, manquant de sympathie et d'empathie et mentalement inflexibles [9]. Ces symptômes auraient un impact plus négatif que les symptômes moteurs et cognitifs sur les habiletés fonctionnelles [14] et sur la qualité de la vie des patients [15]. Thompson *et al.* [12] ont montré que certains des troubles du comportement accompagnant la MH étaient la conséquence de difficultés cognitives (troubles exécutifs en particulier), tandis que d'autres étaient liés à une perturbation de l'humeur. Des auteurs [9, 16] ont aussi suggéré qu'ils pouvaient être liés à des troubles de la cognition sociale.

Cette notion renvoie à l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements individuels ou en groupe [17, 18]. La cognition sociale implique l'acquisition de savoirs sociaux, la perception et le traitement des signaux sociaux (perception des émotions) ainsi que la représentation des états mentaux d'autrui (théorie de l'esprit : TdE). Ce domaine est pour le moment assez peu étudié chez des patients souffrant de la MH.

Cognition sociale et MH

Savoirs sociaux

L'acquisition de savoirs sociaux s'organise autour d'un stock de connaissances qui permet aux personnes de réaliser correctement les actions de la vie sociale [19]. Ce stock est constitué de processus déclaratifs et procéduraux qui peuvent être exprimés et utilisés de façon explicite ou implicite. Dans la cognition sociale, les connaissances déclaratives sont caractérisées par les faits et concepts abstraits concernant les stéréotypes et les scripts sociaux. Les stéréotypes se réfèrent à des ensembles de croyances socialement partagées sur les traits qui sont caractéristiques des membres d'une catégorie sociale [20], tandis que les scripts sociaux concernent une classe de structures organisées, stockée sous forme de réseaux permettant de se représenter des activités fréquentes menées par presque tout le monde comme par exemple « aller au restaurant » [16]. Ces connaissances font partie des représentations mentales que nous possédons sur le monde et sont stockées en mémoire sémantique. Par exemple, une personne peut décrire et respecter les normes de politesse d'un groupe social, même si celles-ci diffèrent parfois entre les groupes.

Une étude récente chez des sujets sains a montré que les cortex temporaux antérieurs étaient impliqués lorsque la tâche nécessitait de faire appel à ces connaissances sociales [21]. Une autre étude chez des patients présentant des lésions consécutives à un traumatisme crânien a montré que l'expression des stéréotypes était modifiée en fonction de la localisation de la lésion. Avec l'IAT (*Implicit Association Test*), une tâche implicite qui révèle les attitudes et les croyances même quand celles-ci ne sont pas explicitement reconnues, les auteurs ont pu mettre en évidence l'influence de la localisation de la lésion cérébrale sur les attitudes stéréotypiques concernant le genre. Les patients avec des lésions du cortex temporal antérieur ou du cortex préfrontal ventromédian sur-exprimaient les stéréotypes alors que ceux avec des lésions du cortex préfrontal ventrolatéral ne les exprimaient plus [20].

Une étude s'est intéressée à cette dimension dans la MH [22]. À travers le *Moral Behavior Inventory* [23], une tâche où les participants doivent juger de la sévérité de 24 comportements immoraux sur une échelle de 1 à 9, les auteurs ont souligné que les patients avec MH avaient une tendance à sous-évaluer la gravité des comportements inappropriés par rapport à des sujets contrôles. Néanmoins, l'impact de ces difficultés paraît limité. Les auteurs n'ont pas particulièrement retrouvé de corrélation entre les performances des patients à cet inventaire, leurs performances exécutives, et les résultats au *PBA-short form* (*Problem Behaviors Assessment*) [24], une échelle utilisée pour évaluer la fréquence et la sévérité de leurs troubles de comportement et symptômes psychiatriques des 4 dernières semaines. Les critères étudiés dans cette échelle sont ceux de dépression, d'apathie, d'irritabilité, d'anxiété, de délire, d'hallucination et d'agressivité. Cependant, ces résultats sont à nuancer du fait que le PBA était rempli par les patients eux-mêmes et qu'il est donc difficile d'exclure une part d'anosognosie dans leurs réponses.

Dans une autre étude, il a été demandé à des patients MH de décrire la réalisation de 8 tâches du quotidien (écrire une lettre, cuisiner une omelette, etc.), en verbalisant chaque séquence d'action et en respectant l'ordre temporel de chacune [16]. Les scripts ainsi générés par les patients contenaient un nombre plutôt satisfaisant de séquences d'actions mais manquaient nettement de détails, et se caractérisaient par un ordre temporel incohérent. Dans une seconde tâche de classement de séquences de scripts, les patients MH commettaient significativement plus d'erreurs que les sujets contrôles, mais ne présentaient pas de déficit dans la reconnaissance d'actions aberrantes ou inutiles. Ces résultats suggèrent que les difficultés de ces patients dans le séquençage et le classement de scripts sociaux proviennent d'une détérioration des capacités d'organisation des séquences, liées aux performances exécutives, plutôt que d'une atteinte des représentations sémantiques de celles-ci. Cette hypothèse est renforcée par l'observation de corrélations significatives entre les résultats obtenus lors des tâches de scripts et les scores exécutifs (flexibilité cognitive) et de mémoire de travail.

Les quelques études réalisées chez les patients MH, sur ce concept de savoirs sociaux, soulignent une préservation de leurs connaissances sociales stockées en mémoire sémantique, du moins dans les stades précoces de la pathologie. Ceci leur permet de prendre des décisions sociales ou morales relativement adaptées aux situations du quotidien, et de reconnaître des séquences d'actions sans importance pour un script donné. Néanmoins, des déficits importants sont constatés concernant les compétences en lien avec le fonctionnement exécutif (organisation de scripts). Cette dissociation dans leurs performances, notamment concernant les scripts, est observée dès les premières phases de la pathologie et coïnciderait avec une atteinte précoce des circuits striato-thalamo-corticaux dorsolatéraux [16].

Perception des émotions

La perception des émotions a déjà fait l'objet de plusieurs travaux dans la MH. Des anomalies ont été constatées en phase présymptomatique et symptomatique dans la reconnaissance, en condition statique, des 6 émotions basiques définies par Eckman [25] que sont la joie, la tristesse, la peur, la surprise, la colère et le dégoût. Selon la revue de littérature de Henley *et al.* [26], les patients avec MH en phase symptomatique sont surtout déficitaires dans la reconnaissance du dégoût, de la colère et de la peur lors d'épreuves s'appuyant sur des stimuli visuels ou vocaux. La reconnaissance de la tristesse et de la surprise serait affectée de manière moins systématique. La reconnaissance de la joie serait rarement affectée. En phase pré-symptomatique, les difficultés de reconnaissance d'émotions concerneraient surtout les émotions négatives telles le dégoût et uniquement sur des tâches données en modalité visuelle. Ces troubles de la perception et du traitement des expressions émotionnelles surviendraient et s'aggraveraient le plus souvent lors du passage au stade symptomatique de la MH.

Ce déficit spécifique à la reconnaissance d'émotions négatives semble associé, selon certains auteurs, à la diminution du volume striatal, suggérant un rôle global du striatum, et des troubles de perception d'émotions provenant plutôt de dommages du réseau reliant les aires corticales, les ganglions de la base et le thalamus, que d'une lésion focale d'une aire spécifique [2]. La partie ventrale de ce réseau recevrait les informations émotionnelles du cortex préfrontal orbito-médian et de l'insula et les transmettrait vers le thalamus et les ganglions de la base. Ces structures seraient atteintes dès les stades très précoces de la MH.

Une étude récente, retrouvant une atteinte des capacités de compréhension et d'expression des émotions basiques chez des patients MH, a souligné le fait que ces troubles intervenaient en modalité visuelle, tandis que lorsque l'on questionnait ces patients sur leurs propres sentiments ou sur ceux des autres, on ne retrouvait ni alexithymie, donc pas de difficulté pour exprimer les sentiments, ni troubles de l'empathie dans leurs réponses [27]. L'hypothèse d'un mécanisme cérébral commun, responsable à la fois de la reconnaissance mais aussi de l'expression des émotions a été proposée, puisque les auteurs ont retrouvé ici de fortes corrélations entre ces deux capacités, ainsi qu'avec le degré d'atrophie du striatum. Ce lien entre perception et expression serait sous-tendu par un processus de représentation motrice commun et déficitaire dans la MH. Selon ces auteurs, les troubles relationnels que connaissent les patients MH découleraient de ces déficits et seraient dus à la difficulté de décoder et d'exprimer les expressions faciales de manière adaptée.

Des études complémentaires sont donc nécessaires dans cette pathologie, notamment à l'aide d'un matériel multimodal reflétant davantage les situations de vie quotidienne. Les constatations évoquées ci-dessus ont une forte implication clinique puisque la détection de déficit de reconnaissance émotionnelle pourrait servir de biomarqueur du début et de l'évolution de la MH [26].

Théorie de l'esprit

Comprendre les autres implique la capacité à attribuer des états mentaux et à prédire le comportement d'autrui sur la base de ses états mentaux. Cette capacité est connue sous le nom de théorie de l'esprit (TdE) [28]. Des données issues de la neuroimagerie et des études lésionnelles suggèrent un rôle primordial des lobes frontaux et temporaux dans les capacités de TdE [29].

Plusieurs auteurs ont souligné que le concept de TdE reposait sur deux processus distincts [30] : d'une part, la capacité à détecter et décoder les états mentaux de l'autre à travers des informations directement observables (expression faciale, ton de la voix, action de l'individu, etc.), et d'autre part, la capacité à raisonner à propos de ces états mentaux dans le but d'expliquer ou de prédire les actions des autres. Cette dernière traduit un niveau de complexité supérieur de la TdE puisqu'il s'agit alors d'une analyse plus fine en lien avec le contexte. Il est important de faire la distinction entre ces deux processus car ils ne font pas appel aux mêmes compétences d'analyse sociale.

Des études en neuropsychologie ont également rapporté des dissociations entre des capacités préservées *vs* altérées de TdE, permettant de distinguer deux types de représentations : cognitives et affectives. Le premier concerne les états cognitifs, croyances, pensées et intentions d'autrui correspondant à ce que les auteurs dénomment TdE cognitive ou « *Cold cognition* » [31]. Ces états mentaux peuvent être évalués au travers de différents tests dont le test des fausses croyances (capacité à déduire qu'un personnage peut avoir une croyance erronée de la réalité d'une situation), l'attribution d'intention (capacité à déduire l'intention à l'origine de l'action d'un personnage) ou celui des faux pas sociaux (détecter une maladresse sociale ou un manque de tact dans un scénario). Le second type de représentation est affectif. Lorsque nous nous représentons l'état mental affectif, l'émotion ou le sentiment d'autrui, on parle alors de TdE affective ou « *Hot cognition* ». Elle peut être évaluée au travers d'un test de reconnaissance d'émotions exprimées par un visage ou un regard [32].

Abu-Akel et Shamay-Tsoory [29] ont développé un modèle neurobiologique de la TdE intégrant deux niveaux de spécificité : neuroanatomiques et neurochimiques. Dans ce modèle, les régions corticales et sous-corticales sont organisées en réseaux qui sous-tendent les capacités de TdE cognitive et affective. Ils sont dissociables mais restent interactifs. Le réseau de TdE cognitive est supporté principalement par le cortex préfrontal dorsomédian, le cortex cingulaire antérieur dorsal et le striatum dorsal. Le réseau de TdE affective est quant à lui principalement supporté par les cortex ventromédian et orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur ventral, l'amygdale et le striatum ventral. Selon ce modèle, le fonctionnement de la TdE dépend de l'intégrité des systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques, qui sont principalement engagés dans les processus de représentation des états mentaux, incluant un équilibre entre le maintien de ces représentations dans le temps et leur mise à jour lors des interactions sociales.

Les régions cérébrales décrites ci-dessus, impliquées dans la cognition sociale et notamment dans la TdE, correspondent en grande partie à celles altérées dans la MH (striatum, cortex frontal). Malgré cette constatation, les travaux sur la TdE dans cette pathologie sont très rares. À notre connaissance, seulement 4 études ont été effectuées chez des patients MH symptomatiques et une seule chez des patients MH en phase pré-symptomatique.

Snowden *et al.* [9] ont testé la capacité à interpréter des situations sociales (humour, tromperie, bluff et double bluff) et à attribuer aux autres des états mentaux chez des patients avec MH symptomatique, chez des patients présentant la variante comportementale de la démence fronto-temporale (DFT) et chez des sujets sains. À travers des bandes dessinées, uniques ou par paires, des tâches de compréhension d'histoires [33] et la tâche de jugement de préférence sur la fixation du regard [34], ces auteurs ont souligné une tendance des patients MH à interpréter les situations sociales de manière erronée et à faire de fausses inférences sur les états mentaux des personnages. Cependant, le déficit des patients MH était globalement moins important que celui des patients DFT et de faibles corrélations étaient soulignées entre leurs performances de TdE et celles aux épreuves exécutives proposées. Dans une seconde étude, Allain *et al.* [16] ont administré des tâches de TdE cognitive (tâche d'attribution d'intention [35]) et affective (version révisée de « *Reading the Mind in the Eyes* » [32]) à des patients avec MH en phase précoce. Les patients présentaient des performances déficitaires par rapport aux sujets sains dans les deux types de tâches de TdE. Les auteurs ont relevé des corrélations significatives entre la tâche de TdE cognitive et l'épreuve exécutive du Brixton, et entre la tâche de TdE affective et les épreuves exécutives de fluences verbales et de Stroop.

Brune *et al.* [36] ont étudié les performances de patients avec MH, de patients schizophrènes et de sujets sains à une tâche d'attribution d'intentions. Cette épreuve de TdE cognitive proposée sous la forme de brèves bandes dessinées met en scène des personnages et propose des situations de coopération et de tromperie. Les sujets devaient répondre à un questionnaire afin de juger leur appréciation des états mentaux des personnages. Les résultats ont montré des performances moindres chez les patients avec MH et chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets contrôles. Les auteurs ont relevé une corrélation entre les résultats en TdE des patients MH, une mesure du quotient intellectuel et deux mesures exécutives (persévérations au *Card Sorting Test* et scores au test du Zoo). Enfin, en 2012, Eddy *et al.* [37] ont comparé des sujets sains et des patients avec MH avec deux tâches de TdE : une tâche de « faux pas » et la tâche de « *Reading the Mind in the Eyes* ». Les auteurs ont montré que les patients faisaient significativement plus d'erreurs que les sujets contrôles lors des tâches de TdE, reflétant des difficultés à juger du caractère approprié ou non du comportement des autres. Ils ont relevé de faibles corrélations entre ces troubles de TdE et les troubles exécutifs des patients (fluence verbale, mémoire de travail, inhibition).

Ces quatre études vont dans le sens de l'existence de troubles de la TdE affective et cognitive à la phase symptomatique de la MH. Concernant les sujets en phase pré-symptomatique de MH, Saft *et al.* [38] n'ont pas relevé de différence significative en les comparant à des sujets contrôles sains. Cela dit, l'étude n'a utilisé qu'une épreuve de TdE à savoir celle de Brune *et al.* [36] mentionnée ci-dessus. Les auteurs s'accordent pour dire qu'il serait nécessaire d'approfondir ce travail avec des mesures plus nombreuses, plus variées et plus sensibles. Il serait aussi intéressant de distinguer l'aspect décodage de la TdE, de l'aspect raisonnement. De plus, les relations entre le fonctionnement exécutif, la mémoire et les capacités de TdE sont toujours sujettes à débat dans la littérature neuropsychologique et développementale, et ces études sur la MH ne permettent pas, pour le moment, d'obtenir un consensus et de déterminer si ces troubles exécutifs sont responsables des déficits en TdE [16, 18]. Cette question doit pourtant être investiguée de manière générale afin de connaître l'implication du fonctionnement exécutif sur les capacités de cognition sociale. Ceci est particulièrement vrai dans la MH, puisque ce sont des patients dysexécutifs, il est important de savoir si les troubles de cognition sociale et en particulier ceux de TdE révèlent une atteinte pure de cette composante de la cognition, ou bien s'il s'agit d'un déficit découlant directement de troubles exécutifs. Enfin, les études décrites précédemment rencontrent régulièrement une limite liée à l'hétérogénéité des patients, c'est pourquoi il serait nécessaire de proposer une recherche utilisant un protocole d'évaluation cognitive complet chez un échantillon de sujets MH plus important.

Cognition sociale et imagerie dans la MH

L'utilisation des techniques d'imagerie permet d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires concernant les performances cognitives retrouvées, notam-

ment lors d'évaluations neuropsychologiques. Cependant, très peu d'études se sont intéressées aux substrats cérébraux des déficits de cognition sociale dans la MH en phase symptomatique ou pré-symptomatique. Dans une recherche en neuroimagerie anatomique, Scahill *et al.* [39] ont récemment montré, sur une large cohorte de sujets pré-symptomatiques et de patients MH au stade précoce, que de faibles performances dans une tâche de reconnaissance d'émotions négatives corrélaient avec l'atrophie de substance grise relevée dans certaines régions cérébrales (cuneus et precuneus droit, gyrus précentral gauche et gyrus lingual bilatéral) et l'atrophie de substance blanche de la capsule externe gauche et de l'aire pariétale droite. Les auteurs interprètent ces résultats par le recours à la perception et au traitement de stimuli visuels. Ces résultats sont cependant à relativiser puisque ces hypothèses sont formulées sur la base de données d'IRM anatomique, et non fonctionnelle, et que des corrélations ne permettent pas de prouver un lien de causalité entre les lésions et les déficits constatés.

Allain *et al.* [16] ont montré, via la tomographie par émission de positons (TEP-FDG) à l'état de repos, que les patients MH à un stade précoce présentaient un hypométabolisme marqué du noyau caudé et du putamen ainsi que dans diverses régions cérébrales (aire préfrontale, cingulaire antérieure, pariétale inférieure, sensorimotrice et cortex prémoteur). Les auteurs ont de plus relevé une corrélation entre l'hypométabolisme des régions corticales frontales et postérieures et des déficits du traitement séquentiel des scripts chez leurs patients.

Deux études en IRMf ont été réalisées avec des tâches de perception d'émotions. La première, réalisée chez des patients MH pré-symptomatiques [40], a retrouvé une réduction de l'activité neuronale face aux émotions de dégoût, de colère et de joie, dans des réseaux fonctionnels partiellement séparables. Cette différence de traitement des stimuli émotionnels particuliers souligne une atteinte des substrats cérébraux de manière non uniforme lors de l'évolution de la MH. La seconde étude, réalisée chez des patients MH symptomatiques [41], a, quant à elle, montré un déficit de reconnaissance des émotions négatives et une altération des réponses neuronales face aux stimuli à valence négative. Ces altérations concernent les aires striato-thalamo-corticales. Les divergences retrouvées entre les études, et parfois même au sein d'une même étude sur le traitement émotionnel dans la MH, peuvent trouver leur source dans le fait que l'inclusion des participants est effectuée à différents stades de la pathologie. Il est donc important de tenir compte de ce facteur dans l'analyse de données d'imagerie.

À notre connaissance, une seule étude en IRMf s'est intéressée aux habiletés de TdE, avec une tâche d'attribution d'intention, chez des sujets MH en phase pré-symptomatique, celle de Saft *et al.* [38]. Les auteurs ont mis en évidence chez ces sujets une activation des mêmes réseaux que chez les sujets sains, suggérant que les déficits de TdE apparaîtraient avec la manifestation clinique de la maladie mais pas nécessairement en phase pré-symptomatique. Cependant, comme précisé précédemment, des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir statuer sur ce point.

D'autres modalités d'imagerie cérébrale ont été utilisées dans la MH sans pour autant s'intéresser au domaine de la cognition sociale. C'est le cas dans l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI), une technique non invasive en IRM, efficace pour mettre en évidence les perturbations de connectivité de la substance blanche. D'après la revue de littérature de Niccolini *et al.* [42], cette technique a permis de souligner, chez des sujets MH pré-symptomatiques et symptomatiques, des anomalies de la substance blanche et de la connectivité des structures striato-pallidales.

De même, ces dernières années, grâce à l'IRMf au repos permettant d'évaluer la connectivité fonctionnelle (synchronisation inter-régionale de fluctuations à basse fréquence), des études ont souligné des modifications de certains réseaux dans le vieillissement normal et pathologique (maladie d'Alzheimer, notamment) avec une réduction de connectivité entre certaines aires spécifiques [43]. À notre connaissance, seulement quelques études ont utilisé cette méthode dans la MH, chez des sujets pré-symptomatiques [44, 45] et symptomatiques [46], mais comme pour la DTI, aucune n'a mis en relation ces données d'imagerie avec celles de la cognition sociale.

Cependant, il pourrait être pertinent d'utiliser ces deux dernières méthodes d'imagerie dans le champ de la cognition sociale car elles permettraient de tenir compte de la connectivité structurale et fonctionnelle afin d'étudier les substrats cérébraux de la TdE en termes de réseaux.

Conclusion

Les troubles comportementaux en lien avec la cognition sociale semblent être au cœur des difficultés présentes dans la MH. Pourtant, dans ce domaine, très peu d'études ont été réalisées. D'autres recherches sont donc préconisées dans le champ de la cognition sociale [47], incluant un examen des deux types de TdE chez des patients avec MH symptomatique et pré-symptomatique. Ceci permettrait de savoir dans quelle mesure l'atteinte des capacités de TdE pourrait servir de marqueur neuropsychologique précoce de la MH. Il serait aussi intéressant d'étendre l'évaluation des processus de TdE à des situations plus écologiques, c'est-à-dire des situations se rapprochant davantage des interactions du quotidien, afin notamment d'augmenter la sensibilité des épreuves à détecter les problèmes de la vie de tous les jours chez les patients MH.

Les études en neuro-imagerie s'intéressant à la cognition sociale dans cette pathologie sont également très rares. Pourtant, l'observation des structures cérébrales, grâce aux techniques IRM, permet d'ores et déjà d'obtenir un suivi général de l'évolution de la pathologie en phase

symptomatique mais aussi pré-symptomatique [42]. Ceci serait donc un prédicteur pertinent de l'évolution des symptômes qu'il serait intéressant d'exploiter davantage dans ce domaine particulier de la cognition sociale.

À l'heure actuelle, parvenir à lier d'une part, les données cognitives et comportementales recueillies par la neuropsychologie, et d'autre part, les données d'imagerie (morphologiques, fonctionnelles d'activation et de repos), semble crucial pour la compréhension de la MH dans son ensemble, et pour l'adaptation et donc l'amélioration des prises en charge cliniques. ■

Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. De Diego Balaguer R, Bachoud-Lévi AC. Aspects cliniques et neuropsychologiques de la maladie de Huntington. In : Belin C, Ergis AM, Moreaud O, éds. *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques*. Paris : Solal, 2006, p. 381-411.
2. Henley SMD, Wild EJ, Hobbs NZ, *et al*. Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia* 2008 ; 46 : 2152-60.
3. Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, *et al*. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 552-60.
4. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, *et al*. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol* 2013 ; 12 : 637-49.
5. Rosas HD, Goodman J, Chen YI, *et al*. Striatal volume loss in HD as measured by MRI and the influence of CAG repeat. *Neurology* 2001 ; 57 : 1025-8.
6. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, *et al*. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002 ; 58 : 695-701.
7. Thiruvady DR, Georgiou-Karistianis N, Egan GF, *et al*. Functional connectivity of the prefrontal cortex in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007 ; 78 : 127-33.
8. Allain P, Gaura V, Fasotti L, *et al*. The neural substrates of script knowledge deficits as revealed by a PET study in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 2673-84.
9. Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A, *et al*. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003 ; 41 : 688-701.
10. Stout JC, Paulsen JS, Queller S, *et al*. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology* 2011 ; 25 : 1-14.
11. Fine EM, Delis DC, Wetter SR, *et al*. Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: evidence from the CVLT-II. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008 ; 30 : 463-70.
12. Thompson JC, Harris J, Sollom AC, *et al*. Longitudinal evaluation of neuropsychiatric symptoms in Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012 ; 24 : 53-60.
13. Craufurd D, Snowden JS. Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Huntington's disease* 2002 : 62-94.
14. Hamilton JM, Salmon DP, Corey-Bloom J, *et al*. Behavioural abnormalities contribute to functional decline in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003 ; 74 : 120-2.
15. Ho AK, Gilbert AS, Mason SL, *et al*. Health-related quality of life in Huntington's disease: Which factors matter most? *Mov Disord* 2009 ; 24 : 574-8.
16. Allain P, Havet-Thomassin V, Verny C, *et al*. Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology* 2011 ; 25 : 741-51.
17. Allain P, Aubin G, Le Gall D. *Cognition sociale et neuropsychologie*. Solal : Marseille, 2012.
18. Duval C, Piolino P, Bejanin A, *et al*. Age effects on different components of theory of mind. *Conscious Cogn* 2011 ; 20 : 627-42.
19. Wood JN, Romero SG, Makale M, *et al*. Category-specific representations of social and nonsocial knowledge in the human prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2003 ; 15 : 236-48.
20. Gozzi M, Raymont V, Solomon J, *et al*. Dissociable effects of prefrontal and anterior temporal cortical lesions on stereotypical gender attitudes. *Neuropsychologia* 2009 ; 47 : 2125-32.
21. Ross LA, Olson IR. Social cognition and the anterior temporal lobes. *Neuroimage* 2010 ; 49 : 3452-62.
22. Eddy CM, Rickards HE. Moral judgment and decision making in Huntington's disease. *Basal Ganglia* 2012 ; 2 : 139-42.
23. Mendez MF, Anderson E, Shapira JS. An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav Neurol* 2005 ; 18 : 193-7.
24. Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001 ; 14 : 219-26.
25. Ekman P. Are there basic emotions? *Psychol Rev* 1992 ; 99 : 550-3.
26. Henley SMD, Novak MJU, Frost C, *et al*. Emotion recognition in Huntington's disease: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 ; 36 : 237-53.
27. Trinkler I, Cleret de Langavant L, Bachoud-Lévi A-C. Joint recognition-expression impairment of facial emotions in Huntington's disease despite intact understanding of feelings. *Cortex* 2013 ; 49 : 549-58.
28. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences* 1978 ; 1 : 515-26.
29. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 2971-84.
30. Sabbagh MA. Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain Cogn* 2004 ; 55 : 209-19.
31. Coricelli G. Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia* 2005 ; 43 : 294-300.
32. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2001 ; 42 : 241-51.
33. Happé F, Brownell H, Winner E. Acquired "theory of mind" impairments following stroke. *Cognition* 1999 ; 70 : 211-40.
34. Baron-Cohen S, Campbell R, Karmiloff-Smith A, Grant J, Walker J. Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *British Journal of Developmental Psychology* 1995 ; 13 : 379-98.
35. Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Baylé MC, *et al*. À PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage* 2000 ; 11 : 157-66.
36. Brüne M, Blank K, Witthaus H, *et al*. Theory of mind" is impaired in Huntington's disease. *Mov Disord* 2011 ; 26 : 671-8.
37. Eddy CM, Sira Mahalingappa S, Rickards HE. Is Huntington's disease associated with deficits in theory of mind? *Acta Neurol Scand* 2012 ; 126 : 376-83.
38. Saft C, Lissek S, Hoffmann R, *et al*. Mentalizing in preclinical Huntington's disease: an fMRI study using cartoon picture stories. *Brain Imaging Behav* 2013 ; 7 : 154-62.
39. Scahill RI, Hobbs NZ, Say MJ, *et al*. Clinical impairment in premanifest and early Huntington's disease is associated with regionally specific atrophy. *Hum Brain Mapp* 2013 ; 34 : 519-29.
40. Novak MJU, Warren JD, Henley SMD, *et al*. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease. *Brain* 2012 ; 135 : 1165-79.

41. Dogan I, Saß C, Mirzazade S, *et al*. Neural correlates of impaired emotion processing in manifest Huntington's disease. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014 ; 9 : 671-80.
42. Niccolini F, Politis M. Neuroimaging in Huntington's disease. *World J Radiol* 2014 ; 6 : 301-12.
43. Mevel K, Chételat G, Eustache F, *et al*. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011 ; 2011 : 535816.
44. Unschuld PG, Joel SE, Liu X, *et al*. Impaired cortico-striatal functional connectivity in prodromal Huntington's Disease. *Neurosci Lett* 2012 ; 514 : 204-9.
45. Seibert TM, Majid DSA, Aron AR, *et al*. Stability of resting fMRI interregional correlations analyzed in subject-native space: a one-year longitudinal study in healthy adults and premanifest Huntington's disease. *Neuroimage* 2012 ; 59 : 2452-63.
46. Poudel GR, Egan GF, Churchyard A, *et al*. Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study. *J Psychiatry Neurosci* 2014 ; 39 : 87-96.
47. Poletti M, Enrici I, Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci Biobehav Rev* 2012 ; 36 : 2147-64.

• Février 2014
• 16 x 24 cm / 344 pages
• ISBN : 978-2-7040-1372-2

Pertes de connaissance transitoires et malaises de l'adulte

Évaluez vite et bien

Un guide adapté à la pratique courante pour établir un diagnostic de chaque type de malaise, même le plus rare.

• Répertorie toutes les causes pathologiques possibles par grande typologie
• Apporte une méthodologie opératoire d'aide au diagnostic

Ouvrage disponible sur www.jle.com

doin® | John Libbey EUROTEXT

2. Revue de neuropsychologie publiée en troisième auteur

Bejanin et al. Revue de Neuropsychologie (2016)

Article de synthèse

Rev Neuropsychol

2016 ; 8 (1) : 6-15

Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit

Neural substrates for theory of mind

Alexandre Bejanin[1,2,3,4], Rémi Laillier[1,2,3,4], Marie Caillaud[1,2,3,4,5], Francis Eustache[1,2,3,4], Béatrice Desgranges[1,2,3,4]

[1] Inserm U1077, 2, rue des Rochambelles Caen, 14032, France

[2] Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France

[3] École pratique des Hautes Études, UMR-1077, Caen, France

[4] CHU Caen, UMR-S1077, Caen, France <beatrice.desgranges@unicaen.fr>

[5] Université d'Angers, EA 4638, Angers, 49045 Angers, France

Pour citer cet article : Bejanin A, Laillier R, Caillaud M, Eustache F, Desgranges B. Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit. *Rev Neuropsychol* 2016 ; 8 (1) : 6-15 doi:10.1684/nrp.2016.0369

Résumé

La théorie de l'esprit correspond à la capacité à inférer et à attribuer à autrui des états mentaux (*e.g.* croyances, intentions, sentiments). C'est sur la base de ces états que nous pouvons comprendre les déterminations des actions des autres et interagir avec eux de façon appropriée. Depuis plus d'une vingtaine d'années, des travaux d'imagerie fonctionnelle en activation explorent les corrélats neuronaux sous-tendant cette capacité. Malgré la diversité des paradigmes expérimentaux utilisés et l'évolution des techniques d'imagerie cérébrale, ces études rapportent de façon robuste l'implication de certaines régions cérébrales telles que le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale ou encore les pôles temporaux. Dans cet article, nous nous proposons de montrer l'apport de cette littérature et des travaux auprès de patients cérébrolésés dans la compréhension des substrats cérébraux sous-tendant la théorie de l'esprit.

Mots clés : théorie de l'esprit • cognition sociale • neuro-imagerie fonctionnelle • imagerie par résonance magnétique

Abstract

Theory of mind corresponds to the ability to infer and represent another person's mental states. It is on the basis of these mental states that we are able to give meaning to others' action. For over twenty years now, several functional neuroimaging studies have explored the neural correlates underlying this ability. Despite the diversity of the experimental paradigms and the evolution of brain neuroimaging techniques, these studies have constantly reported the involvement of some brain regions including the medial prefrontal cortex, the temporo-parietal junction and the temporal poles. In this article, we will review how this literature together with studies of brain-damaged patients has contributed to a further understanding of the neural substrates of theory of mind.

Key words: theory of mind • social cognition • functional neuroimaging • magnetic resonance imaging

Introduction

Dans la littérature spécialisée, le concept de « théorie de l'esprit » (TdE) est généralement entendu comme la capacité mentale à inférer ses propres états mentaux et ceux d'autrui, à raisonner sur ces états et à comprendre leur articulation avec la réalité [1]. Plus précisément, cette capacité permet de décoder, d'interpréter et de manipuler des contenus mentaux tels que des pensées, des croyances, des désirs ou encore des sentiments et des émotions. À cet égard, elle constitue une capacité de métacognition puisqu'elle sert à former des représentations sur l'état mental (représentation) d'une personne. De par ces processus, la TdE permet de comprendre le comportement des autres, d'expliquer et de prédire leurs actions dans une situation donnée et d'adapter nos propres réactions et comportements.

S'il est un domaine de la TdE qui a connu un essor considérable ces dernières années, c'est bien celui de la neuro-imagerie. En témoigne, ces cinq dernières années, le nombre de méta-analyses sur les travaux d'imagerie durant la réalisation d'une tâche de TdE [2-7]. Depuis l'étude princeps de Baron-Cohen *et al.* [8] en tomographie d'émission monophotonique, on peut dénombrer plus d'une centaine d'études ayant exploré les substrats cérébraux de cette

Correspondance :
B. Desgranges

doi:10.1684/nrp.2016.0369

capacité. Ainsi, il serait illusoire de chercher à réaliser une revue exhaustive d'une littérature d'une telle envergure, ayant utilisé une variété de tâches différentes. L'objectif de cet article est plutôt de synthétiser les principaux résultats d'imagerie en mettant en exergue les différentes régions cruciales aux processus de TdE.

Dès les premiers travaux, plusieurs régions cérébrales sont apparues comme fortement impliquées dans la capacité à attribuer des états mentaux aux autres : le cortex préfrontal médian (CPFm), la jonction temporo-pariétale (JTP) et le pôle temporal. Ce pattern de régions s'est montré robuste malgré la diversité des paradigmes utilisés, parmi lesquels les tâches d'inférence d'émotions à partir de regards, d'attribution d'intentions, de dessins humoristiques impliquant des états mentaux, des histoires verbales et non verbales de fausses croyances, des animations avec des formes géométriques interagissant ou encore des jeux stratégiques impliquant d'anticiper les pensées et stratégies de l'autre. D'autres régions cérébrales, moins systématiquement retrouvées, semblent également contribuer au fonctionnement de la TdE : le cortex orbitofrontal, le sillon temporal supérieur (STS), l'amygdale et le précuneus/cortex cingulaire postérieur (*figure 1*).

Le cortex préfrontal médian

Très tôt, les travaux de neuro-imagerie ont souligné l'implication du CPFm dans la TdE. La première étude ayant utilisé une tâche impliquant de comprendre des fausses croyances a montré que seule cette région était plus activée lorsque des sujets devaient inférer les états mentaux d'autrui par rapport à une condition contrôle, ne requérant pas de raisonner sur des contenus mentaux [9]. Nous pouvons également citer l'étude de Gallagher *et al.* [10] qui utilisèrent un paradigme expérimental ingénieux pour sonder les régions impliquées dans la TdE. Dans ce travail, les sujets étaient invités, sous tomographie par émission de positons, à jouer à *pierre, feuille, ciseaux*, soit contre l'ordinateur soit contre une personne, les séquences de réponses étant aléatoires pour les deux conditions. L'unique différence était donc l'attitude adoptée par les sujets pensant jouer contre un adversaire humain et pouvoir déceler ses stratégies. Les résultats mettent en avant que seul le CPFm est davantage recruté lorsque les sujets pensent jouer contre une personne.

L'activation du CPFm durant le traitement d'états mentaux d'autrui a été très largement retrouvée par la suite.

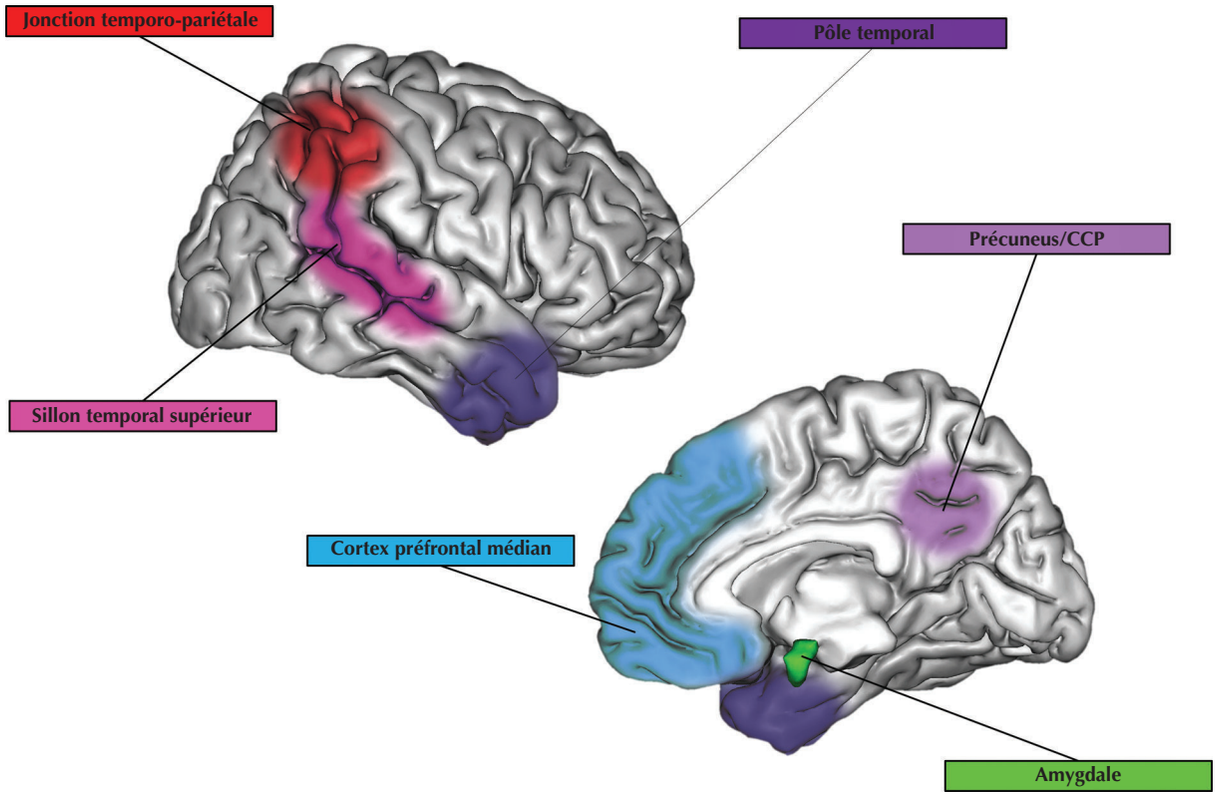

Figure 1. Régions clés de la théorie de l'esprit.
CCP : cortex cingulaire postérieur.

Ainsi, dans une revue portant sur une quarantaine d'études sur la neuro-imagerie de la TdE, le CPFm apparaît comme la région la plus systématiquement activée lors de l'inférence d'états mentaux, et ce indépendamment de la tâche [2]. Le fait que son activation soit observée même pour des jugements TdE *online* (comme dans la tâche de *pierre, feuille, ciseaux*), en l'absence d'indices corporels, a conduit à l'idée que le CPFm est nécessaire pour découpler les représentations de la réalité et maintenir, simultanément, plusieurs perspectives sur le monde [10, 11]. Cette interprétation a toutefois été remise en cause par l'étude d'une patiente, G.T., atteinte de très vastes lésions dans le CPFm, consécutives à un accident vasculaire cérébral, mais ne présentant pas pour autant de déficit à diverses tâches de TdE [12]. De plus, plusieurs résultats de neuro-imagerie ont remis en cause la spécificité des activations de cette région pour le traitement des états mentaux. Il a par exemple été mis en évidence que le CPFm est engagé de façon équivalente lorsque l'on propose à des sujets de lire des histoires portant soit sur l'apparence d'un personnage, soit sur ses sensations corporelles ou encore sur ses pensées, cette dernière condition étant la seule à impliquer la TdE [13]. Les auteurs proposèrent alors un rôle plus global du CPFm dans la représentation des informations sociales et émotionnelles concernant les autres.

Actuellement, de plus en plus de chercheurs explorent les conditions expérimentales qui influencent l'activation de cette région durant des tâches de TdE, afin de mieux en appréhender sa complexité. Ainsi, sur la base d'études lésionnelles [*e.g.* 14], il a été proposé que différentes parties du CPFm sous-tendent la TdE selon la nature des représentations mentales engagées. En effet, tandis que la TdE affective (associée à l'inférence des états émotionnels des autres) impliquerait davantage le CPFm ventral et les régions orbitofrontales, la TdE cognitive (associée à l'inférence des états mentaux épistémiques et intentionnels d'autrui) reposerait plus sur la portion dorsale du CPFm [15]. Les quelques travaux d'imagerie qui ont directement comparé les activations cérébrales durant l'inférence d'états mentaux émotionnels *versus* épistémiques ne corroborent qu'en partie cette hypothèse. Ils rapportent en effet un engagement préférentiel du CPFm ventral lors de tâches de TdE affective [16-18]. Ce recrutement additionnel pourrait refléter le rôle de cette région dans l'intégration des informations cognitives et affectives. En revanche, l'engagement plus prononcé de la portion dorsale du CPFm pour la TdE cognitive n'a été observé que dans une seule étude [18]. Selon certains auteurs, l'activation du CPFm dorsal durant des tâches de TdE refléterait divers processus, dont l'inhibition de sa propre perspective ou la distinction entre soi et les autres [19]. Ces processus pourraient contribuer à la TdE, indépendamment de la nature des états mentaux traités.

De façon intéressante, les différences d'activations au sein du CPFm pourraient également dépendre de la cible de l'inférence (soi ou l'autre). Bien qu'ils partagent un réseau commun, les jugements sur soi et ceux sur les autres dépendraient aussi de différentes régions cérébrales. Plus précisément, la partie ventrale du CPFm serait davantage recrutée lorsque l'on se juge soi-même, tandis que les jugements sur autrui solliciteraient plus fréquemment le CPFm dorsal. Aussi, il n'est pas surprenant que les activations au sein du CPFm soient influencées, durant une tâche de TdE, par le degré de similitude que perçoit la personne qui fait l'inférence entre elle-même et la cible de cette inférence. Mitchell et ses collaborateurs [20] furent les premiers à montrer que l'activité au sein du CPFm ventral varie selon cette dimension. Ces auteurs utilisèrent une tâche de jugement sur des visages par rapport à des aspects mentaux (« À quel point la personne est contente ? ») *versus* physiques (« À quel point son visage est symétrique ? »). Après cette tâche, les sujets étaient invités à effectuer un jugement sur la similarité qu'ils percevaient entre les visages présentés et leurs propres visages. Les résultats montrent que l'intensité des activations dans le CPFm ventral corrèle, durant la condition portant sur les états mentaux, avec les jugements de similitude effectués par les sujets. Autrement dit, l'activation du CPFm ventral est d'autant plus forte que les sujets se jugent similaires à la personne. Un an plus tard, ces auteurs étendirent ces observations en manipulant les opinions politiques de la cible de l'inférence [21]. Les sujets devaient évaluer des opinions (ex. conduire une petite voiture pour des raisons écologiques) exprimées par un individu présenté comme libéral ou comme conservateur. Les activations du CPFm ventral étaient plus importantes en cas de parenté idéologique entre la source et la cible de l'inférence. À l'inverse, les jugements portant sur les opinions d'individus jugés dissemblables de soi recrutaient la région dorsale du CPFm et non sa partie ventrale (voir *figure 2*). Plus récemment, il a été montré à travers une série d'expériences que l'importance personnelle de la cible de l'inférence (amis *versus* étranger) influence les activations du CPFm davantage que sa similitude par rapport à soi (en termes de style de vie, d'opinion politique, etc.) [22]. Ensemble, ces résultats montrent donc que des facteurs propres à l'autre, et à ses liens avec soi, influencent les activations dans le CPFm selon un gradient ventro-dorsal.

Finalement, il a également été proposé que les activations le long de l'axe ventro-dorsal du CPFm dépendraient, respectivement, du caractère automatique *versus* contrôlé des processus [23] et du fait que l'inférence implique de comprendre les conséquences *versus* les buts d'actions [24]. Selon cette dernière hypothèse, les activations seraient préférentiellement localisées dans le CPFm dorsal lorsque les connaissances sur les buts des actions sont mises en jeu, et dans le CPFm ventral lorsque l'inférence porte sur la valeur affective ou sur le bénéfice associé à la réalisation de ces actions (*i.e.* lorsque les connaissances sur les conséquences des actions sont mises en jeu).

La jonction temporo-pariétale

La JTP apparaît également comme une région critique au fonctionnement de la TdE. L'implication de cette région

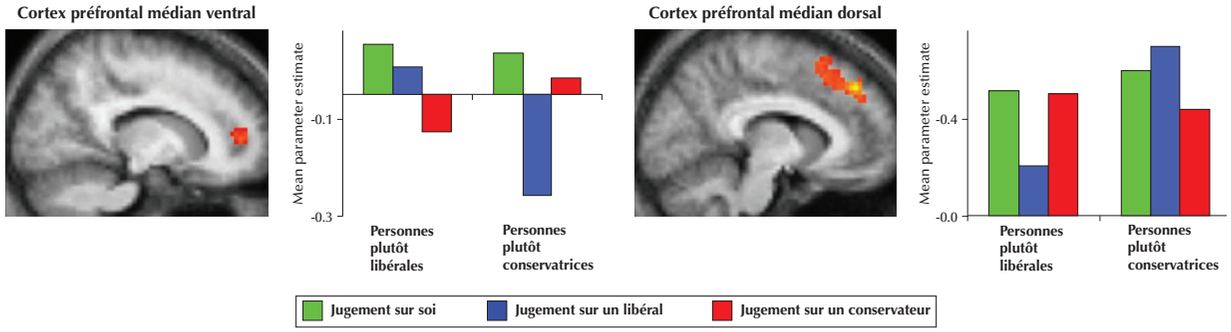

Figure 2. Dissociation des activations durant une tâche de jugement sur des opinions selon le degré de similitude entre soi et les autres dans l'idéologie politique [21]. Tandis que le cortex préfrontal ventro-médian s'active davantage pour les personnes dont on partage les opinions politiques, le cortex préfrontal dorso-médian est préférentiellement impliqué dans le cas contraire.

a particulièrement été mise en lumière par Rebecca Saxe, qui développe depuis plusieurs années l'idée que la JTP droite joue un rôle spécifique (*domain-specific*) dans le traitement des états mentaux [25]. Cet auteur et ses collaborateurs ont montré que la JTP est sélectivement activée lors de la lecture d'histoires de fausses croyances comparativement à la lecture d'histoires impliquant des personnages mais ne faisant pas référence à des états mentaux [26]. De façon intéressante, ils rapportèrent également davantage d'activation dans la JTP bilatérale lors du raisonnement sur des états mentaux par rapport à une condition contrôle de *fausses photographie*s. Cette condition implique de trouver ce qu'une photographie représente alors que la réalité photographiée a changé. À cet égard, elle est particulièrement intéressante car elle correspond en de nombreux points à une tâche de fausses croyances, à cela près que l'inférence ne porte pas sur un état mental mais sur une photographie. Par la suite, l'équipe de Rebecca Saxe a montré dans une série d'expériences que seule la réponse dans la JTP droite, et non d'autres régions clés de la TdE, était sélective de l'attribution d'états mentaux à autrui [13]. Le rôle de cette région dans la TdE a également été conforté par le fait que sa stimulation transcrânienne induit une diminution de la prise en considération des états mentaux d'autrui lors de jugements moraux [27].

Cependant, cette interprétation a aussi été remise en cause par plusieurs travaux. Tout d'abord, cette région pourrait être spécifiquement impliquée dans l'attribution d'intentions mais pas d'émotions [28]. Par ailleurs, il a été observé que la JTP droite s'active plus lors de l'inférence de fausses croyances que durant l'inférence de vraies croyances [29]. Ce résultat soulève donc la possibilité que le recrutement de cette région soit spécifique au traitement de fausses croyances plutôt qu'à celui des états mentaux en général. Toutefois, les travaux plus récents ayant répliqué des comparaisons entre vraies et fausses croyances tendent à montrer une sollicitation semblable de la JTP droite pour ces deux types de croyances [30]. Le rôle bien établi de cette région dans des processus attentionnels questionne également la spécificité de son implication dans le traitement des états mentaux. Mitchell [31] a ainsi observé que la JTP droite, activée lors d'une tâche de TdE de fausses croyances, se montre également sensible à une tâche attentionnelle de détection de cibles visuelles. Ce résultat a été répliqué par Rothmayr *et al.* [32] qui rapportent un chevauchement des activations dans la JTP droite entre une tâche de fausses croyances et une tâche de go/no-go, appariées pour la nature du matériel. Tentant de répondre aux critiques, l'équipe de Saxe a montré à l'aide d'un paradigme similaire, opposant une tâche de fausses croyances et une tâche attentionnelle, que même si elles se chevauchent un peu, des régions spatialement distinctes sont sollicitées par les processus attentionnels et de TdE [33]. De façon intéressante, cette même équipe a manipulé les processus attentionnels en faisant varier le degré d'attente (d'*expectation*) de croyances ou de faits quant à l'inférence d'états mentaux (exemple : « Maya pense que la plante va fleurir plusieurs fois si elle est arrosée/brûlée régulièrement ») ou physiques (« La plante va fleurir plusieurs fois si elle est arrosée/brûlée régulièrement ») [34]. Comme cela pouvait être attendu, la JTP droite se montre sensible aux deux types d'inférence, avec une implication plus marquée pour les états mentaux. En revanche, aucune différence n'est observée selon que les histoires soient inattendues ou non.

Une attention toute particulière a été portée à la JTP droite du fait de sa plus grande spécificité dans le raisonnement sur les états mentaux, indiquée par les études d'imagerie chez le sujet sain. Néanmoins, des études lésionnelles ont souligné l'importance de la JTP gauche dans l'inférence de fausses croyances. Samson *et al.* [35] ont en effet constaté des difficultés spécifiques de TdE chez trois patients présentant des lésions dans la JTP gauche. De cette observation, les auteurs ont émis l'hypothèse que cette région est nécessaire au traitement des états mentaux. Le profil neuropsychologique de ces patients fut par la suite exploré en détail et le déficit apparut relativement

indépendant de troubles d'inhibition, de mémoire de travail ou encore de langage [36]. Contrairement à un patient souffrant de lésions fronto-temporales droites [37], les patients atteints de lésions dans la JTP gauche ne semblent pas manifester de difficultés pour inhiber leur propre perspective [36, 37]. L'exploration approfondie d'une patiente incluse dans cette étude montre plutôt des erreurs attestant d'une simplification des processus de TdE [37]. En effet, ses inférences sur les croyances d'un personnage s'appuient principalement sur l'apparence des objets (*e.g.* une boîte à pizza contient une pizza) et ne tiennent pas compte de ce que le protagoniste voit ou croit (*e.g.* le protagoniste a vu que la pizza dans la boîte à pizza a été remplacée par un passeport). Néanmoins, il a par la suite été remarqué que ces patients échouent également pour la condition contrôle de *fausses photographie*s [38], ce qui interroge sur la spécificité des traitements de cette région pour les états mentaux.

La tâche de fausses photographies présente cependant des limites. En effet, bien qu'elle soit appariée en termes de demande mnésique et de raisonnement abstrait, elle diffère au-delà de l'implication d'états mentaux en au moins deux points d'une tâche de fausses croyances. Premièrement, la fausse photographie n'est pas fausse : elle représente seulement une réalité qui a changé. Par ailleurs, tandis que la photographie porte sur l'état de la réalité avant qu'il ne change, la croyance porte sur l'état de la réalité après qu'il ait changé, et c'est pour ça qu'elle est fausse. Aussi, afin de pallier ces limites, il a été proposé d'introduire la tâche de faux signes. En voici un exemple : « Le panneau indiquant le monastère pointe vers une piste à travers les bois. En jouant, des enfants tournent le panneau pour qu'il pointe vers le golf. D'après le panneau, le monastère se situe dans la direction du bois ou du golf ? ». Ici, un élément devient donc erroné quant à l'état de cette réalité. Avec cette tâche pour condition contrôle, une dissociation entre JTP droite et gauche a été mise en évidence dans un travail d'IRMf d'activation [39]. Tandis que la JTP droite était sélectivement activée pour la tâche de fausses croyances, la JTP gauche répondait à la fois pour la tâche de TdE et pour celle des faux signes. Cela suggère que cette région est responsable d'un traitement commun à ces deux tâches : selon les auteurs, il s'agirait de la prise en compte de perspectives différentes. Même si cette interprétation ne s'accorde pas totalement avec le profil des patients cérébrolésés, capables d'inhiber leur propre perspective [37], elle a récemment été étayée par une méta-analyse montrant que les tâches de fausses croyances et de prise de perspective visuelle sollicitent toutes deux la JTP gauche, mais pas la droite (celle-ci étant seulement recrutée lors du raisonnement sur de fausses croyances) [5].

Le pôle temporal

Les portions antérieures du lobe temporal ou pôle temporal, classiquement impliquées dans la mémoire sémantique, sont très régulièrement sollicitées durant la réalisation de tâches de TdE. Ainsi, leur activation a été retrouvée durant des tâches d'attribution d'intentions ou d'états affectifs, de fausses croyances ou encore d'interactions entre des formes géométriques. Ces régions apparaissent également impliquées dans divers traitements émotionnels [40]. La *figure 3* présente les pics d'activations, dans le pôle temporal, associés aux processus émotionnels et de TdE.

Du fait de leur position anatomique, et de leurs connexions privilégiées avec le CPFm et le cortex orbitofrontal, le STS, le gyrus fusiforme et le lobe temporal interne, les pôles temporaux constituent un haut lieu d'intégration des informations, notamment sociales [40]. Deux grandes hypothèses ont été avancées sur le rôle des pôles temporaux dans la TdE. Selon la première, ces régions permettraient un accès aux souvenirs autobiographiques qui enrichiraient

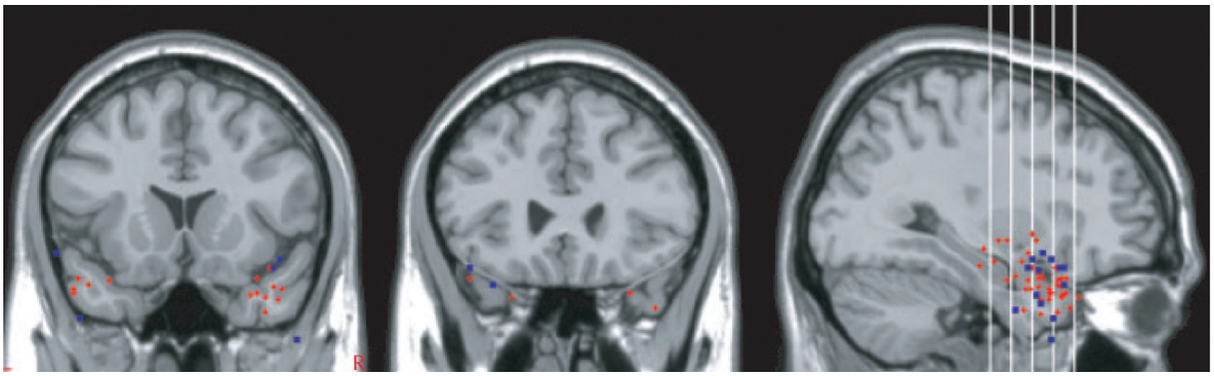

Figure 3. Illustration des activations observées dans le pôle temporal [40]. Les points rouges représentent les pics d'activation durant des tâches émotionnelles et les points bleus les pics d'activation durant des tâches de théorie de l'esprit.

le processus d'inférence sur les états mentaux [11]. Ainsi, l'individu pourrait se souvenir de situations passées dans lesquelles le comportement observé était associé à un certain état mental [41]. Cette hypothèse postule donc un lien étroit entre le processus de mentalisation et celui de mémoire épisodique : en nous appuyant sur nos souvenirs, nous pourrions nous imaginer dans la situation d'une autre personne et ainsi simuler l'état mental qui est associé à cette situation. Elle s'accorde avec les travaux soulignant le recouvrement des réseaux impliqués dans la TdE et la mémoire autobiographique [7] ou encore le rôle de la mémoire épisodique dans la cognition sociale (voir, par exemple, le numéro spécial de *Front Psychol* à ce sujet [42]).

La seconde hypothèse postule quant à elle que l'implication des pôles temporaux permettrait un accès aux connaissances sémantiques. La nature des informations sollicitées par les tâches de TdE diffère toutefois selon les auteurs. D'après certains, les pôles temporaux permettraient un accès aux scripts [41]. Construits sur la base de notre expérience passée, les scripts constituent une représentation structurée décrivant les différentes séquences d'évènements associées à un contexte particulier. Ainsi, le « script du restaurant » constitue le savoir sur la séquence attendue d'événements qui vont se succéder lorsque l'on arrive dans un restaurant : être placé, regarder le menu, commander les plats, goûter le vin, etc. Frith et Frith [41] proposent que l'identification des scripts en jeu dans une situation spécifique concoure à la prédiction des actions et buts d'autrui. Toutefois, cette interprétation rend mal compte de l'activation spécifique des pôles temporaux lors de tâches de TdE et non lors des tâches contrôles, où la demande sémantique est semblable. Selon d'autres auteurs, les pôles temporaux constitueraient un lieu privilégié pour la représentation et le traitement des concepts sociaux [43]. Ces concepts correspondent aux informations abstraites nécessaires pour décrire les états psychologiques et les comportements d'une personne. À cet égard, ils pourraient être associés à différents contextes sociaux et émotionnels pour permettre, *via* une intégration par les circuits frontolimbiques, une évaluation flexible des comportements sociaux. Autrement dit, les pôles temporaux pourraient permettre la récupération des concepts sociaux nécessaires pour interpréter le sens social des informations et comprendre le comportement social d'autrui.

De façon intéressante, une étude de cas d'un patient atteint de démence sémantique suggère que le pôle temporal gauche n'est pas indispensable au fonctionnement de la TdE [44]. Souffrant de lésions étendues dans le lobe temporal gauche, sans atteinte majeure du lobe controlatéral, ce patient s'avérait capable de réaliser diverses tâches non verbales de TdE cognitive mettant en jeu des intentions, des connaissances ou des fausses croyances. Ce résultat soulève donc la question de la nécessité des traitements sous-tendus par les pôles temporaux dans la TdE ou, tout du moins, pose la possibilité d'une différence fonctionnelle selon la latéralité. En accord avec cette dernière hypothèse, Zahn *et al.* [43] ont montré, dans une étude auprès de patients souffrant de démence frontotemporale et combinant tests cognitifs et mesure du métabolisme cérébral, que les déficits dans l'appariement de concepts sociaux reposent sur les anomalies fonctionnelles dans le pôle temporal droit.

Autres régions impliquées dans la théorie de l'esprit

Le cortex orbitofrontal

L'un des premiers modèles sur la neurobiologie de la TdE suggérait l'implication du cortex orbitofrontal [45]. Cette supposition reposait sur les résultats de la première étude en imagerie de la TdE [8] ainsi que sur les travaux auprès de patients cérébrolésés ayant mis en évidence les conséquences de lésions dans cette région, notamment sur le jugement et le comportement social. Des performances déficitaires à la tâche des faux-pas ont ainsi été décrites chez des patients atteints de lésions orbitofrontales. Toutefois, les lésions des patients sont rarement limitées à cette région et peuvent s'étendre au CPFm qui lui est adjacent (et dont le rôle dans la TdE est bien établi, *cf.* supra). À titre d'exemple, les patients inclus sur la base de leurs lésions orbitofrontales dans une étude Shamay-Tsoory *et al.* [46] l'avaient également été dans une autre étude portant, elle, sur les lésions du cortex préfrontal ventro-médian [14]. Il est donc difficile de déterminer le rôle spécifique du cortex orbitofrontal. En outre, le développement de la littérature sur la neuroimagerie de la TdE a conduit à remettre en cause l'idée d'un rôle majeur du cortex orbitofrontal dans le fonctionnement de la TdE. Ainsi, la méta-analyse de Carrington et Bayley [2] a montré que cette région était impliquée dans seulement cinq études d'imagerie en activation sur les 40 incluses. Il fut alors proposé que cette région joue un rôle secondaire dans la TdE [11]. Le cortex orbitofrontal pourrait intervenir dans le traitement des signaux sociaux, tels la direction du regard, le comportement d'autrui, le ton de la voix ou les expressions faciales et c'est à ce titre qu'il serait impliqué dans la TdE affective.

Le sillon temporal supérieur

Le STS est une région particulièrement sensible aux informations ayant une valeur communicative, aux indices sociaux et aux mouvements biologiques [47]. Par conséquent, son activation a été retrouvée lorsque des points lumineux reproduisent la cinématique d'un corps en mouvement, durant la perception ou le traitement de regards, de bouches ou encore de mains. Cette région semble également coder des aspects plus complexes que la simple perception biologique puisque son activité est plus forte lorsque des mouvements sont physiquement possibles que lorsqu'ils sont impossibles ou s'ils ont du sens par rapport à s'ils n'en n'ont pas. En outre, le recrutement de

cette région est également constaté lorsque des sujets voient des triangles interagir ensemble « avec des pensées et des émotions » *versus* de façon aléatoire [48]. Ainsi, il a été proposé qu'elle serve à la détection des comportements des individus et à l'analyse des buts et des conséquences de ces comportements [49], ou encore qu'elle sous-tende les processus précurseurs de la TdE [11].

Une problématique propre au STS, notamment dans sa portion postérieure, tient de sa proximité avec la JTP (qui est plus postérieure). Comme l'indique la méta-analyse de Bahnemann *et al.* [50], les pics d'activations durant des tâches de TdE, de jugements moraux ou de perception de mouvements biologiques se chevauchent et se situent à la fois le long du STS postérieur et dans la JTP. D'ailleurs une certaine confusion terminologique est parfois observée dans la littérature avec des auteurs parlant de la région JTP/STS ou employant un seul de ces deux termes pour désigner ces deux régions. Bien que spatialement très proches, ces régions pourraient néanmoins avoir des rôles distincts.

Ainsi, en employant deux tâches distinctes de TdE, Gobbini *et al.* [51] ont mis en évidence une dissociation fonctionnelle entre JTP et STS. Tandis qu'une tâche avec des formes géométriques interagissant activait le STS postérieur, celle de fausses croyances recrutait la JTP. Ainsi, ce résultat suggère une implication particulière du STS postérieur dans le système de compréhension des actions et un rôle plus spécifique de la JTP dans la TdE. Il a par la suite été montré que le STS postérieur droit pouvait être sollicité à la fois durant des tâches de mouvements biologiques, de jugements moraux et de TdE [50]. Dans cette étude, les sujets visualisaient deux images successives illustrant une interaction sociale entre deux personnages. Ils devaient par la suite répondre à une question portant soit sur la direction du mouvement d'un des personnages (condition mouvements biologiques), soit sur la présence ou non d'une violation de normes (condition jugement moral) ou sur l'état mental d'un des personnages (condition TdE). L'activation du STS postérieur droit à travers ces trois conditions pourrait refléter un processus commun, à savoir une première analyse des indices sociaux (les mouvements des personnages). En revanche, la JTP n'était recrutée que lors des jugements moraux (bilatéralement) et des raisonnements sur les états mentaux (à gauche). Ce résultat renforce donc l'idée d'une dissociation fonctionnelle entre JTP et STS postérieur. Cette dissociation est également étayée par des travaux d'IRMf au repos qui montrent que la JTP peut être divisée en sous-régions distinctes (postérieure versus antérieure), sur la base de leur connectivité fonctionnelle avec le STS postérieur [52].

L'amygdale

L'amygdale a très tôt été désignée comme l'une des structures clés de la cognition sociale [53]. Son rôle dans le traitement des informations sociales et émotionnelles a été largement étayé [54]. Elle permettrait notamment de diminuer l'ambigüité de certains stimuli, tels que des visages émotionnels, et d'étiqueter la saillance ou la pertinence des informations entrantes. Ses denses interconnexions avec le CPFm et le cortex orbitofrontal confèrent à cette structure une position privilégiée dans la représentation et la régulation des états socio-émotionnels et donc un potentiel rôle dans la TdE affective [15]. Aussi, il n'est pas surprenant que son activation soit spécialement observée durant des tâches impliquant l'inférence d'états mentaux complexes à partir de regards. En accord avec ce résultat, plusieurs travaux de neuropsychologie ont montré que des atteintes unilatérales ou bilatérales de l'amygdale entrainaient des troubles dans la reconnaissance des émotions basiques et complexes [*e.g.* 55]. Quelques études de cas ont également mis en évidence que des lésions amygdaliennes précoces [56] ou acquises à l'âge adulte [57] pouvaient conduire plus largement à une altération de la capacité à se représenter les états mentaux et ce, indépendamment de la couleur émotionnelle de ces états. Toutefois, ces résultats ont été questionnés par une étude de groupe montrant que les déficits de TdE sont uniquement retrouvés lors de lésions congénitales et non en cas de lésions acquises [58]. Selon les auteurs, l'amygdale serait une structure clé dans le développement des précurseurs de la TdE tels que la détection du regard ou encore la reconnaissance des émotions faciales. Des lésions précoces dans cette région perturberaient ces processus et entraveraient le développement de compétences plus sophistiquées permettant le traitement des états mentaux des autres. Au final, l'amygdale ne ferait pas partie du réseau *per se* de la TdE mais pourrait contribuer à l'inférence d'états mentaux chez les autres, surtout s'ils sont émotionnels, de par son rôle prépondérant dans le traitement des émotions et la perception des signaux sociaux.

Le cortex cingulaire postérieur et le précuneus

Le cortex cingulaire postérieur et le précuneus sont fréquemment omis des revues portant sur la TdE ou demeurent peu discutés [*e.g.* 2, 11]. Pourtant, comme le signale Mar [3], cette omission est quelque peu surprenante puisque ces régions pariétales sont régulièrement activées lors de l'inférence d'états mentaux [2-4]. À titre d'exemple, Atique *et al.* [16] rapportent l'activation du précuneus durant l'inférence d'états mentaux intentionnels et affectifs comparée à une condition contrôle. De façon intéressante, ces auteurs montrent que la connectivité entre la JTP, le précuneus et le CPFm ventral augmente lorsque les jugements portent sur des émotions plutôt que sur des intentions. Les forts liens structuraux qui unissent ces différentes régions ont conduit Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15] à proposer que les régions pariétales médianes (précuneus et cortex cingulaire postérieur) servent de relais entre la JTP et les régions limbiques/préfrontales dans le traitement des représentations sur les états mentaux.

Du fait du rôle établi du précuneus dans la mémoire épisodique, son implication durant des tâches de TdE pourrait refléter la récupération de situations encodées en mémoire pour les comparer au contexte dans lequel se trouve le

sujet et enrichir l'inférence sur les états mentaux des autres [4]. Le recrutement des régions pariétales médianes pourrait aussi sous-tendre les processus d'imagination ou d'imagerie mentale requis lors de tâches de TdE [3].

Modélisation du fonctionnement de la théorie de l'esprit

Les différents travaux de la littérature ont amené certains auteurs à regrouper ces résultats pour proposer des modèles permettant de distinguer les différents processus de TdE en les rattachant aux substrats qui les sous-tendent. Les travaux d'Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15] ont notamment permis d'entrevoir l'organisation des processus de TdE selon deux grandes voies, l'une ventrale, l'autre dorsale. Selon cette conception, les processus relatifs à la TdE affective dépendent de la voie ventrale qui comprend les parties ventrales du CPFm, du cortex cingulaire antérieur et du pôle temporal ainsi que le cortex orbitofrontal et l'amygdale. Les processus de TdE cognitive dépendent quant à eux de la voie dorsale qui comprend notamment les parties dorsales du CPF médian et latéral, du cortex cingulaire et du pôle temporal (voir la *figure 4* pour une description plus détaillée des régions composant les deux voies). Bien qu'elles reposent sur des circuits indépendants, ces deux composantes de la TdE peuvent malgré tout interagir et s'influencer mutuellement. Le modèle décline également les processus de TdE selon que les inférences soient inhérentes à soi ou à autrui. Deux modes d'accès à ce système de méta-représentation sont alors décrits. Le premier, basé sur la perception, s'appuie sur les informations provenant de l'environnement (*e.g.* expressions faciales) et serait davantage sollicité lorsque les inférences portent sur les états mentaux d'autrui. Le second, introspectif, s'appuie principalement sur des informations internalisées en mémoire et serait davantage impliqué lors du traitement des états mentaux relatifs à soi.

Selon les auteurs, les représentations des états mentaux seraient construites au niveau de la JTP. Cette région jouerait un rôle décisif dans la distinction entre soi et autrui et initierait un traitement différentiel des représentations selon qu'elles portent sur soi ou les autres. Ainsi, les représentations seraient relayées *via* le STS pour les états mentaux d'autrui *versus* le précuneus/cortex cingulaire postérieur et le lobule pariétal inférieur pour les états mentaux relatifs à soi. Elles seraient ensuite véhiculées vers les régions limbiques et paralimbiques où elles se verraient attribuer une valence affective ou cognitive. Le traitement de ces

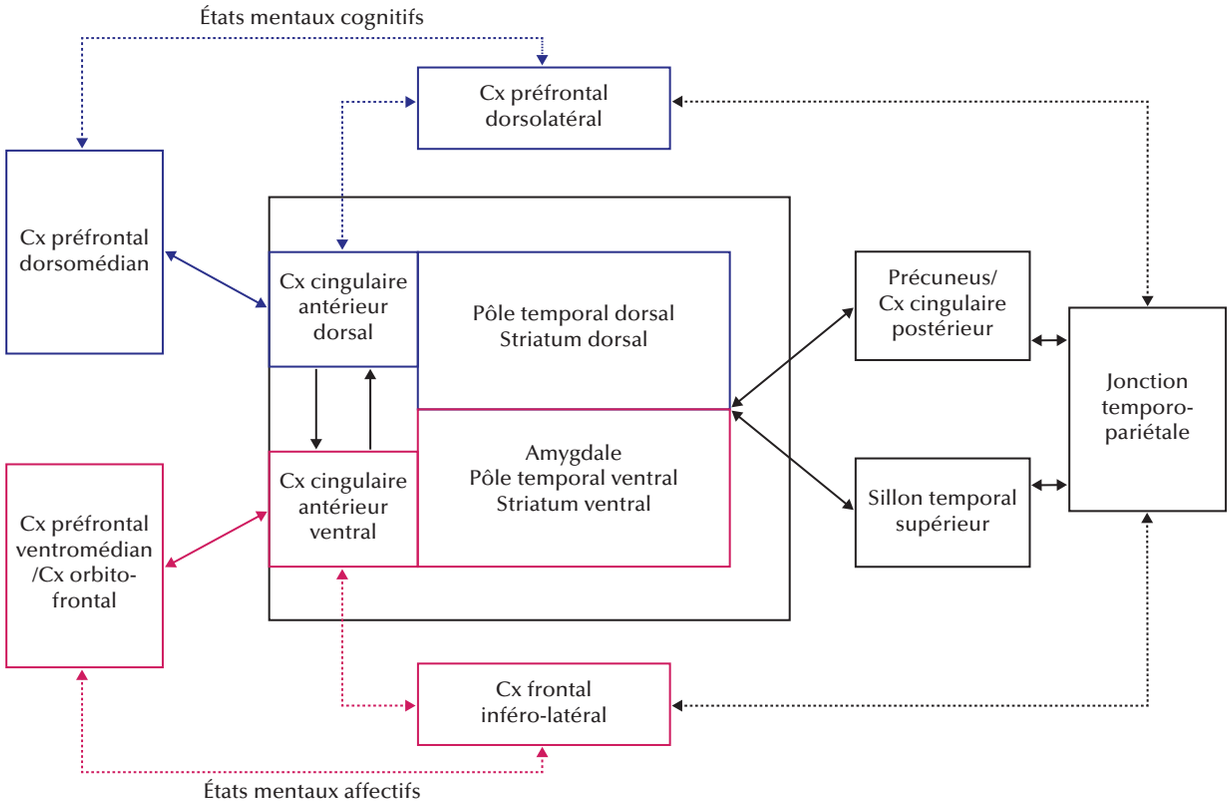

Figure 4. Représentation schématique du modèle de Abu-Akel et Shamay-Tsoory [15].

représentations se poursuivrait finalement au sein des régions préfrontales de la voie ventrale ou dorsale, selon la valence qui leur a été assignée.

Conclusion

Les travaux de neuro-imagerie et les études auprès de patients cérébrolésés ont permis de préciser l'implication de nombreuses régions cérébrales lors de l'inférence et l'attribution d'états mentaux à autrui. Cette revue suggère l'existence d'un vaste réseau de structures cérébrales, certaines paraissant jouer un rôle prédominant (CPFm, JTP et pôle temporal), tandis que d'autres auraient un rôle plus subtil ou indirect ou, même encore, seraient impliquées en fonction des modalités d'évaluation (cortex orbitofrontal, STS, amygdale, cortex cingulaire postérieur et précuneus). Malgré cette meilleure caractérisation, le rôle exact de ces structures demeure encore incertain. Par ailleurs, la nécessité de toutes ces régions au bon fonctionnement de la TdE reste encore questionnée, comme en témoigne l'étude du patient G.T. présentant de vastes lésions du CPFm sans présenter de déficit de TdE [12]. L'utilisation d'épreuves plus fines, décomposant davantage les différents processus impliqués dans la TdE, ainsi que la confrontation à des données issues de la pathologie devraient offrir, dans les années à venir, une meilleure compréhension des fonctions remplies par les substrats cérébraux de la TdE. Il semble également indispensable que les futures études d'imagerie en activation explorent non seulement la dynamique des interactions au sein du réseau de la TdE, mais également les liens avec d'autres réseaux cérébraux, tel que le système miroir. ■

Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Duval C, Piolino P, Bejanin A, *et al*. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge. *Rev Neuropsychol* 2011 ; 3 : 41-51.
2. 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.
3. Mar RA. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol* 2011 ; 62 : 103-34.
4. Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 2009 ; 48 : 564-84.
5. Schurz M, Aichhorn M, Martin A, *et al*. Common brain areas engaged in false belief reasoning and visual perspective taking: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 7 : 712.
6. Schurz M, Radua J, Aichhorn M, *et al*. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 ; 42 : 9-34.
7. Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009 ; 21 : 489-510.
8. Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, *et al*. Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *Br J Psychiatry* 1994 ; 165 : 640-9.
9. Fletcher PC, Happé F, Frith U, *et al*. Other minds in the brain: a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995 ; 57 : 109-28.
10. Gallagher HL, Jack AI, Roepstorff A, *et al*. Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage* 2002 ; 16 : 814-21.
11. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of "theory of mind". *Trends Cogn Sci* 2003 ; 7 : 77-83.
12. Bird CM, Castelli F, Malik O, *et al*. The impact of extensive medial frontal lobe damage on "Theory of Mind" and cognition. *Brain* 2004 ; 127 : 914-28.
13. 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.
14. Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia* 2007 ; 45 : 3054-67.
15. Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 2011 ; 49 : 2971-84.
16. Atique B, Erb M, Gharabaghi A, *et al*. Task-specific activity and connectivity within the mentalizing network during emotion and intention mentalizing. *Neuroimage* 2011 ; 55 : 1899-911.
17. Völlm BA, Taylor ANW, Richardson P, *et al*. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 90-8.
18. Corradi-Dell'Acqua C, Hofstetter C, Vuilleumier P. Cognitive and affective theory of mind share the same local patterns of activity in posterior temporal but not medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014 ; 9 : 1175-84.
19. Isoda M, Noritake A. What makes the dorsomedial frontal cortex active during reading the mental states of others? *Front Neurosci* 2013 ; 7 : 232.
20. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2005 ; 17 : 1306-15.
21. Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 2006 ; 50 : 655-63.
22. Krienen FM, Tu P-C, Buckner RL. Clan mentality: evidence that the medial prefrontal cortex responds to close others. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 13906-15.
23. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol* 2007 ; 58 : 259-89.
24. Krueger F, Barbey AK, Grafman J. The medial prefrontal cortex mediates social event knowledge. *Trends Cogn Sci* 2009 ; 13 : 103-9.
25. Saxe R. The right temporo-parietal junction: a specific brain region for thinking about thoughts. In : *Handbook of Theory of Mind*. Alan Leslie & Tamsin German, 2010.
26. 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.
27. Young L, Camprodon JA, Hauser M, *et al*. 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.
28. Zaitchik D, Walker C, Miller S, *et al*. Mental state attribution and the temporoparietal junction: an fMRI study comparing belief, emotion, and perception. *Neuropsychologia* 2010 ; 48 : 2528-36.
29. Sommer M, Döhnel K, Sodian B, *et al*. Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage* 2007 ; 35 : 1378-84.
30. Aichhorn M, Perner J, Weiss B, *et al*. Temporo-parietal junction activity in theory-of-mind tasks: falseness, beliefs, or attention. *J Cogn Neurosci* 2009 ; 21 : 1179-92.

31. Mitchell JP. Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb Cortex* 2008 ; 18 : 262-71.
32. Rothmayr C, Sodian B, Hajak G, *et al*. Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *Neuroimage* 2011 ; 56 : 1705-13.
33. Scholz J, Triantafyllou C, Whitfield-Gabrieli S, *et al*. Distinct regions of right temporo-parietal junction are selective for theory of mind and exogenous attention. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4869.
34. Young L, Dodell-Feder D, Saxe R. What gets the attention of the temporo-parietal junction? An fMRI investigation of attention and theory of mind. *Neuropsychologia* 2010 ; 48 : 2658-64.
35. Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, *et al*. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 499-500.
36. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, *et al*. Frontal and temporoparietal lobe contributions to theory of mind: neuropsychological evidence from a false-belief task with reduced language and executive demands. *J Cogn Neurosci* 2004 ; 16 : 1773-84.
37. 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.
38. Apperly IA, Samson D, Chiavarino C, *et al*. Testing the domain-specificity of a theory of mind deficit in brain-injured patients: evidence for consistent performance on non-verbal, "reality-unknown" false belief and false photograph tasks. *Cognition* 2007 ; 103 : 300-21.
39. Perner J, Aichhorn M, Kronbichler M, *et al*. Thinking of mental and other representations: the roles of left and right temporo-parietal junction. *Soc Neurosci* 2006 ; 1 : 245-58.
40. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007 ; 130 : 1718-31.
41. Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos T Roy Soc B* 2003 ; 358 : 459-73.
42. Spreng RN. Examining the role of memory in social cognition. *Front Psychol* 2013 : 4.
43. Zahn R, Moll J, Iyengar V, *et al*. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain* 2009 ; 132 : 604-16.
44. Michel C, Dricot L, Lhommel R, *et al*. Extensive left temporal pole damage does not impact on theory of mind abilities. *J Cogn Neurosci* 2013 ; 25 : 2025-46.
45. Baron-Cohen S, Ring H, *et al*. A model of the mindreading system: neuropsychological and neurobiological perspectives. In : *Origins of an understanding of mind*, 1994, 183-207.
46. Shamay-Tsoory SG, Harari H, Aharon-Peretz J, Levkovitz Y. The role of the orbitofrontal cortex in affective theory of mind deficits in criminal offenders with psychopathic tendencies. *Cortex* 2010 ; 46 : 668-77.
47. Redcay E. The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 ; 32 : 123-42.
48. Castelli F, Happé F, Frith U, *et al*. Movement and mind: a functional imaging study of perception and interpretation of complex intentional movement patterns. *Neuroimage* 2000 ; 12 : 314-25.
49. Frith CD, Frith U. Interacting minds–a biological basis. *Science* 1999 ; 286 : 1692-5.
50. Bahnemann M, Dziobek I, Prehn K, *et al*. Sociotopy in the temporoparietal cortex: common *versus* distinct processes. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010 ; 5 : 48-58.
51. Gobbini MI, Koralek AC, Bryan RE, *et al*. Two takes on the social brain: a comparison of theory of mind tasks. *J Cogn Neurosci* 2007 ; 19 : 1803-14.
52. Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, *et al*. Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb Cortex* 2012 ; 22 : 1894-903.
53. Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci* 1990 ; 1 : 27-51.
54. Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci* 2010 ; 1191 : 42-61.
55. Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D. Impaired recognition of social emotions following amygdala damage. *J Cogn Neurosci* 2002 ; 14 : 1264-74.
56. Fine C, Lumsden J, Blair RJ. Dissociation between "theory of mind" and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 2001 ; 124 : 287-98.
57. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, *et al*. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 2003 ; 41 : 209-20.
58. Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, *et al*. The impact of early and late damage to the human amygdala on "theory of mind" reasoning. *Brain* 2004 ; 127 : 1535-48.

3. Etudes publiées dans des revues internationales en second auteur

3. 1. El Haj et al. Journal of Huntington's Disease (2013)

Journal of Huntington's Disease 2 (2013) 305–313
DOI 10.3233/JHD-130056
IOS Press

Research Report

Episodic Memory Decline in Huntington's Disease, A Binding Deficit?

Mohamad El Haj[a,b,c,*], Marie Caillaud[a,b], Luciano Fasotti[d,e], Christophe Verny[f] and Philippe Allain[a,f]
[a]*LUNAM Université, Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire, Université de Nantes et Angers, France*
[b]*Neuropsychology and Auditory Cognition, Department of Psychology, University of Lille, France*
[c]*Laboratoire Epsylon, EA 4556, Université Paul-Valery, Montpellier III, France*
[d]*Radboud University Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, The Netherlands*
[e]*Rehabilitation Medical Centre Groot Klimmendaal, SIZA Support and Rehabilitation, Arnhem, The Netherlands*
[f]*Centre Mémoire de Ressources et de Recherches, CHU Angers, France*

AUTHOR COPY

Abstract.
Background: Huntington's disease (HD) is characterized by episodic memory deterioration.
Objective: Our paper investigates the cognitive mechanisms that might underlie this decline. To this aim, we tested two executive hypotheses, the binding and the inhibition hypotheses.
Methods: Fifteen HD patients (*M*ean Cytosine–Adenine–Guanine repeats = 44.93, *SD* = 2.82), and eighteen controls matched for age, gender and education were assessed with a neuropsychological battery tapping episodic memory and several executive functions, including binding and inhibition.
Results: Episodic decline in patients with HD was only related to binding performance.
Conclusions: Our study shows that HD patients suffer from a perturbation of the associative or integrative mechanisms responsible for the combination of different memory features into complex episodic representations. Damage to frontal-hippocampal circuitry in HD is likely to be responsible for this impairment.

Keywords: Binding, episodic memory, executive function, Huntington's disease

INTRODUCTION

Huntington disease (HD) is a genetic disorder characterized by neurological abnormalities, involuntary movements (e.g., chorea) and cognitive deterioration [1]. Psychiatric symptoms such as depression, low self-esteem, and feelings of guilt and anxiety also characterize the disease [2]. HD is caused by pathological expansion of a CAG trinucleotide repeat within the IT15 gene, located on chromosome 4 [1, 2]. At an anatomical level, a deterioration of the striatum and the basal ganglia-thalamocortical circuitry is observed in the disease [1, 2]. Along with striatal changes, damage to the cerebral cortex as well as to the diencephalon, hippocampus, surrounding parahippocampal cortices, and the cerebellum are also seen [1, 2]. Abnormalities of the basal ganglia and the consequent degeneration of frontal-striatal circuitry are considered as a primary cause of the cognitive symptoms in HD [3]. This idea fits with the observation that patients with lesions in the dorsolateral prefrontal cortex show similar executive deficits as HD patients, such as inhibitory problems, difficulty maintaining or shifting set, decreased verbal

*Correspondence to: Mohamad El Haj, Neuropsychology and Auditory Cognition, Department of Psychology, University of Lille 3, Domaine Universitaire du Pont de Bois, BP 60149, 59653 Villeneuve d'Ascq cedex, France. Tel.: +33 6 73 08 78 76; Fax: +33 3 20 41 63 24; E-mail: el.haj@hotmail.fr.

ISSN 1879-6397/13/$27.50 © 2013 – IOS Press and the authors. All rights reserved

fluency, and poor planning skills [4]. HD-related executive dysfunctioning is illustrated in a study of Allain et al. [5], who found impairments on executive tasks assessing spontaneous flexibility, selective attention, working memory, reactive flexibility, planning skills, and rule detection in HD patients. This executive decline was attributed by the authors [5] to a disruption of prefrontal connections to subcortical brain areas.

Executive dysfunction is not the only hallmark of cognitive decline in HD. Episodic memory that is the conscious recollection of personal events occurring in a specific context [6], is also severely deteriorated in HD patients and this decline can be considered as an early marker of cognitive dysfunction in the disease [7]. A study showing the severity of episodic decline in HD was performed by Lang and colleagues [8]. The authors evaluated free recall and recognition in HD patients using verbal and visual tests. Significant impairment was found on free recall and recognition tasks, and the latter performance was even worse than the former one. Replicating these findings, several studies have shown severe impairments in free recall, cued recall, and recognition in symptomatic HD patients (for a review, see, [9]), suggesting impairment in both encoding and retrieval processes [9]. Even though episodic decline characterizes cognitive deterioration in symptomatic HD patients, presymptomatic gene-carriers tend to show minor episodic memory deficits. Duff and colleagues [10] for instance, found mild episodic impairment in 40% of a large cohort of individuals, more than 14 years before a motor diagnosis of HD. This finding led Stout and colleagues [11] to the conclusion that episodic decline may precede the onset of motor symptoms, stressing the importance of understanding the HD-related episodic memory deterioration. Following this suggestion, our paper investigates the neuropsychological mechanisms that might underlie deterioration of episodic memory in HD patients, particularly executive dysfunction. Before that, we will describe several lines of evidence linking episodic deterioration to executive dysfunction in neuropsychological populations.

Attributing episodic memory decline to executive dysfunction stems from neuropsychological studies, reporting that after frontal lesions, dysexecutive patients tend to show impaired recall of episodic contextual information whereas those without executive impairments show no such impairment [12]. Further evidence for this executive explanation comes from studies showing significant correlations between executive dysfunction and impairment in episodic contextual recall in normal aging [13, 14], Alzheimer's disease [15], and Parkinson's disease [16]. In the latter works significant correlations were found between difficulties in remembering the episodic source of information and poor performance on measures assessing spontaneous flexibility [14, 16], shifting, updating, and inhibition [13, 14, 16] (for a literature review describing the relationship between source recall in episodic memory and executive function, see [17]). As illustrated by these studies, deterioration in shifting, updating, and inhibition can be related to episodic memory decline in neuropsychological populations. Among these three functions, inhibition deterioration can be considered as playing a major role in memory decline. Another executive explanation for episodic memory decline can be found in a binding deficit. In what follows we will discuss both hypotheses.

The relationship between episodic decline and executive dysfunction can be understood by referring to two executive hypotheses, namely the binding and the inhibitory hypotheses. The first hypothesis considers episodic memory as a feature-binding process, connecting contextual features to a central event [18, 19]. In this sense, binding deficits decrease the discriminability of one episodic event from another during retrieval [19]. As to the inhibitory hypothesis, inhibition is considered as a process allowing the filtering out of irrelevant information and the selection of information needed to achieve a current goal [20]. Poor inhibitory skills allow too much information into memory, leading to competition at the moment of retrieval between relevant and irrelevant information [21]. The validity of the binding and inhibitory theories has been the subject of extensive investigations in normal aging and Alzheimer's disease. Ryan et al. [21], for instance, attribute age-related memory decline to the processing of too much information (inhibition dysfunction) and to the integration of too little information (binding deficit). With regard to Alzheimer's disease, these patients are argued to have difficulties inhibiting irrelevant information, and thereby inducing great competition between appropriate and inappropriate information during memory retrieval [22, 23]. Patients with Alzheimer's disease are also argued to have difficulties associating information into a coherent representation, preventing a correct selection of episodic features during retrieval [24]. Taken together, these studies support the attribution of episodic decline to inhibitory and binding deficits.

Our paper is aimed at investigating the validity of the binding and inhibitory executive hypotheses in patients with HD. In other words, we will examine whether

AUTHOR COPY

episodic memory decline, as observed in the disease, can be interpreted in terms of binding and/or inhibitory deficits. On the whole, we expect significant correlations between episodic and executive decline in HD. Bearing in mind the strong inhibitory decline in HD [5], we hypothesize that episodic deterioration should be more correlated with inhibitory than with binding deficits in these patients.

METHOD

Participants

Thirty-three French speaking participants, including fifteen participants with clinically diagnosed and genetically confirmed HD and eighteen age, gender and education matched healthy controls, took part in the study.

The HD participants (7 women and 8 men, *Mean* age = 45.67, *SD* = 9.04; *M* years of education = 11.39, *SD* = 1.62) were recruited from the Huntington's patient population receiving annual medical and neuropsychological monitoring in the Department of Neurology of the University Hospital of Angers. They were screened for symptoms of HD using the subscales derived from the Unified Huntington's Disease Rating Scale [25], a rating scale that is used to evaluate the severity of the disease. In this study we only assessed the motor and functional scales. The motor scale involves 31 items assessing speech, chorea, oculomotor, and gait findings, rated on a 0- to 4-point scale (4 most impaired). The mean rating of HD patients was 23.62 (*SD* = 17.87) on the motor scale. With regard to the functional scale, a checklist of everyday life activities with a range of 0 to 25, the mean rating of HD patients was 13.75 (*SD* = 3.76).

The mean CAG repeats of HD patients was 44.93 (SD = 2.82), and the mean illness duration was 5.7 years (SD = 3.6). Nine patients were under psychiatric medication (i.e., Venlafaxine) for anxiety, depression and obsessive compulsive behavior, whereas five of these were also on neuroleptic medication (i.e., Tiapride). As to choreatic symptoms, seven patients were treated with medication to reduce involuntary movements (i.e., Xenazine). Finally, two patients were taking sleep medication (i.e., Temesta), and, at the moment of testing, three patients were drug-free.

The control group (9 women and 9 men, *M* age = 48.78, *SD* = 13.34; *M* years of education = 13.22, *SD* = 3.02) had no history of brain damage, or evidence of neurological or psychiatric antecedents. There was no significant difference between the controls and HD participants in terms of age, $t(31) = 1.48$, $p > 0.5$, gender ($X_2 = 0.04$ $p > 0.01$), or educational level, $t(31) = 0.77$, $p > 0.05$.

The study was approved by the local research ethics committee. Clinical and neuropsychological assessment was performed by physicians trained in the application of the Unified Huntington's Disease Rating Scale. All participants participated voluntary in the study and gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Materials

Episodic memory

While most episodic verbal tests are lengthy and complex, the Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) is a short, reliable and easy to administer task that is widely used to assess episodic memory in HD [10]. The HVLT is a 12-words list, with each four words belonging to one of three different semantic categories. After verbal presentation of the 12 words, participants have to recall the words in no particular order. This procedure is repeated three times. The immediate recall, referring to the total number of correctly recalled words in the three free recall trials was retained as episodic score, with a maximum of 36 points. It is worth noting here that differed recognition can be calculated by presenting the 12 original words plus 12 lures twenty minutes later. We did not use this score in the present study, due to a floor effect observed in our HD participants.

Executive function

Participants were given an executive battery tapping binding, inhibition, shifting, updating, and spontaneous flexibility. Inhibition, shifting, and updating were assessed according to the model of Miyake et al. [26]. Using structural equation modeling this author found moderate correlations and clear distinctiveness between these three executive processes simultaneously. These processes also clearly contributed to performance on several complex executive tasks, a result that led Miyake et al. [26] to suggest the three executive functions represent both the unity and diversity of executive functioning. Based on this idea, El Haj and Allain [17] have recommended the assessment of inhibition, shifting, and updating, with spontaneous flexibility added, when investigating executive dysfunction in neuropsychological populations. A recommendation who proved its value when executive dysfunction underlying episodic deterioration in normal aging [13] and Alzheimer's disease [15] was

AUTHOR COPY

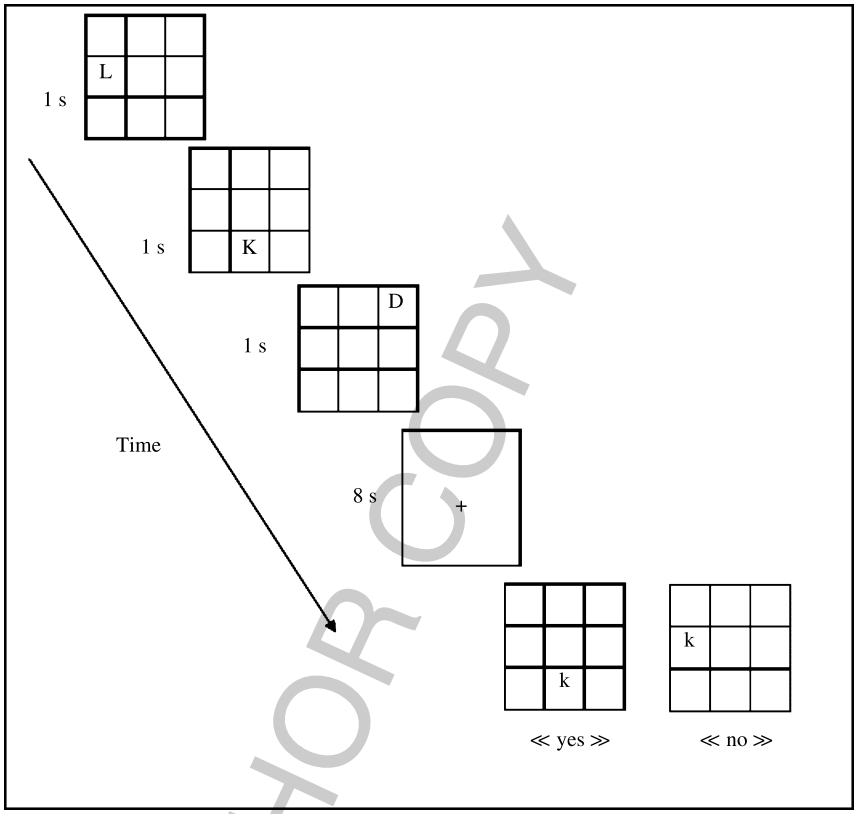

Fig. 1. In the binding task participants had to retain the location of the letters in the first three grids. After the retention support "+" has been exposed, they had to decide whether the letter in the fourth grid appeared in the same location as before or not (illustration obtained from El Haj et al. [28]).

AUTHOR COPY

studied. Here, we use the same format to investigate executive functioning in HD patients.

The executive battery that we use in the present study has been extensively described in several other papers [13, 15, 27, 28]. Here we briefly describe the executive tasks. On the other hand, considering their pivotal role, we provide a more detailed description of our binding and inhibitory tasks.

Binding. Figure 1 illustrates the binding task. This task consisted of 20 trials. In each trial, four grids and one retention support were exposed. Each grid was 16×16 cm, printed on a white A4 sheet of paper. In the first three grids, a different letter was exposed in a different location, and participants had to remember the location. After a retention support was exposed, the participants had to decide whether the letter in the fourth grid appeared in the same location as before or not. Grids and trials were sequentially combined in a workbook so the experimenter could easily lead the presentation.

A recognition score for each participant was calculated as the proportion of hits minus the proportion of false alarms. Hits referred to correct responses, and false alarms referred to incorrect responses.

Inhibition. Inhibition was assessed with the Stroop task, consisting of three subtests: 1) word reading, 2) color naming, and 3) color-word interference. In the word reading condition, participants had to read 100 words printed in black ink, all words naming colors. In the color naming condition, subjects had to name the color of 100 colored ink squares. In the color-word interference condition, participants had to name the color of 100 color-words printed in incongruously colored ink (for instance, the word "blue" was written in red). The inhibition score (which is described as "experimental" in the manual) referred to completion time for the interference condition minus the average completion time for the word reading and the color naming conditions, with higher scores denoting worse performance.

Table 1
Episodic and executive performances of controls and Huntington's disease participants

Function	Task	Controls	Huntington
Episodic memory	Hopkins test	27.33 (3.27)***	19.80 (4.36)
Binding	Binding	0.88 (0.33)**	0.46 (0.28)
Inhibition	Stroop	51.23 (21.40)**	76.95 (27.27)
Shifting	Plus-minus	9.54 (4.56)*	17.86 (14.06)
Updating	2-back	5.00 (1.94)*	8.33 (5.08)
Spontaneity	Verbal fluency	23.61 (6.56)*	17.40 (6.45)

Note. Standard deviations are given between brackets; differences were significant at: $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$, $^{***}p<0.001$.

Shifting. The Plus-Minus task included 3 lists, each containing 20 numbers ranging from 10 to 99. In the first list, participants had to add 1 to each of the 20 numbers. In the second list they had to subtract 1 from each number. In the third list, they had to add and subtract 1 alternately. The shifting score referred to the difference between the completion time for list three minus the average completion time for lists one and two.

Updating. In the 2-back task, participants had to decide whether each of 30 letters was the same or not as the letter presented 2 items before. The updating score was the number of erroneous responses.

Spontaneous flexibility. In a verbal fluency task, participants were given two minutes to generate as many words beginning with the letter P as they could. Proper nouns (e.g., Paul) and variations on words (e.g., "psychology" and "psychologist") were not taken into account. The spontaneous flexibility score was the number of correctly generated words.

Results

First, independent *t*-test were used to examine the difference between controls and patients with HD on the episodic and executive scores. We carried out preliminary nonparametric statistical analyses who yielded similar results to the parametric ones. Similarly, no difference was found between analyses with and without the use of covariables such as educational level. Hence, only parametric analyses without covariables are presented in this paper. After the comparison of mean values we computed correlations between episodic and executive scores in each sample, this after controlling for potential confounding effects of age and educational level. For all tests, the level of significance was set at $p<0.05$. Results below $p<0.001$ were designated as highly significant, whereas when p was between 0.05 and 0.10 we labeled this as a trend.

Episodic and executive performances

Episodic and executive scores are reported in Table 1. Several Student's *t*-tests showed significantly poorer performance of HD participants on all tasks. This poorer performance was evident in the Hopkins, $t(31)=5.66$, $p<0.001$, the Binding, $t(31)=5.65$, $p<0.01$, the Stroop, $t(31)=3.04$, $p<0.01$, the Plus-Minus, $t(31)=2.37$, $p<0.05$, the 2-back, $t(31)=2.57$, $p<0.05$, and the Verbal Fluency tasks, $t(31)=2.72$, $p<0.05$.

Correlations between episodic and executive performances

As illustrated in Table 2, the correlations between episodic and executive function in the control group were all non-significant. With regard to the HD participants, a significant correlation was found between episodic recall and binding.

For all participants, significant correlations were found between episodic memory and binding, $r=0.65$, $p<0.01$, inhibition, $r=-0.44$, $p<0.05$, and updat-

Table 2
Correlation matrix for episodic and executive performances in each population

		Episodic	Binding	Inhibition	Shifting	Updating	Spontaneity
Controls	Episodic	–					
	Binding	0.38	–				
	Inhibition	−0.12	−0.16	–			
	Shifting	−0.26	−0.24	0.08	–		
	Updating	−0.21	−0.22	0.30	0.12	–	
	Spontaneity	0.09	0.38	−0.10	−0.02	−0.28	–
Huntington	Episodic	–					
	Binding	0.59*	–				
	Inhibition	−0.47	−0.39	–			
	Shifting	−0.02	−0.10	0.29	–		
	Updating	−0.04	−0.14	0.22	0.05	–	
	Spontaneity	0.20	0.11	−0.11	−0.15	−0.16	–

Note. $^{*}p<0.05$.

AUTHOR COPY

ing, $r = -0.35$, $p < 0.05$. In order to investigate the contribution of each correlated executive factor on episodic performance, we carried out a forward stepwise regression analysis, after controlling for the potential confounding effects of age and educational level. In the regression analysis the dependent variable was the episodic performance of all participants, whereas the predictor variables were the scores of both populations, on binding, inhibition, and updating. This analysis showed that Binding was the only variable contributing to the episodic memory index, accounting for 40.9% ($p < 0.001$) of its variance.

As regards HD patients, another forward stepwise regression analysis was carried out. The dependent variable was the episodic performance and the predictor variables were binding and inhibition. The rationale behind this analysis was the strong, although not significant, correlations between episodic and inhibitory performances in HD patients. This analysis showed that Binding was the only variable contributing to the episodic memory index, accounting for 32.00% ($p < 0.05$) of its variance.

To summarize these data, a significant correlation was found between episodic memory performance and binding skills in HD participants. For all participants, episodic recall was reliably predicted by binding performance, and the same thing can be said for HD patients.

DISCUSSION

In the current study we investigate executive processes that might underlie episodic memory decline in HD patients. Two executive hypotheses are tested, the binding and inhibition hypotheses. Unlike the second hypothesis, our study shows that there is a reliable correlation between episodic memory performance and binding in HD participants. The implications of this finding are discussed in the following paragraphs.

Episodic memory deterioration is noticeable in HD patients and is known as an early marker of cognitive dysfunction in the disease [7]. This decline interferes with the daily life functioning of the patients, affecting their ability to work, manage a household or even to perform basic activities of daily living. In addition to clinical observations of the difficulties of HD patients to recall episodic information, empirical investigation show that recall, cued recall, and recognition in episodic tasks are all profoundly impaired in HD (for a review describing these impaired processes in HD, see [9]).

There is a considerable body of evidence attributing episodic memory decline to executive dysfunction in neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease [13, 18, 29] and Parkinson's disease [16]. Our paper investigates executive deterioration in HD patients by testing the binding and inhibition hypotheses. As mentioned earlier, both theories have been widely endorsed by research in normal aging and Alzheimer's disease.

Unlike our first hypothesis, a decline of inhibitory processes failed to account for the episodic deterioration found in patients with HD. This deterioration was more related to a binding deficit. This conclusion is supported by the finding that, in comparison with control subjects, HD participants showed greater difficulties in binding than in inhibition tasks. Statistical analyses showed higher p values when comparing binding to inhibition in the two samples, with a more consistent difference between the two groups on the first than on the second executive variable.

The relationship between episodic deterioration and binding decline in HD can be interpreted within the theory of Chalfonte and Johnson [18]. According to these authors, having an intact memory for individual memory features (e.g., what, where or when an event occurred) does not necessarily point to intact episodic recall. Additionally to the memory for these features, episodic recall requires cognitive processes binding the features together. In this sense, binding blends the individual features together to form a complex memory experience. Based on the theory of Chalfonte and Johnson [18], we suggest that, due to their binding deficits, HD patients lack the "glue" that integrates individual perceptual features into single memory units. In other words, it is likely that these patients suffer from of a breakdown of integrative mechanisms responsible for the combination of different features into coherent episodic representations. The neural basis underlying this deficit is discussed in the following paragraphs.

Lesions to the frontal cortex are related to a decline in the capacity to integrate or relate different memory features together, suggesting a perturbation of binding processes [30]. This idea is corroborated by imaging studies showing that right prefrontal activation (Brodmann areas, 9, 10, and 46) is associated with the integration of verbal and spatial information [31]. Left dorsolateral prefrontal activation has also been seen during tasks requiring face-house pairing association [32]. The prefrontal cortex is not the only brain region involved in binding. The hippocampus has also been suggested to play a major role in this process. Ryan and Cohen [33] report the case of a patient with damage

AUTHOR COPY

restricted to the hippocampus, who despite normal item memory, shows impaired memory for the association between items and encoding context. Imaging data also show hippocampal activation on trials requiring association between objects and their locations [19]. In the light of these findings, it has been suggested that the hippocampus might underlie encoding and remembering associations between item and context information [30].

In the light of all these studies, binding is likely to involve a frontal-hippocampal circuit. The prefrontal cortex involvement may reflect the maintenance of associations over a short interval, whereas the hippocampus may be responsible for the consolidation of these associations in long-term memory [34]. What is of interest here is that both the frontal lobes and the hippocampus are impaired in HD [35]. Because the first association has been more emphasized than the second in HD [35], it is legitimate to suggest that the binding deterioration in these patients might reflects frontal more than hippocampal deterioration.

While direct damage to the frontal lobes and the hippocampus should be mentioned as neuroanatomical substrates for binding problems in HD patients, neural pathways between these regions and the striatum should also be considered. The loss of striatal neurons might impair information processing along striato-hippocampal and fronto-striatal circuits in a way that may explain the binding deficits as observed in our HD subjects. Neurological [36] as well as computational [37] models support this idea. With regard to the striato-hippocampal circuit, lesion evidence suggest the existence of distinct limbic striatal loops involved in processing different types of associative information [36]. According to this view, the hippocampal-ventral striatum pathway is critical in associating contextual-positional information, whereas the basolateral amygdala-ventral striatum serves as a pathway for discrete cue-outcome associations [36]. As to the fronto-striatal circuit, a computational cognitive model suggests that this circuit acts as a key support of attentional selection during encoding of multi-dimensional stimuli. Both models [36, 37] (for a similar view, see [38]) emphasize the role of striato-hippocampal and fronto-striatal circuits in integrating and processing associations between stimulus. It is noteworthy that both circuits are impaired in HD patients [2], which may account for their binding deficits as described in our paper.

Regardless of neuroanatomical explanations, there is an important issue that should be investigated in future replication studies. That is, the relationship between binding and crucial episodic elements, such as context recall and phenomenological consciousness characterizing episodic reliving. As mentioned earlier, episodic memory does not refer only to strict list recall, but also to recollection of information about the context in which a unique episode took place [6]. Although list recall is considered to be a reliable assessment instrument for episodic memory in most laboratory evaluations, the recall of context is a sensible indicator of memory decline in neurologically impaired populations. For instance, there is a considerable amount of evidence suggesting that source memory, or memory for the episodic context in which an event took place, is affected in HD patients [39, 40]. Future replication studies should investigate whether this decline can also be related to binding deterioration.

Although our paper tends to emphasize the value of binding involvement in HD patients' episodic decline, the inhibitory explanation is worth to be further explored. Inhibitory processes are argued to play a major role in orchestrating cognitive performance in various domains of cognition [41]. With regard to memory impairments, the concept of inhibition has been extensively used in the past when explaining memory decline in neuropsychological populations [42]. Inefficient inhibitory mechanisms have been argued to hamper selective attention, allowing the ingression of irrelevant information into memory, a process that may account for memory dysfunction in HD patients. From a neuroanatomical point of view, inhibition has been classically associated with the prefrontal cortex. Patients with frontal lobe damage show significant inhibitory deterioration (e.g. [43]). The neurological substrate of inhibition, as evaluated with the Stroop task, not only involves frontal regions but also midbrain structures such as the basal ganglia [42]. As both the frontal lobes and the basal ganglia are impaired in HD patients [2], it is not surprising that these patients exhibit inhibition problems that may account for their episodic decline. This idea is supported by the strong, although not significant, correlation between episodic and inhibitory performance in HD patients. This lack of significance may be due to a power problem reflecting the small sample size used in our study. This can be considered as an evident limitation of our study.

To summarize, our study has shed some light on the processes underlying episodic decline in HD patients. This decline has been found to be related to a perturbation in binding mechanisms. In this sense, HD is likely to induce deterioration in processes blending individual memory features together to form a

AUTHOR COPY

complex episodic experience. This suggestion can be further tested by studies investigating the neural basis underlying the binding deterioration found in HD.

CONFLICT OF INTEREST

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

REFERENCES

[1] Vonsattel JP, DiFiglia M. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1998;57(5):369-84.

[2] Roos RA. Huntington's disease: A clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):40.

[3] Brandt J, Butters N. Neuropsychological characteristics of Huntington's disease. In: Grant I, Adams KM, editors, Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders (2nd ed.,). Oxford, NY: Oxford University Press, 1997, pp. 312-341.

[4] Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, Barker RA, Hodges JR, Ané MN, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. Neurology. 2003;61(12):1702-6.

[5] Allain P, Havet-Thomassin V, Verny C, Gohier B, Lancelot C, Besnard J, et al. Evidence for deficits on different components of theory of mind in Huntington's disease. Neuropsychology. 2011;25(6):741-51.

[6] Tulving E. Episodic memory: From mind to brain. Annu Rev Psychol. 2002;53:1-25.

[7] Pirogovsky E, Goldstein J, Peavy G, Jacobson MW, Corey-Bloom J, Gilbert PE. Temporal order memory deficits prior to clinical diagnosis in Huntington's disease. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15(5):662.

[8] Lang CJ, Majer M, Balan P, Reischies FM. Recall and recognition in Huntington's disease. Arch Clin Neuropsychol. 2000;15(4):361-71.

[9] Montoya A, Pelletier M, Menear M, Duplessis E, Richer F, Lepage M. Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. Neuropsychologia. 2006;44(10): 1984-94.

[10] Duff K, Paulsen J, Mills J, Beglinger LJ, Moser DJ, Smith MM, et al. PREDICT-HD investigators and coordinators of the Huntington study group. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. Neurology. 2010;75(6): 500-7.

[11] Stout JC, Paulsen JS, Queller S, Solomon AC, Whitlock KB, Campbell JC, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. Neuropsychology. 2011;25(1):1-14.

[12] Shimamura AP, Squire LR. A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 1987;13(3):464-73.

[13] El Haj M, Allain P. Relationship between source monitoring in episodic memory and executive function in normal aging. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2012;10(2):197-205. PubMed PMID: 22713849. Relations entre controle de la source en memoire episodique et fonctionnement executif dans le vieillissement normal.

[14] Glisky EL, Kong LL. Do young and older adults rely on different processes in source memory tasks? A neuropsychological study. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. 2008;34(4): 809-22.

[15] El Haj M, Fasotti L, Allain P. Source monitoring in Alzheimer's disease. Brain Cogn. 2012;80(2):185-91.

[16] Drag LL, Bieliauskas LA, Kaszniak AW, Bohnen NI, Glisky EL. Source memory and frontal functioning in Parkinson's disease. J Int Neuropsychol Soc. 2009;15(3):399-406.

[17] El Haj M, Allain P. What do we know about the relationship between source monitoring deficits and executive dysfunction? Neuropsychol Rehabil. 2012;22(3):449-72.

[18] Chalfonte BL, Johnson MK. Feature memory and binding in young and older adults. Mem Cognit. 1996;24(4):403-16.

[19] Johnson MK, Hayes SM, D'Esposito M, Raye CL. Confabulation. In: Boller F, Grafman J, editors. Handbook of neuropsychology. Memory and its disorders (2nd ed., Vol. 2). Amsterdam: Elsevier Science 2000:383-407.

[20] Lustig C, Hasher L, Zacks RT. Inhibitory deficit theory: Recent developments in a "new view." In: Gorfein DS, MacLeod CM, editors. Inhibition in cognition. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. pp. 145-62.

[21] Ryan JD, Leung G, Turk-Browne NB, Hasher L. Assessment of age-related changes in inhibition and binding using eye movement monitoring. Psychol Aging. 2007;22(2):239-50.

[22] Collette F, Schmidt C, Scherrer C, Adam S, Salmon E. Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2009;30(6):875-89.

[23] Haj ME, Postal V, Gall DL, Allain P. Directed forgetting of autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. Memory. 2011;19(8):993-1003.

[24] Parra MA, Abrahams S, Fabi K, Logie R, Luzzi S, Della Sala S. Short-term memory binding deficits in Alzheimer's disease. Brain. 2009;132(Pt 4):1057-66.

[25] Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and consistency. Huntington Study Group. Mov Disord. 1996;11(2):136-42.

[26] Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: A latent variable analysis. Cogn Psychol. 2000;41(1):49-100.

[27] El Haj M, Fasotti L, Allain P. The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. Conscious Cogn. 2012;21(1):238-46.

[28] El Haj M, Postal V, Allain P. Destination memory in Alzheimer's Disease: When I imagine telling Ronald Reagan about Paris. Cortex. 2013;49(1):82-9.

[29] Piolino P, Coste C, Martinelli P, Mace AL, Quinette P, Guillery-Girard B, et al. Reduced specificity of autobiographical memory and aging: Do the executive and feature binding functions of working memory have a role? Neuropsychologia. 2010;48(2):429-40.

[30] Mitchell KJ, Johnson MK. Source monitoring 15 years later: What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? Psychol Bull. 2009;135(4): 638-77.

[31] Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z, Gabrieli J. Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. Nat Neurosci. 2000;3(1):85-90.

[32] Summerfield C, Greene M, Wager T, Egner T, Hirsch J, Mangels J. Neocortical connectivity during episodic memory formation. PLoS Biol. 2006;4(5):e128.

[33] Ryan JD, Cohen NJ. Processing and short-term retention of relational information in amnesia. Neuropsychologia. 2004;42(4):497-511.

[34] Quinette P, Guillery-Girard B, Noël A, de la Sayette V, Viader F, Desgranges B, Eustache F. The relationship between working memory and episodic memory disorders in transient global amnesia. Neuropsychologia. 2006;44(12):2508-19.

AUTHOR COPY

[35] Braak H, Braak E. The human entorhinal cortex: Normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. Neurosci Res. 1992;15(1-2):6-31.
[36] Pennartz CM, Ito R, Verschure PF, Battaglia FP, Robbins TW. The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal-directed behavior. Trends Neurosci. 2011;34(10):548-59.
[37] Moustafa AA, Gluck MA. Computational cognitive models of prefrontal-striatal-hippocampal interactions in Parkinson's disease and schizophrenia. Neural networks : The official journal of the International Neural Network Society. 2011;24(6):575-91.
[38] Voorn P, Vanderschuren LJ, Groenewegen HJ, Robbins TW, Pennartz CM. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. Trends Neurosci. 2004;27(8):468-74.
[39] Brandt J, Bylsma FW, Aylward EH, Rothlind J, Gow CA. Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. J Clin Exp Neuropsychol. 1995;17(6):868-77.
[40] Fine EM, Delis DC, Wetter SR, Jacobson MW, Hamilton JM, Peavy G, et al. Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: Evidence from the CVLT-II. J Clin Exp Neuropsychol. 2008;30(4):463-70.
[41] Kok A. Varieties of inhibition: Manifestations in cognition, event-related potentials and aging. Acta Psychol (Amst). 1999;101(2-3):129-58.
[42] Amieva H, Phillips LH, Della Sala S, Henry JD. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. Brain. 2004;127(Pt 5):949-64.
[43] Fuster JM. Frontal lobes. Curr Opin Neurobiol. 1993;3(2):160-5.

AUTHOR COPY

3. 2. El Haj et al. Journal of Neuropsychology (2016)

Journal of Neuropsychology (2014)
© 2014 The British Psychological Society

The British Psychological Society

www.wileyonlinelibrary.com

Destination and source memory in Huntington's disease

Mohamad El Haj[1]*, Marie Caillaud[2], Christophe Verny[3,4], Luciano Fasotti[5] and Philippe Allain[2,4]

[1]Research Unit on Cognitive and Affective Sciences, Department of Psychology, University of North of France, Lille, France
[2]UNAM University, Psychology Laboratory (EA 4638), University of Nantes and Angers, France
[3]UMR CNRS 6214, Inserm U1083, University of Angers, France
[4]Neurology Department, CHU of Angers, France
[5]Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Nijmegen, the Netherlands

Destination memory refers to the recall of the destination of previously relayed information, and source memory refers to the recollection of the origin of received information. We compared both memory systems in Huntington's disease (HD) participants. For this, HD participants and healthy adults had to put 12 items in a black or a white box (destination task), and to extract another 12 items from a blue or a red box (source task). Afterwards, they had to decide in which box each item had previously been deposited (destination memory), and from which box each item had previously been extracted (source memory). HD participants showed poorer source as well as destination recall performance than healthy adults in the proposed tasks. Correlation analysis showed that destination recall was significantly correlated with episodic recall in HD participants. Destination memory impairment in HD participants seems to be considerably influenced by their episodic memory performance.

Until recently, little was known about destination memory or the ability to remember the receiver of transmitted information (Gopie & MacLeod, 2009). This memory can be compared by analogy for the ability to remember the source from which specific information was acquired, termed as source memory (Schacter, Kaszniak, Kihlstrom, & Valdiserri, 1991).

According to Gopie and MacLeod (2009), destination memory and source memory are both part of the episodic memory system initially described by Tulving (2002). Gopie and MacLeod (2009) state that destination memory and source memory are episodic in nature, as these memory components are important for the recollection of the context (e.g., the time and place) in which information has been presented, with reference to oneself as a participant in the zepisode. However, for these authors (Gopie & MacLeod, 2009), destination memory and source memory are fundamentally different in terms of the

*Correspondence should be addressed to Mohamad El Haj, Département de Psychologie, Université de Lille 3, Domaine du Pont de Bois, 59653 Villeneuve d'Ascq, France (email: mohamad.elhaj@univ-lille3.fr).

DOI:10.1111/jnp.12057

direction of information transfer; output in the case of destination memory and input in the case of source memory.

In comparison with source memory, destination memory has been found to be more prone to forgetting. This issue was investigated by Gopie and MacLeod (2009) who asked younger adults, in a destination memory task, to tell facts associated with pictures of famous peoples and to decide, in a later recognition test, whether they had previously told facts belong to the corresponding pictures or not. In another source memory task, the participants were given facts associated with pictures of famous peoples and, on a later recognition test, they had to decide whether they had previously received the facts from the corresponding pictures or not. These tasks resulted in greater difficulties in destination than in source memory. Gopie, Craik, and Hasher (2010) also found this pattern of performance in healthy older adults.

In patients with brain damage, the ability to recall the context of learnt information has been shown to be dissociable from the recollection of the learnt information itself. Schacter, Harbluk, and McLachlan (1984) were among the first to observe this phenomenon in individuals with frontal lobe lesions using a source memory paradigm. In their work, individuals with frontal lobe damage were asked to read statements that included fictional information about celebrities (e.g., 'Bob Hope's father was a fireman'). After a few minutes, the participants were able to correctly answer questions concerning the newly learnt facts, but they had great difficulties remembering where the information had been initially acquired. On the basis of further observations, Schacter *et al.* (1984) found a source memory deficit in his patients which was also associated with impairment in a test of mental flexibility. Following this suggestion and the historical association between the prefrontal cortex and executive processes (Fuster, 1997; Shallice & Burgess, 1991), source failures have been generally attributed to executive dysfunctions and/or to frontal lobe impairment (Craik, Morris, Morris, & Loewen, 1990; Duarte, Ranganath, & Knight, 2005; Schacter *et al.*, 1984; Simons *et al.*, 2002).

Compared to source memory, destination memory has received little attention in individuals suffering from brain damage. In fact, only three studies can be found in the literature (El Haj, Moroni, Luyat, Omigie, & Allain, 2014; El Haj, Postal, & Allain, 2013; El Haj, Postal, Le Gall, & Allain, 2013). In these studies, younger adults, older adults, and individuals with mild Alzheimer disease (AD) were asked either to tell facts or to imagine telling facts to pictures of famous people. Three major findings emerged from these studies. First, destination memory performance in AD participants was significantly lower than in older adults, which in turn was lower than in younger adults. Second, significant correlations were found between the performance on destination memory tasks and several executive measures of inhibition, flexibility, and binding. Third, among the executive measures, inhibition emerged as a main factor predicting variance in destination memory performance. Noteworthy was also that individuals with AD tend to show greater difficulties on source memory tasks than healthy elderly controls (Barba, Nedjam, & Dubois, 1999; El Haj, Fasotti, & Allain, 2012a; Goldman, Winograd, Goldstein, O'jile, & Green, 1994; Multhaup & Balota, 1997).

In the present study, we intend to further explore the consequences of neurodegenerative lesions on destination and source memory performance. Our aim was twofold: (1) to examine the possibility of an acquired destination memory impairment in individuals with Huntington's disease (HD) with presumed deficits in episodic memory and executive functioning, originating from cortical and sub-cortical atrophy mainly concerning the striatum and its prefrontal connections (Henley *et al.*, 2008; Kassubek, Gaus, & Landwehrmeyer, 2004; Rosas *et al.*, 2002), and (2) to look at the

possible relationship between destination/source memory, executive functioning and episodic performance and in these participants.

Clinically, HD is characterized by motor symptoms (chorea, rigidity, and abnormal posturing) occurring in mid-adulthood (Harper, 1996). Although these symptoms are the most obvious manifestation of HD, there is evidence for subtle cognitive and behavioural abnormalities preceding the motor symptoms (Snowden, Craufurd, Thompson, & Neary, 2002). Cognitive impairment in these individuals encompasses several domains, mainly including executive functions (Craufurd & Snowden, 2002), episodic memory (El Haj, Caillaud, Fasotti, Verny, & Allain, 2013; Solomon *et al.*, 2007), and other cognitive functions such as attention, language or recognition of facial emotions (see for example Stout *et al.*, 2011).

In the case of executive functions, many studies have shown that HD participants performed poorly on tasks such as the Wisconsin Card Sorting (Jason *et al.*, 1997), the Stroop task (Craufurd & Snowden, 2002), verbal fluency (Jason *et al.*, 1997), Tower of Hanoi-style problems (Lawrence *et al.*, 1996), and the Trail Making Task (Bachoud-Lévi *et al.*, 2001), all tasks which are sensitive to prefrontal cortical lesions. These impairments suggest an overall global impairment of cognitive executive functioning in HD.

As to memory, a large body of empirical studies has revealed that episodic memory failures in HD largely arise due to strategic or organizational failures at the time of information acquisition and retrieval, not because of a primary disorder of retention (Bachoud-Lévi *et al.*, 2001; Jason *et al.*, 1997; Lawrence *et al.*, 1996; Stout *et al.*, 2011; Verny *et al.*, 2007). However, a meta-analysis (Montoya *et al.*, 2006) of studies examining episodic memory performance in HD indicates that both recognition and recall abilities are impaired in HD. In a recent paper, El Haj, Caillaud *et al.* (2013) have suggested that HD participants tend to suffer from a perturbation in associative or integrative mechanisms responsible for the combination of different contextual features into complex episodic representations. To our knowledge, only two studies have examined contextual memory in HD participants using source memory tasks. Brandt and colleagues (Brand, Bylsma, Aylward, Rothlind, & Gow, 1995) presented HD participants and healthy adults with true and made-up facts about celebrities. In a later recognition phase, participants were again presented with the previous made-up facts, but mixed with distractors that were not proposed in the study phase. Participants had to answer questions related to each fact (i.e., item memory), and had to decide whether each fact had been previously encountered in the test phase or not (i.e., source memory). Although displaying normal item memory performance, HD participants showed significant deterioration in source performance. The latter outcome was confirmed by Fine *et al.* (2008) who presented HD and AD participants with two lists of 16 words, each taken from the California Verbal Learning Test–Second Edition. In a later recognition phase, participants had to remember in which list the words had been presented. Compared with AD participants, HD participants demonstrated poorer source memory.

A limitation of the studies assessing context memory in HD (Brand *et al.*, 1995; Fine *et al.*, 2008) is that they only assessed one contextual aspect, namely source memory. In addition, executive functions were poorly investigated in these studies. In the study of Brand *et al.* (1995), only a limited number of executive processes (i.e., inhibition and flexibility) were tested, and the study by Fine *et al.* (2008) did not include these processes. Finally, as recognized by Fine *et al.* (2008), the California Verbal Learning Test does not assess a specific component memory process, such as source memory, as precisely as experimental paradigms designed exclusively for that purpose do. Hence, the aforementioned studies present several limitations and it may be assumed

that they do not exhaustively assess context memory and its relations with episodic memory and executive functioning in HD. To address this shortcoming, the present paper assessed source and destination components of context memory as well as executive functioning and episodic functioning in HD participants early in the course of the disease with several specific experimental tasks. These performances were compared with those of healthy adults, matched for age, gender, and years of education. Our main research questions were: (1) Are there destination and source memory impairments in individuals with HD? (2) If destination and source deficits can be shown in individuals with HD, are they more severe in destination, in source or in both memory systems?; and (3) Are impairments in destination and source memory performance associated with executive and/or episodic memory disorders in HD participants?

Method

Participants

Fifteen participants with clinically diagnosed and genetically confirmed (mild to moderate) HD and 18 healthy adults took part in this study as volunteers. The HD participants (7 women and 8 men, mean age = 45.67, *SD* = 9.04; mean number of schooling years = 11.39, *SD* = 1.62) received annual medical and neuropsychological monitoring in the Department of Neurology of the University Hospital of Angers. They were screened for symptoms of HD using the sub-scales derived from the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS; Huntington Study Group, 1996). These sub-scales include a motor and a functional scale, assessing the symptomatology of the disease. The motor scale assesses motor symptoms like chorea, speech, oculomotor, and gait impairments, as rated on a 0–4 point scale (4 = *most impaired*). This (0–4) scale represents the diagnostic confidence rating, representing the evaluator's confidence that the presence of motor abnormalities is a manifestation of HD. The mean rating of HD participants was 23.62 (*SD* = 17.87). The total score on the motor scale ranges from 0 to 124 points and higher scores are suggestive of increased disability. The mean rating of HD participants on this sub-scale was 13.75 (*SD* = 3.76).

The mean illness duration of HD participants was 5.7 years (*SD* = 3.6) and their mean Cytosine–Adenine–Guanine repeats was 44.93 (*SD* = 2.82). Nine participants were under psychiatric medication (i.e., Venlafaxine) to address mood changes and/or anxiety, which are commonly observed in HD. Five of these participants were also under neuroleptic medication (e.g., Tiapride). Seven participants were treated with medication to reduce involuntary movements (e.g., Xenazine). Two participants were taking sleep medication (e.g., Temesta).

Most healthy adults (9 women and 9 men, mean age = 48.78, *SD* = 13.34; mean number of schooling years = 13.22, *SD* = 3.02) were spouses of the participants. They showed no evidence of neuropsychological impairment or neurological or psychiatric disease. Healthy adults and HD participants did not differ significantly in terms of age, $t(31) = 1.48$, $p > .05$, gender, $\chi^2(1, N = 33) = 0.04$, $p > .05$, or educational level, $t(31) = 0.77$, $p > .05$.

Background neuropsychological assessment

Background neuropsychological assessment included a measure of general cognitive functioning (Mattis Dementia Rating Scale, MDRS; Mattis, 1976), an episodic memory test (the Hopkins Verbal Learning Test-Revised, HVLT-R; Shapiro, Benedict, Schretlen, &

Brandt, 1999), and executive assessment of inhibition, shifting, updating, and spontaneous flexibility (for more details about this neuropsychological battery, see El Haj & Allain, 2012; El Haj, Fasotti, & Allain, 2012a,b; El Haj, Postal, & Allain, 2013; El Haj, Postal, & Le Gall *et al.*, 2013; El Haj, Caillaud *et al.*, 2013; El Haj, Allain, & Kessels, 2014; El Haj, Moroni *et al.*, 2014).

The neurological, psychiatric, and neuropsychological assessments were performed by experienced clinicians. Consistent with the Declaration of Helsinki, all participants gave written informed consent after receiving a detailed explanation of the study.

Destination memory and source memory assessment

Twenty-four everyday life items (e.g., comb, watch, brush, etc.) were selected according to their occurrence in French language (Content, Mousty, & Radeau, 1990). These items were normal-sized and without distinctive features. They were randomly assigned to each of two sets: destination memory set and source memory set. Four 20 × 20 cm boxes were also used: (1) a black and a white box for the destination task, and (2) a red and a blue box for the source task. Figure 1 summarizes the destination and source tasks.

The destination task included three phases: a study phase, an interpolate, and a recognition phase. In the study phase, participants were informed about the real goal of the study, that is, their memory for the items and their association with the boxes would be tested in a later phase of the experiment. They were subsequently presented with items of the destination memory set and were asked to deposit half of the items in the black box and the other half in the white box. In order to ensure encoding, they had to name each item before associating it to a correspondent destination. Note that the participants were

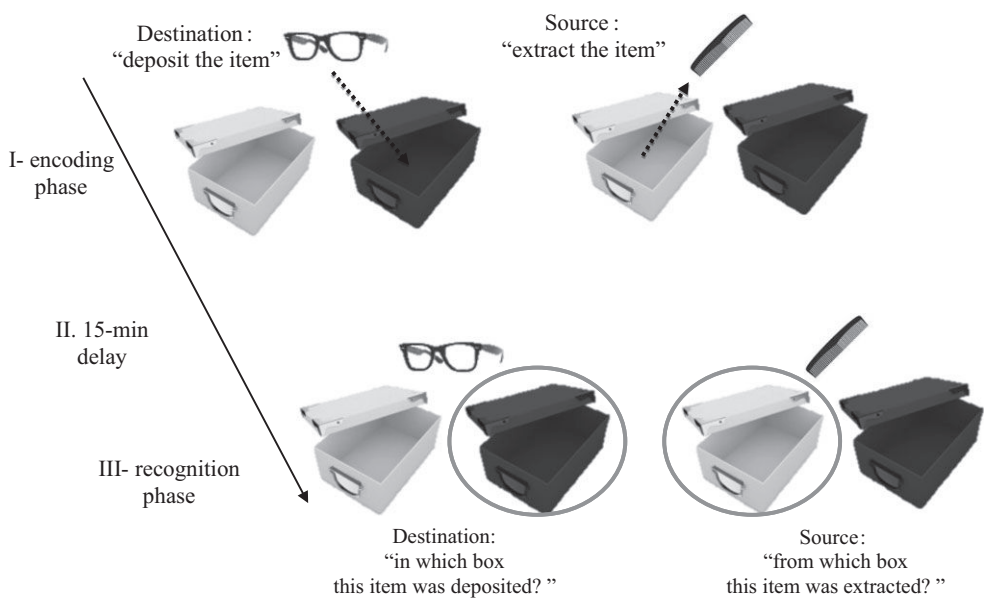

Figure 1. Illustration of the destination and source tasks. Participants had to deposit 12 items in a black or a white box (destination memory). They also had to extract another 12 items from another two boxes. After 15-min delay, they had to decide in/from which box each item had previously been deposited/extracted.

free to associate items to their destination; they only had to deposit six items in each box. Once all items were put away in the boxes, the participants were engaged in an interpolated activity lasting 15 min, and consisting of neuropsychological testing. This phase was immediately followed by the recognition phase. Herein, the experimenter presented items of the destination memory set, one item at a time, and asked the participants to decide whether the item had previously been deposited in the black or in the white box.

The source memory task was identical to the destination one. However, the participants were presented with a red and a blue box, each box containing half of the items from the source memory set. The participants had to extract, name, and put aside the 12 items, one item at a time. After the interpolated phase, they were presented with the items of source memory set and had to decide, for each one, whether it had previously been extracted from the blue or from the red box.

The source and destination tasks were counterbalanced across participants, destination memory set, and source memory set were counterbalanced across tasks, and the same can be said for the boxes. The number of correct responses was the dependent variable.

Results

Statistical analysis

Table 1 shows the performances of the HD patients and controls on the neuropsychological and experimental tests.

Prior to performing these analyses, all variables were plotted and checked for normal distribution with the Shapiro–Wilk test. For between-group comparisons, when statistical distribution was normal, Student's *t*-tests were performed, otherwise, non-parametric Wilcoxon signed rank-sum test were used due to the small sample sizes. As no significant differences were found between groups with respect to age and education level, these variables were not entered as covariates in correlational analyses. For subsidiary analyses, where indicated, raw scores were converted to *Z*-scores. Additionally correlative analyses

Table 1. Performances of HD participants and healthy adults

	HD (n = 15)	Controls (n = 18)	Cohen's d
General Cognitive functioning: MDRS	136.47 (5.23)***	143.89 (.32)	2.01
Episodic memory: HVLT-R immediate free recall	19.80 (4.36)***	27.33 (3.27)	1.95
Inhibition: Stroop	77.03 (26.14)**	50.21 (20.11)	1.17
Shifting: Plus-Minus	17.86 (14.05)*	9.54 (4.55)	.77
Updating: 2-back	8.33 (5.08)*	5.00 (1.94)	.78
Spontaneous flexibility: verbal fluency	17.47 (6.45)*	23.61 (6.56)	.94
Destination memory	8.93 (1.90)**	10.61 (1.35)	1.02
Source memory	9.27 (1.91)**	11.00 (1.08)	1.11

Note. Standard deviations are given in parenthesis. MDRS, Mattis Dementia Rating Scale; HVLT-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised; HD, Huntington disease. Scores on the Stroop and Plus-Minus tasks refers to reaction time; scores on the 2-back task refer to the number of erroneous responses; scores on the verbal fluency task refers to the number of correctly generated words; scores on the destination and source tasks refer to the number of correct responses.

were conducted using Spearman's rank correlation. For all tests, the level of significance was set at $p < .05$.

Neuropsychological assessment: poor episodic and executive performance in HD participants

Student's *t*-tests showed poorer performance in HD participants than healthy adults on the MDRS, $t(31) = 6.02$, $p < .001$. The same can be said about episodic performance, as represented by the total immediate free recall score on the HVLT-R task, $t(31) = 5.66$, $p < .001$. Student's *t*-tests also showed significantly poorer performance in HD participants than healthy adults on the inhibition, $t(31) = 3.12$, $p < .01$, the shifting, $t(31) = 2.42$, $p < .05$, the updating, $t(31) = 2.62$, $p < .05$, and the spontaneous flexibility tasks, $t(31) = 2.64$, $p < .05$.

Poor destination and source recognition in HD participants

The Shapiro–Wilk test, used due to the small sample sizes, showed a non-normal distribution for destination ($p < .05$) and source ($p < .001$) scores. Therefore, these data were analysed as non-parametric data.

Mann–Whitney *U*-tests showed group differences in destination, $U = 65.00$, $p < .01$, and source recognition, $U = 55.00$, $p < .01$. In other words, HD participants showed poorer destination and source recognition than healthy adults. However, the Wilcoxon signed rank-sum test did not reveal significant differences between destination and source recognition, neither for healthy adults, $z = -1.62$, $p > .05$, nor for HD participants, $z = -.44$, $p > .05$.

In order to threshold whether HD individual participants were impaired on destination and source tasks, performances were converted to *Z*-scores using the control data mean and standard deviations. Then performances were considered to be affected if *Z*-scores were below -1.96. Performances of 12 HD participants were compromised in the destination memory task, and performances of 10 participants were compromised in the source memory task. Significant differences were detected between the number of HD participants with compromised destination memory ($n = 12$ participants) and those with normal performances ($n = 3$ participants), $\chi^2(1, N = 15) = 5.40$, $p < .05$, but no significant differences were detected between participants with compromised source memory ($n = 13$ participants) and those with normal performances ($n = 5$ participants), $\chi^2(1, N = 15) = 1.67$, $p > .05$. No significant differences were detected between HD participants with compromised destination memory ($n = 3$ participants) and those with compromised source memory ($n = 5$ participants), $\chi^2(1, N = 30) = .68$, $p > .05$.

Significant correlations between destination and episodic memory in HD participants

The three episodic memory scores (total immediate free recall, delayed free recall, and delayed recognition) were transformed into *Z*-scores, and the three *Z*-scores were averaged into a total *Z*-score. The same procedure was performed for the executive scores (inhibition, shifting, updating, and spontaneous flexibility), the destination performance scores, and the source performance scores. Table 2 shows the correlations between episodic *Z*-score, executive *Z*-score, and destination and source performance scores in each sample. 'Destination memory and episodic performance were significantly correlated in HD participants, while all remaining correlations were found to be no significant.

Table 2. Correlation matrix for episodic memory, executive function, destination, and source memory performances in HD participants and healthy adults

	1. Episodic memory	2. Executive functions	3. Destination memory	4. Source memory
Controls				
1	–			
2	−.20	–		
3	.40	−.37	–	
4	.32	.16	.31	–
HD				
1	–			
2	−.11	–		
3	.64*	−.42	–	
4	.21	.19	.41	–

Note. Performances refer to *Z*-scores. HD, Huntington's disease. *The correlation coefficient is significant at $p < .05$.

Discussion

The main aim of the present paper was to investigate destination and source memory in HD participants. Another objective was assessing the relationship between destination memory in HD participants and their executive and/or episodic memory performances. The results reveal several findings. First, HD participants showed poorer destination and source recognition than healthy adults. However, no significant differences were found between destination and source memory in both groups. In other words, HD participants showed similar performances in the source and destination tasks, and the same thing can be said for healthy adults. Second, destination recognition in HD participants was significantly correlated with episodic performance.

In line with previous studies evaluating destination memory in AD participants (El Haj *et al.*, 2012a; El Haj, Postal, & Allain, 2013; El Haj, Postal, & Le Gall *et al.*, 2013; El Haj, Caillaud *et al.*, 2013; El Haj, Allain *et al.*, 2014; El Haj, Moroni *et al.*, 2014), our HD participants showed a significant deterioration of destination recall; a result that can be attributed to HD-related episodic memory impairment e. As shown by our analyses, destination recognition in HD participants was significantly correlated with their episodic memory performance. Noteworthy is that episodic impairment can be considered as an early marker of cognitive deterioration in the disease (Pirogovsky *et al.*, 2009). One consideration, based on previous research, is that there are robust impairments in free recall, cued recall, and recognition performances in symptomatic HD participants, suggesting deterioration in both encoding and retrieval processes (for a review, see, Montoya *et al.*, 2006). Episodic deterioration can also be observed in pre-symptomatic gene-carriers of HD. Duff *et al.* (2010), for instance, found mild episodic impairment in individuals who were estimated to be over 14 years from a motor diagnosis of HD. Taken together, these studies suggest significant deterioration of episodic memory in HD, a consideration that may account for the impairment of destination memory in our HD participants. The relationship between destination and episodic memory can be explained by looking at the contextual aspects of destination memory. Destination memory implies the recollection of the episodic context in which information was relayed. In other words, this memory subsystem implies the evaluation of the contextual

characteristics that give past experiences of their episodic features in our subjective experience. In this view, destination memory can be embedded into the episodic memory system (for the same view, see, Gopie & MacLeod, 2009), hence it is not surprising that destination memory deterioration may be related to episodic memory impairment e. Another common feature between destination memory and episodic memory is that both memories require association between information and its encoding context. This associative process has been widely considered as a crucial element of episodic recall, for instance, studies suggest that accurate episodic recall depends on an associative process during encoding (i.e., binding) connecting the context features to the central event (Mitchell & Johnson, 2009). By this view, destination memory impairment, as observed in our HD participants, can be attributed to difficulties in binding information to its destination (for a same view, see, El Haj, Allain *et al.*, 2014).

In a similar way, HD participants showed impairments in source memory; a result that confirms several studies showing source memory impairment in HD (Brand *et al.*, 1995; Fine *et al.*, 2008). According to Fine *et al.* (2008), problems with source memory in HD can be attributed to damage in the fronto-striatal circuitry connecting the striatum to the frontal lobes, as observed in the disease. More generally, the frontal lobes are known to play a key role in source memory. Individuals with frontal lesions show significant deterioration in source recall and recent fMRI work emphasizes the involvement of dorsolateral prefrontal cortex (dorsal BA 10, BA 46, and BA 9) in the control processes of source memory, such as the organization and the coupling of multiple features to their correspondent source (for a review, see, Mitchell & Johnson, 2009). Moreover, a recent fMRI study evidenced reduced blood-oxygen-level dependent activity in the dorsolateral prefrontal cortex in preclinical HD mutation carriers (Wolf *et al.*, 2011), providing a plausible neuroanatomical substrate for source memory deterioration in the disease.

Although showing deterioration in destination and source-recognition memory, our HD participants did not show significant differences between these recognition processes, a pattern also observed in the healthy adults. This result seems counterintuitive when considering the studies showing greater deterioration of destination than source recall in younger as well as in older adults (Gopie & MacLeod, 2009; Gopie *et al.*, 2010). These apparently contradictory findings can be reconciled by shedding light on a crucial difference between our destination and source tasks. In the destination task, the participants were free to associate the items and their destination, whereas such an association was predetermined in the source task. Being more involved in generating the destination than the source, our participants were likely to benefit more from cognitive and sensorimotor cues during source recollection than when remembering destination. This may explain their better performance in the destination memory task. The benefits of active engagement in destination memory, as we tend to suggest, fits with the well-known generation effect. This effect explains why better recall can be observed for self-generated information compared to passively received information (Mulligan, Lozito, & Rosner, 2006; Slamecka & Graf, 1978). The memory advantage produced by self-generation has been the extensively investigated, showing generation benefits on a wide variety of stimulus material (e.g., words, sentences, numbers, and pictures) in a wide variety of memory tasks (e.g., free recall, cued recall, and recognition; for review, see, Wolf *et al.*, 2011). This fits well with the attribution of our participants' better destination task performance to their active engagement. Self-generation is likely to alleviate the difference between destination and source memory, as reported by Gopie and MacLeod (2009) and Gopie *et al.* (2010). Active engagement, characterizing our destination memory task, can be considered as a limitation of our study as it points to a methodological difference

between our destination and source tasks. When considered from this viewpoint, our results can be attributed to the differences between active and passive engagement rather than to differences between destination and source performance *per se*. Noteworthy however is that associating information with a given destination (e.g., 'shall I tell John or Philippe about my promotion?') implies a more unconstrained choice than receiving information from a given source (e.g., 'my director told me about my promotion'). A difference neglected by most studies on destination memory, in which the correspondence between information and destination was predetermined and participants had no choice but to passively accept this attribution (El Haj, Postal, & Allain, 2013; El Haj, Postal, & Le Gall *et al.*, 2013; El Haj, Allain *et al.*, 2014; El Haj, Moroni *et al.*, 2014; Gopie & MacLeod, 2009; Gopie *et al.*, 2010). The core point here is that active engagement, as characterizing our destination memory task, may account for the absence of significant differences between the destination and source performances in our participants. As we suggest, the absence of a control active source memory task or a passive destination memory task, as is the case in most destination memory studies (El Haj, Postal, & Allain, 2013; El Haj, Postal, & Le Gall *et al.*, 2013; El Haj, Allain *et al.*, 2014; El Haj, Moroni *et al.*, 2014; Gopie & MacLeod, 2009; Gopie *et al.*, 2010), can be considered as a limitation of our paper. However, it is noticeable that source evaluations are typically passive (e.g., who told me about that information?).

Our results also showed a significant relationship between destination and episodic memory in HD participants. No such pattern was detected for executive functions. A substantial body of research has shown an important executive deterioration in HD participants (Bachoud-Lévi *et al.*, 2001; Lawrence *et al.*, 1996; Snowden *et al.*, 2002), and this executive deterioration has been found to be related to memory impairment in HD (El Haj, Caillaud *et al.*, 2013). In the light of the latter finding, and the small sample size of the present study, some caution is needed in ruling an association between destination memory and executive function in HD.

Analysis of individual profiles of HD participants showed average destination memory performance in three participants. Although significant differences were detected between the number of these participants and those with compromised destination memory (12/15), these outcomes suggest that not all HD participants present destination memory impairment. This outcome fits with heterogeneity of memory profiles in individuals with HD, a pattern that can be supported by some inconsistency in studies evaluating recognition memory in HD (for a critical review, see, Montoya *et al.*, 2006). From a clinical perspective, individuals with HD tend to show some heterogeneity of memory performances, a consideration that is supported by the fact that no significant differences were detected between participants with compromised source memory and those with normal performances. However, no firm conclusion can be drawn about individual differences between HD participants on source/destination memory because of our relative small sample size, which may be considered as an important limitation of the present study. Heterogeneity of memory profiles in individuals with HD needs to be examined more in depth in future studies with large samples.

To summarize, destination memory allows the successful association between the information and its receiver, avoiding the attribution of information to an inappropriate destination and consequently developing erroneous expectations. Another consequence of destination memory distortions is redundancy, or the tendency to repeat the same information to the same receiver, as observed in individuals with neurodegenerative lesions. These consequences illustrate the impairments that destination memory impairment in HD may bring forth, impairments that merit further exploration.

Acknowledgements

Dr. El Haj is supported by the LABEX (excellence laboratory, program investment for the future) DISTALZ (Development of Innovative Strategies for a Transdisciplinary approach to Alzheimer disease).

References

Bachoud-Lévi, A. C., Maison, P., Bartolomeo, P., Boissé, M. F., Dalla Barba, G., Ergis, A. M., . . . Peschanski, M. (2001). Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of participants with early HD. *Neurology*, *56*, 1052–1058. doi:10.1212/wnl.56.8.1052

Barba, G. D., Nedjam, Z., & Dubois, B. (1999). Confabulation, executive functions, and source memory in Alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychology*, *16*, 385–398.

Brand, J., Bylsma, F. W., Aylward, E. H., Rothlind, J., & Gow, C. A. (1995). Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 868–877. doi:10.1080/01688639508402436

Content, A., Mousty, P., & Radeau, M. (1990). BRULEX: Une base de données lexicales informatisée pour le français écrit et parlé [BRULEX: A computerized lexical database for the writing and speaking of French]. *L'Année Psychologique*, *90*, 551–566.

Craik, F. I., Morris, L. W., Morris, R. G., & Loewen, E. R. (1990). Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychology and Aging*, *5*, 148.

Craufurd, D., & Snowden, J. (2002). Neuropsychological and neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Oxford Monographs on Medical Genetics*, *45*, 62–94.

Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R. T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *The Journal of Neuroscience*, *25*, 8333–8337. doi:10.1523/JNEUROSCI.1392-05.2005

Duff, K., Paulsen, J., Mills, J., Beglinger, L. J., Moser, D. J., Smith, M. M., . . . Harrington, D. L. (2010). Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease. *Neurology*, *75*, 500–507. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eccfa2

El Haj, M., & Allain, P. (2012). What do we know about the relationship between source monitoring deficits and executive dysfunction? A literature review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *22*, 329–488. doi:10.1080/09602011.2012.658267

El Haj, M., Allain, P., & Kessels, R. P. (2014). The cognitive and neuroanatomical underpinnings of destination memory. *Translational Neuroscience*, *5*, 147–151. doi:10.2478/s13380-014-0219-5

El Haj, M., Caillaud, M., Fasotti, L., Verny, C., & Allain, P. (2013). Episodic memory decline in Huntington's disease, a binding deficit? *Journal of Huntington's Disease*, *2*, 305–313. doi:10.3233/JHD-130056

El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012a). Source monitoring in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, *80*, 185–191. doi:10.1016/j.bandc.2012.06.004

El Haj, M., Fasotti, L., & Allain, P. (2012b). The involuntary nature of music-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Consciousness and Cognition*, *21*, 238–246. doi:10.1016/j.concog.2011.12.005

El Haj, M., Moroni, C., Luyat, M., Omigie, D., & Allain, P. (2014). To what extent does destination recall induce episodic reliving? Evidence from Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *36*, 127–136. doi:10.1080/13803395.2013.869309

El Haj, M., Postal, V., & Allain, P. (2013). Destination memory in Alzheimer's disease: When I imagine telling Ronald Reagan about Paris. *Cortex*, *49*, 82–89. doi:10.1016/j.cortex.2011.11.014

El Haj, M., Postal, V., Le Gall, D., & Allain, P. (2013). Destination memory in mild Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, *26*, 215–216. doi:10.3233/BEN-2012-129014

Fine, E. M., Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Hamilton, J. M., Peavy, G., . . . Salmon, D. P. (2008). Identifying the "source" of recognition memory deficits in participants with

Huntington's disease or Alzheimer's disease: Evidence from the CVLT-II. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*, 463–470. doi:10.1080/13803390701531912

Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. New York: Lippincott-Raven.

Goldman, W. P., Winograd, E., Goldstein, F. C., O'jile, J., & Green, R. C. (1994). Source memory in mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 105–116. doi:10.1080/01688639408402621

Gopie, N., Craik, F. I., & Hasher, L. (2010). Destination memory impairment in older people. *Psychology and Aging*, *25*, 922–928. doi:10.1037/a0019703

Gopie, N., & MacLeod, C. M. (2009). Destination memory: Stop me if I've told you this before. *Psychological Science*, *20*, 1492–1499. doi:10.1111/j.1467-9280.2009.02472.x

Harper, P. (1996). *Huntington's disease*. London, UK: Saunders.

Henley, S., Wild, E. J., Hobbs, N. Z., Warren, J. D., Frost, C., Scahill, R. I., . . . Tabrizi, S. J. (2008). Defective emotion recognition in early HD is neuropsychologically and anatomically generic. *Neuropsychologia*, *46*, 2152–2160. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.025

Huntington Study Group (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and consistency. Huntington Study Group. *Movements Disorders*, *11*, 136–142. doi:10.1002/mds.870110204

Jason, G. W., Suchowersky, O., Pajurkova, E. M., Graham, L., Klimek, M. L., Garber, A. T., & Poirier-Heine, D. (1997). Cognitive manifestations of Huntington disease in relation to genetic structure and clinical onset. *Archives of Neurology*, *54*, 1081–1088. doi:10.1001/archneur.1997.00550210019008

Kassubek, J., Gaus, W., & Landwehrmeyer, G. B. (2004). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: An MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, *62*, 523–524. doi:10.1212/wnl.62.3.523-a

Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, *119*, 1633–1645.

Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. *Geriatric Psychiatry*, *11*, 77–121.

Mitchell, K. J., & Johnson, M. K. (2009). Source monitoring 15 years later: What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychological Bulletin*, *135*, 638–677. doi:10.1037/a0015849

Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*, 1984–1994. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015

Mulligan, N. W., Lozito, J. P., & Rosner, Z. A. (2006). Generation and context memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *32*, 836–846. doi:10.1037/0278-7393.32.4.836

Multhaup, K. S., & Balota, D. A. (1997). Generation effects and source memory in healthy older adults and in adults with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *11*, 382–391. doi:10.1037/0894-4105.11.3.382

Pirogovsky, E., Goldstein, J., Peavy, G., Jacobson, M. W., Corey-Bloom, J., & Gilbert, P. E. (2009). Temporal order memory deficits prior to clinical diagnosis in Huntington's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*, 662–670. doi:10.1017/S1355617709990427

Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., . . . Fischl, B. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*, 695–701.

Schacter, D. L., Harbluk, J. L., & McLachlan, D. R. (1984). Retrieval without recollection: An experimental analysis of source amnesia. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *23*, 593–611. doi:10.1016/s0022-5371(84)90373-6

Schacter, D. L., Kaszniak, A. W., Kihlstrom, J. F., & Valdiserri, M. (1991). The relation between source memory and aging. *Psychology and Aging*, *6*, 559–568. doi:10.1037/0882-7974.6.4.559

Shallice, T. I. M., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, *114*, 727–741. doi:10.1093/brain/114.2.727

Shapiro, A. M., Benedict, R. H., Schretlen, D., & Brandt, J. (1999). Construct and concurrent validity of the Hopkins Verbal Learning Test–revised. *The Clinical Neuropsychologist*, *13*, 348–358. doi:10.1076/clin.13.3.348.1749

Simons, J. S., Verfaellie, M., Galton, C. J., Miller, B. L., Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2002). Recollection-based memory in frontotemporal dementia: Implications for theories of long-term memory. *Brain*, *125*, 2523–2536. doi:10.1093/brain/awf247

Slamecka, N. J., & Graf, P. (1978). The generation effect: Delineation of a phenomenon. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, *4*, 592–604. doi:10.1037/0278-7393.4.6.592

Snowden, J. S., Craufurd, D., Thompson, J., & Neary, D. (2002). Psychomotor, executive, and memory function in preclinical Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 133–145. doi:10.1076/jcen.24.2.133.998

Solomon, A. C., Stout, J. C., Johnson, S. A., Langbehn, D. R., Aylward, E. H., Brandt, J., . . . Paulsen, J. S. (2007). Verbal episodic memory declines prior to diagnosis in Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *45*, 1767–1776. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.015

Stout, J. C., Paulsen, J. S., Queller, S., Solomon, A. C., Whitlock, K. B., Campbell, J. C., . . . Aylward, E. H. (2011). Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, *25*, 1–14.

Tulving, E. (2002). Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, *53*, 1–25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114

Verny, C., Allain, P., Prudean, A., Malinge, M. C., Gohier, B., Scherer, C., . . . Le Gall, D. (2007). Cognitive changes in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation gene. *European Journal of Neurology*, *14*, 1344–1350. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01975.x

Wolf, R. C., Sambataro, F., Vasic, N., Wolf, N. D., Thomann, P. A., Landwehrmeyer, G. B., & Orth, M. (2011). Longitudinal functional magnetic resonance imaging of cognition in preclinical Huntington's disease. *Experimental neurology*, *231*, 214–222.

Received 31 March 2014; revised version received 8 September 2014

UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

université angers

Thèse de Doctorat

Marie CAILLAUD

Cognition sociale dans la maladie de Huntington

Etude cognitive et par imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle

Résumé

La maladie de Huntington s'accompagne de troubles des conduites sociales perturbant les relations interindividuelles. L'objectif de ce travail de thèse était de mieux comprendre ces troubles sociaux en examinant les habiletés en cognition sociale de personnes porteuses de la mutation ou atteintes de cette maladie neurogénétique. La cognition sociale comprend notamment la reconnaissance des émotions d'autrui, les connaissances sociales et la théorie de l'esprit, soit la capacité à attribuer aux autres des états mentaux affectifs (sentiments) ou cognitifs (intentions, croyances). Nous avons étudié la cognition sociale à la phase présymptomatique et symptomatique de la maladie de Huntington à l'aide de tests neuropsychologiques et de la neuroimagerie morphologique et fonctionnelle. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration entre le centre national de référence pour les maladies neurogénétiques de l'adulte du CHU d'Angers et la plate-forme d'imagerie médicale Cyceron de Caen. Ce travail visait à mieux comprendre les perturbations en cognition sociale accompagnant la maladie de Huntington, leur évolution et leurs bases neurobiologiques afin d'améliorer notre compréhension des troubles du comportement accompagnant cette maladie. Nous espérons ainsi pouvoir mieux contribuer au diagnostic, au pronostic et à la prise en charge des personnes concernées par cette maladie.

Mots clés

Maladie de Huntington ; Cognition sociale ; Théorie de l'esprit ; Troubles comportementaux ; IRM anatomique ; IRM fonctionnelle

---

Abstract

Huntington's disease is accompanied by disturbances in social behavior that disrupt inter-individual relationships. The aim of this thesis was to better understand these social disorders by examining the social cognition skills of people with the mutation or the neurogenic disease. Social cognition includes the recognition of the emotions of others, social knowledge and the theory of the mind, namely the ability to attribute to others emotional (feelings) or cognitive (intentions, beliefs) mental states. We studied social cognition in the presymptomatic and symptomatic phase of Huntington's disease using neuropsychological tests and morphological and functional neuroimaging. This work was carried out within the framework of a collaboration between the national center of reference for the neurogenic diseases of adults of the CHU of Angers and the platform of medical imaging Cyceron of Caen. This work aimed to better understand the social cognition disruptions accompanying Huntington's disease, their evolution and their neurobiological basis in order to improve our understanding of behavioral disorders accompanying this disease. We hope to be able to better contribute to the diagnosis, prognosis and care of those affected by this disease.

Key Words

Huntington disease; Social cognition; Theory of mind; Behavioral symptoms; Anatomic MRI; Functional MRI

L'Université Bretagne Loire